

# ben

bollettino  
epidemiologico  
nazionale

Rivista peer reviewed dell'Istituto Superiore di Sanità

Volume 3 (2) 2022

## Indice

- 1** Valutazione post-marketing della sicurezza del vaccino antinfluenzale durante la campagna di vaccinazione antinfluenzale 2020-2021 in Italia: uno studio Self-Controlled Case Series sulla sindrome di Guillain-Barré
- 10** Meningiti, meningo-encefaliti ed encefaliti da virus Toscana in Italia, 2016-2021: punta dell'iceberg di una arbovirosi endemica poco conosciuta
- 20** Stato funzionale e qualità di vita in un campione di pazienti sottoposti a protesi totale dell'anca nella Provincia Autonoma di Trento nel 2019. Valutazione pre e post intervento
- 30** I risultati del sistema di sorveglianza della legionellosi nel 2021
- 38** La salute perinatale in Italia: i dati del Programma Nazionale Esiti (anni 2015-2020)
  
- 46** EpiEuropa



**Legale rappresentante e Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità:** Silvio Brusaferrò

**Responsabile istituzionale area editoriale:** Paola De Castro

**Direttore scientifico:** Antonino Bella

**Direttore editoriale:** Carla Faralli

**Comitato scientifico**

Giovanni Baglio, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Roma (Italia)

Chiara Donfrancesco, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Lucia Galluzzo, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Donato Greco, già Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Ilaria Lega, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Cristina Morciano, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Luigi Palmieri, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Valentina Possenti, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Caterina Rizzo, Università di Pisa, Roma (Italia)

Stefania Salmaso, già Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Stefania Spila Alegiani, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Angela Spinelli, già Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

Marina Torre, Istituto Superiore di Sanità, Roma (Italia)

**Comitato editoriale:** Antonino Bella, Carla Faralli, Sandra Salinetti

**Redazione:** Ilaria Luzi, Paola Luzi, Giovanna Morini, Sabrina Sipone

**Progetto grafico:** Lorenzo Fantozzi

**Webmaster:** Pierfrancesco Barbariol

Legge 16 luglio 2012, n. 103 di conversione del Decreto Legge 18 maggio 2012, n. 63. "Disposizioni urgenti in materia di riordino dei contributi alle imprese editrici, nonché di vendita della stampa quotidiana e periodica e di pubblicità istituzionale"

**Art. 3 bis**

**Semplificazioni per periodici web di piccole dimensioni**

1. Le testate periodiche realizzate unicamente su supporto informatico e diffuse unicamente per via telematica ovvero on line, i cui editori non abbiano fatto domanda di provvidenze, contributi o agevolazioni pubbliche e che conseguano ricavi annui da attività editoriale non superiori a 100.000 euro, non sono soggette agli obblighi stabiliti dall'articolo 5 della legge 8 febbraio 1948, n. 47, dell'articolo 1 della legge 5 agosto 1981, n. 416, e successive modificazioni, e dall'articolo 16 della legge 7 marzo 2001, n. 62, e ad esse non si applicano le disposizioni di cui alla delibera dell'Autorità per le garanzie nelle comunicazioni n. 666/08/CONS del 26 novembre 2008, e successive modificazioni.

2. Ai fini del comma 1 per ricavi annui da attività editoriale si intendono i ricavi derivanti da abbonamenti e vendita in qualsiasi forma, ivi compresa l'offerta di singoli contenuti a pagamento, da pubblicità e sponsorizzazioni, da contratti e convenzioni con soggetti pubblici e privati.

