





## Articolo

# Analisi critica dei decessi per tutte le cause durante la vaccinazione contro il COVID-19 in una provincia italiana

Marco Alessandria<sup>1,†</sup>, Giovanni M. Malatesta<sup>2,†</sup>, Franco Berrino<sup>3</sup>  e Alberto Donzelli<sup>4,\*</sup> 

- <sup>1</sup> Dipartimento di Scienze della Vita e Biologia dei Sistemi, Università di Torino, 10123 Torino, Italia; marco.alessandria@unito.it
  - <sup>2</sup> Comitato Scientifico della Fondazione "Allineare SanitUNE Salute", 51100 Pistoia, Italia; info@villapacinotti.it
  - <sup>3</sup> Dipartimento di Medicina Predittiva e Preventiva, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, 20133 Milano, Italia; francoberrino@gmail.com
  - <sup>4</sup> Commissione Medico-Scientifica Indipendente, Fondazione "Allineare SanitUNE Salute", 20131 Milano, Italia
- \* Corrispondenza: info@fondazioneallinearesanitaesalute.org Gli autori hanno  
 † contribuito in egual misura alla realizzazione del presente lavoro.

**Astratto:** Il bias temporale immortale (ITB) è comune negli studi di coorte e distorce le stime di associazione tra trattati e non trattati. Abbiamo utilizzato i dati di uno studio italiano sull'efficacia del vaccino COVID-19, con un'ampia coorte, un lungo follow-up e aggiustamento per fattori confondenti, influenzati dall'ITB, con l'obiettivo di verificare il reale impatto della campagna vaccinale confrontando il rischio di morte per tutte le cause tra la popolazione vaccinata e la popolazione non vaccinata. Abbiamo allineato tutti i soggetti a una singola data indice e considerato l'esito "decessi per tutte le cause" per confrontare le distribuzioni di sopravvivenza del gruppo non vaccinato rispetto a vari stati vaccinali. Gli hazard ratio di morte per tutte le cause nell'analisi univariata per le persone vaccinate con 1, 2 e 3/4 dosi rispetto alle persone non vaccinate erano rispettivamente 0,88, 1,23 e 1,21. I valori multivariati erano 2,40, 1,98 e 0,99. Possibili spiegazioni di questa tendenza degli hazard ratio all'aumentare delle vaccinazioni potrebbero essere un effetto di raccolta; un bias temporale legato al calendario, che tiene conto della stagionalità e delle ondate pandemiche; un bias della finestra di conteggio dei casi; un bias legato ai vaccinati sani; o una combinazione di questi fattori. Con 2 e persino con 3/4 dosi, il Tempo di Sopravvivenza Media Limitata (RTM) calcolato e il Tempo di Perdita Media Limitata (RTM) calcolato hanno mostrato un piccolo ma significativo calo per le popolazioni vaccinate.

**Parole chiave:** efficacia del vaccino pandemico; bias del tempo immortale; bias del vaccinato sano; mortalità totale



**Citazione:** Alessandria, M.; Malatesta, GM; Berrino, F.; Donzelli, A. Un'analisi critica delle morti per tutte le cause durante la vaccinazione contro il COVID-19 in una provincia italiana. *Microorganism* **2024**, *12*, 1343. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12071343>

Redattore accademico: Hirokazu Kimura

Ricevuto: 30 maggio 2024

Revisionato: 25 giugno 2024

Accettato: 27 giugno 2024

Pubblicato: 30 giugno 2024



**Copyright:** © 2024 degli autori. Licenziatario MDPI, Basilea, Svizzera. Questo articolo è un articolo open access distribuito secondo i termini e le condizioni della licenza Creative Commons Attribuzione (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduzione

La pandemia di SARS-CoV-2 ha portato a uno sforzo senza precedenti per generare prove concrete sulla sicurezza e l'efficacia di vari trattamenti, inclusi i vaccini a mRNA. Le informazioni provenienti da studi simili sono cruciali per i leader governativi e i responsabili politici al fine di valutare le loro politiche di gestione della crisi sanitaria. Pertanto, è essenziale che tali studi siano realmente affidabili e il più possibile privi di bias. Purtroppo, come già osservato in articoli pubblicati durante la pandemia [1,2], negli studi di coorte osservazionali, una gestione non corretta dei tempi di follow-up può introdurre il cosiddetto bias temporale immortale (ITB) a favore del gruppo esposto (negli studi sui vaccini a mRNA, gli esposti sono le persone vaccinate). Questo errore sistematico può alterare le stime delle misure di associazione e generare risultati fuorvianti.

Tuttavia, la ITB rimane ancora presente in diversi studi di coorte. Come evidenziato in un articolo pubblicato di recente [3], uno studio sulla sicurezza dei vaccini COVID-19 nella popolazione di una provincia italiana non fa eccezione [4]. Una possibile spiegazione del perché l'ITB sia ancora largamente prevalente in tali studi di coorte potrebbe essere che la struttura dell'ITB è ancora poco compresa [2].

Inoltre, articoli recenti [5–7] hanno evidenziato che gli studi osservazionali sull'efficacia dei vaccini COVID-19 sono soggetti a distorsioni intrinseche, tra cui differenze nella

Strategie di test e disparità nei ricoveri ospedalieri tra persone vaccinate e non vaccinate, o la dubbia attribuzione delle cause di morte tra persone vaccinate e non vaccinate. In particolare, l'errata classificazione dei decessi è un fattore critico per la valutazione dell'efficacia del vaccino (VE) in relazione agli esiti fatali. Pertanto, i "decessi per tutte le cause" sembrano essere l'esito meno influenzato da un'errata classificazione.

Un articolo recente [8] ha evidenziato la persistenza di eccessi significativi di decessi per tutte le cause negli anni 2021 e 2022, a seguito dell'inizio della pandemia, nonostante le misure di contenimento e i programmi di vaccinazione. Tuttavia, senza distinguere i decessi in base allo stato vaccinale, è impossibile stabilire se esista un legame tra questi eccessi di decessi e le vaccinazioni di massa contro il COVID-19.

Pertanto, vi è un bisogno cruciale di studi che mettano in relazione i decessi per tutte le cause con lo stato vaccinale di ampie popolazioni con un lungo follow-up, aggiustato per età, sesso e fattori confondenti come pregresse morbidità. Abbiamo accolto con grande interesse il lavoro di Rosso et al. [9] sull'efficacia dei vaccini contro il COVID-19 nella popolazione generale della provincia italiana di Pescara, suddivisa per stato vaccinale, con un follow-up di due anni. Tale interesse risiede nella dimensione della popolazione analizzata, nel lungo follow-up e nel considerare anche gli esiti di mortalità per tutte le cause e pregresse comorbidità come fattori confondenti. Inoltre, questo nuovo studio ha dimostrato che le persone che hanno ricevuto solo una o due dosi di vaccino presentavano un rischio significativamente più elevato di mortalità per tutte le cause (HR 1,40 e 1,36, rispettivamente; entrambi  $P < 0,001$ ), mentre i soggetti che hanno ricevuto tre o più dosi di vaccino hanno mostrato un rischio di morte sostanzialmente inferiore (HR 0,22; IC al 95%: 0,20-0,23). Sfortunatamente, anche questo studio è influenzato dalla presenza di ITB, così come il precedente studio degli stessi autori citato sopra [4]. Considerato l'interesse per i dati su cui si basa questo studio, abbiamo chiesto agli autori il set di dati originale su cui si basa lo studio, che gentilmente ce lo hanno fornito.

Considerato che i decessi complessivi correlati al COVID-19 rappresentano una quota minoritaria dei decessi totali, pari al 9,0% in Italia secondo gli ultimi dati disponibili dell'ISTAT nell'anno 2021 [10], anche supponendo che la vaccinazione possa portare a riduzioni molto elevate del rischio di decessi correlati al COVID-19 [11], ciò influirà solo marginalmente sul rischio di decessi per tutte le cause. Pertanto, ipotizziamo che la correzione dell'ITB possa spingere le stime dell'hazard ratio per l'esito "decessi per tutte le cause" verso l'unità, o almeno con un effetto limitato, diversamente dal risultato ottenuto da Rosso et al. [9].

Questo studio di coorte retrospettivo mirava a correggere l'ITB al fine di verificare il reale impatto della campagna vaccinale confrontando il rischio di morte per tutte le cause tra la popolazione vaccinata e la popolazione non vaccinata della provincia di Pescara (Italia).

## 2. Materiali e metodi

Questo studio di coorte retrospettivo ha utilizzato le informazioni raccolte dal set di dati gentilmente fornito da Rosso et al. [9]. Il set di dati è stato ristrutturato per correggere l'ITB riconosciuto da Berrino et al. [3] in un precedente articolo degli stessi autori utilizzando quasi lo stesso set di dati [4]. La presente ricerca è stata condotta nel rispetto delle norme della Dichiarazione di Helsinki per l'uso dei dati.

### 2.1. Fonti dei dati

Tutte le informazioni contenute nel dataset fornito da Rosso et al. e utilizzate per questa analisi sono state estratte dal Sistema Sanitario Nazionale italiano. La popolazione considerata è quella dei residenti o domiciliati nella provincia di Pescara al 1° gennaio 2021, di età pari o superiore a 10 anni, senza tampone SARS-CoV-2 positivo alla data di inizio del follow-up.

