



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**

**Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova**

**Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino**

**Corso di Dottorato in Medicina dello Sviluppo e Scienze della Programmazione Sanitaria**

**Curriculum: Emato-oncologia, genetica, malattie rare e medicina predittiva**

**XXXV Ciclo**

## **Utilizzo delle fonti routinarie di dati per la valutazione dei programmi preventivi**

**Coordinatore: Ch.mo Prof. Gianni Bisogno**

**Supervisore: Ch.mo Prof. Vincenzo Baldo**

**Dottorando: Dr. Gian Marco Prandi**

<b>Indice</b>	<b>1</b>
<b>Riassunto</b>	<b>2</b>
<b>Abstract</b>	<b>4</b>
<b>Introduzione generale all'analisi</b>	<b>6</b>
<b>Scopo dell'analisi complessiva</b>	<b>8</b>
<b>1. Analisi delle ospedalizzazioni per condilomi ano-genitali da HPV</b>	<b>11</b>
<b>1.1 Introduzione</b>	<b>11</b>
<b>1.2 Materiali e metodi</b>	<b>12</b>
<b>1.3 Risultati</b>	<b>13</b>
<b>1.4 Discussione</b>	<b>17</b>
<b>1.5 Conclusioni</b>	<b>19</b>
<b>2. Analisi delle ospedalizzazioni per RSV</b>	<b>20</b>
<b>2.1 Introduzione</b>	<b>20</b>
<b>2.2 Materiali e metodi</b>	<b>21</b>
<b>2.3 Risultati</b>	<b>22</b>
<b>2.4 Discussione</b>	<b>30</b>
<b>2.5 Conclusioni</b>	<b>33</b>
<b>3. Analisi dell'<i>effectiveness</i> vaccinale per SARS-CoV-2</b>	<b>35</b>
<b>3.1 Introduzione</b>	<b>35</b>
<b>3.2 Materiali e metodi</b>	<b>36</b>
<b>3.3 Risultati</b>	<b>38</b>
<b>3.4 Discussione</b>	<b>49</b>

<b>3.5 Conclusioni</b>	<b>53</b>
<b>Discussione dei risultati dell'analisi complessiva</b>	<b>55</b>
<b>Conclusioni dell'analisi complessiva</b>	<b>60</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>62</b>

### **Riassunto**

In ambito sanitario, la programmazione delle campagne di prevenzione, la loro valutazione e gli eventuali interventi correlati rivestono un'importanza cruciale sia per rendere sempre più efficiente il sistema sanitario che per migliorarne la sostenibilità. Infatti, il contesto in cui le strategie di prevenzione devono essere applicate è caratterizzato da un aumento del bisogno di salute indotto dall'aumento dell'aspettativa di vita e della frequenza delle condizioni di cronicità, da un incremento delle possibilità di prevenzione grazie alla ricerca clinica e dal mancato aumento parallelo di risorse economiche assegnate al sistema sanitario stesso. In tal senso, le informazioni raccolte in modo routinario e sistematico attraverso i sistemi informativi sanitari rappresentano una risorsa importante in ambito epidemiologico. La loro funzionalità in studi di popolazione trova il proprio razionale nel fatto che, per loro stessa natura, tali sistemi si riferiscano a volumi di popolazione di dimensioni notevoli. Inoltre, le incongruenze nella raccolta dei dati sono state progressivamente superate tramite l'introduzione e la diffusione di sistemi di standardizzazione delle informazioni che rendono la raccolta informazioni stesse omogenea sia nello stesso ambito nazionale che in ambito internazionale.

Nel presente elaborato, frutto del percorso di studio condotto nel percorso di Dottorato Industriale, sono riportati i risultati dell'analisi del Flusso delle Schede di Dimissione Ospedaliera della regione Veneto e dei *databases* regionali utilizzati durante l'emergenza COVID. Le analisi del Flusso SDO hanno offerto una prospettiva circa la valutazione di una campagna di prevenzione già in corso, la campagna di vaccinazione per Papillomavirus, ed una valutazione circa i bisogni di prevenzione per il

Virus Respiratorio Sinciziale. Nella terza analisi, invece, è stato affrontato il tema contingente della prevenzione della malattia da SARS-CoV-2.

Per valutare la campagna di prevenzione del Papillomavirus è stata condotta un'analisi delle ospedalizzazioni per condiloma anogenitale tra il 2007 ed il 2018 registrate in Veneto. Sebbene l'obiettivo primario della vaccinazione per il papillomavirus sia la prevenzione dei tumori maligni, *in primis* quello della cervice uterina, la scelta dell'*endpoint* ospedalizzazione per condilomi rappresenta il termine di valutazione di una campagna a più rapida espressione. I risultati emersi indicano la presenza di un effetto positivo sulla popolazione target, le adolescenti, già pochi anni dopo l'introduzione della vaccinazione. Di interesse, negli anni successivi, appare l'osservazione del principio di effetto di gregge con riduzione nei giovani maschi del tasso di ospedalizzazione per condilomi.

L'analisi delle ospedalizzazioni per Virus Respiratorio Sinciziale (RSV) è stata condotta analizzando le ospedalizzazioni occorse in Veneto nel periodo compreso tra il 2007 ed il 2021. L'analisi dei dati mostra tre elementi di sicuro interesse. Il primo è l'aumento generale del numero di casi in quasi tutto il periodo di analisi, tale aumento avviene in ordini di grandezza difficilmente indicativi esclusivamente di un aumento del carico di malattia. Esso è più probabilmente collegato ad una maggiore attenzione diagnostica associata ad una maggiore disponibilità di test a maggiore sensibilità. Il secondo elemento di rilievo è costituito dall'azzeramento delle ospedalizzazioni per RSV durante il periodo di restrizioni alla vita sociale attuate per limitare la diffusione del SARS-CoV-2. In ultimo, il numero di decessi nelle diverse fasce di età della popolazione sembra indicare l'esistenza di un marcato *burden* di patologia da RSV nella fascia anziana, *burden* che il Flusso SDO sembra solo parzialmente identificare.

Tramite l'analisi dei dati afferenti ai *databases* regionali utilizzati nella gestione dell'emergenza COVID è stato, infine, possibile stimare l'efficacia di campo delle formulazioni vaccinali utilizzate tra gennaio 2021 e febbraio 2022 in Veneto, dato che indirettamente offre una prospettiva sull'efficacia della campagna vaccinale stessa. Tale studio si è caratterizzato per una complessità di interpretazione

dei risultati che rende necessario un ulteriore passaggio, attraverso la costruzione di un modello epidemiologico complesso, prima di poter consolidare le conclusioni. In generale, tuttavia, i principali risultati dell'*effectiveness* dei vaccini utilizzati risultano consolidati così come la riduzione dell'efficacia vaccinale sulle varianti Delta ed Omicron rispetto ai valori registrati per la variante Alpha. Conclusioni che sono relative anche al beneficio aggiuntivo delle dosi *booster* e addizionali.

## **Abstract**

In the healthcare, the planning of prevention campaigns, their evaluation and any calibration are of crucial importance both to make the health system more efficient and to improve its sustainability. In fact, the context of application of the prevention strategies is characterized by an increased need for health associated to an increase in life expectancy and to the frequency of chronic conditions, an increase in the possibilities of prevention thanks to clinical research and the unparallel increase the economic resources assigned to healthcare systems. In this sense, information collected routinely and systematically through health information systems represent an important resource in the epidemiological field. Their functionality in population studies is related to the fact that, by their own nature, these systems are referred to large volumes of population. Furthermore, the inconsistencies in data collection have been progressively overcome through the introduction and dissemination of information standardization systems that make the collection of information homogeneous both in the national and international context.

In this paper, outcome of the study conducted in the Industrial Doctorate, the results of the analysis of the flow of the Hospital Discharge (HDR) Forms of the Veneto region and of the 3 regional databases are reported. The analyzes of the HDR Flow offered a perspective on the evaluation of a prevention campaign already in progress, the vaccination campaign for Papillomavirus, and an assessment of the prevention needs for the Syncytial Respiratory Virus. In the third analysis, the contingent issue of the prevention of SARS-CoV-2 disease was addressed.

The evaluation of the effects of the Human Papillomavirus (HPV) prevention campaign was performed by investigate the hospitalizations for anogenital warts between 2007 and 2018 recorded in Veneto. Although the primary objective of vaccination for papillomavirus is the prevention of cancers, primarily that of the uterine cervix, the choice of the endpoint hospitalization for warts is in line with the faster expression of that HPV-related disease. In this sense, the results indicate the

presence of a positive effect on the target population, the female adolescents, already a few years after the introduction of vaccination. Interestingly, in the following years it has been observed also a hint of a possible herd effect with a reduction in the rate of hospitalization for warts in young males.

The analysis of hospitalizations for Syncytial Respiratory Virus (RSV) was conducted by analyzing hospitalizations that occurred in Veneto in the period between 2007 and 2021. The data analysis shows three notable elements: first, the general increase in the number of hospitalizations in almost the entire analysis period, the increase occurs in orders of magnitude that are hardly indicative exclusively of an increase in the disease burden and it is more likely related to an increased attention in the diagnosis phase associated with a greater availability of diagnostic tests with better sensitivity. The second notable element is the elimination of hospitalizations for RSV during the period of restrictions on social life implemented to limit the spread of SARS-CoV-2. Finally, the number of deaths registered in the different age groups seems to indicate the existence of a marked burden of RSV pathology in the elderly, a burden that the HDR Flow seems to intercept only partially.

By analyzing the data of 3 regional databases, it was estimated the effectiveness of the vaccine formulations used between January 2021 and February 2022 in Veneto, and indirectly the effectiveness of the vaccination campaign itself. This study was characterized by a complexity of interpretation of the results that may require a further step, through the construction of a complex statistical model, before the conclusions can be considered consolidated. In general, however, the conclusions are consistent with: the effectiveness of the different vaccines, the reduction in efficacy on the Delta and Omicron variants, and the additional benefit of the booster and the additional dose.

## **Utilizzo delle fonti routinarie di dati per la valutazione dei programmi preventivi**

### **Introduzione generale all'analisi**

Nell'ultimo decennio i Sistemi Informativi Sanitari hanno subito un notevole sviluppo, in particolare i sistemi di raccolta di informazioni nelle strutture operanti nei diversi livelli d'assistenza, delle prestazioni erogate e delle risorse utilizzate. Tali fonti informative, sebbene progettate per soddisfare necessità prevalentemente amministrative, sono da tempo utilizzate per valutare diversi parametri nell'ambito delle attività socio-sanitarie. Attraverso la loro analisi, infatti, è possibile valutare l'efficacia di campagne di prevenzione e dell'appropriatezza, con eventuale aggiustamento, di programmi già in atto permettendo talvolta la definizione delle azioni future anche in tale ambito.

Tra le diverse possibili fonti informative, il Flusso delle Schede di Dimissione Ospedaliera (Flusso SDO) rappresenta uno strumento ad alto potenziale in quanto raccoglie tutti gli episodi di ricovero erogati nelle strutture ospedaliere pubbliche e private presenti nel territorio nazionale. Il flusso delle Schede di Dimissione Ospedaliera è stato istituito nel 1991 con specifico Decreto Ministeriale ed era inteso come strumento ordinario per la raccolta delle informazioni relative ad ogni paziente dimesso dagli istituti di ricovero pubblici e privati in tutto il territorio nazionale. Nel 1992, l'emanazione delle Linee Guida ha ulteriormente definito la finalità delle SDO e attribuito loro rilevanza medico-legale al pari della cartella clinica rispetto alla quale sono state indicate come costituenti parte integrante. Ulteriore impulso all'implementazione del flusso SDO è stato promosso dal decreto 26 luglio 1993 che ha definito come le informazioni che costituiscono siano da considerarsi "debito informativo" nei confronti del Ministero della Salute e come esse debbano essere trasmesse. Il decreto ha anche stabilito che, a partire dal 1 gennaio 1995, il flusso SDO sostituisce la preesistente rilevazione dell'attività ospedaliera svolta attraverso il modello ISTAT/D10. L'adozione della classificazione *International Classification of Diseases - Clinical Modification* (ICD-9-CM) ha poi permesso di raggiungere un successivo grado di utilizzo del potenziale informativo del flusso SDO. Il



flusso SDO trova, ad oggi, numerose applicazioni che includono aspetti organizzativi (analisi a supporto dell'attività di programmazione sanitaria e monitoraggio dell'erogazione dei Livelli Essenziali di Assistenza), analisi economiche (finalità di carattere economico-gestionale, valutazioni di impatto economico e per il riparto del Fondo Sanitario Nazionale), valutazioni di carattere strettamente clinico (valutazione del rischio clinico ospedaliero e calcolo di indicatori di appropriatezza e qualità dell'assistenza erogata) e studi clinico-epidemiologici. In tale contesto, è comunque necessario considerare alcuni possibili limiti intrinseci alla banca dati delle Schede di Dimissione Ospedaliera, ovvero possibili discrepanze nell'omogeneità della compilazione, limiti in termini di completezza ed accuratezza di variabili (ad esempio, i dati relativi ai primi anni di implementazione del sistema risentono particolarmente di tale limite) e variazione dei sistemi di classificazione nel corso degli anni [1].

Durante la recente pandemia da *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), altri sistemi informativi sanitari diversi dal Flusso SDO hanno costituito un'importante fonte aggiuntiva di dati. Tali sistemi, concepiti ed organizzati con l'obiettivo di raccogliere informazioni in tempistiche sincrone al verificarsi degli eventi, hanno permesso la conduzione di studi di coorte storiche in tempi molto rapidi.

### **Obiettivi dell'analisi complessiva**

Scopo del programma di Dottorato Industriale è stato quello di sfruttare i sistemi informativi per giungere all'implementazione di un sistema avanzato di sorveglianza epidemiologica e analisi di *effectiveness* vaccinale nell'ambito della regione Veneto. Il programma di studio si è articolato in tre grandi capitoli relativi a tre malattie infettive: analisi delle ospedalizzazioni per condilomi ano-genitali da Papillomavirus umano (HPV), analisi delle ospedalizzazioni per Virus Respiratorio Sinciziale (RSV) e analisi dell'efficacia vaccinale dei vaccini per SARS-CoV-2.

Il **Papillomavirus umano** è responsabile della maggior parte delle infezioni virali a carico del tratto riproduttivo [2] e causa di un significativo numero di forme neoplastiche benigne e maligne in soggetti di entrambe i sessi [3,4]. Mentre esistono dati e stime precise per buona parte delle malattie da HPV nel nostro Paese [5], il *burden* di manifestazioni neoplastiche benigne, i condilomi ano-genitali da HPV, non è noto. La fisiopatologia dei condilomi ano-genitali da HPV, tuttavia, rende questa manifestazione di particolare interesse epidemiologico in quanto permette di stimare l'effetto preventivo di una campagna vaccinale in tempi relativamente brevi - 2-4 anni - rispetto ai 7-11 anni necessari in caso di osservazione di lesioni intraepiteliali cervicali [6].

Dal 2006 sono disponibili vaccini per la prevenzione delle malattie da HPV, tra cui i condilomi, il cui utilizzo principale è l'immunizzazione con chiamata attiva dei soggetti, femmine e maschi, in epoca prepuberale [7].

Obiettivo dell'analisi è stato quello di definire i tassi di ospedalizzazione ed i relativi *trend* per condilomi ano-genitali nella popolazione generale, nei due sessi e nei diversi gruppi di età attraverso i flussi SDO relativi alle ospedalizzazioni per condilomi ano-genitali avvenute tra il 1° gennaio 2007 ed il 31 dicembre 2018. Lo studio ha consentito, mediante la valutazione dei dati di copertura vaccinale, di effettuare anche la valutazione della campagna vaccinale per HPV (iniziata in regione Veneto nel 2008 con l'offerta attiva alle dodicenni di sesso femminile ed estesa nel 2015 anche ai dodicenni di sesso maschile) sia in termini di effetto diretto che di possibile effetto indiretto per *herd-immunity*.

Il **Virus Respiratorio sinciziale** (RSV) è una delle principali cause di infezione e malattia a carico delle alte vie aeree in età pediatrica con una stima di 33,1 milioni di casi in tutto il mondo all'anno nei bambini di età inferiore ai 5 anni [8]. Il virus è anche correlato a morbilità in età adulta ed anziana; tuttavia, in questa fascia di popolazione il *burden* di patologia è meno definito [9]. Ad oggi, le strategie terapeutiche per il trattamento di RSV sono limitate e l'attenzione dei ricercatori è rivolta verso la prevenzione dell'infezione attraverso numerosi programmi di sviluppo di interventi di immunizzazione

attiva e passiva. La corretta valutazione circa l'impiego di tali interventi, la definizione dei risultati che possono essere perseguiti dalle campagne di sanità pubblica e l'eventuale implementazione degli interventi richiedono innanzitutto l'esatta determinazione dell'epidemiologia del virus nella popolazione generale. In particolare, assume molta rilevanza la conoscenza delle classi di età di maggior rilevanza clinica dei quadri clinici indotti da RSV. Gli obiettivi della analisi condotta sulle ospedalizzazioni per RSV nella regione Veneto tra il 2007 ed il 2021 sono stati quelli di 1) stimare il *burden* di malattia non solo nella popolazione pediatrica ma anche in soggetti adulti ed anziani e 2) indagare l'effetto delle misure di distanziamento sociale e protezione individuale attuate durante la pandemia da SARS-CoV-2 sulla circolazione del virus.

I **coronavirus** (CoV) sono virus a filamento singolo di RNA che causano malattie negli animali e nell'uomo. SARS-CoV-2, isolato a dicembre 2019 a Wuhan per la prima volta, nei primi mesi del 2020 si è diffuso rapidamente nel mondo causando oltre 600 milioni di casi confermati e quasi 6,5 milioni di morti [10,11]. Per contrastare la rapida diffusione del virus e prevenirne la sua virulenza sono stati sviluppati, in tempi eccezionalmente ridotti rispetto alle normali tempistiche di sviluppo, numerosi vaccini. Tali vaccini, basati su tecnologie diverse, hanno mostrato fin da subito differenti profili di efficacia verso differenti *endpoints* clinici. Inoltre, l'efficacia è stata modificata dal selezionarsi, diffondersi e prevalere di nuove varianti del virus. Obiettivo dell'analisi dei dati contenuti nel Sistema Informativo Anagrafe Vaccinale Regionale (SIAVr), nel *database* dei tamponi molecolari/antigenici e nel *database* relativo ai vaccini anti-SARS-CoV-2 è stato quello di analizzare l'efficacia dei vaccini nel prevenire le infezioni, l'ospedalizzazione e la mortalità nel contesto temporale epidemico in cui sono stati utilizzati.

## 1. Analisi delle ospedalizzazioni per condilomi ano-genitali da HPV

### 1.1 Introduzione

HPV è uno dei virus a trasmissione sessuale più frequenti al mondo. L'infezione da HPV rappresenta la condizione necessaria allo sviluppo di molte forme di cancro (cervicale, anale, vulvare, vaginale, del pene e della testa-collo) nonché nello sviluppo di comuni malattie dermatologiche, *in primis* i condilomi acuminati o condilomi anogenitali [12]. Sebbene dal punto di vista clinico i condilomi abbiano una rilevanza limitata, essi comportano spesso un notevole impatto sulla qualità di vita dei pazienti affetti, anche in ragione della necessità di interventi ablativi ripetuti e del ricorso a ricovero ospedaliero [13].

Il Flusso SDO rappresenta uno strumento utile per valutare la frequenza di condilomi con una presentazione tale da giustificare il ricovero in ospedale [14] considerando che, nei paesi industrializzati, la percentuale di pazienti con condilomi anogenitali ricoverati in ospedale varia tra circa il 7% ed il 19% dei casi totali di condilomatosi da HPV [15-17]. Dal punto di vista epidemiologico, il valore informativo attribuibile all'andamento epidemiologico della frequenza dei condilomi permette di valutare rapidamente di interventi preventivi l'infezione da HPV rappresentandone un *end point* precoce. Tale aspetto è possibile in virtù di una patogenesi più rapida di tali condizioni rispetto alle forme maligne rendendo così possibile la valutazione di programmi di prevenzione vaccinale già pochi anni dopo la loro implementazione [12]. Il primo vaccino per la prevenzione delle malattie da HPV, tra cui i condilomi anogenitali, è stato autorizzato dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) nel 2006 [18]. In Italia, i primi programmi vaccinali in età preadolescenziale sono iniziati nel 2008 con la chiamata attiva dei soggetti di sesso femminile di 12 anni di età [19], nel 2014 la prevenzione è stata estesa la vaccinazione ai soggetti di sesso maschile [20]. La prima coorte di nascita sottoposta a vaccinazione inclusa nell'analisi è stata quella di soggetti di sesso femminile nati nel 1996 e vaccinati nel 2008. Tale coorte ha raggiunto i 17 anni di età nel 2013 ed è stata osservata per un totale di 6 anni, la coorte di nascita 1997 ha raggiunto i 17 anni nel 2014 ed è stata osservata per un totale di 5 anni. L'ultima coorte

a rientrare in analisi è stata la coorte di nascita del 2000, i cui soggetti sono stati vaccinati nel 2012 ed osservati dal 2017.