# Valutazione post-marketing della sicurezza del vaccino antinfluenzale durante la campagna di vaccinazione antinfluenzale 2020-2021 in Italia: uno studio Self-Controlled Case Series sulla sindrome di Guillain-Barré

Stefania Spila Alegiani<sup>a\*</sup>, Cristina Morciano<sup>a\*</sup>, Valeria Belleudi<sup>b</sup>, Francesca Romana Poggi<sup>b</sup>, Patrizia Felicetti<sup>c</sup>, Pasquale Marchione<sup>c</sup>, Fiorella Petronzelli<sup>c</sup>, Lorian Tartaglia<sup>c</sup>, Elena Clagnan<sup>d</sup>, Rosa Gini<sup>e</sup>, Roberta Giordana<sup>f</sup>, Stefano Fioraso<sup>g</sup>, Aurora Puccini<sup>h</sup>, Nehludoff Albano<sup>i</sup>, Maria Cristina Carbonara<sup>j</sup>, Roberto Da Cas<sup>a</sup>, Mauro Ruffier<sup>g</sup>, Ester Sapigni<sup>h</sup>, Maria Parrilli<sup>l</sup>, Giorgio Limoncella<sup>e</sup>, Marco Tuccori<sup>m</sup>, Roberto Bonaiuti<sup>n</sup>, Lorella Lombardozi<sup>o</sup>, Nadia Mores<sup>p</sup>, Ugo Trama<sup>q</sup>, Annalisa Capuano<sup>r</sup>, Massimo Di Gennaro<sup>f</sup>, Maria Grazia Fumo<sup>f</sup>, Domenica Ancona<sup>s</sup>, Paolo Stella<sup>t</sup>, Silvio Tafuri<sup>i</sup>, Pasquale Stefanizzi<sup>t</sup>, Francesca Menniti Ippolito<sup>a</sup>, Anna Rosa Marra<sup>c</sup>, Marco Massari<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Centro Nazionale per la Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma

<sup>b</sup> Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

<sup>c</sup> Area Vigilanza Post Marketing, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

<sup>d</sup> Azienda Regionale di Coordinamento per la Salute, Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia, Udine

<sup>e</sup> Agenzia Regionale di Sanità, Regione Toscana, Firenze

<sup>f</sup> Società Regionale per la Sanità SPA, Regione Campania, Napoli

<sup>g</sup> Assessorato Sanità, Salute e Politiche Sociali, Regione Autonoma Valle d'Aosta, Aosta

<sup>h</sup> Servizio Assistenza Territoriale, Area Farmaco e Dispositivi Medici, Regione Emilia-Romagna, Bologna

<sup>i</sup> Dipartimento Promozione della Salute e del Benessere Animale, Regione Puglia, Bari

<sup>j</sup> Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza, Regione Toscana, Firenze

<sup>m</sup> Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa, Pisa

<sup>n</sup> Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Università degli Studi di Firenze

<sup>o</sup> Area Farmaci e Dispositivi, Regione Lazio, Roma

<sup>p</sup> Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>q</sup> Direzione Generale per la Tutela della Salute, Coordinamento Sistema Sanitario Regionale, Regione Campania, Napoli

<sup>r</sup> Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia, Regione Campania - Seconda Università degli Studi di Napoli

<sup>s</sup> Dipartimento Farmaceutico, ASL BT, Trani

<sup>t</sup> Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari Aldo Moro

## SUMMARY

### Post-marketing safety evaluation of flu vaccine during the 2020-2021 flu vaccination campaign in Italy: a Self-Controlled Case Series study of Guillain-Barré syndrome

#### Introduction

The Istituto Superiore di Sanità and the Agenzia Italiana del Farmaco coordinate the project TheShinISS-Vax|Flu, a post-marketing "active" surveillance of influenza vaccines. We report the results of the investigation using the Self-Controlled Case Series (SCCS) design on influenza vaccine and Guillain-Barré syndrome in vaccinated population aged over than 6 months, during the influenza vaccine campaign 2020-2021 in Italy.

#### Materials and methods

A SCCS multi-regional study was carried out using linked data from Regional Health Care Registries of Valle d'Aosta, Friuli Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Campania, and Puglia. Relative incidence of Guillain-Barré syndrome was estimated, comparing the exposure risk periods (0-41 days from the vaccination day, subdivided in six intervals) with the unexposed period.