I dati sulla vaccinazione sono stati acquisiti dal set di dati ufficiali sulla vaccinazione regionale contro SARS-CoV-2, fino al 31 dicembre 2022.

Il follow-up considerato va dal 1° gennaio 2021 al 15 febbraio 2023. I principali fattori confondenti utilizzati per verificare l'associazione tra esposizione (stati di vaccinazione) ed esito (decessi per tutte le cause) sono stati identificati utilizzando il database di esenzione dal co-pagamento e gli estratti delle dimissioni amministrative degli ultimi dieci anni per estrarre i

le seguenti condizioni per ogni individuo, e tutte le informazioni sono state unite tramite codice fiscale criptato [9]. Ulteriori informazioni raccolte per adattare le HR stimate includevano nove covariate: sesso, età, ipertensione, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), malattie cardiovascolari (CVD), malattie renali, cancro e infezioni (individui infetti da SARS-CoV-2).

## 2.2. Correzione del bias temporale immortale

Per correggere l'ITB abbiamo allineato l'intera popolazione a una singola data indice (1° gennaio 2021), calcolando il tempo trascorso non vaccinato per la popolazione a 1 dose, il tempo trascorso non vaccinato e con 1 dose per la popolazione a 2 dosi e, infine, il tempo trascorso non vaccinato e con 1 dose e 2 dosi per la popolazione a 3/4 dosi.

Il tempo trascorso da ciascun individuo nelle rispettive coorti è stato calcolato in giorni-persona secondo la seguente formula:

$$\text{giorni-persona} = \sum \text{per tua informazione}$$

Dove  $f$  wè il seguito del  $i$ -esimo soggetto della coorte.

In questo modo la coorte è stata suddivisa come segue:

- (a) "Non vaccinati": in questo gruppo abbiamo incluso gli individui mai vaccinati e gli individui vaccinati prima di ricevere 1 o più dosi;
- (b) "1-dose": in questo gruppo abbiamo incluso tutti gli individui vaccinati con 1 dose e tutti gli individui vaccinati prima di ricevere 2 o più dosi;
- (c) "2 dosi": in questo gruppo abbiamo incluso tutti gli individui vaccinati con 2 dosi e tutti gli individui vaccinati prima di ricevere 3 o più dosi;
- (d) "3/4 dosi": in questo gruppo abbiamo incluso tutti gli individui vaccinati con 3 o più dosi.

Di conseguenza, i periodi di follow-up sono stati i seguenti:

- (a) "Non vaccinato": il follow-up è iniziato il 1° gennaio 2021 e si è concluso il giorno del decesso, o della 1a dose, o il 15 febbraio 2023;
- (b) "1-dose": il follow-up è iniziato il 15° giorno dopo la 1a dose ed è terminato il giorno del decesso, o della 2a dose, o il 15 febbraio 2023;
- (c) "2 dosi": il follow-up è iniziato il 15° giorno dopo la 2a dose ed è terminato il giorno del decesso, o della 3a dose, o il 15 febbraio 2023;
- (d) "3/4 dosi": il follow-up è iniziato il 15° giorno dopo la 3a dose e si è concluso il giorno del decesso o il 15 febbraio 2023.

## 2.3. Seguito

L'intero periodo di osservazione è durato 775 giorni, considerando le date di inizio e fine sopra indicate (1° gennaio 2021 e 15 febbraio 2023). Il follow-up medio di ciascuna coorte, ottenuto dalla ristrutturazione del dataset, è il seguente:

- (a) "Non vaccinato": 258 giorni;
- (b) "1 dose": 61 giorni;
- (c) "2 dosi": 247 giorni;
- (d) "3/4 dosi": 400 giorni.

## 2.4. Risultato

In questo studio sono stati considerati due risultati:

- (a) "Decessi per tutte le cause";
- (b) "Decessi correlati al COVID-19".

## 2.5. Analisi statistica

L'analisi dei rischi proporzionali di Cox è stata utilizzata per calcolare l'hazard ratio (HR) aggiustato di tutte le covariate utilizzate nel modello. Per confrontare le distribuzioni di sopravvivenza tra il gruppo non vaccinato e i diversi stati vaccinali considerati, è stato utilizzato il test dei ranghi logaritmici.

e il livello  $\alpha$  è stato fissato a 0,05. Il tempo di esposizione è stato definito in giorni. Media e deviazione standard sono state utilizzate per descrivere le misure di tendenza centrale e variabilità delle variabili continue.

Abbiamo considerato i “Decessi per tutte le cause” come variabile dipendente nel modello e i “Gruppi” come variabile indipendente che confronta la popolazione non vaccinata e la popolazione “a 1 dose” o “a 2 dosi” o “a 3/4 dosi”.

Al fine di verificare la validità delle ipotesi del modello, è stato utilizzato il test di Schoenfeld considerando sia il valore del test globale che di ciascuna covariata, in modo da poter utilizzare la stratificazione appropriata qualora le ipotesi del modello non fossero soddisfatte. In particolare, nell'analisi multivariata, gli HR sono stati ottenuti stratificando le covariate significative per il test di Schoenfeld globale. Inoltre, abbiamo tracciato il log del rischio cumulativo per garantire graficamente la validità delle ipotesi del modello.

Per le covariate, gli HR devono essere interpretati confrontando la popolazione affetta dalla malattia con la popolazione senza la malattia alla stessa dose di vaccino.

Infine, abbiamo utilizzato il Restricted Mean Survival Time (RMST) e il Restricted Mean Time Lost (RMTL) per stimare la differenza e il rapporto tra i gruppi, per quanto possibile poiché la costruzione di una variabile dipendente dal tempo non ci ha permesso di correggere le ipotesi del modello per lo stato vaccinale a 2 e 3 dosi. RMST è il miglior indice di “aspettativa di vita” in quei confronti in cui le ipotesi del modello non sono state rispettate [12], mentre RMTL può approssimare l'HR in assenza di ipotesi di rischio proporzionale [13]. Il tempo di troncamento, tau ( $\tau$ ), è stato fissato in modo che fosse uguale al minimo dei tempi più grandi osservati di ciascuno dei due gruppi.

I dati sono stati elaborati utilizzando R studio (versione 2023.09.0).

3. Risultati

3.1. Distribuzione della popolazione dopo la correzione ITB

Al momento della data indice considerata per l'allineamento dei follow-up, i soggetti non vaccinati erano l'intera popolazione (290.727 soggetti) con un'età media di 48,9 anni.  $\pm 20,8$  anni e il 48,8% era di sesso maschile. Con l'inizio della somministrazione delle prime dosi, la popolazione complessiva era rappresentata da 245.741 soggetti con un'età media di 49,7 anni.  $\pm 20,7$  anni e il 48,3% erano maschi. La popolazione che ha completato il ciclo vaccinale con la seconda dose era rappresentata da 234.287 soggetti con un'età media di 50,1 anni.  $\pm 20,7$  anni e il 48,1% erano di sesso maschile. Infine, le dosi di richiamo (3/4 dosi) sono state somministrate a una popolazione complessiva di 186.684 soggetti con un'età media di 52,5 anni.  $\pm 20,2$  anni e il 47,8% erano maschi.

La distribuzione dei fattori di rischio e delle comorbidità rimane pressoché costante tra le popolazioni considerate a causa delle loro caratteristiche dinamiche intrinseche.

Tutte queste caratteristiche demografiche e la comorbidità sono riassunte nella Tabella1.

Tabella 1.Caratteristiche del campione.

	Non vaccinatoun	1 doseb	2 Dosic	3/4 Dosed
	(n = 290.727)	(n = 245.741)	(n = 234.287)	(n = 186.684)
Età in anni (media, DS)	48,9 (20,8)	49,7 (20,7)	50,1 (20,7)	52,5 (20,2)
Genere (n,%)				
femmine	148.770 (51,2)	127.121 (51,7)	121.516 (51,9)	97.440 (52,2)
Maschi	141.957 (48,8)	118.620 (48,3)	112.771 (48,1)	89.244 (47,8)
Fattori di rischio e comorbidità (n,%)				
Ipertensione	40.255 (13,8)	37.003 (15,1)	36.159 (15,4)	32.264 (17,3)
Diabete	15.599 (5,4)	14.224 (5,8)	13.837 (5,9)	12.282 (6,6)
malattie cardiovascolari	23.252 (8)	20.940 (8,5)	19.991 (8,5)	17.321 (9,3)

Tabella 1. *Continua*

	Non vaccinato <sup>un</sup>	1 dose <sup>b</sup>	2 Dosi <sup>c</sup>	3/4 Dosi <sup>d</sup>
Nefropatia	5431 (1,9)	4718 (1,9)	4568 (1,9)	3793 (2)
Cancro	16.580 (5,7)	15.065 (6,1)	14.676 (6,3)	12.810 (6,9)
Infezione	117.559 (40,4)	104.397 (42,5)	97.102 (41,4)	69.637 (37,3)
BPCO	11.035 (3,8)	9802 (4)	9391 (4)	7683 (4,1)

DS = Deviazione standard. <sup>un</sup>In questo gruppo sono stati inseriti individui mai vaccinati e vaccinati in precedenza ricevere una o più dosi; <sup>bin</sup> questo gruppo sono stati inseriti tutti gli individui vaccinati con 1 dose e tutti gli individui vaccinati prima di ricevere 2 o più dosi; <sup>cin</sup> questo gruppo sono stati inseriti tutti gli individui vaccinati con 2 dosi e tutti gli individui vaccinati prima di ricevere 2 o più dosi; <sup>din</sup> questo gruppo sono stati inseriti tutti gli individui vaccinati con 3 o più dosi.