Attraverso l'analisi dei tassi di ospedalizzazione per condilomi anogenitali e del loro andamento temporale è stata effettuata una valutazione dell'impatto della vaccinazione HPV nella regione Veneto tra il 2007 e il 2018 sia in termini di effetto diretto sulla patologia condilomatosa sia in termini prospettici rispetto alle manifestazioni neoplastiche maligne da HPV.

## **1.2 Materiali e metodi**

L'analisi è stata condotta sui dati del Flusso SDO dal 1° gennaio 2007 al 31 dicembre 2018 nella regione Veneto. Sono stati inclusi i ricoveri codificati secondo la Classificazione *International Classification of Diseases - Clinical Modification* (ICD-9-CM) relativi alle malattie correlate all'HPV definiti dalla presenza nella diagnosi primaria o secondaria del codice ICD9-CM 078.11: condiloma acuminato, dei codici chirurgici 70.\*-71.\* e 58.3 (condilomi vulvali/vaginali), 64.\* e 58.3 (condilomi del pene) e 49.\* (condilomi anali). I ricoveri sono stati considerati ripetuti quando avvenuti in un periodo di 30 giorni, in tal caso solo la prima ospedalizzazione è stata inserita nell'analisi.

I tassi di ospedalizzazione sono stati calcolati su intervalli biennali e sono stati stimati dividendo il numero di ricoveri annuali per la popolazione veneta residente. I dati dei residenti sono stati ricavati dall'Ufficio di Statistica della Regione Veneto. La popolazione in esame è stata stratificata secondo quattro gruppi di età (17–20 anni, 21–26 anni; 27–46 anni e più di 47 anni di età al momento del ricovero in ospedale). Questa stratificazione per età ha permesso di analizzare direttamente l'andamento delle ospedalizzazioni per condilomi nei gruppi di età per l'intero periodo di studio, oltre a fornire una stima dell'effetto della vaccinazione nella fascia di età 17–20 anni.

I dati sono stati analizzati utilizzando il test *t di Student* per i valori continui e il test del *Chi quadrato* di *Pearson* per i valori categoriali. Un valore  $p < 0,05$  è stato considerato significativo. Le analisi sono state eseguite utilizzando il Pacchetto Statistico per le Scienze Sociali (*Statistical Package for the Social*

Sciences - SPSS 22.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Le tendenze significative negli anni considerati sono state valutate come variazioni percentuali annue medie (*Average Annual Percent Changes - AAPC*), una misura sintetica dell'andamento di un determinato intervallo fisso calcolata come media ponderata della variazione percentuale annua (*Annual Percent Changes - APC*) in un modello a punti congiunti, utilizzando intervalli equivalenti alla lunghezza dell'intervallo APC. Se un AAPC fossa stato compreso interamente in un singolo segmento di punto di giunzione, l'AAPC è stato considerato uguale all'APC del segmento [15].

### 1.3 Risultati

Dal 1° gennaio 2007 al 31 dicembre 2018 sono stati registrati 6.977 ricoveri, 104 di essi sono stati esclusi dall'analisi perché ricoveri ripetuti. Il campione analizzato nell'analisi di dati è di 6.873 ospedalizzazioni. Tra questi 6.873 soggetti, il 58,2% (4.000) erano di sesso femminile ed il restante 41,8% (2.873) di sesso maschile. L'età media al ricovero era  $36,5 \pm 12,8$  anni ( $34,7 \pm 12,3$  nel sesso femminile e  $39,0 \pm 13,3$  anni nel sesso maschile) (Tabella 1).

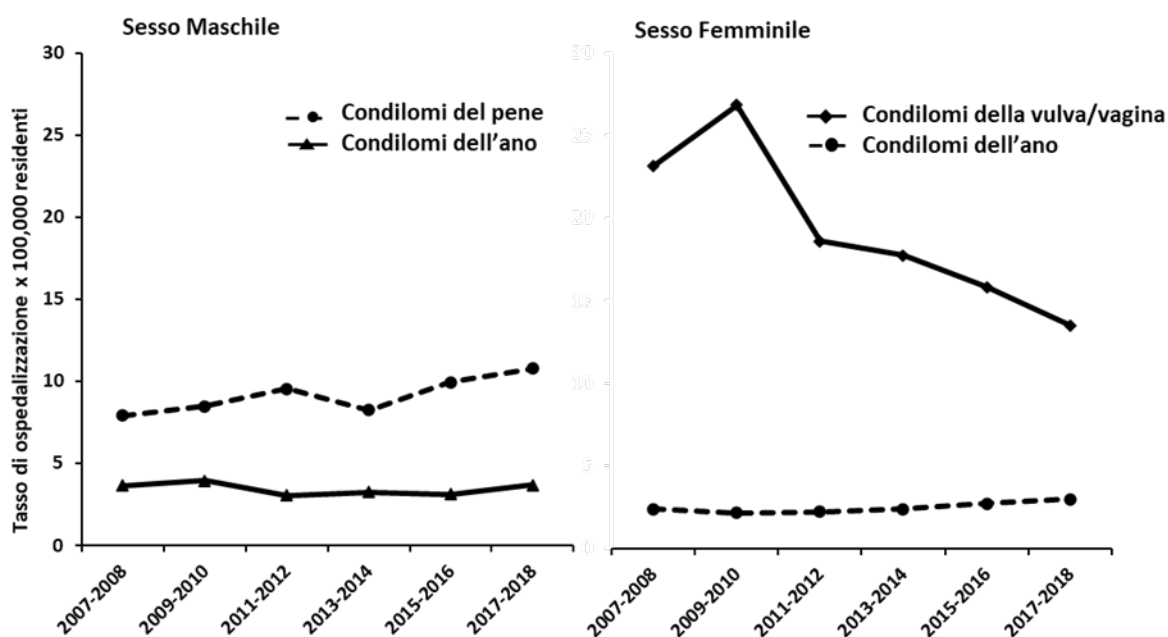
**Tabella 1.** Caratteristiche demografiche dei soggetti ospedalizzati

	Maschi		Femmine		Totale	
	n	(%)	n	(%)	N	(%)
<b>Periodo</b>						
2007-2008	460	(16,0)	924	(23,1)	1384	(20,1)
2009-2010	477	(16,6)	933	(23,3)	1.410	(20,5)
2011-2012	475	(16,5)	627	(15,7)	1.102	(16,0)
2013-2014	436	(15,2)	528	(13,2)	964	(14,0)
2015-2016	498	(17,3)	525	(13,1)	1.023	(14,9)
2017-2018	527	(18,3)	463	(11,6)	990	(14,4)
<b>Gruppi di età</b>						
0-16	8	(0,3)	27	(0,7)	35	(0,5)
17-20	61	(2,1)	249	(6,2)	310	(4,5)
21-26	456	(15,9)	975	(24,4)	1.431	(20,8)
27-46	1.607	(55,9)	2.116	(52,9)	3.723	(54,2)
47+	741	(25,8)	633	(15,8)	1.374	(20,0)

Nel periodo di analisi è stata osservata una riduzione complessiva dei tassi di ospedalizzazione per i condilomi anogenitali con tassi che sono passati da 15,0 ricoveri ogni 100.000 residenti nel biennio 2007-2008 a 10,9 ricoveri ogni 100.000 residenti nel biennio 2017-18 (- 37,4%;  $p < 0,05$ ). Nei soggetti di sesso femminile, la riduzione complessiva è stata dell'88,9% a fronte di un tasso di 20,4 per 100.000 residenti nel biennio 2007-2008 e di un tasso di 10,8 per 100.000 nel biennio 2017-18 (AAPC: -7,1; IC 95%: - 10,6; -3,4); nei soggetti di sesso maschile, invece, si è registrato un aumento statisticamente non significativo dei tassi di ospedalizzazione (AAPC: 0,9; IC 95%: - 1,1; 2,9).

La presentazione più frequente nei soggetti di sesso maschile è risultata in sede anatomica anale: 2.108 su 2.873 dei casi (70,2%); i condilomi in sede peniena sono stati registrati in 397 casi (13,8%) mentre in 368 casi la sede anatomica non era definita nel Flusso SDO. Nel periodo di osservazione, i dati hanno mostrato l'esistenza di un *trend* positivo del numero totale di ricoveri per condilomi anogenitali nella popolazione maschile in conseguenza di un aumento significativo del tasso di ospedalizzazione per condilomi anali - da 7,9 per 100.000 residenti nel biennio 2007-2008 a 10,8 per 100.000 residenti nel biennio 2017-18 (AAPC: 2,7; IC 95%: 0,1; 5,4). Nello stesso periodo, l'andamento dei tassi di ospedalizzazione per i condilomi del pene è rimasto stabile (AAPC: -0,8; IC 95%: - 4,8; 3,3). La presentazione più frequente nei soggetti di sesso femminile è risultata in sede anatomica genitale, 2.899 casi su 4.000 (72,5%); i condilomi anali hanno rappresentato un totale di 821 casi (13,8%) mentre nei restanti 280 casi non è stato possibile risalire alla sede anatomica interessata. Nel sesso femminile, è emersa l'esistenza di un chiaro *trend* negativo del tasso di ospedalizzazione per condilomi anogenitali tendenza guidata principalmente dalla diminuzione dei condilomi vulvari e vaginali (AAPC: -6,0; IC 95%: - 9,3; - 2,6) a fronte di tassi di ospedalizzazione per condilomi anali nelle donne non modificati nel periodo in esame (AAPC: 2,8; IC 95%: - 0,2; 5,9) (Figura 1)

**Figura 1.** Tassi di ospedalizzazione per condilomi anogenitali



L'andamento dei ricoveri è risultato statisticamente significativo dei tassi di ospedalizzazione solo nella fascia di età 27-46 anni, passando da 16,2 per 100.000 residenti nel biennio 2007-2008 a 23,1 residenti per 100.000 nel biennio 2017-2018 (AAPC: 2,9; IC 95%: 0,1;5,7). In particolare tale aumento è stato determinato dei ricoveri per condilomi anali che è passato da 10,2 per 100.000 residenti nel biennio 2007-2008 a 19,3 per 100.000 residenti nel biennio 2017-2018.

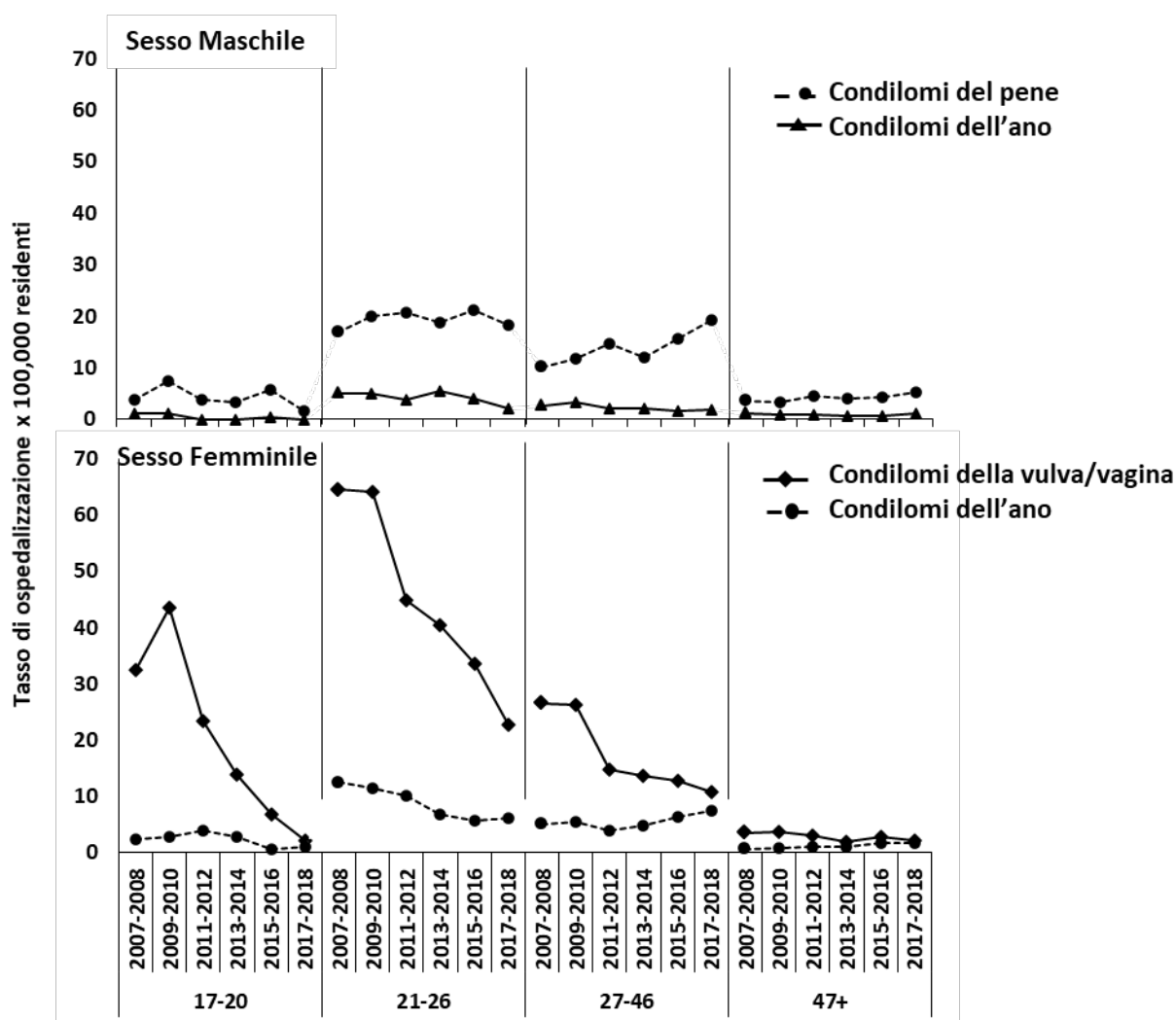
In tutte le altre fasce di età non sono emerse variazioni statisticamente significative dei tassi di ospedalizzazione. Si evidenzia comunque una diminuzione non significativa dei tassi di ospedalizzazione, dal 2015 al 2016, nelle fasce di età 17-20 anni e 21-26 anni. In dettaglio, nella fascia di età 21-26 anni, il tasso di ospedalizzazione per condilomi anali e penieni è passato da 21,2 per 100.000 residenti nel biennio 2015-16 a 18,4 per 100.000 residenti nel biennio 2017-2018 e da 4,2 per 100.000 residenti nel biennio 2015-2016 a 2,1 per 100.000 residenti nel biennio 2017-2018; nella fascia di età 17-20, il tasso di ospedalizzazione dei condilomi anali è diminuito da 5,8 per 100.000 residenti



nel biennio 2015-2016 a 1,6 per 100.000 residenti nel biennio 2017-2018 mentre non sono state osservate variazioni nel tasso di condilomi penieni.

Indagando l'andamento dei ricoveri per le diverse fasce di età, è emersa una diminuzione statisticamente significativa dei tassi di ospedalizzazione in tutte le fasce di età ad eccezione dei soggetti di età  $\geq 47$  anni. La diminuzione più evidente si è verificata nella fascia di età 17-20 anni, i cui tassi di ospedalizzazione sono scesi da valori di 38,0 per 100.000 residenti nel biennio 2007-2008 e di 47,6 per 100.000 residenti nel biennio 2009-2010 al valore minimo di 3,9 per 100.000 residenti nel biennio 2017-2018 (AAPC: - 21,8; IC 95%: - 30,5; -12,1). Tale riduzione è attribuibile ai ricoveri per condilomi vulvari/vaginali (AAPC: -24,3; IC 95%: - 34,4; -12,7). Anche nella fascia di età 21-26 anni si è registrata una notevole diminuzione dei tassi di ospedalizzazione per condilomi anogenitali passando da un valore di 84,1 per 100.000 residenti nel biennio 2007-2008 a un tasso di 30,4 per 100.000 residenti nel biennio 2017-2018 (AAPC: -9,9; IC 95%: - 11,9; - 7,9). In questa fascia di età, si è osservata una riduzione sia dei condilomi anali (AAPC: -8,2; IC 95%: - 12,1; - 4,2) che delle forme genitali (AAPC: -9,8; IC 95%: - 12,9; - 6,7). Infine, nella fascia di età 27-46 anni, i tassi sono passati da 34,1 per 100.000 residenti nel biennio 2007-2008 a 20,0 per 100.000 residenti nel biennio 2017-2018 (AAPC: -5,7<sup>^</sup>; IC 95%: - 10,3; - 0,9). Considerando la sede anatomica, la fascia di età 27-46 anni ha mostrato una riduzione solo della sede anatomica genitale (AAPC: -9,2; IC 95%: - 13,5; - 4,7) mentre si è registrato un lieve aumento dei tassi di ospedalizzazione per condilomi anali (Figura 2)

Figura 2. Andamento dei tassi di ospedalizzazione per condiloma anale



### 1.4 Discussione

Nel periodo da gennaio 2007 a dicembre 2018, si è registrata una complessiva diminuzione delle ospedalizzazioni per condilomi genitali in entrambi i sessi ed un aumento dei ricoveri per condilomi anali. Il tasso aggregato di entrambi i sessi di ospedalizzazione ha comunque mostrato una riduzione passando da un valore di 14,4 per 100.000 residenti nel 2007 e 9,6 per 100.000 residenti nel 2018, una riduzione indicativa di una variazione percentuale media annua di - 4,0% (IC 95%: - 5,6%; - 2,4%). Il tasso di ospedalizzazione nella popolazione maschile è rimasto pressoché stabile nei 12 anni di osservazione (8,8 per 100.000 residenti nel 2007 e 10,7 per 100.000 residenti nel 2018 - AAPC: 1,1; IC 95%: - 0,5; 2,7). I fattori responsabili di tale tendenza positiva possono essere molteplici ma due

elementi sono risultati avere un ruolo importante: il numero di relazioni sessuali intercorse nei 24 mesi precedenti l'indagine e l'abitudine all'utilizzo di preservativo durante i rapporti. In una indagine trasversale del 2015 condotta su 11.096 studenti di età  $\geq 18$  anni sono, infatti, emerse: 1) una minore frequenza di relazioni esclusive nei soggetti di sesso maschile rispetto ai soggetti di sesso femminile (40,0% vs 57,8%,  $p < 0,001$ ); 2) un numero medio più elevato di partner sessuali nei soggetti di sesso maschile rispetto ai soggetti di sesso femminile negli ultimi 24 mesi ( $1,9 \pm 2,3$  vs  $1,3 \pm 1,4$ ,  $p < 0,001$ ); 3) tassi di vaccinazione HPV inferiori nei soggetti di sesso maschile rispetto ai soggetti di sesso femminile (1,3% vs 36,8%) [22].

Un precedente studio di Cocchio et al., 2017 aveva già evidenziato un calo nei tassi di ricoveri ospedalieri correlati ai condilomi anogenitali in una popolazione con significativi tassi di copertura vaccinale contro l'HPV. Lo studio ha descritto una significativa riduzione, a partire dal 2013, dei ricoveri per condilomi vulvari/vaginali in pazienti di età compresa tra 12 e 20 anni [23].

I dati emersi dal presente studio hanno confermato tale tendenza anche in un contesto temporale più lungo anche sia nella fascia di età 17-20 anni che nella fascia di età 21-26 anni. Entrambi questi gruppi hanno beneficiato direttamente degli alti tassi di copertura vaccinale (fino al 70%) raggiunti nei soggetti di sesso femminile [24].

Nei soggetti di sesso maschile, sebbene non vi sia evidenziata una diminuzione significativa delle ospedalizzazioni per condilomi ano-genitali, evidenzia una riduzione negli ultimi 2 anni di analisi. Tale aspetto sembra indicare, nei gruppi più giovani (17-20 anni e 21-26 anni), un primo segnale di diminuzione dei tassi di ospedalizzazione con andamento parallelo a quella osservato nei soggetti di sesso femminile. Tale osservazione potrebbe essere legata a due ragioni non mutuamente esclusive: 1) l'inizio della vaccinazione universale avvenuto nel 2015 e 2) il manifestarsi di un effetto di gregge, come già riscontrato in altri Paesi [16].

La significativa riduzione dei tassi di ospedalizzazione per i condilomi anogenitali nei soggetti di sesso femminile e la più lenta diminuzione mostrata nei soggetti di sesso maschile sono coerenti con le conclusioni di una recente revisione sistematica e meta analisi. Drolet e colleghi, infatti, hanno descritto un quadro comune ai Paesi che hanno implementato la vaccinazione quadrivalente nei soggetti di sesso femminile: nei primi 4 anni successivi all'introduzione si è osservata una diminuzione statisticamente significativa dei condilomi anogenitali nei soggetti di sesso femminile di età compresa tra 15 e 29 anni mentre nei soggetti di sesso maschile di età compresa tra 15 –19 anni la diminuzione, seppure presente, non è risultata staticamente significativa [25].