#### Results

Among 5,804,630 vaccinated subjects, 100 events of Guillain-Barré syndrome were observed during the study period, and 31 events occurred in the 42-day period following the administration of influenza vaccine. Within the second and third week following vaccination, an association was found with relative incidence of 2.76 (95% CI 1.41-5.38) and 3.03 (95% CI 1.59-5.80) respectively, corresponding to a number of excess cases of 0.11 (0.05-0.14) and 0.13 (0.07-0.16) per 100,000 vaccinated.

#### Discussion and conclusions

Results from this large SCCS study indicated that influenza vaccination is associated with Guillain-Barré syndrome, but that events are rare. Influenza vaccination remains a valid preventive measure to respond to an important public health problem, taking into account that influenza is a risk factor for both Guillain-Barré syndrome and other well-known complications, such as hospitalization and mortality.

**Key words:** influenza vaccines; Guillain-Barré syndrome; post marketing surveillance

[marco.massari@iss.it](mailto:marco.massari@iss.it)

(\*) Gli autori hanno contribuito equamente.

## Introduzione

Con il diffondersi della pandemia in Italia, il Ministero della Salute, nella circolare riguardante le raccomandazioni per la stagione influenzale 2020-2021, ha indicato di anticipare la vaccinazione antinfluenzale e di estendere le coperture vaccinali nella popolazione. Lo scopo è stato quello di evitare di sovraccaricare le strutture del Servizio Sanitario Nazionale in previsione di una possibile co-circolazione dei virus influenzali e del virus SARS-CoV-2 e di agevolare la diagnosi differenziale resa difficoltosa dal quadro clinico somigliante di influenza e COVID-19 (1).

L'inclusione di una più ampia popolazione nel programma vaccinale, e quindi di gruppi di soggetti con caratteristiche diverse rispetto a quelle delle precedenti stagioni vaccinali, è uno scenario che rafforza l'importanza dell'attività di sorveglianza per la valutazione del profilo di sicurezza dei vaccini antinfluenzali commercializzati in Italia.

È in questo contesto che nel 2020, nell'ambito di una collaborazione decennale tra l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), è stato condotto lo studio *TheShinISS-Vax|Flu*. Si tratta di uno studio osservazionale multiregionale, basato su fonti di dati sanitari correnti, che si propone di stimare il rischio di insorgenza di eventi avversi gravi, rari o di particolare interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI) successivi alla vaccinazione antinfluenzale della stagione 2020-2021. Lo studio, coordinato dal Reparto di Farmacoepidemiologia e Farmacosorveglianza del Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci dell'ISS e dall'Area Vigilanza Post Marketing dell'AIFA, è stato condotto anche grazie alla consolidata collaborazione con le Regioni che hanno fornito i dati relativi alla coorte dei vaccinati durante la campagna vaccinale 2020-2021.

In particolare, lo studio *TheShinISS-Vax|Flu* si avvale dell'esperienza del Reparto di Farmacoepidemiologia e Farmacosorveglianza dell'ISS nella conduzione di studi multi-database con l'applicativo open source *TheShinISS* (2-8), concepito e realizzato dai ricercatori dell'ISS (9). Attualmente la gestione di *TheShinISS*, incluso l'adattamento alle finalità di altri progetti nazionali, è a cura del gruppo tecnico *TheShinISS Network\** che coinvolge ricercatori dell'ISS, del Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio (10) e delle università di Verona e di Messina (11).

La sindrome di Guillain-Barré è tra gli esiti oggetto di approfondimento dello studio *TheShinISS-Vax|Flu*. Si tratta di una grave patologia

immunomediata del sistema nervoso periferico ed è la causa più frequente di paralisi flaccida acuta. L'incidenza globale varia tra 0,8 e 1,9 casi per 100.000 anni/persona. Sebbene i meccanismi patofisiologici non siano stati ancora del tutto chiariti, alcuni studi caso-controllo hanno posto la sindrome di Guillain-Barré in relazione con infezioni causate da agenti infettivi, quali *Campylobacter jejuni*, influenza A virus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Tali infezioni potrebbero indurre in alcune persone una risposta aberrante delle difese immunologiche diretta verso i nervi periferici che è tipica della sindrome. Nel corso degli ultimi venti anni, è anche stata esplorata una possibile relazione tra sindrome di Guillain-Barré e somministrazione di vaccini quali potenziali induttori della risposta autoimmune (12). Diversi studi di coorte e Self-Controlled Case Series (SCCS), svolti nelle passate stagioni influenzali in diversi Paesi, inclusa l'Italia, hanno mostrato una possibile relazione anche con i vaccini antinfluenzali (13-20).