### 3.2. Classificazioni dei decessi correlati al COVID-19

L'analisi della classificazione dei "decessi correlati al COVID-19" ha mostrato percentuali non trascurabili di decessi senza malattia grave da COVID-19 e decessi dovuti a COVID-19 nell'arco di 90 giorni dall'ultimo tampone, nonché una piccola percentuale di decessi correlati al COVID-19 nello stesso giorno dell'ultimo tampone. Tutte le percentuali sono riassunte nella Tabella 2.

Tabella 2. Classificazioni dei decessi correlati al COVID-19.

	Non vaccinato	1 dose	2 dosi	3/4 dosi	Campione totale
Totale decessi correlati al COVID-19, n (%) <sup>1</sup>	573 (28,9)	66 (20,1)	225 (11,5)	658 (25,8)	1522 (22,3)
Decessi senza COVID-19 grave, n (%) <sup>2</sup>	78 (13,6)	34 (51,5)	68 (30,2)	267 (40,6)	447 (29,4)
Stesso giorno per tampone e decesso, n (%) <sup>2</sup>	18 (3,1)	0 (0)	8 (3,6)	22(3,3)	48 (3,2)
Decessi > 90 giorni dal tampone, n (%) <sup>2</sup>	107 (18,7)	43 (65,2)	83 (36,9)	244 (37,1)	477 (31,3)
Classificazioni cumulative discutibili, n (%) <sup>2</sup>	142 (24,8)	47 (71,2)	100 (44,4)	330 (50,2)	619 (40,7)

<sup>1</sup>Percentuale rispetto alla mortalità per tutte le cause; <sup>2</sup>percentuale rispetto al totale dei decessi correlati al COVID-19.

### 3.3. Una dose contro non vaccinato

Nel test Log-rank dell'analisi univariata, la popolazione a dose singola mostra un HR di 0,88 (CI<sub>95</sub>= 0,78–1,00) rispetto ai non vaccinati; la popolazione ipertesa mostra un HR di 12,59 (CI<sub>95</sub>= 11,58–13,69) rispetto alla popolazione non ipertesa; la popolazione diabetica mostra un HR di 8,07 (CI<sub>95</sub>= 7,31–8,90) rispetto alla popolazione non diabetica; la popolazione CVD mostra un HR di 11,56 (CI<sub>95</sub>= 10,63–12,57) rispetto alla popolazione non-CVD; la popolazione con malattia renale mostra un HR di 17,89 (CI<sub>95</sub>= 16,08–19,90;) rispetto alla popolazione senza malattia renale; la popolazione con cancro mostra un HR di 9,34 (CI<sub>95</sub>= 8,51–10,25); la popolazione infetta da SARS-CoV-2 mostra un HR di 0,58 (CI<sub>95</sub>= 0,53–0,63) rispetto alla popolazione senza di essa; l'HR dell'età covariata è 1,11 (CI<sub>95</sub>= 1,11–1,11); la popolazione maschile mostra un HR di 0,87 (CI<sub>95</sub>= 0,81–0,95) ha confrontato la popolazione femminile; e, infine, la popolazione con BPCO mostra un HR di 7,11 (CI<sub>95</sub>= 6,40–7,91) rispetto alla popolazione non affetta da BPCO (tabella 3).

Il test Log-rank dell'analisi multivariata ha dato i seguenti risultati: l'HR per i "decessi per tutte le cause" tra una dose e i non vaccinati è 2,40 (CI<sub>95</sub>= 2,00–2,88). La popolazione ipertesa mostra un HR di 1,49 (CI<sub>95</sub>= 1,23–1,82) rispetto alla popolazione non ipertesa; la popolazione diabetica mostra un HR di 2,00 (CI<sub>95</sub>= 1,60–2,49) rispetto alla popolazione non diabetica; la popolazione CVD mostra un HR di 1,60 (CI<sub>95</sub>= 1,31–1,96) rispetto alla popolazione non-CVD; la popolazione con malattia renale mostra un HR di 1,77 (CI<sub>95</sub>= 1,35–2,34) rispetto alla popolazione senza malattia renale; la popolazione maschile mostra un HR di 1,50 (CI<sub>95</sub>= 1,27–1,78) rispetto alla popolazione femminile; e, infine, la popolazione con BPCO mostra un HR di 2,01 (CI<sub>95</sub>= 1,56–2,60) rispetto alla popolazione non affetta da BPCO (tabella 3).

**Tabella 3.**Decessi per tutte le cause e hazard ratio (HR) in base allo stato vaccinale in analisi univariate e multivariate.

Covariata	1 dose		2 dosi		3/4 dosi	
	Univariata	Multivariato	Univariata	Multivariato	Univariata	Multivariato
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Gruppi	0,88 (0,78–1,00)‡	2,40 (2,00–2,88) **	1,23 (1,16–1,32) *	1,98 (1,75–2,24) **	1,21 (1,14–1,29) *	0,99 (0,90–1,09)
Ipertensione	12,59 (11,58–13,69) *	1,49 (1,23–1,82) **	11,47 (10,76–12,23) *	/	9,65 (9,09–10,24) *	1,24 (1,11–1,39) **
Diabete	8,07 (7,31–8,90) *	2,00 (1,60–2,49) **	6,71 (6,23–7,23) *	1,74 (1,38–2,20) **	5,90 (5,51–6,31) *	1,68 (1,48–1,90) **
malattie cardiovascolari	11,56 (10,63–12,57) *	1,60 (1,31–1,96) **	10,88 (10,21–11,60) *	1,78 (1,44–2,20) **	10,03 (9,45–10,63) *	1,86 (1,65–2,09) **
Nefropatia	17,89 (16,08–19,90) *	1,77 (1,35–2,34) **	16,83 (15,56–18,20) *	2,44 (1,84–3,24) **	15,89 (14,78–17,08) *	2,47 (2,11–2,89) **
Cancro	9,34 (8,51–10,25) *	/	8,65 (8,07–9,27) *	/	7,62 (7,15–8,12) *	/
Infezione	0,58 (0,53–0,63) *	/	0,35 (0,32–0,38) *	/	0,61 (0,58–0,66) *	/
Età	1,11 (1,11–1,11) *	/	1,11 (1,11–1,12) *	/	1,12 (1,11–1,12) *	/
Sesso	0,87 (0,81–0,95) *	1,50 (1,27–1,78) **	0,95 (0,89–1,01)	/	0,98 (0,93–1,04)	1,37 (1,24–1,51) **
BPCO	7,11 (6,40–7,91) *	2,01 (1,56–2,60) **	6,28 (5,79–6,82) *	2,89 (2,18–3,84) **	5,96 (5,52–6,43) *	1,85 (1,59–2,15) **

HR = hazard ratio; CI = intervallo di confidenza;‡P-valore = 0,044; \* significatività con P-valore ≤0,001; \*\* significatività con P-valore < 0,0001. Gli HR indicati con “/” sono le covariate stratificate per correggere le ipotesi della modalità di Cox proporzionale.

### 3.4. Due dosi contro non vaccinati

Attraverso il test Log-rank dell'analisi univariata, la popolazione a due dosi mostra un HR di 1,23 (CI<sub>95</sub>= 1,16–1,32) rispetto a quello delle persone non vaccinate; la popolazione ipertesa mostra un HR di 11,47 (CI<sub>95</sub>= 10,76–12,23) rispetto alla popolazione non ipertesa; la popolazione diabetica mostra un HR di 6,71 (CI<sub>95</sub>= 6,23–7,23) rispetto alla popolazione non diabetica; la popolazione CVD mostra un HR di 10,88 (CI<sub>95</sub>= 10,21–11,60) rispetto alla popolazione non-CVD; la popolazione con malattia renale mostra un HR di 16,83 (CI<sub>95</sub>= 15,56–18,20) rispetto alla popolazione senza malattia renale; la popolazione con cancro mostra un HR di 8,65 (CI<sub>95</sub>= 8,07–8,27); La popolazione infetta da SARS-CoV-2 mostra un HR di 0,35 (CI<sub>95</sub>= 0,32–0,38) rispetto alla popolazione senza; l'età covariata mostra un HR di 1,11 (CI<sub>95</sub>= 1,11–1,12); la popolazione maschile mostra un HR di 0,95 (CI<sub>95</sub>= 0,89–1,01); e la popolazione con BPCO mostra un HR di 6,28 (CI<sub>95</sub>= 5,79–6,82) rispetto alla popolazione non-BPCO (tabella3).