### **1.5 Conclusioni**

La diminuzione complessiva dei tassi di ospedalizzazione per i condilomi anogenitali è supportiva di un effetto della vaccinazione anti-HPV sulla patologia. La riduzione dei tassi risulta più pronunciata nelle fasce di popolazione a cui è stata direttamente offerta la vaccinazione, ovvero le giovani donne. I dati indicano anche la presenza di un beneficio nei coetanei soggetti di sesso maschile, reperto consistente con un possibile effetto di immunità di gregge.

## 2. Analisi delle ospedalizzazioni per RSV

### 2.1 Introduzione

RSV è una delle principali cause di infezioni acute delle basse vie respiratorie (ALRI) [26]. Il virus è collegato ad alti tassi di morbilità soprattutto in età infantile e pediatrica, si stima, infatti, che l'infezione occorra in oltre il 60% dei bambini nel primo anno di vita ed in oltre l'80% dei bambini nei primi di due anni di vita [27,28]. Il virus respiratorio sinciziale risulta essere anche correlato ad elevati tassi di morbilità in soggetti anziani dove manca una definizione del reale *burden* di patologia [29]. L'infezione è tipicamente associata a sintomi lievi, ma l'ampia diffusione del virus rende ragione del fatto che esso costituisca la causa più frequente di ricovero per ALRI in bambini di età inferiore ai 2 anni [28].

I principali fattori di rischio per forme gravi di malattia nei bambini sono la prematurità, la displasia broncopolmonare e la cardiopatia congenita; altri fattori di rischio per l'infezione da RSV e le conseguenti complicanze includono il basso peso alla nascita, la convivenza con i fratelli maggiori, l'esposizione al fumo di sigarette e l'allattamento artificiale [8,9]. Negli adulti, si osservano tassi più elevati di malattia nei pazienti affetti da malattie polmonari croniche, malattie cardiache croniche o immunodeficienza [8].

In tempi pre-pandemia da SARS-CoV-2, si stima che RSV fosse responsabile in bambini di età inferiore ai 5 anni di circa 33,1 milioni di casi/anno in tutto il mondo all'anno [9] e di circa 1,5 milioni di casi/anno in soggetti di età anziani all'anno nei soli paesi industrializzati [30]. Tale dato risulta tuttavia scarsamente rappresentativo in quanto frutto di stime basate su studi con importanti differenze metodologiche e su analisi prodotte da protocolli di sorveglianza non omogenei. A tal proposito è importante sottolineare il fatto che attualmente non siano disponibili raccomandazioni generali sulla sorveglianza dell'RSV per gli Stati membri dell'Unione Europea [31] e che in Italia non sia stato implementato un sistema di sorveglianza dell'RSV a livello nazionale [32].

In tale contesto di limitazione circa le informazioni disponibili circa l'incidenza delle malattie da RSV, l'analisi delle cartelle cliniche delle dimissioni ospedaliere (Flusso SDO) risulta essere uno strumento utile ed efficace per indagini retrospettive sulla frequenza di casi clinicamente gravi di infezione da RSV, in particolare per bambini e neonati [33,34].

A tal fine, è stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo che analizzasse il Flusso SDO per indagare i tassi, il relativo andamento temporale e le caratteristiche delle ospedalizzazioni per malattie da RSV nella regione Veneto tra il 1° gennaio 2007 e il 31 dicembre 2021

## **2.2 Materiali e Metodi**

È stata condotta dei dati del Flusso SDO relativi alle ospedalizzazioni occorse tra il 1° gennaio 2007 ed il 31 dicembre 2021 in regione Veneto includendo i codici ICD-9-CM correlati a malattie da RSV. Nell'analisi sono state incluse le ospedalizzazioni la cui scheda di dimissione ospedaliera contenesse nel campo diagnosi primaria o secondaria almeno uno dei seguenti codici ICD9-CM: 079.6 - Virus Respiratorio Sinciziale, 466.11 - bronchiolite acuta da RSV, e 480.1 - polmonite da RSV. I ricoveri sono stati considerati ripetuti quando avvenuti in un periodo di 30 giorni, in tal caso solo la prima degenza ospedaliera è stata inserita nell'analisi. Sono stati esclusi dall'analisi anche i ricoveri ospedalieri relativi a cure diurne.

I tassi di ospedalizzazione annui sono stati stimati dividendo il numero di ricoveri annui per la popolazione residente in regione Veneto utilizzando i dati dell'Ufficio di Statistica della regione Veneto [38]. Al fine di ottenere una rappresentazione consistente con la differente rilevanza della patologia nelle diverse fasce di età, la popolazione è stata stratificata nei seguenti gruppi di età: <1 anno, 1–4 anni; 5–9 anni; 10-29 anni; 30-49 anni; 50-69 anni e più di 70 anni.

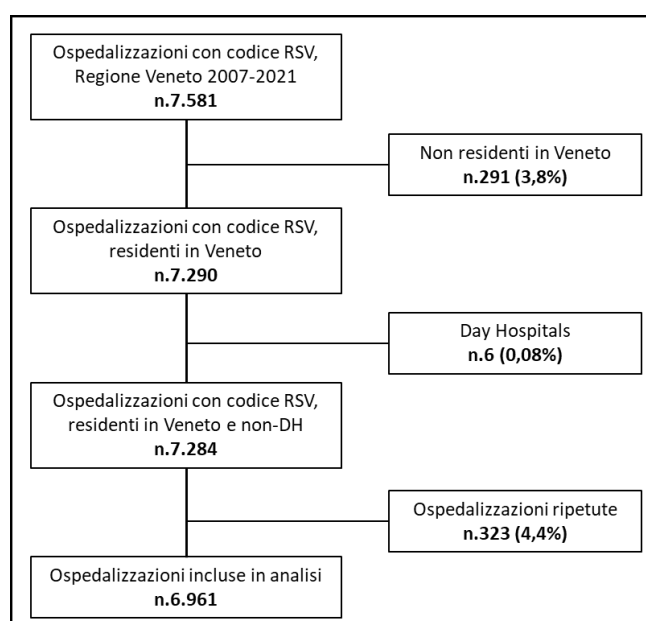
I dati sono stati analizzati utilizzando il test *t di Student* per i valori continui e il test del *Chi quadrato* di *Pearson* per i valori categoriali. Un valore  $p < 0,05$  è stato considerato significativo. Le analisi sono state eseguite utilizzando il Pacchetto Statistico per le Scienze Sociali (*Statistical Package for the Social*

Sciences - SPSS 22.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Le tendenze significative negli anni considerati sono state valutate come variazioni percentuali annue medie (*Average Annual Percent Changes - AAPC*), una misura sintetica dell'andamento di un determinato intervallo fisso calcolata come media ponderata della variazione percentuale annua (*Annual Percent Changes - APC*) in un modello a punti congiunti, utilizzando intervalli equivalenti alla lunghezza dell'intervallo APC. Se un AAPC fossa stato compreso interamente in un singolo segmento di punto di giunzione, l'AAPC è stato considerato uguale all'APC del segmento [21].

### 2.3 Risultati

Dal 1° gennaio 2007 al 31 dicembre 2021 sono stati registrati in regione Veneto 7.581 ricoveri con diagnosi di RSV. L'8,2% di tutte le voci è stato escluso dall'analisi perché relativo ad ospedalizzazione in soggetti non residenti in regione Veneto, a ricovero in regime di *day-hospital* e ai ricoveri ripetuti. Nell'analisi sono stati, quindi, inclusi i dati relativi a 6.961 ospedalizzazioni (Figura 3), corrispondenti a una media di 464 ospedalizzazioni/anno.

**Figura 3.** Processo di selezione della popolazione in esame



Il codice ICD-9 più frequente registrato è stato il codice 466.11 (bronchiolite acuta da RSV) che ha rappresentato l'83,6% dei casi totali (5.818 ospedalizzazioni). Il codice 480.1 (polmonite da RSV) ha rappresentato un ulteriore 10,6% del totale (741 ospedalizzazioni) e il codice 079.6 (Virus Respiratorio Sinciziale) è stato riportato nel restante 5,8% dei casi (402 ospedalizzazioni).

In termini di numero di ospedalizzazioni nei due sessi, non si sono osservate differenze significative: il 54,2% (3.774 ospedalizzazioni) dei ricoveri è avvenuto in soggetti di sesso maschile. La stratificazione nelle diverse fasce di età evidenzia una elevata frequenza di casi in età pediatrica rispetto alla percentuale di casi in età adulta ed anziana, con l'83,9% delle ospedalizzazioni (n.5.840), registrato in neonati. Le ospedalizzazioni in bambini di età tra 1 e 4 anni hanno costituito il 10,9% del totale (n.756) mentre il numero di ricoveri nei soggetti di età  $\geq 70$  anni rende conto del 2,4% delle ospedalizzazioni (n. 169). Nelle fasce di età intermedie, 5-49 anni e 50-59 anni, si sono registrati rispettivamente l'1,6% (n.115) e l'1,2% (n.81) dei casi. La diagnosi più frequentemente riportata nelle schede di dimissione ospedaliera è risultata essere la bronchiolite acuta (83,6% dei casi totali). Analizzando il totale dei casi di ospedalizzazione per bronchiolite acuta, si osserva che essi sono occorsi quasi totalmente in bambini di età 0-1: i casi di ospedalizzazione per bronchiolite acuta in tale fascia di età corrispondono, infatti, al 93% di tutti di ospedalizzazione per bronchiolite acuta registrati nel periodo. La rilevanza quasi esclusivamente pediatrica delle patologie diagnosticate come RSV correlare è rappresentata anche dal dato relativo al totale delle ospedalizzazioni, infatti, complessivamente esse sono avvenute nel 92,8% dei casi in reparti pediatrici.

La durata media della degenza è risultata essere di 6,0 giorni con i ricoveri per polmonite di durata significativamente più lunga rispetto ai ricoveri per bronchiolite acuta ed ai ricoveri per RSV, rispettivamente 8,0 giorni vs 5,7 giorni -  $p < 0,001$  e 8,0 giorni vs 6,8,  $p = 0,011$ . (Tabella 2)



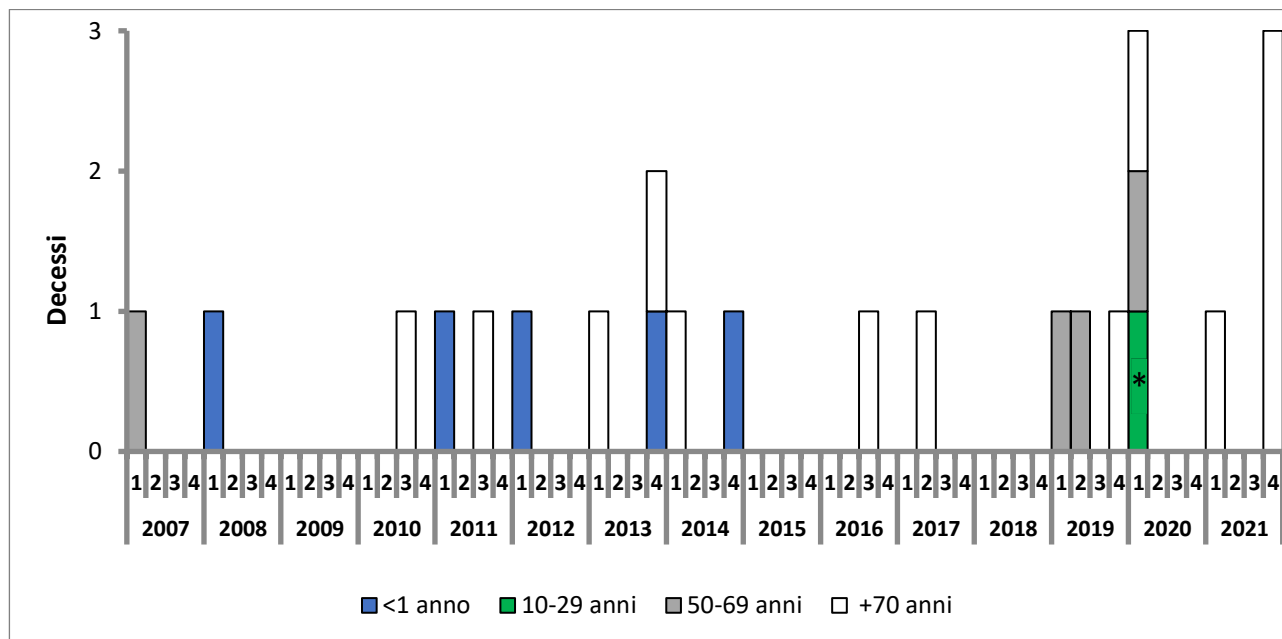
**Tabella 2.** Caratteristiche delle ospedalizzazioni per RSV

Variabili	Bronchiolite acuta (n. 5,818)		Polmonite (n. 741)		RSV (n.402)		Totale (n. 6,961)	
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Genere</b>								
<i>Sesso maschile</i>	3.205	(55.1)	366	(49.4)	203	(50.5)	3.774	(54.2)
<i>Sesso femminile</i>	2.613	(44.9)	375	(50.6)	199	(49.5)	3.187	(45.8)
<b>Gruppo di età</b>								
<1 anno	5.412	(93.0)	287	(38.7)	141	(35.1)	5.840	(83.9)
01-04 anni	346	(5.9)	281	(37.9)	129	(32.1)	756	(10.9)
05-09 anni	10	(0.2)	30	(4.0)	9	(2.2)	49	(0.7)
10-29 anni	4	(0.1)	11	(1.5)	15	(3.7)	30	(0.4)
30-49 anni	7	(0.1)	17	(2.3)	12	(3.0)	36	(0.5)
50-69 anni	8	(0.1)	41	(5.5)	32	(8.0)	81	(1.2)
70+ anni	31	(0.5)	74	(10.0)	64	(15.9)	169	(2.4)
<b>Trimestre</b>								
Primo	3.547	(61.0)	388	(52.4)	241	(60.0)	4.176	(60.0)
Secondo	208	(3.6)	40	(5.4)	18	(4.5)	266	(3.8)
Terzo	58	(1.0)	13	(1.8)	7	(1.7)	78	(1.1)
Quarto	2.005	(34.5)	300	(40.5)	136	(33.8)	2.441	(35.1)
<b>Reparto di ammissione</b>								
Pediatria	5.472	(94.1)	569	(76.8)	271	(67.4)	6.312	(90.7)
Terapia intensiva	160	(2.8)	26	(3.5)	8	(2.0)	194	(2.8)
Terapia intensiva neonatale	85	(1.5)	6	(0.8)	6	(1.5)	97	(1.4)
Neonatologia	46	(0.8)	2	(0.3)	1	(0.2)	49	(0.7)
Medicina Generale	21	(0.4)	75	(10.1)	72	(17.9)	168	(2.4)
Pneumologia	14	(0.2)	12	(1.6)	16	(4.0)	42	(0.6)
Geriatrics	7	(0.1)	10	(1.3)	8	(2.0)	25	(0.4)
Malattie Infettive	1	(0.0)	12	(1.6)	14	(3.5)	27	(0.4)
Altro	12	(0.2)	29	(3.9)	6	(1.5)	47	(0.7)
<b>Durata media di degenza</b>		5.7		8.0		6.8		6.0
<b>Decessi</b>	8	(0.1)	14	(1.9)	1	(0.2)	23	(0.3)

Nel periodo compreso tra il 2007 e il 2021, si sono registrati 23 decessi in pazienti ospedalizzati con diagnosi correlata a RSV: 5 (21,7%) si sono verificati in neonati, 1 (4,3%) in soggetti di età compresa tra 10 e 29 anni, 4 (17,4%) in soggetti di età compresa tra 50 e 69 anni e 13 (56,5%) in soggetti di età compresa  $\geq 70$  anni. Non sono emersi elementi indicativi di una specifica tendenza nei decessi se non l'osservazione che i 5 decessi avvenuti in età infantile si siano verificati tra la stagione 2007-2008 e la

stagione 2014-2015 mentre a partire dalla stagione 2016-2017 si siano verificati decessi solo in età adulta (Figura 4).

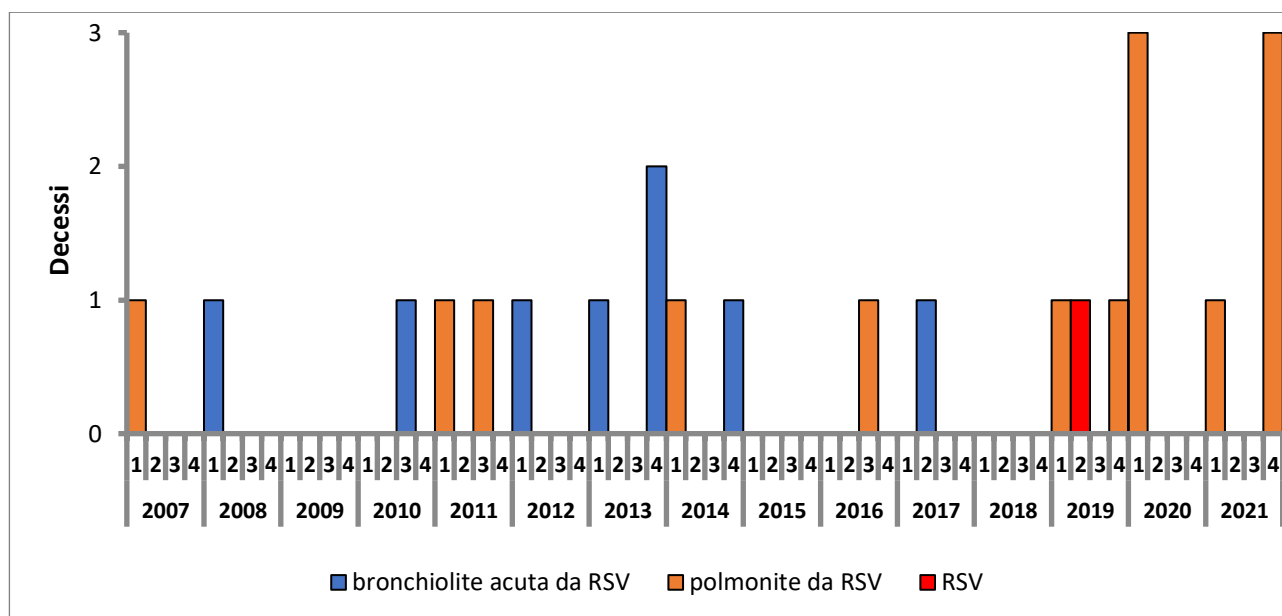
**Figura 4.** Decessi da RSV stratificati per fascia di età



\*età del soggetto al momento del decesso: 27 anni.

Quattordici decessi sono risultati correlati ad una diagnosi di polmonite, un decesso si è verificato nella fascia di età <1 anno, 1 nella fascia di età 10-29 anni, 3 nella fascia di età 50-69 anni, e 9 nella fascia di età ≥ 70 anni. La bronchiolite acuta è risultata correlata ad 8 decessi 4 in soggetti di età 0-1 anno e 4 in soggetti di età ≥70 anni. Solo 1 decesso, registrato nella fascia di età 50-69 anni, è stato associato al ricovero per il codice 079.6 (Virus Respiratorio Sinciziale) (Figura 5).

**Figura 5.** Decessi da RSV stratificati per diagnosi associata



Le ospedalizzazioni per RSV registrate in regione Veneto tra il 2007 e il 2021 hanno mostrato un andamento stagionale definito dalla presenza di un picco nei mesi autunno-invernali e corrispondente all'ultimo ed al primo trimestre di ogni anno (Q4-Q1), mentre tra aprile e settembre i numeri dei ricoveri sono stati sempre minimi. Tale andamento ha riscontrato una sola interruzione avvenuta tra aprile 2020 e settembre 2021 quando per 17 mesi consecutivi non si è registrato quasi nessuna ospedalizzazione. Nei trimestri successivi, ovvero il terzo e il quarto trimestre del 2021, si sono registrate rispettivamente 26 e 884 ospedalizzazioni, tale ultimo valore rappresenta il valore più alto registrato nell'intero periodo di analisi.

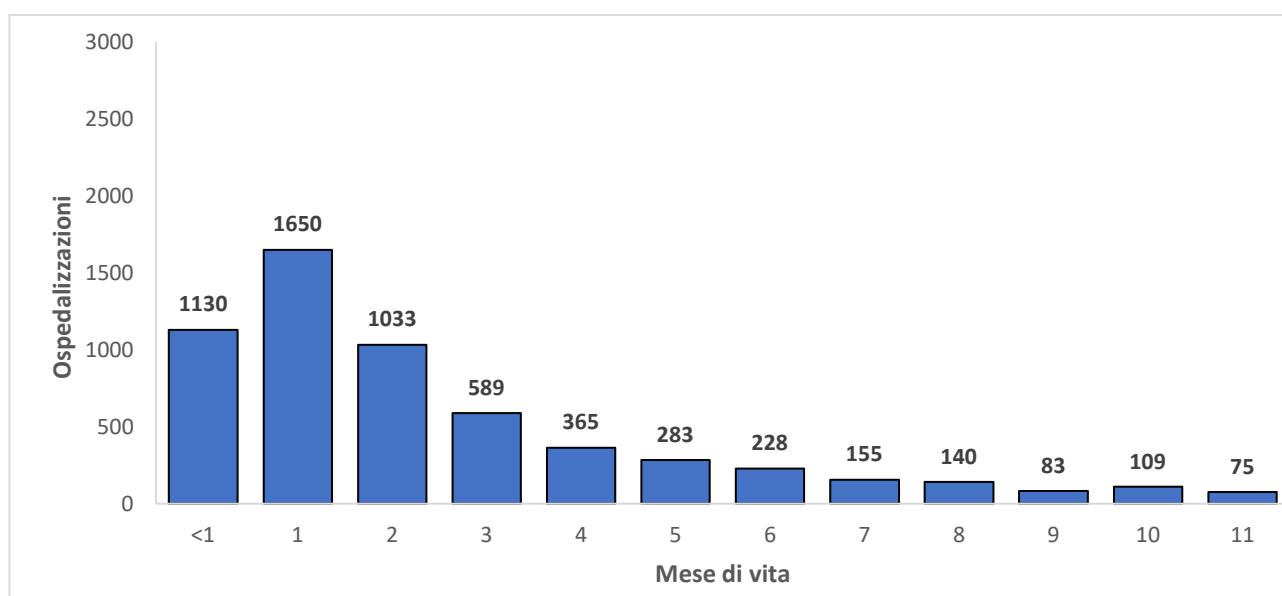
Un elemento costante nelle diverse stagioni è stato che la maggior parte delle ospedalizzazioni sia sempre stata registrata nella fascia di età <1 anno mentre quelli avvenuti nella fascia di età 1-4 anni hanno costituito la quasi totalità della restante quota.

La frequenza delle ospedalizzazioni nella fascia di età 0-1 anno, fa emergere come più della metà delle ospedalizzazioni sia avvenuta nei primi 3 mesi dopo la nascita, con il 19,3% (n.1.130), 28,2%

(n.1.650) e 17,7% (n.1.033) del totale degli eventi avvenuti rispettivamente nel primo, secondo e terzo mese di età.

I sottogruppi corrispondenti al quarto mese di vita e oltre hanno rappresentato percentuali progressivamente minori, passando dal 10,1% (n.589) delle ospedalizzazioni registrate in soggetti al quarto mese di vita all'1,3% (n.75) registrate in bambini al dodicesimo mese di età. (Figura 6)

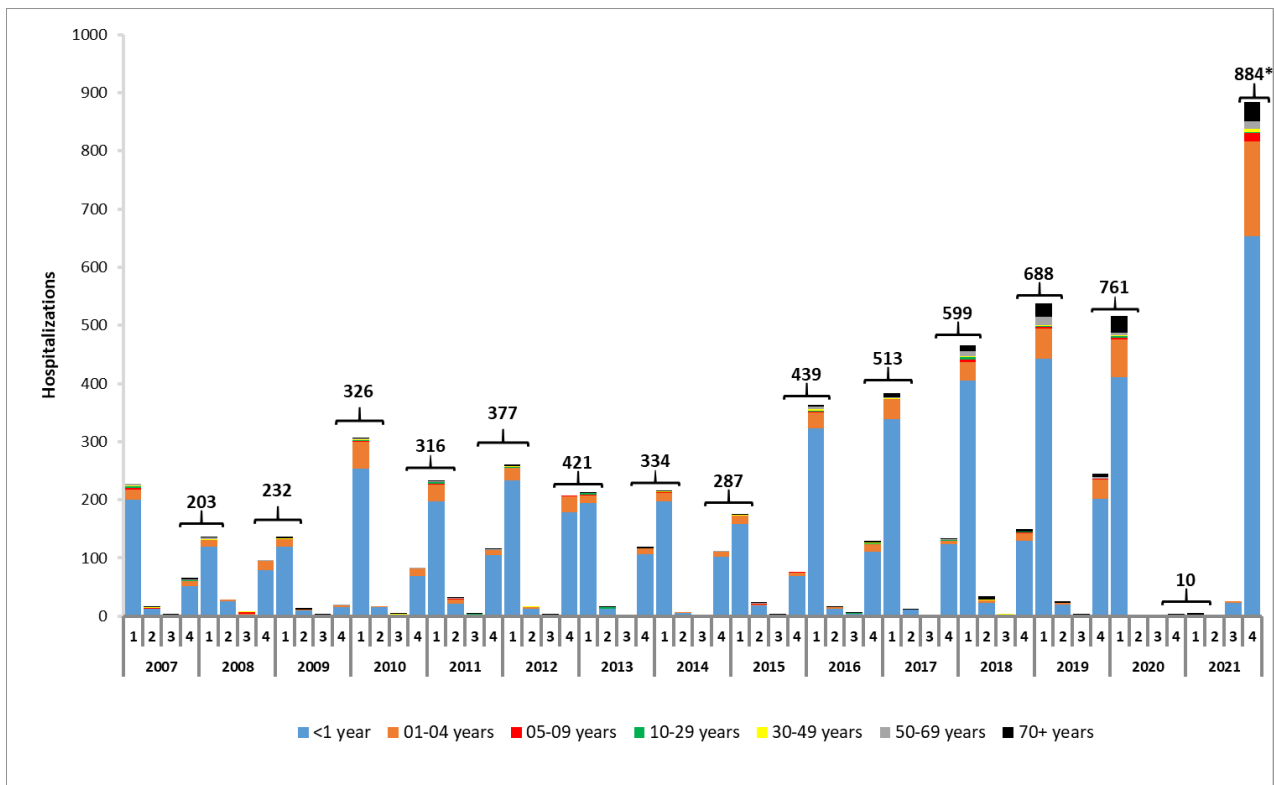
**Figura 6.** Ospedalizzazioni nel primo anno di vita stratificate per mese di età



Nelle altre fasce di età, il numero dei ricoveri è sempre stato in termini di unità con due eccezioni: 1) nel gruppo di età  $\geq 70$  anni, sono stati registrati 10 o più ricoveri dalla stagione 2016-2017 alla stagione 2019-2020 e nella stagione 2021-2022; 2) nel gruppo di età 50-69 anni sono stati registrati 10 o più ricoveri nelle stagioni 2017-2018, 2018-2019 e 2021-2022.

Considerando la stagionalità autunno-inverno (quarto e primo trimestre dell'anno solare) della malattia e correlandola con i dati dei ricoveri per stagione, si osserva un *trend* in continuo aumento dalla stagione 2007-2008 (n.203) alla stagione 2019-2020 (n.761). Nella stagione 2020-2021 si è verificato una notevole riduzione del numero di casi (n.10). I dati parziali della stagione 2021-2022, invece, sono indicativi di un nuovo rapido incremento del numero di ospedalizzazioni arrivando nel breve periodo di osservazione il numero record di 884 (Figura 7).

**Figura 7.** Ospedalizzazioni per RSV per trimestre stratificate per fascia di età



Nel biennio compreso tra gennaio 2020 e dicembre 2021 le ospedalizzazioni hanno mostrato un andamento mai registrato precedentemente. Infatti, mentre da gennaio a marzo 2020 il progressivo calo del numero dei ricoveri mostrava un andamento simile a quello della stagione precedente ma più marcato, a partire da aprile 2020 il numero delle ospedalizzazioni si è praticamente azzerato: nel mese di aprile 2020, ovvero a quasi un mese dall'inizio del lockdown in Italia [35] (tra le misure adottate per limitare la circolazione del SARS-CoV-2: la chiusura degli asili nido, delle scuole dell'infanzia, elementari, medie e superiori), infatti, si sono registrate solo 2 ospedalizzazioni rispetto alle 17 registrate nello stesso mese dell'anno precedente ed a maggio 2020 è stata registrata solo 1 ospedalizzazione rispetto alle 7 di maggio 2019. Dato di ulteriore interesse ai fini descrittivi è che i 3 citati eventi siano occorsi esclusivamente in soggetti di età  $\geq 50$  anni. Tra giugno e settembre 2020, inoltre, non sono state registrate ospedalizzazioni mentre tra ottobre e dicembre 2020 sono occorse solo 4 ospedalizzazioni e, ancora una volta, tutte in soggetti di età  $\geq 50$  anni. Tra gennaio 2021 e luglio 2021 si sono registrati

11 ricoveri avvenuti, 5 in bambini da 0 a 5 anni ed i restanti in adulti di età pari o superiore a 50 anni. Ad agosto 2021 si sono registrati 6 ricoveri, tutti in neonati. Infine, da settembre 2021, il numero di ospedalizzazioni mensili è tornato ad essere simile a quello registrato in epoca pre-pandemica con 18 casi a settembre 2021, 190 a ottobre, 543 a novembre e 151 a dicembre (Figura 7).

Nel complesso, l'andamento generale dei tassi di ospedalizzazione dal 2007 al 2019 nella popolazione generale è stato caratterizzato da un *trend* in aumento - APC 9,8 (CI95%: 6,8; 12,9). In termini di tassi di ospedalizzazione per singola fascia di età, nella fascia di età <1 anno il range dei tassi di ospedalizzazione varia tra un valore minimo di 3,6/1.000 residenti nella stagione 2007-2008 ed il valore massimo di 19,8/1.000 residenti nella stagione 2021-2022 (dato calcolato sui dati parziali disponibili). Nell'ambito di questo intervallo, il tasso di ospedalizzazione di ogni stagione è sempre stato inferiore a quello della stagione successiva ad eccezione della stagione 2020-2021 quando il tasso si è quasi azzerato e nelle stagioni 2013-2014 e 2014-2015 quando abbiamo osservato una momentanea riduzione del tasso di ospedalizzazione. In questa fascia di età, il tasso ha mostrato un *trend* positivo - APC (CI95%): 13,4 (10,7; 16,2). Nella fascia di età 1-4 anni, l'andamento dei tassi è meno definito: non si osservano modifiche rilevanti nei tassi di ospedalizzazione tra la stagione 2007-2008 e la stagione 2013-2014 mentre dalla stagione 2014-2015 alla stagione 2019-2020 i tassi mostrano un andamento in crescita - APC :34,6 (CI95%: 12,7 ; 60,8) per poi azzerarsi nella stagione 2020-2021 e risalire nuovamente fino al valore record di 1,16/1.000 residenti nella stagione 2021-2022 (dato calcolato sui dati parziali disponibili). Nelle altre fasce di età, i tassi di ospedalizzazione sono risultati di entità pressoché trascurabile (<0,04/1.000 residenti) per la maggior parte del periodo salvo registrazioni puntuali come un tasso di 0,07/1.000 residenti nella stagione 2021-2022 registrato nella fascia di età 5-9 anni. Elemento significativo è la registrazione di un *trend* positivo significativo negli adulti di età pari o superiore a 70 anni tra il 2014 e il 2019 - APC: 59.0 (CI95%:38.3; 82.8) (Tabella 3).

**Tabella 3.** *Annual Percent Change* dei tassi di ospedalizzazione per RSV stratificato per gruppi di età

Gruppo di età	APC	Periodo
<1	12,9 – CI95%: 10,3 – 15,6	2007-2019
01-04	34,0 – CI95%: 14,2 – 57,2	2014-2019
05-09	Non calcolabile	–
10-29	Non calcolabile	–
30-49	APC: 5,9 – CI95%: 1,1 – 10,9	2007-2019
50-69	Non calcolabile	–
70+	- 24,9 – CI95%: -40,5 – -5,1 59,0 – CI95%: 38,3 – 82,8	2007-2012 2012-2019
Totale	9,3 – CI95%: 6,4 – 12,4	2007-2019

## 2.4 Discussione

Nel periodo tra gennaio 2007 e dicembre 2021, ad eccezione della stagione autunno-invernale 2020-2021, si è osservato un aumento complessivo del numero di ospedalizzazioni per malattie da RSV in regione Veneto: da 225 ricoveri conteggiati nella stagione 2007-2008 si è passati a 884 della stagione 2021-2022 (dato parziale riferito ai soli eventi registrati nell'ultimo trimestre del 2021). L'aumento nel numero delle ospedalizzazioni è quasi completamente dovuto all'aumento del numero dei casi in fascia di età pediatrica ed in particolare nella fascia 0-1 anno.

I codici ICD-9 correlati al RSV registrati in regione Veneto nel periodo di analisi hanno evidenziato una predominanza di ricoveri associati a bronchiolite nei neonati. Tale singola voce ha costituito l'83,6% di tutti i casi di ospedalizzazione. Il fatto che la quasi totalità delle ospedalizzazioni per malattie da RSV sia associata bronchiolite è da un lato consistente con quanto riportato in letteratura dall'altro potrebbe esserne anche una conseguenza. Infatti, mentre l'alta frequenza di casi di bronchiolite in età infantile è associata ad una maggiore attenzione in fase diagnostica, la carenza di dati relativi a casi di malattia in età adulto-anziana potrebbe fungere da fattore sfavorente per una più approfondita ricerca, specialmente in paesi industrializzati [36,37]. Tale ipotesi ha una propria razionalità anche alla luce del fatto che i criteri diagnostici siano generalmente definiti dal giudizio clinico e di conseguenza la ricerca

tramite esami di laboratorio venga effettuata solo su specifica richiesta e non di routine. In tale prospettiva, l'analisi dei dati di ospedalizzazione ed i decessi sembrano indicare che il numero di ospedalizzazioni per RSV in pazienti anziani sia sottostimato. In tale contesto, si osserva comunque un aumento delle ospedalizzazioni per malattie da RSV nella fascia di età  $\geq 70$  anni a partire dalla stagione 2014-2015. Tale aumento può essere correlato a numerosi fattori, uno dei quali è probabilmente un miglioramento della sensibilità del processo diagnostico negli adulti e negli anziani con ALRI come successo in altri paesi [38]. Le ospedalizzazioni presentano un consistente andamento stagionale caratterizzato da un picco nei mesi autunno-invernali, tale picco è stato costantemente registrato ad eccezione dei mesi autunno-invernali compresi tra settembre 2020 e marzo 2021.

I tassi di ospedalizzazione nelle fasce di età  $< 1$  anno e 1-4 anni sono coerenti con quelli registrati per le stesse stagioni in una precedente analisi dei codici ICD-9 relativi al RSV effettuata dalla stagione 2012-2013 alla stagione 2016 -2017 in regione Veneto [34]. Tale analisi ha riportato tassi di ospedalizzazione simili in neonati ed evidenzia sia la medesima riduzione dei tassi nelle stagioni 2013-2014 e 2014-2015 sia il successivo incremento. Osservando i tassi di ospedalizzazione nella fascia di età  $< 1$  anno, infatti, si registra una diminuzione dei tassi di ospedalizzazione che passano dal valore di 8,4/1.000 residenti nella stagione 2012-2013, a 7,3/1.000 residenti nella stagione 2013-2014 ed a 6,4/1.000 residenti nella stagione 2014- 2015. Sebbene non vi siano elementi sufficienti per spiegare tale riduzione, è opportuno ricordare che cambiamenti nell'andamento stagionale dell'RSV sono stati descritti in letteratura scientifica e indicati come correlati ad una varietà di fattori, tra cui variazioni climatiche tra anno ed anno e fattori legati all'inquinamento atmosferico. L'analisi sul lungo periodo conferma, con l'eccezione della stagione 2020-2021, un quadro di aumento dei tassi di ospedalizzazione nei neonati. Tale dato si registra peraltro solo in Italia. Infatti, l'analisi dei dati di altri 6 paesi europei mostra *trends* di crescita/riduzione a ciclicità biennale nei tassi di ospedalizzazione per malattie da RSV in Finlandia, Norvegia e Danimarca e andamenti continui in Inghilterra, Scozia e Paesi



Bassi [34]. Una possibile spiegazione della tendenza all'aumento dei tassi di ospedalizzazione (osservata non solo nell'analisi dei dati della regione Veneto ma anche in analisi condotte in altre regioni) è stata proposta in uno studio retrospettivo. Tale studio è stato condotto su una popolazione di bambini di età compresa tra 0 e 6 anni con diagnosi confermata in laboratorio di infezione da RSV e ricoverati in ospedale tra settembre 2014 e agosto 2019. Gli Autori hanno osservato un progressivo aumento del numero di casi positivi e hanno formulato l'ipotesi di un parallelo progressivo aumento del numero di test richiesti nonché di un miglioramento nelle tecniche di laboratorio [27].

Il numero di ospedalizzazioni registrate nelle altre fasce pediatriche e nei giovani adulti costituisce una piccolissima frazione del totale ed il loro numero è coerente con i risultati del già citato studio italiano che ha registrato solo casi sporadici in bambini di età compresa tra 3 e 6 anni [27]. Nella fascia di popolazione anziana, invece, i tassi di ospedalizzazione sono consistenti con l'esistenza di un significativo carico di malattia. Questa osservazione risulta, tuttavia, solo parzialmente allineata ai risultati di una revisione retrospettiva dei ricoveri registrati in Australia tra il 2006 e il 2015 in soggetti di età  $\geq 65$  anni. Il tasso medio di ospedalizzazione in Australia, infatti, è risultato di 21/100.000 abitanti [39] contro il tasso registrato in regione Veneto che oscilla tra 0,1/100.000 residenti e 3,8/100.000 residenti. Inoltre, il tasso registrato nell'analisi risulta anche nettamente inferiore al risultato di un modello matematico applicato alla popolazione del Regno Unito nel periodo compreso tra il 1995 e il 2009. Secondo tale modello, infatti, la stima era di un tasso di ospedalizzazione di 156/100.000 residenti per gli adulti di età  $\geq 65$  anni [40]. Un terzo dato, proveniente da uno studio condotto negli USA riporta un tasso di ospedalizzazione ancora più alto, 254/100.000 residenti [41]. Ciononostante, è importante sottolineare 1) l'aumento delle rilevazioni di ospedalizzazioni per malattie legate a RSV in regione Veneto tra la stagione 2014-2015 e la stagione 2019-2020 e 2) i 33 casi registrati nel quarto trimestre del 2021. L'aumento del numero di rilevazioni potrebbe essere interpretabile, analogamente a quanto accaduto in Australia, come un miglioramento nel riconoscimento dell'RSV e una maggiore

appropriatezza nell'esecuzione delle analisi di laboratorio RSV-specifiche anche nei soggetti anziani [38].

La distribuzione dei decessi osservati in regione Veneto tra il 2007 e il 2021 presenta due tratti peculiari: 1) la predominanza dei decessi associati ad ospedalizzazioni per bronchiolite tra il 2007 e il 2017 è stata sostituita da decessi associati esclusivamente ad ospedalizzazioni per polmonite dal 2019 al 2021, 2) mentre nel periodo 2007-2017 5 dei 10 decessi si sono verificati nella fascia di età <1 anno e 5 nella fascia di età  $\geq 70$  anni, dal 2015 in poi i decessi si sono registrati solo in soggetti adulti. Considerando il numero dei decessi e il numero di ospedalizzazioni, si osserva una drammatica sproporzione tra le diverse fasce di età: alle 5.840 ospedalizzazioni occorse in età infantile sono stati associati 5 decessi con un rapporto di meno 1 decesso ogni 1.000 ospedalizzazioni. Nella fascia di età  $\geq 70$  anni, invece, in 169 casi di ospedalizzazione sono stati registrati ben 13 decessi con un rapporto di 1 decesso ogni 13 ricoveri. Allo stesso modo negli adulti di età compresa tra 50 e 69 anni si sono registrati 4 decessi in 81 ospedalizzazioni con un tasso di 1 decesso ogni 20,2 ricoveri. Sebbene tali numeri e tali rapporti non abbiano la potenza statistica per esprimere differenze significative tra i gruppi di età, sembrano suggerire alcune ipotesi non mutualmente esclusive: 1) un diverso grado di mortalità dell'infezione da RSV nei pazienti più anziani; 2) la tendenza a ritardare l'ospedalizzazione dei pazienti più anziani affetti da malattie da RSV e quindi l'insorgenza più frequente di casi gravi nei pazienti più anziani; 3) una problematica di mancata diagnosi di malattia da RSV in soggetti anziani. Quest'ultima ipotesi sembra essere confermata dalle già citate analisi di Saravanos et al [38], Fleming et al [39] e Widmer et al [40].