Nell'analisi multivariata, l'HR per i “decessi per tutte le cause” tra due dosi rispetto ai non vaccinati è 1,98 (CI<sub>95</sub>= 1,75–2,24). La popolazione diabetica mostra un HR di 1,74 (CI<sub>95</sub>= 1,38–2,20) rispetto alla popolazione non diabetica; la popolazione CVD mostra un HR di 1,78 (CI<sub>95</sub>= 1,44–2,20) rispetto alla popolazione non-CVD; la popolazione con malattia renale mostra un HR di 2,44 (CI<sub>95</sub>= 1,84–3,24) rispetto alla popolazione senza malattia renale; e la popolazione con BPCO mostra un HR di 2,89 (CI<sub>95</sub>= 2,18–3,84) rispetto alla popolazione non-BPCO (tabella 3).

Il tempo di sopravvivenza medio ristretto per la popolazione a due dosi ( $\tau$  = 739 giorni) è 728,9 (CI<sub>95</sub>= 728,3–729,5) giorni rispetto alla popolazione non vaccinata che è 731,6 (CI<sub>95</sub>= 731,3–731,9), mentre il contrasto tra i gruppi è –2,7 giorni (CI<sub>95</sub>= –3.4– –2.0). Il rapporto del tempo medio perso ristretto è 1,37 (CI<sub>95</sub>= 1,27–1,48) (Tabella4).

**Tabella 4.** Stima del tempo di sopravvivenza medio ristretto e contrasto tra gruppi in 2 dosi rispetto ai non vaccinati.

Tempo di sopravvivenza medio limitato (RMTS) ( $\tau$ =739 giorni)			
Gruppi	Stima	SE	95% CI
RMST due dosi (braccio 1)	728.9	0,3	728,3–729,5
RMST non vaccinato (braccio 0)	731.6	0,2	731.3–731.9
Tempo medio perso ristretto (RMTL)			
RMTL due dosi (braccio 1)	10.1	0,3	9,5–10,7
RMTL non vaccinato (arm0)	7.4	0,2	7.0–7.7
Contrasto tra gruppi			P-valore
RMST (arm1-arm0)	–2.7		–3.4– –2.0 <0,0001
RMTL (arm1/arm0)	1.37		1,27–1,48 <0,0001

### 3.5. 3/4 dosi contro non vaccinati

Attraverso il test Log-rank dell'analisi univariata, la popolazione a 3/4 dosi mostra un HR di 1,21 (CI<sub>95</sub>= 1,14–1,29) rispetto a quello dei non vaccinati; la popolazione ipertesa mostra un HR di 9,65 (CI<sub>95</sub>= 9,09–10,24) rispetto alla popolazione non ipertesa; la popolazione diabetica mostra un HR di 5,90 (CI<sub>95</sub>= 5,51–6,31) rispetto alla popolazione non diabetica; la popolazione CVD mostra un HR di 10,03 (CI<sub>95</sub>= 9,45–10,63) rispetto alla popolazione non-CVD; la popolazione con malattia renale mostra un HR di 15,89 (CI<sub>95</sub>= 14,78–17,08) rispetto alla popolazione senza malattia renale; la popolazione affetta da cancro mostra un HR di 7,62 (CI<sub>95</sub>= 7,15–8,12); La popolazione infetta da SARS-CoV-2 mostra un HR di 0,61 (CI<sub>95</sub>= 0,58–0,66) rispetto alla popolazione senza di essa; l'HR dell'età covariata è 1,12 (CI<sub>95</sub>= 1,11–1,12); la popolazione maschile mostra un HR di 0,98 (CI<sub>95</sub>= 0,93–1,04) rispetto alla popolazione femminile; e infine la popolazione con BPCO mostra un HR di 5,96 (CI<sub>95</sub>= 5,52–6,43) rispetto alla popolazione non-BPCO (tabella3).

Nell'analisi multivariata, l'HR per i “decessi per tutte le cause” tra 3/4 dosi rispetto a quello dei non vaccinati è 0,99 (CI<sub>95</sub>= 0,90–1,09). La popolazione ipertesa mostra un



FC di 1,24 (CI<sub>95</sub>= 1,11–1,39) rispetto alla popolazione non ipertesa; la popolazione diabetica mostra un HR di 1,68 (CI<sub>95</sub>= 1,48–1,90) rispetto alla popolazione non diabetica; la popolazione CVD mostra un HR di 1,86 (CI<sub>95</sub>= 1,65–2,09) rispetto alla popolazione non-CVD; la popolazione con malattia renale mostra un HR di 2,47 (CI<sub>95</sub>= 2,11–2,89) rispetto alla popolazione senza malattia renale; la popolazione maschile mostra un HR di 1,37 (CI<sub>95</sub>= 1,24–1,51) rispetto alla popolazione femminile; e, infine, la popolazione con BPCO mostra un HR di 1,85 (CI<sub>95</sub>= 1,59–2,15) rispetto alla popolazione non-BPCO (tabella3).

Il tempo di sopravvivenza medio ristretto per la popolazione a tre dosi ( $\tau$  = 579 giorni) è 573,7 (CI<sub>95</sub>= 573,5–573,9) giorni rispetto alla popolazione non vaccinata che è 574,4 (CI<sub>95</sub>= 574,2–574,7), mentre il contrasto tra i gruppi è –0,8 giorni (CI<sub>95</sub>= –1.1––0,5). Il rapporto del tempo medio perso ristretto è 1,17 (CI<sub>95</sub>= 1,10–1,24) (Tabella5).

**Tabella 5.** Stima del tempo di sopravvivenza medio ristretto e contrasto tra gruppi in 3 dosi rispetto ai non vaccinati.

Tempo di sopravvivenza medio limitato (RMTS) ( $\tau$ =579 giorni)			
Gruppi	Stima	SE	95% CI
RMST tre dosi (braccio 1)	573.7	0,1	573,5–573,9
non vaccinato (braccio 0)	574.	0,1	574.2–574.7
Tempo medio perso ristretto (RMTL)			
RMTL tre dosi (braccio 1)	5.3	0,1	5.1–5.5
RMTL non vaccinato (arm0)	4.6	0,1	4.3–4.8
Contrasto tra gruppi			P-valore
RMST (arm1-arm0)	–0,8		– 1.1––0,5 <0,0001
RMTL (arm1/arm0)	1.17		1.10–1.24 <0,0001

#### 4. Discussion

Questo studio di coorte retrospettivo mira a correggere l'ITB dal set di dati gentilmente fornito da Rosso et al. [9], riferito alla popolazione della provincia di Pescara, al fine di verificare il reale impatto della campagna vaccinale confrontando le curve di sopravvivenza per l'esito "decessi per tutte le cause" tra le coorti di vaccinati con 1, 2 e 3/4 dosi e la coorte di non vaccinati.

Le ipotesi da noi avanzate a seguito della correzione ITB riguardavano un possibile spostamento delle stime di HR verso l'unità rispetto a quelle ottenute da Rosso et al. [9]. Queste ipotesi non hanno soddisfatto i confronti tra la popolazione non vaccinata e quella con 1 e 2 dosi, mentre sono state confermate per il confronto con la popolazione con 3/4 dosi. Nello specifico, abbiamo ottenuto stime puntuali di HR aggiustati superiori a quelle ottenute da Rosso et al. come segue: 2,40 contro 1,40 nel confronto tra la popolazione con 1 dose e la popolazione non vaccinata, 1,98 contro 1,36 nel confronto tra la popolazione con 2 dosi e la popolazione non vaccinata e 0,99 contro 0,22 nel confronto tra la popolazione con 3/4 dosi e la popolazione non vaccinata.

Nelle nostre analisi ci siamo concentrati solo sull'esito dei decessi per tutte le cause e abbiamo deciso di non considerare l'esito dei "decessi correlati al COVID-19".

La ragione di questa scelta è che durante l'esplorazione del dataset abbiamo riscontrato specifiche indicazioni di inaffidabilità nelle attribuzioni dei decessi al COVID-19. In primo luogo, i decessi correlati al COVID-19 appaiono notevolmente sovrastimati. Infatti, nel dataset fornito da Rosso et al., i decessi per COVID-19 rappresentano il 22,3% dei decessi per tutte le cause (vedi Tabella).2), più del doppio del dato ISTAT della provincia di Pescara (l'ultimo aggiornamento è relativo all'anno 2021, con un totale di decessi correlati al COVID-19 del 10%;  $n = 398/3978$ ) e 2,5 volte superiore a quello nazionale, ovvero il 9,0% [10]. In secondo luogo, l'esito "morte correlata al COVID-19" presentava alcune attribuzioni discutibili, che possono essere riassunte come segue: morte correlata al COVID-19 senza COVID-19 grave, morte correlata al COVID-19 lo stesso giorno del tampone positivo e morte correlata al COVID-19 verificatasi più di 90 giorni dopo l'ultimo tampone positivo.



(Tavolo2). In diversi casi, le prime due attribuzioni possono trovare spiegazioni ragionevoli, ad esempio, decessi senza malattia grave da COVID-19 (classificata utilizzando il ricovero ospedaliero come indicatore di gravità), soprattutto tra gli anziani assistiti in case di cura o dai servizi di assistenza primaria, oppure diagnosi formulate per persone portate al pronto soccorso con sintomi molto gravi e decedute lo stesso giorno. Al contrario, la terza, che riguarda oltre il 30% dei decessi correlati a COVID-19, appare molto difficile da giustificare. Tuttavia, data la forte sovrastima dei decessi correlati a COVID-19 riportata sopra, è probabile che anche le altre due attribuzioni siano state causate da una classificazione errata.

Pertanto, è impossibile stimare in modo affidabile i parametri statistici per questo risultato e la scelta di ignorare i decessi correlati al COVID-19 può essere valida.

I risultati ottenuti dalle nostre analisi degli esiti di morte per tutte le cause sono una conseguenza dell'allineamento effettuato per correggere l'ITB, che ha portato ad una diversa composizione della popolazione rispetto all'articolo di Rosso et al. [9]. Infatti, nella popolazione non vaccinata, abbiamo inserito individui mai vaccinati e non vaccinati prima di ricevere una o più dosi; nel gruppo di popolazione con una dose sono stati inseriti tutti gli individui vaccinati con una dose e tutti gli individui vaccinati prima di ricevere due o più dosi; nella popolazione con due dosi sono stati inseriti tutti gli individui vaccinati con due dosi e tutti gli individui vaccinati prima di ricevere due o più dosi; e, infine, nella popolazione con tre o quattro dosi, abbiamo inserito tutti gli individui vaccinati con tre o più dosi.

Per ottenere un quadro il più completo possibile delle relazioni tra la popolazione vaccinata e quella non vaccinata, abbiamo incluso quanto segue:

- Analisi univariata e multivariata, per evidenziare le differenze tra i dati aggiustati e quelli non aggiustati.
- Gli HR delle covariate, poiché rappresentano il confronto tra soggetti con una specifica comorbidità e soggetti che non la presentano, a parità di dosi vaccinali. Ciò potrebbe consentire opportune valutazioni di salute pubblica e rivalutazioni dell'opportunità di riservare la priorità vaccinale a specifiche categorie di soggetti fragili.
- RMST e RMTL, poiché forniscono informazioni sulla perdita di aspettativa di vita tra le popolazioni confrontate e possono sostituire gli HR quando le ipotesi del modello non vengono soddisfatte nonostante le correzioni apportate.

L'analisi univariata, effettuata utilizzando il modello di rischio proporzionale di Cox, mostra un aumento del rischio nei vaccinati rispetto ai non vaccinati, passando dalla prima dose alle successive. Ciò conferma quanto già evidenziato nel nostro precedente articolo [4]. Di conseguenza, l'HR è risultato leggermente inferiore a 1 con la prima dose, mentre con la seconda e la terza dose il rischio per i vaccinati è risultato significativamente più elevato (oltre il 20%) rispetto a quello dei non vaccinati.

Tuttavia, età, sesso e patologie pregresse sono fattori confondenti che influenzano l'HR di mortalità per tutte le cause nei vaccinati rispetto ai non vaccinati. Pertanto, solo un'analisi multivariata consente una stima più affidabile degli HR per i diversi stati vaccinali rispetto ai non vaccinati.

Gli HR ottenuti nell'analisi multivariata rappresentano il miglior adattamento del modello ottenuto dalla stratificazione delle covariate di ipertensione, cancro, infezione, sesso ed età. Nonostante questa procedura, il test di Schoenfeld globale è rimasto significativo per il confronto tra la popolazione vaccinata a 2 e 3/4 dosi con la popolazione non vaccinata, per cui la stima degli HR potrebbe essere imprecisa. Per questo motivo, abbiamo calcolato la differenza RMST che rappresenta il miglior indice di "aspettativa di vita" in quei confronti in cui le ipotesi del modello non sono state soddisfatte [12], e con il rapporto RMTL che può approssimare l'HR in assenza di ipotesi di rischio proporzionale [13]. La differenza RMST rappresenta i giorni di vita persi dalla popolazione vaccinata rispetto a quella non vaccinata, mentre il rapporto RMTL rappresenta la percentuale di aspettativa di vita persa nella popolazione vaccinata rispetto a quella non vaccinata. Le differenze di RMST tra vaccinati e non vaccinati sono significative sia per il gruppo a due dosi che per quello a tre o più dosi. Possono apparire irrilevanti (nell'ordine di pochi giorni),

ma si riferiscono ad un periodo di tempo limitato (739 giorni per chi si è vaccinato con due dosi e 579 giorni per chi si è vaccinato con tre o più dosi) e potrebbero essere confrontati con l'intera aspettativa di vita di un individuo, che nella provincia di Pescara ha un valore medio di 82,6 anni [14] (corrispondenti a 30.149 giorni).

Per coloro che sono stati vaccinati con due dosi, la perdita dell'aspettativa di vita (RMTL) in 739 giorni è di 1,37 (CI 95 = 1,27–1,48;  $P < 0,0001$ ) volte superiore a quella dei non vaccinati. Ciò significa che i soggetti vaccinati con due dosi hanno perso il 37% dell'aspettativa di vita rispetto alla popolazione non vaccinata durante il follow-up considerato. La differenza tra l'aspettativa di vita (RMST) dei vaccinati e quella dei non vaccinati limitata al periodo considerato è -2,71 (CI 95 = -3,40 a -2,01;  $P < 0,0001$ ) giorni. Tuttavia, per avere un confronto facilmente comprensibile, se estrapoliamo questo risultato all'intera aspettativa di vita della popolazione pescarese, otterremo una differenza di aspettativa di vita persa di circa -3,6 mesi. Ovviamente, si tratta di un'estrapolazione effettuata al solo scopo di dare al lettore un'idea dell'ordine di grandezza dell'RMTL. Potrebbe non costituire una previsione realistica, poiché presupporrebbe l'invarianza delle condizioni di salute nel tempo, un'ipotesi molto difficile da realizzare.

Per i soggetti vaccinati con tre o più dosi, l'RMTL in 579 giorni è 1,17 volte (CI 95 = 1,10–1,24;  $P < 0,0001$ ) quello dei non vaccinati. La differenza tra l'RMST dei vaccinati e quello dei non vaccinati nel periodo considerato è di 0,764 giorni (CI 95 = -1,07 a -0,46;  $P < 0,0001$ ). Con l'estrapolazione di cui sopra, ciò corrisponderebbe ad una perdita di aspettativa di vita di -1,31 mesi.

A titolo di confronto, tra il 2019 e il 2022, la speranza di vita nella provincia di Pescara è diminuita di 1,0 anno, passando da 83,6 a 82,6 anni [14], corrispondente infatti ad una perdita annua di 4,0 mesi.

Esistono diverse possibili interpretazioni di questi risultati. Rosso et al. [9] ipotizzano che, in conseguenza delle politiche di green-pass, i soggetti più gravi si siano concentrati tra i vaccinati con una e due dosi. Tuttavia, i dati nel dataset non supportano questa ipotesi. Infatti, la popolazione dei vaccinati con tre o più dosi presenta la più alta percentuale di soggetti con patologie (28% contro il 16% dei vaccinati con sole due dosi e il 17% di quelli con una sola dose). Inoltre, in Italia il rilascio di esenzioni è stato molto limitato, mentre i soggetti con patologie sono stati vaccinati con un'indicazione prioritaria e sono stati indotti a vaccinarsi in modo continuativo con una o due dosi di richiamo.

Tra le possibili spiegazioni dell'andamento dell'HR all'aumentare delle vaccinazioni, bisogna considerare la cosiddetta *effetto raccolta*, dovuto non solo ai decessi di soggetti anziani e fragili, che erano stati vaccinati con priorità, ma anche ai probabili effetti avversi del vaccino, inclusi alcuni esiti fatali. Infatti, se per gli individui vaccinati con tre o più dosi l'HR non mostra alcun effetto sui decessi per tutte le cause, supponendo che la vaccinazione contro il COVID-19 possa ridurre i decessi correlati al COVID-19, possiamo supporre che questa riduzione sia controbilanciata da un aumento dei decessi per altre cause. Pertanto, dovremmo ammettere che la vaccinazione aumenta il rischio di morte per cause diverse dal COVID-19, o per danni diretti (effetti avversi), o per danni indiretti, ad esempio, al sistema immunitario [15–17]. Pertanto, potrebbe essere che il rischio di morte sia maggiore per una dose che per due, e maggiore per due che per tre dosi, poiché gli individui più suscettibili al danno sono già deceduti dopo la prima e la seconda dose. Sarà quindi importante continuare il follow-up della coorte per rilevare eventuali danni a lungo termine. Per comprendere l'impatto dell'effetto di raccolta, i decessi tra i vaccinati con una o due dosi rappresentano circa la metà di tutti i decessi avvenuti tra i vaccinati (47,2%, la maggior parte dei quali tra i vaccinati con due dosi) nel follow-up di due anni.

Un'altra spiegazione specifica potrebbe risiedere nel cosiddetto bias calendario-tempo: esso consiste nel non tenere conto né della stagionalità [18] o ondate pandemiche. Nel presente studio, tale bias potrebbe aver influenzato in modo particolare i risultati delle terze dosi, iniziate a luglio 2021, in estate, al termine dell'ondata pandemica. Il follow-up dei non vaccinati, così come quello delle prime dosi, è iniziato a gennaio 2021, in inverno e durante

la seconda ondata pandemica, ovvero quando il rischio di morte per COVID-19 e quello di decessi per tutte le cause erano significativamente più elevati. Ciò porta a sottostimare l'HR dei decessi per tutte le cause per gli individui vaccinati con tre o più dosi durante il periodo di follow-up di questo studio.