## **2.5 Conclusioni**

L'analisi dei dati del Flusso SDO in regione Veneto ha permesso di evidenziare la rilevanza del virus respiratorio sinciziale in termini di ospedalizzazioni nella popolazione generale della regione Veneto. I dati relativi ai 15 anni compresi tra il 2007 ed il 2021 confermano la preponderanza di malattia nella

popolazione pediatrica ed un chiaro *trend* in aumento nella registrazione di casi di malattia correlato più probabilmente al miglioramento delle procedure diagnostiche che ad un'effettiva maggiore diffusione delle infezioni da RSV. Dato interessante è l'aumento nel numero di ospedalizzazioni registrate anche in soggetti adulti, soprattutto nella fascia di età  $\geq 70$  anni, fascia di età in cui si registra la maggior parte dei decessi nei ricoveri per RSV. Proprio in questa fascia di età la discrepanza tra un numero relativamente alto di decessi e un numero ridotto di ospedalizzazioni sembra essere indicativa di un significativo problema di mancata diagnosi delle malattie da RSV. I risultati prodotti risultano, quindi, informativi circa le future strategie vaccinali e di prevenzione secondaria che potranno essere messe in atto con l'autorizzazione di vaccini e di nuovi anticorpi monoclonali.

### **3. Analisi dell'effectiveness vaccinale per SARS-CoV-2**

#### **3.1 Introduzione**

L'infezione da SARS-CoV2 è associata ad un quadro clinico complesso con manifestazioni comprese nel range dell'assenza di sintomi fino alla grave insufficienza respiratoria. I sintomi più comuni sono tipicamente sistemici (febbre, astenia e artro-mialgie), relativi alle vie respiratorie (tosse e lieve dispnea) e coinvolgenti il sistema nervoso (cefalea, anosmia ed agusia) [10,42].

La forma asintomatica o caratterizzata da sintomi lievi-moderati si osserva in circa l'80% dei soggetti infetti e guarisce spontaneamente con il solo supporto di trattamento dei sintomi, mentre in circa il 20% dei casi si sviluppa una malattia evolutiva caratterizzata da insufficienza respiratoria e necessitante di ossigenoterapia [42]. Le forme cliniche più gravi di malattie sono più frequentemente associate alla presenza di comorbidità pregresse e di età avanzata [42].

L'Italia è stato uno dei primi Paesi al mondo in cui si è registrata una marcata diffusione di SARS-CoV-2 al punto che all'11 marzo 2020, momento della dichiarazione dello stato di pandemia, una significativa percentuale dei casi registrati si erano appunto verificati in Italia con focolai in Lombardia ed in Veneto [43]. Mentre nelle prime fasi della pandemia il controllo della diffusione del virus è stato condotto tramite misure restrittive alla socialità ed all'assembramenti, tramite l'introduzione dell'isolamento e della quarantena e tramite l'obbligo di utilizzare mezzi di protezione individuale per le vie respiratorie come le maschere facciali filtranti [44] a partire dall'autorizzazione della prima formulazione vaccinale è invece stato possibile iniziare la vera e propria attività di prevenzione dell'infezione e della malattia.

Le dinamiche pandemiche, la stringente necessità di forniture vaccinali e le caratteristiche stesse dei studi di efficacia non erano conciliabili con la possibilità di condurre una completa valutazione dell'efficacia dei vaccini prima della loro autorizzazione per il commercio, pertanto parte più consistente della valutazione dell'efficacia dei vaccini è stata condotta tramite studi osservazionali

retrospettivi. L'analisi condotta rientra in tale categoria di studio ponendosi come obiettivi una più ampia e completa indagine dell'*effectiveness* vaccinale. In tale prospettiva sono stati analizzati gli effetti della vaccinazione (intesa come programmi vaccinali omologhi ed eterologhi) sul tasso di infezione, sul numero di ospedalizzazioni e sul numero di decessi.

### **3.2 Materiali e metodi**

Studio osservazionale retrospettivo di coorte condotto utilizzando i *databases* dell'Azienda Zero della Regione Veneto relativi al periodo tra il 1° Gennaio 2021 ed il 25 Gennaio 2022.

I dati utilizzati sono stati estratti da 3 *databases*:

- Sistema Informativo Anagrafe Vaccinale Regionale, SIAVr, che contiene informazioni cliniche, anagrafiche dei pazienti identificati positivi e informazioni relative al decorso clinico di un'eventuale manifestazione sintomatica;
- *Database* dei tamponi molecolari ed antigenici che contiene i *record* e le associate informazioni anagrafiche e cliniche relative ad ogni tampone molecolare ed antigenico svolto in Veneto.
- *Database* delle vaccinazioni contenente le informazioni circa la vaccinazione per SARS-CoV-2 effettuate in regione.

L'analisi dei dati è stata svolta in conformità alle normative nazionali ed internazionali sulla privacy ed il rispetto dei principi etici per la ricerca bioetica. A tal fine i dati relativi ad ogni soggetto sono stati anonimizzati prima dell'analisi ad opera della Regione ed il codice è stato riportato in maniera univoca nei singoli database. La storia vaccinale e clinica di ogni soggetto è stata quindi ricostruita con metodiche di *record-linkage* potendo così tracciare un profilo completo di status vaccinale, test tramite tampone, positività al test, eventuale ricovero e decesso.

L'infezione è stata definita come reperto di tampone molecolare o antigenico positivo a SARS-CoV-2 mentre i dati relativi all'ospedalizzazione ed alla mortalità sono stati ottenuti dal database SIAVr.

L'evento ricovero e l'evento decesso sono stati considerati associati a SARS-CoV-2 quando occorsi non oltre i 21 giorni dalla prima individuazione di una positività al virus.

Per ognuno dei 3 periodi considerati, l'analisi è stata ristretta ai soli soggetti sottoposti a tampone almeno una volta nel periodo stesso e che non fossero risultati positivi a SARS-CoV-2 prima dell'inizio del periodo.

Al fine di stimare l'efficacia vaccinale nel contesto *real-world*, ovvero l'*effectiveness*, dei vaccini nei confronti delle infezioni da SARS-CoV-2, dei ricoveri e dei decessi da COVID-19, si è effettuata una analisi qualitativa escludendo i casi di esecuzione di strategie vaccinali non approvate.

Dal punto di vista statistico, i dati sono stati analizzati utilizzando il *test chi-quadrato* ed il *test t di Student* per i dati non appaiati ove opportuno. Un valore  $p < 0,05$  è stato considerato significativo.

L'efficacia vaccinale è stata valutata tramite un *modello di Cox* multivariato, considerando come *outcomes* l'infezione da SARS-CoV-2, il ricovero o il decesso e come variabili indipendenti il sesso, lo status vaccinale e l'età e stratificando i dati in base alla tipologia di vaccino somministrato (m-RNA, vettore virale o vaccinazione eterologa). L'efficacia vaccinale è stata quindi aggiustata per le variabili età e sesso.

In considerazione del continuo mutare del virus, e quindi del continuo modificarsi del *target* stesso della vaccinazione, e dell'aggiornamento delle raccomandazioni vaccinali (ciclo primario a due dosi o ad una dose e dose *booster*), l'analisi ha considerato 3 periodi: il primo periodo, compreso tra l'1 gennaio 2021 ed il 30 giugno 2021 e corrispondente all'ondata di variante Alpha, in cui si è potuto apprezzare solo l'effetto dei cicli primari dei vaccini a mRNA; il secondo periodo, compreso tra l'1 luglio ed il 30 novembre 2021 e corrispondente all'ondata di variante Delta, in cui si è potuta indagare l'*effectiveness* dei cicli primari dei vaccini a mRNA, dei vaccini a vettore virale e dello schema eterologo; il terzo periodo, compreso tra l'1 Dicembre 2021 ed il 25 Gennaio 2022 e corrispondente all'ondata di

variante Omicron, in cui si è potuta valutare l'*effectiveness* dei cicli primari e delle dosi aggiuntive dei vaccini a mRNA, dei vaccini a vettore virale e dello schema eterologo.

### 3.3 Risultati

#### Periodo Alpha

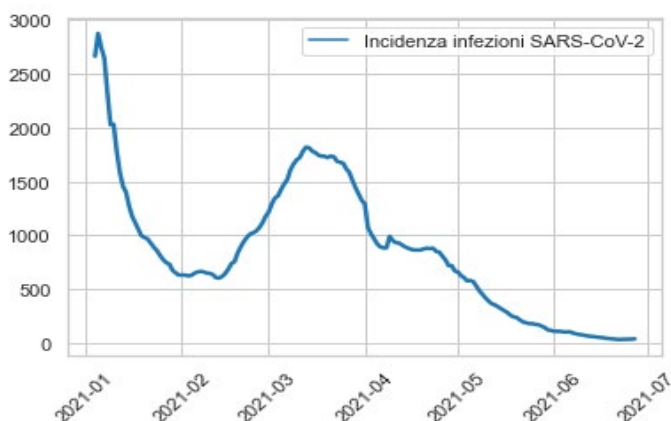
I dati di 1.623.891 soggetti sono stati inclusi nell'analisi relativa al periodo 01/01/2021 – 30/06/2021. Il 50.7% (822.613) dei soggetti inclusi in analisi era di sesso femminile e l'età media è risultata essere 42 anni.

La mediana dei tamponi eseguiti da ogni soggetto è di 2 (*Range* interquartile o IQR 1 – 3), per un totale di 4.839.564 tamponi di cui il 59,0% (2.855.930) antigenici e la rimanente parte molecolari.

Il numero totale di soggetti che risulta essersi positivamente in tale periodo è pari 156.707, pari al 9,7% della popolazione considerata. Il numero di infezioni registrate in un giorno, il numero delle ospedalizzazioni ed il numero di decessi hanno mostrato andamenti simili tra loro seppur con numeriche diverse (Figure 1-3).

Nel periodo analizzato si evidenziano sostanzialmente due picchi: il primo all'inizio del periodo di osservazione nel mese di gennaio 2021 e il secondo picco tra i mesi di marzo ed aprile 2021. Circa l'8,9% dei soggetti positivi (13.899) è andato incontro ad ospedalizzazione per infezione da SARS-CoV-2 mentre si è registrato un tasso di letalità nei soggetti infetti pari all'1,5% (2.426).

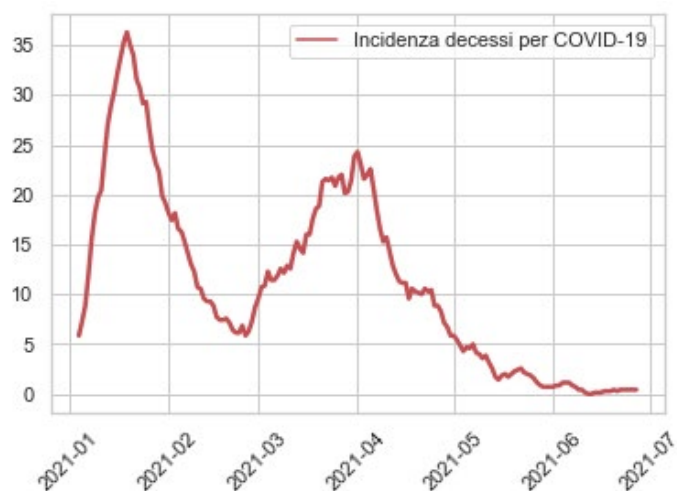
**Figura 8.** Infezioni da SARS-CoV-2 gennaio-luglio 2021 (media mobile 7 giorni)



**Figura 9.** Ospedalizzazioni per COVID-19 gennaio-luglio 2021 (media mobile di 7 giorni)



**Figura 10.** Decessi per COVID-19 gennaio-luglio 2021 (media mobile di 7 giorni)



### ***Copertura vaccinale***

La copertura vaccinale, sia per quanto riguarda le prime dosi che per i cicli vaccinali completi, aumenta in maniera significativa durante il periodo in esame passando da 5.967 soggetti, pari allo 0.4% della popolazione in esame, vaccinati con la prima dose all'1 gennaio 2021 a 771.823 soggetti, 47.5% del totale, vaccinati con la prima dose al termine del periodo. In termini di vaccini somministrati, nel 79.2% dei casi (611.928 soggetti) la prima dose è stata eseguita con il vaccino a mRNA BNT162b2 nel il 12.1% dei casi (93.101) è stata eseguita con il vaccino a vettore AZD1222 e la restante parte con il vaccino mRNA-1273.



Tra i soggetti vaccinati il 59,7% (460.750) ha regolarmente concluso il ciclo primario. Nel 75.7% (348.874) dei casi di ciclo completo, il ciclo è stato condotto con vaccinazione omologa con vaccino BNT162b2, nell'11.4% (52.382) con vaccino AZD1222, nel 9.6% (44.381) con vaccino mRNA-1273. La restante parte dei cicli completi è stata condotta prevalentemente condotta con il vaccino monodose Ad26.COVS-2 che è stato somministrato nel 3% (13.609) del totale dei vaccinati mentre la vaccinazione eterologa è stata condotta solo nello 0,3% (1.504) dei casi.

### ***Efficacia vaccinale***

Al fine di ottenere una stima bilanciata dell'efficacia vaccinale, la valutazione di tale parametro per la prima ondata virale è stata condotta in un periodo di tempo limitato e compreso tra il 1° Febbraio 2021 ed il 1° Maggio 2021. Tale riduzione si è resa necessaria in seguito ad un andamento delle nuove infezioni, infatti, come mostra la Figura 8, si osservano un numero elevato di casi nel mese di gennaio ed una marcata riduzione nei mesi di maggio, giugno e luglio. Pertanto, essendo necessario scegliere un periodo in cui vi fossero un numero significativo di nuovi vaccinati e un numero significativo di nuovi episodi di infezione con andamento relativamente omogeneo, l'analisi è stata ristretta ai mesi di febbraio, marzo ed aprile 2020 in cui la maggior parte delle somministrazioni è stata effettuata con i due vaccini a mRNA (BNT62b2 e mRNA-1273).

Per il vaccino BNT62b2 è stata calcolata un'*effectiveness* pari al 91% (CI95%: 90; 91) nei confronti dell'infezione, pari al 95% (CI95%: 94; 96) nei confronti dell'ospedalizzazione e pari al 95% (CI95%: 91; 97) nei confronti del decesso. Per il vaccino mRNA-1273 è stato possibile valutare solo l'*effectiveness* nei confronti dell'infezione con valori pari a 92% (CI95%: 88; 94);

**Tabella 4.** Frequenza degli eventi, incidenza per 10.000 giorni persona e calcolo dell'efficacia vaccinale aggiustato per tipologia di vaccino e per indicatore considerato (infezioni, ricoveri e decessi).

	Infezioni			Ospedalizzazioni			Decessi		
	Casi	Incidenza (/10.000 persone-anno)	Effectiveness (% , 95CI)	Casi	Incidenza (/10.000 persone-anno)	Effectiveness (% , 95CI)	Casi	Incidenza (/10.000 persone-anno)	Effectiveness (% , 95CI)
Status vaccinale									
Non Vaccinato	95.044	127	Ref.	6.783	0,9	Ref.	1.747	0,1	Ref.
Vaccinato ciclo completo									
BNT62b2	1.290	1,3	91 (90 - 91)	69	0,1	95 (94-96)	17	<0,001	95 (91-97)
mRNA-1273	29	1	92 (88 - 94)	0	0	ns	0	0	ns
AZD1222	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns
Ad26.COV2-S	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns
Eterologa	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns

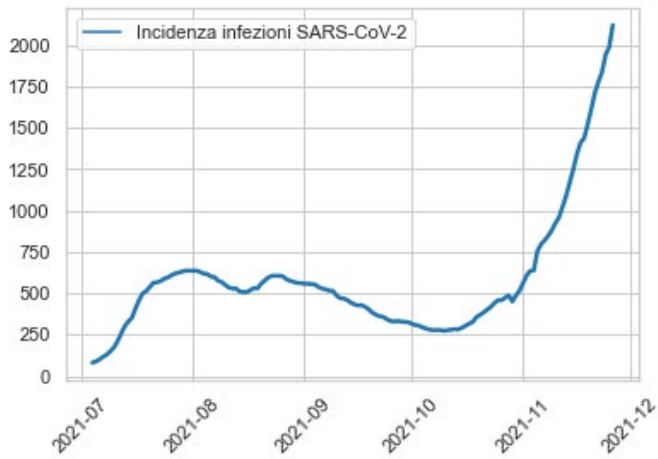
### Periodo dell'ondata Delta

Relativamente al periodo 01/07/2021 – 30/11/2021 sono stati raccolti i dati di 1.981.885 soggetti, il 50,8% (1.007.244) di sesso femminile e con età media è di 39 anni.

La mediana dei tamponi eseguiti da ogni soggetto è di 2 (IQR 1 – 4), per un totale di 6.828.163 tamponi di cui il 75,1% (N=5.128.854) antigenici e la rimanente parte molecolari. Il numero totale di soggetti che risulta essersi positivamente in tale periodo è pari 94.491, pari al 4,8% della popolazione in esame per il periodo.

L'andamento del numero dei nuovi casi di infezione, del numero delle ospedalizzazioni e dei decessi presentano, anche in questo periodo, un andamento parallelo e caratterizzato da un aumento graduale ma non marcato nei mesi di luglio ed agosto, una successiva riduzione similmente graduale e non marcata nei mesi di settembre ed ottobre ed infine una rapida ascesa nel mese di novembre.

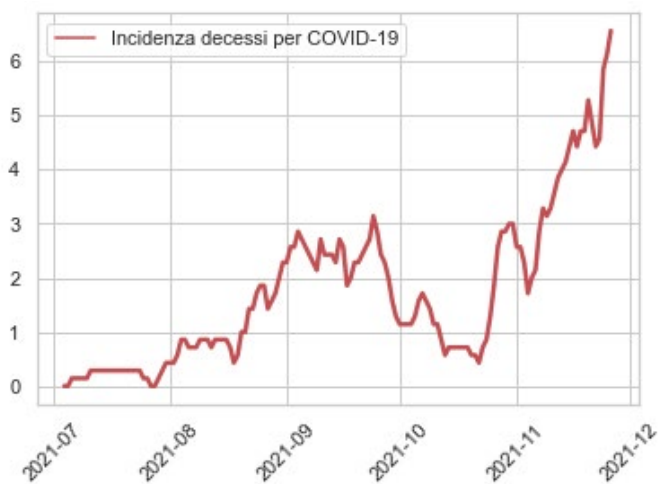
**Figura 11.** Infezioni da SARS-CoV-2 luglio-dicembre 2021 (media mobile di 7 giorni)



**Figura 12.** Ospedalizzazioni per CoViD-19 luglio-dicembre 2021 (media mobile di 7 giorni).



**Figura 13.** Decessi per COVID-19 luglio-dicembre 2021 (media mobile di 7 giorni)



### ***Copertura vaccinale***

Il periodo compreso tra luglio e dicembre 2021 è caratterizzato da un'aumentata disponibilità di vaccini sia in termini di formulazioni autorizzate che di fornitura delle stesse, nella parte finale del periodo in esame, inoltre, sono state effettuate un numero significativo di dosi addizionali, o booster. All'inizio dello studio 736.750 soggetti, pari al 37,1% della popolazione in esame, hanno ricevuto almeno la prima dose di vaccino e 441.786, pari al 22,3% della popolazione in esame, hanno completato il ciclo vaccinale.

Alla fine del periodo in esame, il numero di soggetti che ha ricevuto almeno una prima dose di vaccino è 1.148.707, 58,0% della popolazione in esame, di essi la quasi totalità (1.119.414, pari al 97,4% dei soggetti vaccinati con almeno una dose e al 56,5% della popolazione in esame) ha completato il ciclo. Tra i soggetti vaccinati anche solo con una dose di vaccino, il 78,0% (895.978) è stato vaccinato con il vaccino a mRNA BNT162b2, il 14,1% (162.120) con il vaccino mRNA-1273 e la restante parte con il vaccino a vettore AZD1222. Il numero di soggetti che entro la fine del periodo di osservazione ha regolarmente concluso il ciclo primario è stato vaccinato nel 77,4% dei casi (866.487) con vaccinazione omologa di vaccino BNT162b2, il 13,3% (149.170) una vaccinazione omologa di vaccino mRNA-1273, il 7,7% (86.341) una vaccinazione omologa di vaccino AZD1222, l'1,3% (14.076) il vaccino monodose Ad26.COV2-S ed infine la rimanente parte risulta aver ricevuto una vaccinazione eterologa con due tipologie diverse di vaccini utilizzati fra la prima e la seconda dose.

Al termine del periodo in studio, inoltre, l'8,2% dei soggetti (162.453) ha anche ricevuto la dose addizionale/booster successiva al completamento del ciclo primario. Fra questi, l'81,9% (133.048) risulta ricevuto tre dosi di vaccino BNT162b2, il 15,9% (25.789) ha ricevuto la terza dose secondo un ciclo eterologo e il rimanente 2,2% (3.616) risulta aver invece ricevuto tre dosi di vaccino mRNA-1273.