Esiste anche un altro bias comune negli studi sull'efficacia del vaccino contro il COVID-19, che può aiutare a spiegare l'andamento dell'HR: il cosiddetto bias della finestra di conteggio dei casi, che consiste nel considerare i soggetti vaccinati nei 14 giorni successivi a qualsiasi inoculazione come se non avessero ancora ricevuto la dose corrispondente.

Per quanto riguarda il bias della finestra di conteggio dei casi, possiamo citare uno studio [6] con dati tratti dallo studio di autorizzazione del vaccino Pfizer-BioNTech. Lo studio ha mostrato che un vaccino inefficace poteva apparire efficace al 48%, a causa del suddetto sfasamento di 14 giorni. Nei primi 14 giorni (dal 1° al 15 gennaio 2021) dello studio di Rosso, i decessi non sono stati conteggiati né per i soggetti vaccinati né per quelli non vaccinati. Per la restante durata dello studio, i decessi dei soggetti vaccinati nei primi 14 giorni dopo la somministrazione della dose non sono stati conteggiati (come indicato nella sezione materiali e metodi dello studio di Rosso). Tuttavia, non possiamo escludere che i decessi non conteggiati per i soggetti vaccinati con una dose siano stati attribuiti ai soggetti non vaccinati e, a cascata, i decessi dei soggetti vaccinati con due dosi a quelli vaccinati con una dose, e così via.

Si noti che l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in una risposta [18] a una domanda specifica sul turno di 14 giorni, ha affermato quanto segue:

“L'Istituto Superiore di Sanità, sia nelle pubblicazioni scientifiche sia nei rapporti pubblicati negli ultimi due anni, per valutare l'efficacia dei vaccini anti-COVID-19, considera come “non vaccinati” (indipendentemente dal fatto che abbiano sviluppato una malattia grave o siano deceduti) le persone a cui viene diagnosticata la malattia nei primi 14 giorni dalla somministrazione della prima dose.

Le ragioni di questa scelta sono principalmente due: 1. la protezione del vaccino richiede circa due settimane affinché si sviluppi la risposta immunitaria contro il virus; 2. il periodo di incubazione della malattia, cioè il tempo che intercorre dall'infezione allo sviluppo dei sintomi, varia da 2 a 14 giorni; si sottolinea che la diagnosi (in farmacia o nei laboratori autorizzati) richiede solitamente qualche giorno in più. Pertanto, una buona parte dei casi diagnosticati entro 14 giorni ha contratto l'infezione prima della somministrazione della prima dose. Nel caso della valutazione di eventi avversi da vaccini (ad esempio, shock anafilattico) la scelta di considerare la data di somministrazione del vaccino come momento di inizio dell'esposizione è chiaramente condivisa. In entrambi i casi, quanto fatto è in accordo con le conoscenze scientifiche e in linea con quanto suggerito dagli organismi sanitari nazionali e internazionali” [19].

Alla luce della dichiarazione dell'ISS sopra riportata, possiamo supporre che le istituzioni sanitarie di Pescara si siano conformate alle indicazioni nazionali. Sembrerebbe addirittura che gli autori del dataset di Rosso siano andati oltre. Infatti, nonostante il follow-up sia iniziato 15 giorni dopo la somministrazione del vaccino, alcuni decessi presenti nel dataset (quattro per la prima dose, uno per la seconda, otto per la terza) avvenuti entro 14 giorni dall'inizio del follow-up (quindi entro 28 giorni dalla somministrazione della dose) sono stati assegnati al gruppo vaccinale precedente.

Tuttavia, anche se i decessi non fossero stati spostati (a parte i pochi riportati sopra), ma solo annullati, l'effetto descritto persisterebbe, anche se in misura minore.

Un altro bias che probabilmente influenza i risultati è il bias del soggetto sano aderente, o bias del vaccinato sano, in ambito vaccinale. È vero che la priorità era vaccinare i cosiddetti “fragili”. Tuttavia, anche prima dell'entrata in vigore di tale obbligo, è stata data priorità anche a categorie per le quali la buona salute è un requisito essenziale, come gli operatori sanitari e il personale di polizia, sicurezza, difesa e scuola. Inoltre, l'adesione volontaria della popolazione non soggetta a obblighi (diretta o indiretta, attraverso il condizionamento del cosiddetto green pass) può contribuire al suddetto bias, come evidenziato nella vasta ma poco nota letteratura [20–39].

Il bias del soggetto sano che aderisce alla terapia è molto più potente di quanto si pensi comunemente. Inoltre, è indipendente dal tipo di trattamento a cui si aderisce volontariamente, come si riscontra anche in studi clinici randomizzati controllati su soggetti che aderiscono al placebo (rispetto a soggetti che non aderiscono al placebo). È più difficile da correggere rispetto all'effetto opposto del confondimento dovuto all'indicazione (i soggetti in condizioni di salute peggiori vengono vaccinati per primi) [35], poiché il bias del soggetto sano-aderente può anche essere collegato a caratteristiche non rilevate dai tipici database farmacoepidemiologici, ad esempio, i soggetti più aderenti alle terapie preventive hanno spesso maggiori probabilità di adottare comportamenti coerenti con uno stile di vita sano. Questi comportamenti includono il mantenimento di una dieta sana, l'esercizio fisico regolare, la moderazione del consumo di alcol, l'evitamento di droghe illegali o comportamenti a rischio, la ricerca di un'assistenza sanitaria di migliore qualità e una maggiore fiducia nei benefici di un trattamento, che può potenziare l'effetto placebo. Queste caratteristiche non misurate possono essere associate agli esiti di mortalità negli studi osservazionali. Di conseguenza, il bias del soggetto sano-vaccinato ha mostrato effetti enormi in uno studio nazionale che collega la mortalità allo stato vaccinale contro il COVID-19 [38, 39]. È infatti plausibile che, negli studi osservazionali, abbia importanza anche il fatto che le persone più fragili, nelle fasi terminali delle loro malattie, possano scegliere di non vaccinarsi, o che il loro medico non pensi di vaccinarle (il cosiddetto "frailty exclusion bias").

Il pregiudizio del vaccinato sano ha probabilmente continuato a operare in misura variabile nel 2022, durante tutto il follow-up dello studio analizzato [9].

È ipotizzabile che l'entità dei bias sopra descritti, sebbene non quantificati né quantificabili con sufficiente approssimazione, vada nella direzione di aumentare lo svantaggio dei vaccinati rispetto ai non vaccinati.

Inoltre, la terza dose o richiamo non era affatto prevista, né dagli studi autorizzativi né dai protocolli vaccinali. È stata introdotta a seguito della constatazione della perdita di efficacia del vaccino (VE) del ciclo primario, evidenziata soprattutto in Israele, Stato che aveva firmato un accordo con Pfizer per il monitoraggio della VE sulla popolazione generale. Pertanto, ancor prima della conferma da studi in altri Paesi, nell'estate del 2021 Pfizer ha richiesto alla FDA un'autorizzazione d'urgenza per la terza dose, poi estesa ad altri vaccini. Si è trattato di una chiara ammissione dell'incapacità dei vaccini di garantire una protezione stabile e duratura contro il COVID-19.

Un altro aspetto da considerare attentamente riguarda gli HR ottenuti per le covariate incluse nel modello. Gli HR delle covariate nel modello proporzionale di Cox rappresentano, a parità di dosi di vaccinazione, il confronto tra soggetti che presentano una specifica comorbidità e soggetti che non la presentano. I risultati ottenuti dal modello indicano che, per qualsiasi dose, gli HR sono significativamente superiori al valore di riferimento. Il risultato inaspettato ottenuto in questa analisi indica che i soggetti vaccinati con almeno una comorbidità presentano un rischio di morte per tutte le cause più elevato rispetto ai soggetti vaccinati con le stesse dosi, ma senza comorbidità. Considerando questi risultati, appare necessario effettuare opportune valutazioni in merito alle politiche di sanità pubblica e rivalutare la priorità vaccinale per specifiche categorie di soggetti fragili.

Questo studio ci consente non solo di confrontare l'esito più definitivo, ovvero la mortalità nella popolazione generale, in relazione allo stato vaccinale; ma ci consente anche di effettuare una correzione multivariata di una serie di condizioni e patologie, riducendo sostanzialmente il bias di confondimento per indicazione.

### *Limitazioni e suggerimenti*

Tuttavia, questo studio presenta anche alcune limitazioni. Ad esempio, i risultati multivariati per la seconda e la terza dose devono essere considerati approssimativi. Infatti, nonostante la stratificazione, i test di Schoenfeld sono rimasti significativi; abbiamo quindi cercato di superare questa limitazione calcolando gli indici di aspettativa di vita RSMT e RTML.

Un secondo limite è che i risultati di questo studio devono essere confermati da altri studi simili. Purtroppo, non siamo a conoscenza di altri studi che abbiano valutato la mortalità totale in una popolazione in relazione allo stato vaccinale individuale contro il COVID-19, correggendo simultaneamente per la tracheostomia intravascolare (ITB) e per il confondimento dovuto all'indicazione. Infatti,

Agenzie pubbliche come l'Office for National Statistics (ONS) del Regno Unito hanno reso disponibili in Inghilterra i dati sulla mortalità per tutte le cause in base allo stato vaccinale individuale; tuttavia, l'ONS non ha pubblicato set di dati che consentano la correzione per fattori diversi da età e sesso. Tuttavia, l'importanza di tali informazioni per le politiche di sanità pubblica richiederebbe che tali dati fossero raccolti e diffusi sistematicamente, per consentire la riproduzione di questo tipo di studio in diverse popolazioni.

Inoltre, nonostante il follow-up biennale nello studio di Pescara [9], la conferma della nostra stima richiederebbe un'osservazione più lunga. Pertanto, ci auguriamo che ulteriori studi estendano il follow-up oltre quanto già considerato.

Un terzo limite è che le informazioni disponibili e il disegno dello studio non ci consentono di correggere adeguatamente i quattro bias ipotizzati sopra (effetto raccolta, bias del calendario, bias della finestra di conteggio dei casi, bias del vaccinato sano), sebbene sia ragionevole supporre che nessuno dei bias sopra menzionati possa ribaltare i risultati del nostro studio.

Il disegno dello studio per rispondere adeguatamente a questi quesiti potrebbe essere un ampio studio clinico randomizzato controllato (RCT) pragmatico, con criteri di esclusione minimi, un lungo follow-up e un'estensione osservazionale ancora più lunga. Per superare i problemi etici derivanti dalla mancata somministrazione di un vaccino contro il COVID-19 a uno dei bracci randomizzati, o dalla sua somministrazione (al di fuori di una pandemia o di un contesto di emergenza), la soluzione potrebbe essere quella di sfruttare la diffusa esitazione vaccinale. Infatti, dopo aver fornito informazioni complete ed equilibrate basate sullo stato delle conoscenze, una percentuale non trascurabile della popolazione rimane incapace di decidere se vaccinarsi o meno. Queste persone persistentemente esitanti potrebbero rappresentare una risorsa preziosa per la ricerca scientifica. A loro potrebbe essere offerta un'opportunità volontaria: partecipare a un RCT ben progettato, contribuendo così a un reale progresso della conoscenza scientifica.

Sono certamente necessari ulteriori studi. Tuttavia, nonostante i limiti sopra descritti, i risultati di questo studio possono rappresentare un'opportunità per ripensare le scelte politiche sulla gestione della pandemia e promuovere una maggiore cautela in futuro.

## 5. Conclusioni

La correzione dell'ITB ci ha permesso di eliminare notevoli distorsioni dovute a questo bias nello studio originale sull'efficacia dei vaccini contro il COVID-19, condotto nella provincia di Pescara, in Italia. Inoltre, lo studio originale ha mostrato che il gruppo che ha ricevuto almeno una dose di richiamo presentava un rischio significativamente inferiore di morte per tutte le cause rispetto ai non vaccinati, a differenza di coloro che hanno ricevuto una o due dosi di vaccino, che presentavano rischi significativamente più elevati rispetto ai non vaccinati.

Abbiamo riscontrato che il rischio di morte per tutte le cause era ancora più elevato per i soggetti vaccinati con una e due dosi rispetto ai non vaccinati, e che le dosi di richiamo erano inefficaci. Abbiamo anche riscontrato una lieve ma statisticamente significativa perdita di aspettativa di vita per i soggetti vaccinati con 2 o 3/4 dosi.

**Contributi degli autori:** Concettualizzazione, GMM, MA, FB e AD; metodologia, GMM e MA; software, MA e GMM; convalida, GMM, MA, FB e AD; analisi formale, MA e GMM; indagine, GMM, MA, FB e AD; risorse, MA e GMM; cura dei dati, MA e GMM; scrittura: preparazione della bozza originale, MA, GMM, FB e AD; scrittura: revisione e modifica, MA, GMM, FB e AD; visualizzazione, MA e GMM; supervisione, MA, GMM, FB e AD; amministrazione del progetto, MA, GMM e AD; acquisizione dei finanziamenti, AD. Tutti gli autori hanno letto e accettato la versione pubblicata del manoscritto.

**Finanziamento:** Questa ricerca non ha ricevuto finanziamenti esterni.

**Dichiarazione di disponibilità dei dati:** I dati grezzi a supporto delle conclusioni del presente articolo saranno resi disponibili dagli autori su richiesta.

**Ringraziamenti:** Chiara Giove, per il supporto amministrativo.

**Conflitti di interessi:** Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

## Riferimenti

1. Renoux, C.; Azoulay, L.; Suissa, S. Distorsioni nella valutazione della sicurezza e dell'efficacia dei farmaci per il trattamento del COVID-19. Progettazione di studi basati su prove reali. *Am. J. Epidemiol.* **2021**, *190*, 1452–1456. [Riferimento incrociato](#) [PubMed]
2. Mansournia, MA; Nazemipour, M.; Etminan, M. Diagrammi causali per il bias temporale immortale. *Int. J. Epidemiol.* **2021**, *50*, 1405–1409. [Riferimento incrociato](#) [PubMed]
3. Flacco, ME; Acuti Martellucci, C.; Soldato, G.; Di Martino, G.; Carota, R.; De Benedictis, M.; Di Marco, G.; Parruti, G.; Di Luzio, R.; Caponetti, A.; et al. La vaccinazione contro il COVID-19 non ha aumentato il rischio di eventi avversi gravi potenzialmente correlati: studio di coorte di 18 mesi in una provincia italiana. *Vaccin* **2022**, *11*, 31. [Riferimento incrociato](#) [PubMed]
4. Berrino, F.; Donzelli, A.; Bellavite, P.; Malatesta, G. Vaccinazione anti-COVID-19 e mortalità per tutte le cause e non-COVID-19. Una rivalutazione di uno studio condotto in una provincia italiana. *Epidemiolo. Prec.* **2023**, *47*, 374–378. [Riferimento incrociato](#) [PubMed]
5. Ioannidis, JPA Sovrastima e sottostima dei decessi da COVID-19. *Eur. J. Epidemiol.* **2021**, *36*, 581–588. [Riferimento incrociato](#) [PubMed]
6. Fung, K.; Jones, M.; Doshi, P. Fonti di distorsione negli studi osservazionali sull'efficacia del vaccino contro il COVID-19. *J. Valutazione Clinica Pract.* **2023**, *30*, 30–36. [[Riferimento incrociato](#)]
7. Ioannidis, JPA Fattori che influenzano l'efficacia stimata dei vaccini COVID-19 negli studi non randomizzati. *Med. basato su BMJ Evid.* **2022**, *27*, 324–329. [Riferimento incrociato](#) [PubMed]
8. Mostert, S.; Hoogland, M.; Huibers, M.; Kaspers, G. Eccesso di mortalità nei paesi del mondo occidentale dall'inizio della pandemia di COVID-19: stime di "Our World in Data" da gennaio 2020 a dicembre 2022. *BMJ Salute Pubblica* **2024**, *2*, e000282. [Riferimento incrociato](#)
9. Rosso, A.; Flacco, ME; Soldato, G.; Di Martino, G.; Acuti Martellucci, C.; Carota, R.; De Benedictis, M.; Di Marco, G.; Di Luzio, R.; Fiore, M.; et al. Efficacia della vaccinazione contro il COVID-19 nella popolazione generale di una provincia italiana: due anni di follow-up. *Vaccin* **2023**, *11*, 1325. [[Riferimento incrociato](#)] [PubMed]
10. Disponibile online: <https://www.istat.it/it/dati-analisi-e-prodotti/banche-dati/statbase> (consultato il 25 maggio 2024).
11. Polacco, FP; Tommaso, SJ; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Perez, JL; Pèrez, G.; Moreira, DE; Zerbini, C.; et al. Sicurezza ed efficacia del vaccino BNT162b2 mRNA COVID-19. *Laurea in ingegneria meccanica* **2020**, *383*, 2603–2615. [Riferimento incrociato](#)
12. Rulli, E.; Ghilotti, F.; Biagioli, E.; Porcu, L.; Marabese, M.; D'Incalci, M.; Bellocchio, R.; Torri, V. Valutazione dell'ipotesi di rischio proporzionale nei dati aggregati: una revisione sistematica sulla metodologia statistica negli studi clinici che utilizza l'endpoint tempo-evento. *Fratello J. Cancro* **2018**, *119*, 1456–1463. [Riferimento incrociato](#) [PubMed]
13. Uno, H.; Claggett, B.; Tian, L.; Fu, H.; Huang, B.; Kim, DH; Wei, LJ Aggiunta di una nuova procedura analitica con interpretazione clinica nella cassetta degli attrezzi dell'analisi di sopravvivenza. *Ann. Oncologia* **2018**, *29*, 1092–1094. [Riferimento incrociato](#) [PubMed]
14. Disponibile online: <https://www.istat.it/it/files//2023/10/BesT-Abruzzo-2023-VSP.pdf> (consultato il 25 maggio 2024).
15. Seneff, S.; Nigh, G.; Kyriakopoulos, AM; McCullough, PA Soppressione immunitaria innata mediante vaccinazioni a mRNA contro SARS-CoV-2: il ruolo dei G-quadruplex, degli esosomi e dei microRNA. *Chimica alimentare. Tossicologia* **2022**, *164*, 113008. [Riferimento incrociato](#) [PubMed]
16. Uversky, VN; Redwan, EM; Makis, W.; Rubio-Casillas, A. Gli anticorpi IgG4 indotti da vaccinazioni ripetute possono generare tolleranza immunitaria alla proteina Spike del SARS-CoV-2. *Vaccin* **2023**, *11*, 991. [[Riferimento incrociato](#)] [PubMed]
17. Pillai, S. È un fattore negativo, positivo o l'IgG4 è semplicemente frainteso? *Sci. Immunol.* **2023**, *8*, eadg7327. [Riferimento incrociato](#) [PubMed]
18. Quinn, GA; Connolly, M.; Fenton, NE; Hatfill, SJ; Hynds, P.; OhAiseadha, C.; Sikora, K.; Soon, W.; Connolly, R. Influenza della stagionalità e degli interventi di sanità pubblica sulla pandemia di COVID-19 nell'Europa settentrionale. *Medico chirurgo* **2024**, *13*, 334. [[Riferimento incrociato](#)]
19. Disponibile online: [https://www.iss.it/documents/20126/0/Risposta+\\_Eccesso+Mortalita%CC%80+Umanita%CC%80+e+Ragione\\_ultimo\\_rev31\\_07.pdf/34ae7793-32f1-7d7d-57e3-4f0b16833cd1?t=1696589930009](https://www.iss.it/documents/20126/0/Risposta+_Eccesso+Mortalita%CC%80+Umanita%CC%80+e+Ragione_ultimo_rev31_07.pdf/34ae7793-32f1-7d7d-57e3-4f0b16833cd1?t=1696589930009) (consultato il 25 maggio 2024).
20. Fine, PEM; Chen, RT Fattori confondenti negli studi sulle reazioni avverse ai vaccini. *Am. J. Epidemiol.* **1992**, *136*, 121–135. [[Riferimento incrociato](#)] [PubMed]
21. Gruppo di ricerca del Coronary Drug Project. Influenza dell'aderenza al trattamento e della risposta del colesterolo sulla mortalità nel Coronary Drug Project. *Laurea in ingegneria meccanica* **1980**, *303*, 1038–1041. [Riferimento incrociato](#) [PubMed]
22. Horwitz, RI; Viscoli, CM; Berkman, L.; Donaldson, RM; Horwitz, SM; Murray, CJ; Ransohoff, DF; Sindelar, J. Aderenza al trattamento e rischio di morte dopo un infarto del miocardio. *Lancetta* **1990**, *336*, 542–545. [[Riferimento incrociato](#)]
23. Simpson, SH; Eurich, DT; Majumdar, SR; Padwal, RS; Tsuyuki, RT; Varney, J.; Johnson, JA Una meta-analisi dell'associazione tra aderenza alla terapia farmacologica e mortalità. *BMJ* **2006**, *333*, 15. [[Riferimento incrociato](#)]
24. Granger, BB; Swedberg, K.; Ekman, I.; Granger, CB; Olofsson, B.; McMurray, JJ; Yusuf, S.; Michelson, EL; Pfeffer, MA; ricercatori CHARM. Aderenza a candesartan e placebo e risultati nello scompenso cardiaco cronico nel programma CHARM: studio clinico randomizzato, controllato, in doppio cieco. *Lancetta* **2005**, *366*, 2005–2011. [Riferimento incrociato](#) [PubMed]
25. Jackson, LA; Jackson, ML; Nelson, JC; Neuzil, KM; Weiss, NS Evidenza di distorsione nelle stime dell'efficacia del vaccino antinfluenzale negli anziani. *Int. J. Epidemiol.* **2006**, *35*, 337–344. [[Riferimento incrociato](#)] [PubMed]
26. Pinsky, PF; Miller, A.; Kramer, BS; Church, T.; Reding, D.; Prorok, P.; Gelmann, E.; Schoen, RE; Buys, S.; Hayes, RB; et al. Evidenza dell'effetto volontario sano nello studio di screening per il cancro alla prostata, al polmone, al colon-retto e alle ovaie. *Am. J. Epidemiol.* **2007**, *165*, 874–881. [[Riferimento incrociato](#)] [PubMed]
27. Brookhart, MA; Patrick, AR; Dormuth, C. Aderenza alla terapia ipolipemizzante e ricorso a servizi sanitari preventivi: un'indagine sull'effetto dell'utente sano. *Am. J. Epidemiol.* **2007**, *166*, 348–354. [[Riferimento incrociato](#)] [PubMed]
28. Dormuth, CR; Patrick, AR; Shrank, WH Aderenza alla terapia con statine e rischio di incidenti: un racconto ammonitore. *Circolazione* **2009**, *119*, 2051–2057. [[Riferimento incrociato](#)] [PubMed]