## Efficacia vaccinale

Anche nel periodo dell'ondata Delta si osservano marcate differenze tra i valori relativi al numero di nuove infezioni, al numero di ospedalizzazioni e di decessi. L'analisi è stata, quindi, ristretta al periodo compreso tra il 21 luglio ed il 21 ottobre 2021 in cui una maggiore omogeneità di ciascuno dei tre parametri permette una stima bilanciata dell'*effectiveness*.

Nel periodo in esame, il vaccino BNT62b2 ha mostrato un'*effectiveness* pari al 54% (CI95%: 53; 56) nei confronti dell'infezione, pari al 83% (CI95%: 75; 80) nei confronti dell'ospedalizzazione e pari al 73% (CI95%: 60; 83) nei confronti del decesso; il vaccino mRNA-1273 ha mostrato un'*effectiveness* pari al 65% (CI95%: 62; 68) nei confronti dell'infezione, pari al 81% (CI95%: 73; 86) nei confronti dell'ospedalizzazione e pari al 75% (CI95%: 44; 89) nei confronti del decesso; il vaccino AZD1222 ha mostrato un'*effectiveness* pari al 20% (CI95%: 15; 25) nei confronti dell'infezione e pari al 86% (CI95%: 80; 90) nei confronti dell'ospedalizzazione; il vaccino Ad26.COVID-2-S ha mostrato un'*effectiveness* pari al -47% (CI95%: -57; -38) nei confronti dell'infezione, pari al 51% (CI95%: 21; 69) nei confronti dell'ospedalizzazione; per lo schema eterologo è stato possibile valutare solo l'*effectiveness* nei confronti dell'infezione con valori pari a 44% (CI95%: 27; 63).

**Tabella 5.** Frequenza degli eventi, incidenza per 10.000 giorni persona e calcolo dell'efficacia vaccinale aggiustato per tipologia di vaccino e per indicatore considerato (infezioni, ricoveri e decessi).

	Casi	Incidenza (/10.000 persone-anno)	Effectiveness (% , 95CI)	Casi	Incidenza (/10.000 persone-anno)	Effectiveness (% , 95CI)	Casi	Incidenza (/10.000 persone-anno)	Effectiveness (% , 95CI)
Status vaccinale									
Non Vaccinato	27.936	4,9	Ref.	1.008	0,2	Ref.	44	0,1	Ref.
Vaccinato ciclo completo									
BNT62b2	7.358	1,9	54 (53-56)	281	0,1	83 (75-80)	53	<0,001	73 (60-83)
mRNA-1273	585	1,3	65 (62-68)	36	0,1	81 (73-86)	7	<0,001	75 (44-89)
AZD1222	1155	2,8	20 (15-25)	38	0,1	86 (80-90)	0	0	ns
Ad26.COVID-2-S	323	4,7	-47 (-57;-38)	18	0,1	51 (21-69)	2	<0,001	ns
Eterologa	24	1,9	44 (27-63)	0	0	ns	0	0	ns

## **Periodo Omicron**

I dati di 1.825.100 soggetti sono stati inclusi nell'analisi relativa al periodo 01/12/2021 – 25/01/2022. Nel 51,3% dei casi (935.483) i soggetti erano di sesso femminile e l'età media registrata è stata di 38 anni.

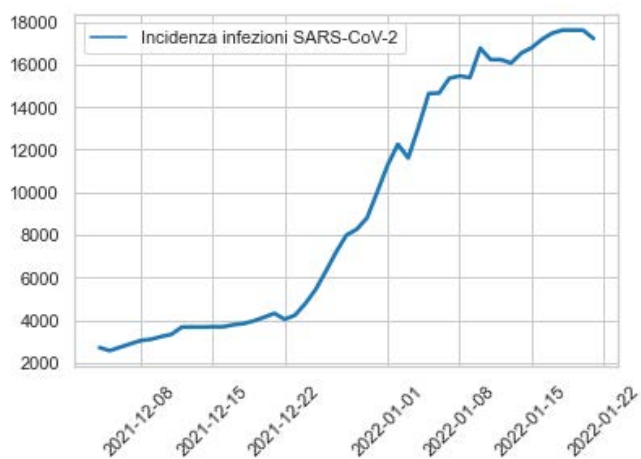
La mediana dei tamponi eseguiti da ogni soggetto è stata di 2 (IQR 1 – 3), per un totale di 5.335.824 tamponi di cui l'80,5% (4.292.985) antigenici e la rimanente parte molecolari.

Il numero totale di soggetti che risulta essersi positivamente in tale periodo è pari 527.443, 28,9% della popolazione in esame per il periodo. In termini di numero di ospedalizzazioni e numero di decessi si osserva consistenza tra i due andamenti mentre risulta meno allineato l'andamento del numero delle nuove infezioni.

Tale discrepanza è sicuramente conseguenza di diversi fattori, tra cui è importante citare la maggiore infettività della variante a fronte di una virulenza inferiore, la sospensione delle misure di restrizione alla socialità e l'associata ridotta attenzione alla protezione individuale, l'aumento del numero di test diagnostici eseguiti e l'affinamento delle soluzioni terapeutiche con introduzione anche di antivirali specifici.

Per i tre parametri è comunque possibile osservare un primo periodo, corrispondente al mese di dicembre 2021, di marcato aumento del numero di eventi ed un secondo periodo, corrispondente al mese di gennaio 2022, di aumento meno marcato del numero delle nuove infezioni e stabilizzazione del numero di nuove ospedalizzazioni e decessi.

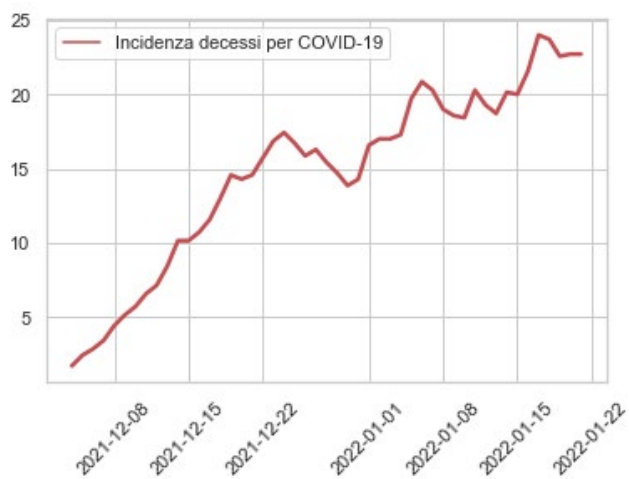
**Figura 14.** Infezioni da SARS-CoV-2 dicembre 2021-gennaio 2022 (media mobile di 7 giorni)



**Figura 15.** Ospedalizzazioni da COVID-19 dicembre 2021-gennaio 2022 (media mobile di 7 giorni)



**Figura 16.** Decessi da COVID-19 dicembre 2021-gennaio 2022 (media mobile 7 giorni)



### ***Copertura vaccinale***

La copertura vaccinale, per quanto riguarda le prime dosi ed i cicli vaccinali completi, aumenta in maniera poco significativa nel periodo in esame. Tale fatto è conseguenza delle ampie coperture ottenute tramite le campagne vaccinali dei mesi precedenti e dell'impossibilità di raggiungere, nonostante l'introduzione dell'obbligo vaccinale, la residuale parte di soggetti non ancora vaccinati e contrari, per convinzione personale, alla vaccinazione. Al termine del periodo, invece, una quantità significativa di soggetti risulta aver ricevuto la terza dose.

All'inizio del periodo, 1.130.888 soggetti, pari al 62,0% della popolazione in esame, risultano aver ricevuto almeno la prima dose di vaccino. Tra i soggetti vaccinati con almeno una dose, la quasi totalità (1.113.650, pari al 98,4% dei soggetti vaccinati ed al 61,0% della popolazione in esame) risultano aver completato il ciclo vaccinale. 172.904 soggetti, pari al 9,5% della popolazione in esame, risultano aver ricevuto la dose addizionale successiva al completamento del ciclo primario.

Alla fine del periodo in esame, invece, il numero di soggetti che ha ricevuto almeno una prima dose sale a 1.247.757, pari al 68,4% della popolazione in esame, ed il numero di soggetti che ha concluso il ciclo primario è 1.184.623, pari al 64,9% della popolazione in esame. Tra i soggetti vaccinati con almeno una dose, il 78,2% (975.852) ha ricevuto la prima dose di vaccino BNT162b2, il 14,2% (176.982) ha ricevuto il vaccino mRNA-1273 e la restante parte, 7,6% (94.923), ha ricevuto il vaccino AZD1222. Tra i soggetti che alla fine del periodo di osservazione ha regolarmente concluso il ciclo primario la maggioranza, 77,1% (914.242) ha ricevuto una vaccinazione omologa con vaccino BNT162b2, il 13,5% (160.086) ha ricevuto vaccinazione omologa con vaccino mRNA-1273, il 7,7% (91.407) vaccinazione omologa con vaccino AZD1222, l'1,2% (14.626) è stato vaccinata con vaccino monodose ed infine l'0,5% (4.262) risulta aver ricevuto una vaccinazione eterologa. Al termine del periodo in studio, inoltre, 666.353 soggetti, pari al 36,5% della popolazione in esame, ha ricevuto la dose addizionale successiva al completamento del ciclo primario. Tra questi, il 44,4% (296.030) ha ricevuto tre dosi di vaccino



BNT162b2, il 49,2% (328.293) la terza dose un vaccino diverso da quello utilizzato per il ciclo primario ed il 6,4% (42.030) risulta aver ricevuto tre dosi di vaccino mRNA-1273.

### ***Efficacia vaccinale***

In relazione alla precedentemente discussa impennata del numero di nuove infezioni nel mese di dicembre 2021 avvenuta in seguito all'affermazione della variante Omicron e dell'associato aumento del numero di ospedalizzazioni e decessi, l'analisi è stata limitata al periodo compreso tra l' 1 gennaio ed il 25 gennaio 2022 in cui le minori oscillazioni delle curve sono compatibili con una stima più bilanciata dell'*effectiveness*.

Dall'analisi dei dati è emerso come il vaccino BNT62b2 ha mostrato profilo di *effectiveness* pari al 32% (CI95%: 25; 38) nei confronti dell'ospedalizzazione e pari al 35% (CI95%: 15; 51) nei confronti del decesso; il vaccino mRNA-1273 ha mostrato un'*effectiveness* pari al 46% (CI95%: 34; 56) nei confronti dell'ospedalizzazione e pari al 72% (CI95%: 37; 88) nei confronti del decesso; il vaccino AZD1222 ha mostrato un'*effectiveness* al 47% (CI95%: 36; 56) nei confronti dell'ospedalizzazione e pari al 89% (CI95%: 65; 96) nei confronti del decesso; per lo schema eterologo è stato possibile valutare solo l'*effectiveness* nei confronti dell'ospedalizzazione con valori pari a 51% (CI95%: 2; 76). In termini di *effectiveness* delle dosi addizionali o booster: il vaccino BNT62b2 ha mostrato un'*effectiveness* pari al 51% (CI95%: 51; 52) nei confronti dell'infezione, pari al 81% (CI95%: 79; 83) nei confronti dell'ospedalizzazione e pari al 91% (CI95%: 87; 93) nei confronti del decesso; il vaccino mRNA-1273 ha mostrato un'*effectiveness* pari al 34% (CI95%: 32; 37) nei confronti dell'infezione, pari al 78% (CI95%: 70; 85) nei confronti dell'ospedalizzazione e pari al 85% (CI95%: 61; 95) nei confronti del decesso; la somministrazione di una dose di vaccino diversa alle 2 precedentemente somministrate è stata associata ad un'*effectiveness* pari al 31% (CI95%: 30; 32) nei confronti dell'infezione, pari al 83% (CI95%: 80; 85) nei confronti dell'ospedalizzazione e pari al 93% (CI95%: 88; 96) nei confronti del decesso.

**Tabella 6.** Frequenza degli eventi, incidenza per 10.000 giorni persona e calcolo dell'efficacia vaccinale aggiustato per tipologia di vaccino e per indicatore considerato (infezioni, ricoveri e decessi).

	Casi	Incidenza (/10.000 persone-anno)	Effectiveness (% , 95CI)	Casi	Incidenza (/10.000 persone-anno)	Effectiveness (% , 95CI)	Casi	Incidenza (/10.000 persone-anno)	Effectiveness (% , 95CI)
<b>Status vaccinale</b>									
Non Vaccinato	124.671	156,7	Ref.	1.115	1,2	Ref.	120	0,1	Ref.
<b>Vaccinato ciclo completo</b>									
BNT62b2	125.835	229,7	ns	677	1	32 (25-38)	86	0,1	35 (15-51)
mRNA-1273	27.699	214,2	ns	103	0,6	46 (34-56)	6	<0,001	72 (37-88)
AZD1222	6.180	241,6	ns	124	3,6	47 (36-56)	3	0,1	89 (65-96)
Ad26.COV2-S	1.492	221,2	ns	41	4,8	Ns	2	0,2	ns
Eterologa	405	157,4	ns	8	2,6	51 (2-76)	0	0	ns
<b>Dose addizionale/booster</b>									
BNT62b2	31.274	77,9	51 (51-52)	482	1,1	81 (79-83)	60	0,1	91 (87-93)
mRNA-1273	4.005	103,5	34 (32-37)	35	0,8	78 (70-85)	4	0,1	85 (61-95)
Eterologa	34.985	107,8	31 (30-32)	265	0,7	83 (80-85)	17	<0,001	93 (88-96)

### 3.4 Discussione

La campagna di vaccinazione per il SARS-CoV-2 è stata disegnata in periodo emergenziale tenendo in considerazione l'obiettivo principale di ridurre il carico di malattia sul sistema sanitario dapprima sulle fasce di popolazione a maggior rischio e successivamente estendendo la vaccinazione stessa alle altre porzioni di popolazione. Tali strategie sono state condotte in presenza di un numero limitato di evidenze e senza poter disporre dei risultati di studi normalmente disponibili al momento dell'immissione in commercio di un vaccino come, ad esempio gli studi relativi alla durata dell'immunogenicità. Infine, la selezione di nuove varianti del vaccino ed i differenti patterns di circolazione del virus conseguenti alla necessità di ridurre progressivamente l'impatto delle norme restrittive sulla socialità e sull'attività economica del Paese costituiscono elementi di variabilità che difficilmente possono essere computati nella valutazione dell'efficacia di campo dei vaccini. Di conseguenza, i risultati ottenuti circa l'*effectiveness* dei vaccini devono essere interpretati in un

contesto di impossibile standardizzazione delle popolazioni in studio e di grande variabilità dei settings di analisi.

I risultati di questo studio dimostrano, invece, in maniera incontrovertibile l'efficacia della campagna vaccinale sia nella prima fase, quella del ciclo primario, che nella seconda fase, ovvero quella delle dosi addizionali.

Ritornando tuttavia all'obiettivo primario dell'analisi, ovvero la stima dell'efficacia vaccinale delle singole formulazioni, l'omogeneizzazione dei risultati è stata ottenuta tramite la selezione di tre periodi diversi, ognuno caratterizzato dalla circolazione principale di una variante, e quindi restringendo ulteriormente l'analisi a sottoperiodi in cui l'andamento del numero di nuove infezioni, di ospedalizzazioni e decessi fosse il più possibile stabile.

Il primo periodo (01/02/2021 - 01/05/2021) è stato caratterizzato dalla predominanza della variante Alfa e in tale contesto la vaccinazione con due dosi di vaccino BNT162b2 è consistente con una protezione contro l'infezione pari al 91% (CI95%): (94; 96). Tale dato trova riscontro in letteratura scientifica, infatti, le pubblicazioni di Hall et al, 2021 [45], Dagan et al, 2021 [46] e di Fabiani et al, 2021 [47] riportano, a fronte di studi condotte nello stesso periodo, valori di efficacia vaccinale tra l'85% e il 95% [45-47]. Il vaccino BNT162b2 mostra poi livelli di efficacia simili anche contro le forme più gravi di COVID-19, ovvero quelle che richiedono ospedalizzazione e quelle associate a decesso. Nel dettaglio, il vaccino ha mostrato, durante l'ondata di variante Alfa, un'*effectiveness* pari al 95% (CI95%: 94; 96) nei confronti dell'ospedalizzazione e pari al 95% (CI95%: 91; 97) nei confronti del decesso. L'approvvigionamento marginale delle altre formulazioni vaccinali ai tempi approvate ha reso possibile stimare solo l'*effectiveness* nei confronti dell'infezione per il vaccino mRNA-1273 che è risultata pari al 92% (CI95%: 88; 94).

Nel secondo periodo (21/07/2021 - 21/10/2021), caratterizzato dalla predominanza della variante Delta, la protezione conferita da tutti i vaccini disponibili risulta essere minore a quella registrata nel

periodo precedente. La stima per l'*effectiveness* del vaccino BNT62b2, infatti, si riduce al 54% (CI95%: 53; 56) nei confronti dell'infezione, all' 83% (CI95%: 75; 80) nei confronti dell'ospedalizzazione ed al 73% (CI95%: 60; 83) nei confronti del decesso. Anche per il vaccino mRNA-1273 il dato di efficacia di campo si riduce al 65% (CI95%: 62; 68) nei confronti dell'infezione. Per tale vaccino, tuttavia, la disponibilità di un numero maggiore di dati porta alla possibilità di stimare l'*effectiveness* nei confronti dell'ospedalizzazione, 81% (CI95%: 73; 86), e nei confronti del decesso, 75% (CI95%: 44; 89). Un dato sicuramente rilevante, ma non risultato in linea con le conclusioni di altre pubblicazioni [48], è quello relativo al vaccino AZD1222 che ha mostrato un'*effectiveness* pari al 20% (CI95%: 15; 25) nei confronti dell'infezione. Una ridotta efficacia nella prevenzione delle infezioni non risulta associata, tuttavia, ad una ridotta efficacia nei confronti dell'ospedalizzazione, 86% (CI95%: 80; 90). Questi due ultimi dati risultano importanti anche per spiegare le successive dinamiche pandemiche nel nostro Paese in cui tra febbraio 2021 e settembre 2021 sono state somministrate circa 12.000.000 di dosi di vaccino [49]. Dall'analisi dei dati, risulta un'*effectiveness* nei confronti dell'infezione addirittura negativa per il vaccino Ad26.COV2-S: -47% (CI95%: -57; -38). È opportuno sottolineare come tale dato non trovi, al momento, riscontro in letteratura mentre risulta consistente, anche se inferiore rispetto a quello registrato in altre nazioni, il valore di *effectiveness* nei confronti dell'ospedalizzazione pari al 51% (CI95%: 21; 69) [50-53]. Per lo schema eterologo, l'*effectiveness* emersa nell'analisi nei confronti dell'infezione, con valori pari a 44% (CI95%: 27; 63), non trova conferma, al momento in letteratura scientifica.

In generale, la variante Delta risulta associata ad una generale riduzione dell'efficacia dei vaccini nei confronti dei tre *outcomes* infezione, ospedalizzazione e decesso, sebbene per gli ultimi la riduzione è meno marcata. Tale dato può essere verosimilmente spiegato in termini di maggiore capacità infettante della variante ed un contestuale inizio del declino dell'immunità indotta dalla vaccinazione [54-56]. Tale osservazione hanno indotto Agenzia europea per i medicinali (EMA), l'Agenzia Italiana del

Farmaco (AIFA) ed il Ministero della Salute ad esprimere parere favorevole alla somministrazione di una dose addizionale (intesa come una dose aggiuntiva per completare il ciclo vaccinale primario nei soggetti ad elevato rischio di complicanze) o di una dose “*booster*” (intesa come una dose di richiamo al completamento del ciclo vaccinale primario al fine di mantenere nel tempo o ripristinare un adeguato livello di risposta immunitaria) rispettivamente dopo almeno 28 giorni o 120 giorni dal completamento della vaccinazione primaria [57-59].

L'ultimo periodo (01/01/2022 - 25/01/2022) è caratterizzato dalla presenza prevalente della variante Omicron. In questo intervallo temporale si osserva che la vaccinazione con ciclo primario ultimato da più di 120 giorni risulta essere insufficiente ad impedire l'infezione di SARS-CoV-2, mentre mantiene una parziale protezione contro il ricovero e il rischio di morte. In tali soggetti risulta necessaria la somministrazione di una dose booster cui fa seguito una riduzione del rischio di infezione e delle forme gravi della malattia. Si registra quindi che la variante Omicron è caratterizzata da una elevata capacità infettante ma che la vaccinazione riveste un ruolo essenziale nella prevenzione delle forme gravi di malattia garantendo una riduzione della pressione sul Sistema Sanitario. Infatti, gli studi condotti sulla variante Omicron indicano come la maggiore trasmissibilità di questa variante sia in gran parte attribuibile alla capacità di “evadere” l'immunità sviluppata indotta dai vaccini che da precedenti infezioni [60,61]. Al tempo stesso le infezioni risultano associate ad effetti significativamente meno gravi di quelle causate da Delta e dalle altre varianti precedenti [62, 63]. Nonostante il maggiore potenziale della variante Omicron di eludere l'immunità, i vaccini e le dosi di richiamo sono risultati ancora significativamente efficaci nella protezione contro gravi infezioni da Covid-19 [55, 58, 59]. Nell'analisi condotta, il ciclo primario effettuato con il vaccino BNT62b2 ha mostrato un'*effectiveness* pari al 32% (CI95%: 25; 38) nei confronti dell'ospedalizzazione e pari al 35% (CI95%: 15; 51) nei confronti del decesso. Tali osservazioni risultano in linea con i risultati di uno studio condotto nello stesso periodo pandemico in Regno Unito [60]. Il ciclo primario effettuato con il vaccino mRNA-1273

ha mostrato un'*effectiveness* pari al 46% (CI95%: 34; 56) nei confronti dell'ospedalizzazione e pari al 72% (CI95%: 37; 88) nei confronti del decesso, anche tali risultati risultano simili a quelli prodotti da uno studio osservazionale condotto sul vaccino mRNA-1273 nello stesso periodo pandemico [62]. Infine, il ciclo primario effettuato con vaccino il AZD1222 ha mostrato un'*effectiveness* del 47% (CI95%: 36; 56) nei confronti dell'ospedalizzazione e pari al 89% (CI95%: 65; 96) nei confronti del decesso. Per lo schema eterologo è stato possibile valutare solo l'*effectiveness* nei confronti dell'ospedalizzazione con valori pari a 51% (CI95%: 2; 76). In termini di *effectiveness* delle dosi aggiuntive o booster: il vaccino BNT62b2 ha mostrato un'*effectiveness* pari al 51% (CI95%: 51; 52) nei confronti dell'infezione, pari al 81% (CI95%: 79; 83) nei confronti dell'ospedalizzazione e pari al 91% (CI95%: 87; 93) nei confronti del decesso; il vaccino mRNA-1273 ha mostrato un'*effectiveness* pari al 34% (CI95%: 32; 37) nei confronti dell'infezione, pari al 78% (CI95%: 70; 85) nei confronti dell'ospedalizzazione e pari al 85% (CI95%: 61; 95) nei confronti del decesso; la somministrazione di una dose di vaccino diversa alle 2 precedentemente somministrate è stata associata ad un'*effectiveness* pari al 31% (CI95%: 30; 32) nei confronti dell'infezione, pari al 83% (CI95%: 80; 85) nei confronti dell'ospedalizzazione e pari al 93% (CI95%: 88; 96) nei confronti del decesso. Le evidenze relative all'*effectiveness* vaccinale delle dosi *booster* ed aggiuntive sia in schema omologo che in schema eterologo trovano conferma in diverse pubblicazioni [60, 62-64]

Lo studio presenta alcune limitazioni dovute alla tipologia delle fonti informative utilizzate che devono essere prese in considerazione nell'interpretazione dei risultati. Innanzitutto, l'analisi è basata interamente su dati ottenuti dai databases ufficiali della Regione Veneto la cui compilazione da parte degli operatori sanitari può essere non omogenea. In secondo luogo, è importante notare che anche se i dati computati riguardano i casi di nuove infezioni, la coorte viene ricostruita retrospettivamente a partire da momenti specifici, vale a dire vaccinazione, esami diagnostici o accesso in ospedale. Di conseguenza, l'endpoint infezione risulta maggiormente passibile di fattori confondenti (come la

disponibilità di test diagnostici, l'inclinazione personale ad eseguire il test, la pressione sociale ad eseguire il test e l'accessibilità ai test stessi) rispetto agli altri *endpoints* ospedalizzazione e decesso. L'analisi, inoltre, non può includere le numerose variabili che potrebbero avere influenzato il rischio di contrarre un'infezione. In ultimo, non è stato possibile stratificare l'analisi sulla base di informazioni più dettagliate come lo stato clinico dei pazienti o la presenza di fattori di rischio individuali.

### **3.5 Conclusione**

L'analisi condotta in Veneto costituisce un'importante conferma dell'efficacia della campagna vaccinale nella riduzione del carico di malattia da COVID-19. In termini di *effectiveness* dei singoli vaccini e degli schemi eterologhi, i risultati sono largamente consistenti con le evidenze prodotte nell'ultimo anno nella stessa Italia ma anche in Europa e nel mondo. In tal senso, si conferma la possibilità di utilizzare i databases regionali per ottenere stime bilanciate. Inoltre, l'analisi conferma il diverso potenziale preventivo della vaccinazione nei confronti delle diverse varianti del virus. In ultimo, viene confermato il beneficio in termini di protezione delle dosi *booster* ed addizionali di vaccino anche quando somministrate con vaccini diversi rispetto a quelli utilizzati nel ciclo primario.

## Discussione dei risultati dell'analisi complessiva

L'analisi del Flusso SDO applicata alle ospedalizzazioni per condilomi anogenitali ha indicato l'esistenza di un significativo *burden* di malattia dovuta alla infezione da HPV sia nei soggetti di sesso femminile che nei soggetti di sesso maschile. Tale è dato risulta maggiormente definito quando inquadrato nel contesto più ampio di evidenze precedentemente raccolte in regione Veneto e riferite a dati a partire dall'anno 2000. Uno studio di coorte retrospettivo basato sui dati delle dimissioni ospedaliere raccolte dal 2000 al 2010 ha descritto tassi di ospedalizzazione stabili nei soggetti di sesso femminile ed in aumento nei soggetti di sesso maschile. Considerando che tali risultati sono relativi ad un periodo quasi interamente anteriore all'introduzione della vaccinazione anti-HPV, avvenuta nel 2008 con la chiamata attiva solo dei soggetti di sesso femminile di 12 anni di età, essi forniscono un quadro in cui il solo programma preventivo in atto era il programma di *screening* del cancro cervicale introdotto nel 1997. Di conseguenza, la discrepanza osservata tra l'andamento dei tassi di ospedalizzazione nei due sessi è spiegabile con il fatto che il programma di *screening* sia in grado di indurre un effetto indiretto nei soggetti di sesso femminile ma non produca un effetto di gregge [65].

Un successivo studio, analizzando le schede di dimissione ospedaliera relative ad ospedalizzazioni condilomi anogenitali da HPV occorse tra il 2004 ed il 2015, ha mostrato un rapido declino dei tassi di ospedalizzazione per condilomi anogenitali nella popolazione target della vaccinazione. Nelle ragazze di età compresa tra i 12 ed i 20 anni, infatti, a fronte di coperture vaccinali che progressivamente hanno raggiunto il 75%, già tra il 2013 ed il 2015 si registrava un decremento del 62% delle ospedalizzazioni per condilomi anogenitali. L'analisi condotta durante il programma di Dottorato Industriale, estendendo il periodo di osservazione delle precedenti analisi, ha confermato l'impatto positivo della vaccinazione sui tassi di ospedalizzazione e indicato l'esistenza di un effetto di gregge. Considerando l'intero periodo tra il 2000 ed il 2018 e rapportandolo a valutazioni sui tassi di ospedalizzazione per condilomi anogenitali, si possono evidenziare tre fasi: una successiva all'introduzione dello *screening*



del cancro della cervice uterina con effetto indiretto anche su altre malattie, una successiva all'inizio delle campagne di vaccinazione anti-HPV con effetto diretto sulla popolazione destinataria ed una terza fase in cui emerge l'effetto di gregge della stessa vaccinazione anti-HPV in una parte della popolazione. L'analisi condotta indica, quindi, che lo screening della cervice uterina e la vaccinazione delle ragazze dodicenni abbiano avuto un effetto positivo sulla riduzione della malattia da HPV e che l'estensione della vaccinazione ai ragazzi dodicenni ed a soggetti MSM, come indicato dal PNPV2017-2019 [66], nonché ad ulteriori gruppi di soggetti di sesso maschile e femminile a maggior rischio, come attuato in regione Veneto [67], possano portare ulteriormente ad una riduzione di tutte le malattie da HPV. A tal proposito è opportuno ricordare come l'Organizzazione Mondiale della Sanità abbia più volte raccomandato l'implementazione di strategie preventive per le malattie da HPV. Già nel 2009, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha indicato la prevenzione del cancro del collo dell'utero e di altre malattie correlate all'HPV come priorità di salute pubblica. In un primo documento di sintesi sull'HPV veniva raccomandata l'inclusione della vaccinazione di routine delle giovani adolescenti contro l'HPV nei programmi nazionali di immunizzazione. Il documento raccomandava, invece, la vaccinazione nelle adolescenti e nelle giovani donne più anziane solo se fattibile, conveniente, economicamente vantaggiosa e non a danno di risorse destinate ad altre misure preventive [7]. Tale raccomandazione veniva ribadita, seppur con lievi modifiche nel 2014 [7]. Nel 2017, invece, si identificava un obiettivo primario, ovvero la vaccinazione di più coorti di ragazze di età compresa tra 9 e 14 anni, ed obiettivi secondari come la vaccinazione di coorti multiple di ragazze di età compresa tra 9 e 18 anni e la vaccinazione dei soggetti di sesso maschile tra 9 e 14 anni [7]. Nel 2018, l'OMS ha ulteriormente richiamato tutti i Paesi ad agire contro il cancro cervicale raccomandando la vaccinazione in tutti i soggetti adolescenti di sesso femminile e lo *screening* per il cancro della cervice uterina per tutte le donne di età pari o superiore ai 30 anni [7]. Infine, nel 2020 l'OMS ha dichiarato l'inizio della *prima call-to-action* globale per l'eliminazione del cancro della cervice uterina. L'OMS ha identificato 3 passaggi

chiave: vaccinazione (almeno 90% delle ragazze deve essere vaccinato con il vaccino HPV entro i 15 anni di età), lo screening (almeno il 70% delle donne deve essere sottoposto a *screening* entro i 35 anni e di nuovo entro i 45 anni) e il trattamento (almeno il 90% delle donne con malattia cervicale diagnosticata deve ricevere specifico trattamento). Il raggiungimento di questi 3 obiettivi entro il 2030 porterà a una riduzione di oltre il 40% dei nuovi tumori del collo dell'utero [68]. Oltre alle raccomandazioni dell'OMS, anche l'Unione Europea attraverso una propria risoluzione ha individuato obiettivi specifici da raggiungere entro il 2030. Essi sono: l'adozione di programmi di vaccinazione universali con obiettivo di copertura vaccinale  $\geq 90\%$ ; il potenziamento dello *screening* con oltre il 70% delle donne sottoposte a *screening* per cancro cervicale con test HPV ad alta precisione ogni 5 anni; il miglioramento dei tassi di trattamento con almeno il 90% delle donne con lesioni CIN3 trattate entro 3 mesi ed almeno il 90% di tutti i casi di cancro invasivo diagnosticati e trattati [69]. In tale prospettiva, sarà importante condurre ulteriori analisi per definire l'effetto della vaccinazione universale, introdotta dal 2014 in regione Veneto, sulla patologia condilomatosa e sulle altre forme di malattia da HPV.

Il Virus Respiratorio Sinciziale è la una tra le più frequenti cause di ospedalizzazione nella popolazione pediatrica nei paesi industrializzati. L'analisi condotta sulle ospedalizzazioni registrate in regione Veneto tra il 2007 ed il 2021 indica un importante carico di malattia da tale virus e conferma come la quasi totalità (quasi il 93%) delle ospedalizzazioni per RSV avvenga in reparti pediatrici. L'ulteriore stratificazione per mese di età sottolinea, poi, come più della metà delle ospedalizzazioni (54,8%) sia registrata in neonati tra il primo ed il terzo mese di vita. In ultimo, i risultati hanno sottolineato la consistenza negli anni dell'andamento stagionale delle ospedalizzazioni, e quindi delle infezioni con un picco a cadenza annuale corrispondente ai mesi autunno-invernali. In ultimo, la descritta eccezione osservata durante la pandemia da SARS-CoV-2 dimostra un pattern infettivo simile a quello di altre infezioni delle alte vie aeree, come l'influenza, e la possibilità di una riduzione significativa della trasmissione attraverso misure di riduzione della socialità. I risultati descritti, in linea

con osservazioni condotte precedentemente nella stessa regione ad opera di altri gruppi di ricerca e con le evidenze raccolte in altri Paesi, risultano informativi rispetto ad una esigenza di prevenzione non ancora soddisfatta dagli avanzamenti della ricerca scientifica. L'unico farmaco attualmente approvato per la prevenzione dell'RSV, infatti, trova indicazione esclusivamente in bambini prematuri nati prima della trentaseiesima settimana di gestazione, soggetti che costituiscono circa il 5% del totale dei nuovi nati. Per il restante 95% dei nuovi nati non sono, al momento, approvati farmaci o vaccini ma sono attese nel corso dei prossimi mesi le approvazioni di anticorpi monoclonali e successivamente di vaccini. Quando essi saranno disponibili, le politiche di prevenzione dovranno innanzitutto tenere considerazione l'andamento stagionale delle infezioni per garantire che tutti i neonati e i bambini di età inferiore a 1 anno, indipendentemente dall'età gestazionale al momento della nascita, siano protetti per tutto il periodo stagionale quando la circolazione di RSV è massima.

L'analisi dei dati condotta in regione Veneto, tuttavia, risulta importante anche per due altri motivi tra loro connessi: l'aumento del tasso di ospedalizzazione registrato negli anni e la rilevanza della patologia in età anziana. Tra il 2007 ed il 2019, infatti, si è registrato un aumento dei tassi di ospedalizzazione nella popolazione generale (*Annual Percent Change*: 9.3 – CI95%: 6.4 – 12.4) che può essere interpretato come frutto di una maggiore applicazione e disponibilità di strumenti diagnostici. Analizzando i tassi di ospedalizzazione ed i loro andamenti nelle diverse fasce di età si osserva, poi, che gli aumenti più significativi dei tassi di ospedalizzazione sono avvenuti nella fascia di età di neonati di età 0-1 anno, nella fascia di bambini di età 1-4 anni e nella fascia di soggetti di età  $\geq 70$  anni. Nella fascia di età più anziana, tuttavia, il dato dell'aumento di tassi di ospedalizzazione si contestualizza in un numero comunque molto limitato di ospedalizzazioni, numero che sembra non trovare un parallelismo nel relativamente elevato numero di decessi registrato. Quest'ultimo dato potrebbe, quindi, far supporre l'esistenza di una diffusione dell'infezione nella popolazione anziana più ampia di quella registrata nella analisi del Flusso SDO. L'ipotesi di una notevole sottostima della diffusione delle

malattie da RSV nella fascia più anziana della popolazione risulta, peraltro, confermata dal confronto con i risultati di studi osservazionali e modelli matematici condotti in altri paesi industrializzati come Australia, Regno Unito e Stati Uniti d'America. In tale prospettiva, l'implementazione di sistemi di sorveglianza mirati risulteranno necessari per meglio inquadrare le necessità di Sanità Pubblica.

La pandemia da SARS-CoV-2 ha rappresentato per la scienza e per la società civile un momento senza precedenti. Per la prima volta, infatti, una pandemia è insuita in un contesto di avanzamento scientifico e tecnologico tale da poter portare alla rapida identificazione dell'agente patogeno, alla sua mappatura genetica ed allo sviluppo e commercializzazione di formulazioni vaccinali in tempi rapidi, in numeri tali da soddisfare il fabbisogno di una percentuale significativa della popolazione mondiale e basati su tecnologie differenti. L'avanzamento tecnologico nelle comunicazioni, ed in particolare la capillare diffusione del world wide web, ha ulteriormente favorito la rapida diffusione e lo scambio di informazioni. In ultimo, per la prima volta nella storia dell'umanità, gli stati e le comunità sovranazionali hanno attivamente assunto un ruolo nel controllo della trasmissione dell'infezione e nell'accelerazione dei processi produttivi ed autorizzativi dei vaccini. Dal punto di vista dell'indagine scientifica, l'unicità della pandemia da SARS-CoV-2, invece, ha riguardato la possibilità di condurre studi di popolazione in tempo quasi sincrono all'accadimento dei fatti attraverso l'analisi dei databases costituiti nelle diverse nazioni per tracciare l'andamento dell'epidemia e rendere possibile le campagne vaccinali.

Tale ultimo aspetto risulta particolarmente rilevante sia in prospettiva di possibili future pandemie che in termini più immediati considerando ad esempio la ridotta disponibilità di informazioni circa l'andamento delle campagne vaccinali nei soggetti adulti ed anziani. Infatti, ad esclusione della vaccinazione antinfluenzale, ad oggi non vengono regolarmente raccolti ed analizzati i dati relativi alle coperture vaccinali per tetano, difterite, pertosse, Herpes Zoster e *Streptococcus pneumoniae* con conseguente impossibilità di valutazione circa l'andamento delle relative campagne vaccinali e di attuazione di eventuali misure correttive.

L'esperienza di studio sull'*effectiveness* vaccinale dei vaccini per SARS-CoV-2 offre spunti di riflessione anche sulla più estesa tematica della valutazione dell'efficacia nel *real-world* di altri vaccini raccomandati. Ad esempio, le differenze nei *patterns* di trasmissione del virus in relazione all'aumentare delle percentuali di popolazione vaccinata potrebbe avere un'applicazione nella valutazione delle strategie di prevenzione delle epidemie stagionali da virus influenzale e da Virus Respiratorio Sinciziale. Similmente l'impatto della selezione di nuove varianti e il possibile ruolo delle vaccinazioni in termini di pressione selettiva potrebbero essere utili per valutare modelli di campagne vaccinali quando saranno disponibili vaccini per virus caratterizzati da simile potenziale mutageno.

In termini più immediati, tuttavia l'esperienza condotta tramite analisi dei databases regionali ne conferma il notevole potenziale informativo che si aggiunge a quello del Flusso SDO.

### **Conclusioni dell'analisi complessiva**

Il percorso di studio condotto ha permesso di valutare la fattibilità di indagini epidemiologiche di malattie infettive tramite l'analisi delle informazioni raccolte dai Sistemi Informativi Sanitari, il sistema del Flusso SDO *in primis*.

L'utilizzo dei Sistemi Informativi Sanitari per la conduzione di efficaci indagini epidemiologiche risulta possibile a condizione che abbiano completa diffusione sul territorio e venga effettuata una corretta standardizzazione dei metodi di raccolta dei dati tramite, ad esempio, l'uso della codificazione ICD. In presenza di tali condizioni, tali sistemi risultano:

- sviluppabili e replicabili a livelli progressivamente crescenti di ampiezza territoriale e di popolazione mediante la costruzione di coorti residenziali e storiche longitudinali;
- integrabili facilmente con le attività routinarie legate alla programmazione sanitaria;
- utili nella fase di disegno, valutazione e calibrazione dei programmi preventivi e dei percorsi terapeutici.

Le esperienze condotte sulle ospedalizzazioni per condilomi anogenitali associati al Papillomavirus, sulle ospedalizzazioni da Virus Respiratorio Sinciziale e sull'*effectiveness* dei vaccini per SARS-CoV-2 rappresentano, pertanto, tre esempi di come i Sistemi Sanitari Informativi trovino applicazione nell'indagine epidemiologica e siano in grado di produrre risultati significativi e confrontabili con quelli di studi di coorte prodotti attraverso fonti alternative di informazioni.