29. Vestbo, J.; Anderson, JA; Calverley, PM; Celli, B.; Ferguson, GT; Jenkins, C.; Knobil, K.; Willits, LR; Yates, JC; Jones, PW Aderenza alla terapia inalatoria, mortalità e ricovero ospedaliero nella BPCO. *Torace* **2009**, *64*, 939–943. [Riferimento incrociato] [PubMed]
30. Hottes, TS; Skowronski, DM; Hiebert, B.; Janjua, NZ; Roos, LL; Van Caesele, P.; Law, BJ; De Serres, G. Efficacia del vaccino antinfluenzale negli anziani basata su database amministrativi: cambiamento nelle abitudini di vaccinazione come indicatore di bias. *PLoS ONE* **2011**, *6*, e22618. [Riferimento incrociato] [PubMed]
31. McCarthy, NL; Weintraub, E.; Vellozzi, C.; Duffy, J.; Gee, J.; Donahue, JG; Jackson, ML; Lee, GM; Glanz, J.; Baxter, R.; et al. Tassi di mortalità e modelli delle cause di morte in una popolazione vaccinata. *Am. J. Prev. Med.* **2013**, *45*, 91–97. [Riferimento incrociato]
32. Ladova, K.; Vlcek, J.; Vytrisalova, M.; Maly, J. Effetto dell'aderenza alla terapia sana: l'insidia nell'interpretazione dell'effetto dell'aderenza alla terapia farmacologica sui risultati di salute. *J. Valutazione Clinica Pract.* **2014**, *20*, 111–116. [Riferimento incrociato]
33. Tielemans, SMAJ; de Melker, SE; Hahnè, SJM; Boef, AGC; van der Klis, FRM; Sanders, EAM; van der Sande, MAB; Knol, MJ Effetti aspecifici della vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia (MMR) in contesti ad alto reddito: studio di coorte basato sulla popolazione nei Paesi Bassi. *BMJ* **2017**, *358*, j3862. [Riferimento incrociato]
34. Howard, J.; Huang, A.; Li, Z.; Tufekci, Z.; Zdimas, V.; van der Westhuizen, HM; von Delft, A.; Prezzo, A.; Fridman, L.; Codolo, LH; et al. Una revisione delle prove sulle mascherine facciali contro il COVID-19. *Proc. Acad. Naz. Sci. USA* **2021**, *118*, e2014564118. [Riferimento incrociato] [PubMed]
35. Remschmidt, C.; Wichmann, O.; Harder, T. Frequenza e impatto del confondimento dovuto all'indicazione e al bias del vaccinato sano negli studi osservazionali che valutano l'efficacia del vaccino antinfluenzale: una revisione sistematica. *BMC Infect. Dis.* **2015**, *15*, 429. [Riferimento incrociato] [PubMed]
36. Hama, R.; Watanabe, S. Il rischio di vaccinazione potrebbe essere maggiore considerando l'"effetto vaccinale sano" 27 settembre 2022 Risposta rapida a Husby et al. Vaccinazione contro SARS-CoV-2 e miocardite o miopericardite: studio di coorte basato sulla popolazione. Disponibile online: <https://www.bmj.com/content/375/bmj-2021-068665/rr-5> (consultato il 3 giugno 2024).
37. Høeg, TB; Duriseti, R.; Prasad, V. Potenziale "bias del vaccino sano" in uno studio sul vaccino BNT162b2 contro il COVID-19. *Inglese nordamericano Dott.ssa J. Med.* **2023**, *389*, 284–285. [Riferimento incrociato] [PubMed]
38. Furst, T.; Straka, R.; Janosek, J. Effetto vaccinato sano: un bias da non dimenticare negli studi osservazionali sull'efficacia del vaccino contro il COVID-19. *Architettura Polacca Intern. Med.* **2024**, *134*, 16634. [Riferimento incrociato]
39. Furst, T.; BazalovUN, A.; FryčUNK, T.; Janošek, J. Il pregiudizio del vaccinato sano li governa tutti? Associazione tra stato vaccinale COVID-19 e mortalità per tutte le cause, da un'analisi dei dati di 2,2 milioni di cartelle cliniche individuali. *Int. J. Infect. Dis.* **2024**, *142*, 106976. [Riferimento incrociato]

**Disclaimer/Nota dell'editore:** Le dichiarazioni, le opinioni e i dati contenuti in tutte le pubblicazioni sono esclusivamente quelli dei singoli autori e collaboratori e non di MDPI e/o del/dei curatore/i. MDPI e/o il/i curatore/i declinano ogni responsabilità per eventuali danni a persone o proprietà derivanti da idee, metodi, istruzioni o prodotti a cui si fa riferimento nel contenuto.