## Bibliografia

1. La scheda di dimissione ospedaliera (SDO)  
[https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?id=1232&area=ricoveriOspedalieri&menu=vuot#:~:text=Il%20flusso%20delle%20Schede%20di,in%20tutto%20il%20territorio%20nazionale](https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=1232&area=ricoveriOspedalieri&menu=vuot#:~:text=Il%20flusso%20delle%20Schede%20di,in%20tutto%20il%20territorio%20nazionale)  
(ultimo accesso 23 agosto 2022)
2. WHO - Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
3. How Many Cancers Are Linked with HPV Each Year?  
<https://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/cases.htm> (ultimo accesso 23 agosto 2022)
4. Majewski, S., & Jablonska, S. (1997). Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 36(5 Pt 1), 659–688.  
[https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(97\)80315-](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(97)80315-)
5. 51 numeri del cancro in Italia 2021 – AIOM AIRTUM [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/10/2021\\_NumeriCancro\\_web.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/10/2021_NumeriCancro_web.pdf)
6. Chesson, H. W., Ekwueme, D. U., Saraiya, M., Dunne, E. F., & Markowitz, L. E. (2013). Estimates of the timing of reductions in genital warts and high grade cervical intraepithelial neoplasia after onset of human papillomavirus (HPV) vaccination in the United States. *Vaccine*, 31(37), 3899–3905. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.050>
7. Prandi, G.M., Cocchio, S., Fonzo, M., Furlan, P., Nicoletti, M., & Baldo, V. (2021). Towards the elimination of cervical cancer: HPV epidemiology, real-world experiences and the potential impact of the 9-valent HPV vaccine. *European Journal of Gynaecological Oncology*.
8. Shi, T., Balsells, E., Wastnedge, E., Singleton, R., Rasmussen, Z. A., Zar, H. J., Rath, B. A., Madhi, S. A., Campbell, S., Vaccari, L. C., Bulkow, L. R., Thomas, E. D., Barnett, W., Hoppe, C., Campbell, H., & Nair, H. (2015). Risk factors for respiratory syncytial virus associated with

- acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *Journal of global health*, 5(2), 020416. <https://doi.org/10.7189/jogh.05.020416>
9. Shi, T., McAllister, D. A., O'Brien, K. L., Simoes, E., Madhi, S. A., Gessner, B. D., Polack, F. P., Balsells, E., Acacio, S., Aguayo, C., Alassani, I., Ali, A., Antonio, M., Awasthi, S., Awori, J. O., Azziz-Baumgartner, E., Baggett, H. C., Baillie, V. L., Balmaseda, A., Barahona, A., ... RSV Global Epidemiology Network (2017). Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet (London, England)*, 390(10098), 946–958. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30938-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30938-8)
  10. Habas, K., Nganwuchu, C., Shahzad, F., Gopalan, R., Haque, M., Rahman, S., Majumder, A. A., & Nasim, T. (2020). Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Expert review of anti-infective therapy*, 18(12), 1201–1211. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1797487>
  11. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard - <https://covid19.who.int/> (ultimo accesso 2 settembre 2022)
  12. Brianti, P., De Flammis, E., & Mercuri, S. R. (2017). Review of HPV-related diseases and cancers. *The new microbiologica*, 40(2), 80–85.
  13. Grennan D. (2019). Genital Warts. *JAMA*, 321(5), 520. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20181>
  14. Boehmer, T. K., Patnaik, J. L., Burnite, S. J., Ghosh, T. S., Gershman, K., & Vogt, R. L. (2011). Use of hospital discharge data to evaluate notifiable disease reporting to Colorado's Electronic Disease Reporting System. *Public health reports (Washington, D.C. : 1974)*, 126(1), 100–106. <https://doi.org/10.1177/003335491112600114>



15. Marra, F., Ogilvie, G., Colley, L., Kliewer, E., & Marra, C. A. (2009). Epidemiology and costs associated with genital warts in Canada. *Sexually transmitted infections*, 85(2), 111–115.  
<https://doi.org/10.1136/sti.2008.030999>
16. Hillemanns, P., Breugelmans, J. G., Giesecking, F., Bénard, S., Lamure, E., Littlewood, K. J., & Petry, K. U. (2008). Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: a cross-sectional study. *BMC infectious diseases*, 8, 76.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-76>
17. Ali, H., Guy, R. J., Wand, H., Read, T. R., Regan, D. G., Grulich, A. E., Fairley, C. K., & Donovan, B. (2013). Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC infectious diseases*, 13, 140.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-140>
18. Gardasil <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil> (ultimo accesso 1 settembre 2022)
19. Giambi C, Declich S, Finarelli AS, Pascucci MG, Salmaso S. e il Gruppo di Sanità Pubblica del Coordinamento Interregionale della Prevenzione. Strategie vaccinali nazionali e regionali per la vaccinazione anti-HPV e primi dati di copertura vaccinale: a che punto siamo. *Epicentro*.  
<https://www.epicentro.iss.it/ben/2010/novembre/2> (ultimo accesso 1 settembre 2022)
20. Favaretti C, de Waure C, Poscia A, Sacchini D, De Vincenzo R, Bechini A, Boccalini S, Bonanni P, Zanella B, Conversano M, Battista T, Giorgino A, Russo C, Ferro A, Mennini FS, Marcellusi A, Baio G, Nardi S, Squillace A (2017). Il vaccino anti-HPV 9-valente: report di Health. *Technol Assess (HTA) QJPH*, 6,5.
21. Kim, H. J., Fay, M. P., Feuer, E. J., & Midthune, D. N. (2000). Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in medicine*, 19(3), 335–351.  
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(20000215\)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(20000215)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z)

22. Cocchio, S., Bertoncetto, C., Baldovin, T., Buja, A., Majori, S., & Baldo, V. (2018). Self-reported genital warts among sexually-active university students: a cross-sectional study. *BMC infectious diseases*, 18(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2954-7>
23. Cocchio, S., Baldovin, T., Bertoncetto, C., Buja, A., Furlan, P., Saia, M., & Baldo, V. (2017). Decline in hospitalization for genital warts in the Veneto region after an HPV vaccination program: an observational study. *BMC infectious diseases*, 17(1), 249. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2361-5>
24. Coperture vaccinali al 31/12/2017 per HPV (Aggiornamento 2 luglio 2018), [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_tavole\\_27\\_allegati\\_iitemAllegati\\_0\\_fileAllegati\\_itemFile\\_1\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_27_allegati_iitemAllegati_0_fileAllegati_itemFile_1_file.pdf) (ultimo accesso 1 settembre 2022)
25. Drolet, M., Bénard, É., Pérez, N., Brisson, M., & HPV Vaccination Impact Study Group (2019). Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 394(10197), 497–509. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30298-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3)
26. Navarro Alonso, J. A., Bont, L. J., Bozzola, E., Herting, E., Lega, F., Mader, S., Nunes, M. C., Ramilo, O., Valiotis, G., Olivier, C. W., Yates, A., & Faust, S. N. (2021). RSV: perspectives to strengthen the need for protection in all infants. *Emerging themes in epidemiology*, 18(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s12982-021-00104-5>
27. Barbati, F., Moriondo, M., Pisano, L., Calistri, E., Lodi, L., Ricci, S., Giovannini, M., Canessa, C., Indolfi, G., & Azzari, C. (2020). Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus-Related Hospitalization Over a 5-Year Period in Italy: Evaluation of Seasonality and Age Distribution Before Vaccine Introduction. *Vaccines*, 8(1), 15. <https://doi.org/10.3390/vaccines8010015>
28. Public Health England. Respiratory syncytial virus (RSV): symptoms, transmission, prevention, treatment. Updated 16 September 2021

<https://www.gov.uk/government/publications/respiratory-syncytial-virus-rsv-symptoms-transmission-prevention-treatment/respiratory-syncytial-virus-rsv-symptoms-transmission-prevention-treatment> (ultimo accesso 1 settembre 2022)

29. Colosia, A. D., Yang, J., Hillson, E., Mauskopf, J., Copley-Merriman, C., Shinde, V., & Stoddard, J. (2017). The epidemiology of medically attended respiratory syncytial virus in older adults in the United States: A systematic review. *PloS one*, 12(8), e0182321.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182321>
30. Shi, T., Denouel, A., Tietjen, A. K., Campbell, I., Moran, E., Li, X., Campbell, H., Demont, C., Nyawanda, B. O., Chu, H. Y., Stoszek, S. K., Krishnan, A., Openshaw, P., Falsey, A. R., Nair, H., & RESCEU Investigators (2020). Global Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Respiratory Infection in Older Adults in 2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of infectious diseases*, 222(Suppl 7), S577–S583.  
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiz059>
31. Teirlinck, A. C., Broberg, E. K., Stuwitz Berg, A., Campbell, H., Reeves, R. M., Carnahan, A., Lina, B., Pakarna, G., Bøås, H., Nohynek, H., Emborg, H. D., Nair, H., Reiche, J., Oliva, J. A., O'Gorman, J., Paget, J., Szymanski, K., Danis, K., Socan, M., Gijon, M., ... Fischer, T. K. (2021). Recommendations for respiratory syncytial virus surveillance at the national level. *The European respiratory journal*, 58(3), 2003766. <https://doi.org/10.1183/13993003.03766-2020>
32. Tramuto, F., Maida, C. M., Di Naro, D., Randazzo, G., Vitale, F., Restivo, V., Costantino, C., Amodio, E., Casuccio, A., Graziano, G., Immordino, P., & Mazzucco, W. (2021). Respiratory Syncytial Virus: New Challenges for Molecular Epidemiology Surveillance and Vaccination Strategy in Patients with ILI/SARI. *Vaccines*, 9(11), 1334.  
<https://doi.org/10.3390/vaccines9111334>

33. Kuhdari, P., Brosio, F., Malaventura, C., Stefanati, A., Orsi, A., Icardi, G., & Gabutti, G. (2018). Human respiratory syncytial virus and hospitalization in young children in Italy. *Italian journal of pediatrics*, 44(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0492-y>
34. Reeves, R. M., van Wijhe, M., Tong, S., Lehtonen, T., Stona, L., Teirlinck, A. C., Fernandez, L. V., Li, Y., Giaquinto, C., Fischer, T. K., Demont, C., Heikkinen, T., Speltra, I., van Boven, M., Bøås, H., Campbell, H., & RESCEU Investigators (2020). Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospital Admissions in Children Younger Than 5 Years in 7 European Countries Using Routinely Collected Datasets. *The Journal of infectious diseases*, 222(Suppl 7), S599–S605. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa360>
35. DECRETO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 4 MARZO 2020, <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/03/04/20A01475/sg> (ultimo accesso 1 settembre 2022)
36. Doucette, A., Jiang, X., Fryzek, J., Coalson, J., McLaurin, K., & Ambrose, C. S. (2016). Trends in Respiratory Syncytial Virus and Bronchiolitis Hospitalization Rates in High-Risk Infants in a United States Nationally Representative Database, 1997-2012. *PloS one*, 11(4), e0152208. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152208>
37. Barr, R., Green, C. A., Sande, C. J., & Drysdale, S. B. (2019). Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Therapeutic advances in infectious disease*, 6, 2049936119865798. <https://doi.org/10.1177/2049936119865798>
38. Ching, N. S., Kotsanas, D., Easton, M. L., Francis, M. J., Korman, T. M., & Buttery, J. P. (2018). Respiratory virus detection and co-infection in children and adults in a large Australian hospital in 2009-2015. *Journal of paediatrics and child health*, 54(12), 1321–1328. <https://doi.org/10.1111/jpc.14076>

39. Saravanos, G. L., Hu, N., Homaira, N., Muscatello, D. J., Jaffe, A., Bartlett, A. W., Wood, N. J., Rawlinson, W., Kesson, A., Lingam, R., & Britton, P. N. (2022). RSV Epidemiology in Australia Before and During COVID-19. *Pediatrics*, 149(2), e2021053537. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-053537>
40. Fleming, D. M., Taylor, R. J., Lustig, R. L., Schuck-Paim, C., Haguinnet, F., Webb, D. J., Logie, J., Matias, G., & Taylor, S. (2015). Modelling estimates of the burden of Respiratory Syncytial virus infection in adults and the elderly in the United Kingdom. *BMC infectious diseases*, 15, 443. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1218-z>
41. Widmer, K., Zhu, Y., Williams, J. V., Griffin, M. R., Edwards, K. M., & Talbot, H. K. (2012). Rates of hospitalizations for respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, and influenza virus in older adults. *The Journal of infectious diseases*, 206(1), 56–62. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis309>
42. Adhikari, S. P., Meng, S., Wu, Y. J., Mao, Y. P., Ye, R. X., Wang, Q. Z., Sun, C., Sylvia, S., Rozelle, S., Raat, H., & Zhou, H. (2020). Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infectious diseases of poverty*, 9(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>
43. Romagnani, P., Gnone, G., Guzzi, F., Negrini, S., Guastalla, A., Annunziato, F., Romagnani, S., & De Palma, R. (2020). The COVID-19 infection: lessons from the Italian experience. *Journal of public health policy*, 41(3), 238–244. <https://doi.org/10.1057/s41271-020-00229-y>
44. Russo, F., Pitter, G., Da Re, F., Tonon, M., Avossa, F., Bellio, S., Fedeli, U., Gubian, L., Monetti, D., Saia, M., Zanella, F., Zorzi, M., Narne, E., & Mantoan, D. (2020). Epidemiology and public health response in early phase of COVID-19 pandemic, Veneto Region, Italy, 21 February to 2 April 2020. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European*

communicable disease bulletin, 25(47), 2000548. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.47.2000548>

45. Hall VJ, Foulkes S, Saei A et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study, *Lancet*. April 23, 2021 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00790-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00790-X)
46. Dagan, N., Barda, N., Kepten, E., Miron, O., Perchik, S., Katz, M. A., Hernán, M. A., Lipsitch, M., Reis, B., & Balicer, R. D. (2021). BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *The New England journal of medicine*, 384(15), 1412–1423. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>
47. Fabiani, M., Ramigni, M., Gobetto, V., Mateo-Urdiales, A., Pezzotti, P., & Piovesan, C. (2021). Effectiveness of the Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer) vaccine in preventing SARS-CoV-2 infection among healthcare workers, Treviso province, Veneto region, Italy, 27 December 2020 to 24 March 2021. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 26(17), 2100420. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.17.2100420>
48. Bernal, J. L., Andrews, N., Gower, C., Gallagher, E., Simmons, R., Thelwall, S., Stowe, J., Tessier, E., Groves, N., Dabrera, G., Myers, R., Campbell, C., Amirthalingam, G., Edmunds, M., Zambon, M., Brown, K., Hopkins, S., Chand, M., & Ramsay, M. (2021). Effectiveness of COVID-19 Vaccines against the B.1.617.2 Variant. *BMJ* <https://doi.org/10.1101/2021.05.22.21257658>
49. Vaccini in tempo reale [https://lab24.ilsole24ore.com/numeri-vaccini-italia-mondo/?refresh\\_ce=1#vaccini-disponibili-italia](https://lab24.ilsole24ore.com/numeri-vaccini-italia-mondo/?refresh_ce=1#vaccini-disponibili-italia) (ultimo accesso 3 settembre 2022)
50. Corchado-Garcia, J., Zemmour, D., Hughes, T., Bandi, H., Cristea-Platon, T., Lenehan, P., Pawlowski, C., Bade, S., O'Horo, J. C., Gores, G. J., Williams, A. W., Badley, A. D., Halamka, J.,

Virk, A., Swift, M. D., Wagner, T., & Soundararajan, V. (2021). Analysis of the Effectiveness of the Ad26.COVS Adenoviral Vector Vaccine for Preventing COVID-19. *JAMA network open*, 4(11), e2132540. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.32540>

51. Moline, H. L., Whitaker, M., Deng, L., Rhodes, J. C., Milucky, J., Pham, H., Patel, K., Anglin, O., Reingold, A., Chai, S. J., Alden, N. B., Kawasaki, B., Meek, J., Yousey-Hindes, K., Anderson, E. J., Farley, M. M., Ryan, P. A., Kim, S., Nunez, V. T., Como-Sabetti, K., ... Havers, F. P. (2021). Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing Hospitalization Among Adults Aged  $\geq 65$  Years - COVID-NET, 13 States, February-April 2021. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 70(32), 1088–1093. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7032e3>
52. Grannis, S. J., Rowley, E. A., Ong, T. C., Stenehjem, E., Klein, N. P., DeSilva, M. B., Naleway, A. L., Natarajan, K., Thompson, M. G., & VISION Network (2021). Interim Estimates of COVID-19 Vaccine Effectiveness Against COVID-19-Associated Emergency Department or Urgent Care Clinic Encounters and Hospitalizations Among Adults During SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance - Nine States, June-August 2021. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 70(37), 1291–1293. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7037e2>
53. Self, W. H., Tenforde, M. W., Rhoads, J. P., Gaglani, M., Ginde, A. A., Douin, D. J., Olson, S. M., Talbot, H. K., Casey, J. D., Mohr, N. M., Zepeski, A., McNeal, T., Ghamande, S., Gibbs, K. W., Files, D. C., Hager, D. N., Shehu, A., Prekker, M. E., Erickson, H. L., Gong, M. N., ... IVY Network (2021). Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions - United States, March-August 2021. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 70(38), 1337–1343. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7038e1>

54. Bian, L., Gao, Q., Gao, F., Wang, Q., He, Q., Wu, X., Mao, Q., Xu, M., & Liang, Z. (2021). Impact of the Delta variant on vaccine efficacy and response strategies. *Expert review of vaccines*, 20(10), 1201–1209. <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1976153>
55. Farinholt, T., Doddapaneni, H., Qin, X., Menon, V., Meng, Q., Metcalf, G., Chao, H., Gingras, M. C., Farinholt, P., Agrawal, C., Muzny, D. M., Piedra, P. A., Gibbs, R. A., & Petrosino, J. (2021). Transmission event of SARS-CoV-2 Delta variant reveals multiple vaccine breakthrough infections. *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 2021.06.28.21258780. <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21258780>
56. Fabiani, M., Puopolo, M., Morciano, C., Spuri, M., Spila Alegiani, S., Fila, A., D'Ancona, F., Del Manso, M., Riccardo, F., Tallon, M., Proietti, V., Sacco, C., Massari, M., Da Cas, R., Mateo-Urdiales, A., Siddu, A., Battilomo, S., Bella, A., Palamara, A. T., Popoli, P., ... Italian Integrated Surveillance of covid-19 study group and Italian covid-19 Vaccines Registry group (2022). Effectiveness of mRNA vaccines and waning of protection against SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 during predominant circulation of the delta variant in Italy: retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 376, e069052. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069052>
57. Comirnaty and Spikevax: EMA recommendations on extra doses and boosters <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters> (ultimo accesso 3 settembre 2022)
58. Parere della Commissione Tecnico Scientifica di AIFA sulla somministrazione di dosi aggiuntive di vaccini contro il COVID-19 <https://www.aifa.gov.it/-/parere-della-commissione-tecnico-scientifica-di-aifa-sulla-somministrazione-di-dosi-aggiuntive-di-vaccini-contro-il-covid-19>
59. Vaccini Covid-19, via libera alla terza dose (booster) per over 60 e fragili (ultimo accesso 3 settembre 2022)



<https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioComunicatiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&menu=salastampa&p=comunicatistampa&id=5835> (accesso 3 settembre 2022)

60. Andrews, N., Stowe, J., Kirsebom, F., Toffa, S., Rickeard, T., Gallagher, E., Gower, C., Kall, M., Groves, N., O'Connell, A. M., Simons, D., Blomquist, P. B., Zaidi, A., Nash, S., Iwani Binti Abdul Aziz, N., Thelwall, S., Dabrera, G., Myers, R., Amirthalingam, G., Gharbia, S., ... Lopez Bernal, J. (2022). Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *The New England journal of medicine*, 386(16), 1532–1546. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119451>
61. Tseng, H. F., Ackerson, B. K., Luo, Y., Sy, L. S., Talarico, C. A., Tian, Y., Bruxvoort, K. J., Tubert, J. E., Florea, A., Ku, J. H., Lee, G. S., Choi, S. K., Takhar, H. S., Aragones, M., & Qian, L. (2022). Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *Nature medicine*, 28(5), 1063–1071. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01753-y>
62. Suah, J. L., Tng, B. H., Tok, P., Husin, M., Thevananthan, T., Peariasamy, K. M., & Sivasampu, S. (2022). Real-world effectiveness of homologous and heterologous BNT162b2, CoronaVac, and AZD1222 booster vaccination against Delta and Omicron SARS-CoV-2 infection. *Emerging microbes & infections*, 11(1), 1343–1345. <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2072773>
63. Barda, N., Dagan, N., Cohen, C., Hernán, M. A., Lipsitch, M., Kohane, I. S., Reis, B. Y., & Balicer, R. D. (2021). Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet (London, England)*, 398(10316), 2093–2100. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2)
64. Thompson, M. G., Natarajan, K., Irving, S. A., Rowley, E. A., Griggs, E. P., Gaglani, M., Klein, N. P., Grannis, S. J., DeSilva, M. B., Stenehjem, E., Reese, S. E., Dickerson, M., Naleway, A. L., Han, J., Konatham, D., McEvoy, C., Rao, S., Dixon, B. E., Dascomb, K., Lewis, N., ... Ong, T. C. (2022). Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency

Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 71(4), 139–145.

<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7104e3>

65. Baldo, V., Cocchio, S., Buja, A., Baldo, T., Furlan, P., Bertonecello, C., & Saia, M. (2013). Hospitalization for diseases attributable to human papillomavirus in the Veneto Region (North-East Italy). *BMC infectious diseases*, 13, 462. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-462>
66. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019  
[https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2571\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf) (ultimo accesso 3 settembre 2022)
67. Deliberazione della giunta n. 1100 del 30 luglio 2019 - Bur n. 87 del 06 agosto 2019  
<https://bur.regione.veneto.it/BurVServices/pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=399951> (ultimo accesso 3 settembre 2022)
68. A cervical cancer-free future: First-ever global commitment to eliminate a cancer  
<https://www.who.int/news/item/17-11-2020-a-cervical-cancer-free-future-first-ever-global-commitment-to-eliminate-a-cancer#:~:text=Meeting%20the%20following%20targets%20by,35%20and%20again%20by%2045> (ultimo accesso 28 agosto 2022)
69. Resolutions on HPV Cancer Elimination  
<https://www.europeancancer.org/resources/112:resolution-hpv-related-cancer-elimination.html> (ultimo accesso 28 agosto 2022)