Il presente lavoro si propone come obiettivo quello di valutare l'associazione tra la sindrome di Guillain-Barré e la vaccinazione antinfluenzale nel corso della campagna di vaccinazione antinfluenzale 2020-2021 in Italia.

## Materiali e metodi

### Popolazione in studio

Sono stati inclusi tutti i soggetti con età maggiore di 6 mesi che avevano ricevuto la vaccinazione antinfluenzale nella stagione 2020-2021, in accordo con le raccomandazioni nazionali e con le delibere regionali relative all'obbligatorietà (1), identificati attraverso l'anagrafe vaccinale delle Regioni che hanno aderito allo studio: Valle d'Aosta, Friuli Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Campania e Puglia. Ogni soggetto incluso nella coorte è stato seguito dal 1° ottobre 2020 fino al termine del periodo di studio, definito come la data di ultimo aggiornamento dei flussi sanitari di ogni Regione (**Materiale aggiuntivo - Tabella 1**).

### Fonti dei dati

- **Anagrafe vaccinale:** sono stati estratti i dati relativi a tutte le vaccinazioni, antinfluenzali e non, effettuate dal 1° agosto 2020 all'ultima data di aggiornamento per identificare la coorte dei vaccinati con vaccino antinfluenzale (dal 1° ottobre 2020) e per acquisire informazioni sull'uso precedente e concomitante di altri vaccini (potenziali confondenti).

(\*) L'elenco dei componenti del *TheShinISS Network* sono riportati a p. 9.

- **Anagrafe assistiti:** sono stati estratti i dati anagrafici dei soggetti vaccinati per acquisire le informazioni demografiche dei vaccinati, la durata dell'assistibilità e lo stato in vita all'ultima data di aggiornamento disponibile.
- Registro delle **prescrizioni farmaceutiche:** sono state acquisite informazioni sull'uso dei farmaci (Sistema di classificazione anatomico, terapeutico, clinico) nel periodo precedente alla vaccinazione per la caratterizzazione dei soggetti della coorte dal 1° ottobre 2019 all'ultima data disponibile.
- Registro delle **schede di dimissione ospedaliera (SDO):** sono stati identificati sia l'evento in studio (dal 1° ottobre 2019 all'ultima data disponibile) sia le comorbidità dei soggetti della coorte (dal 1° ottobre 2015 all'ultima data disponibile) (Classificazione delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche, 9ª revisione - ICD-9-CM).
- Registro degli **accessi al pronto soccorso (PS):** è stato identificato l'evento in studio dal 1° ottobre 2019 all'ultima data disponibile (Classificazione delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche, 9ª revisione - ICD-9-CM).
- Registro delle **esenzioni:** sono state acquisite informazioni sulle comorbidità dei soggetti della coorte all'ultima data di aggiornamento.

### Disegno dello studio

*TheShinISS-Vax|Flu* è uno studio multidatabase di coorte basato su archivi sanitari regionali che utilizza un applicativo statistico-informatico (*TheShinISS*) (9). Attraverso *TheShinISS* è possibile condurre analisi distribuite in studi di farmacoepidemiologia multiregionali, in cui le Regioni partecipanti condividono un modello comune di dati (Common Data Model, CDM). Tramite l'applicativo è possibile a livello locale: a) caricare gli archivi necessari per lo studio; b) effettuare il controllo di qualità; c) identificare la popolazione in studio (coorte); d) effettuare il record linkage tra la coorte e gli archivi sanitari; e) creare il file di analisi pseudonimizzato (**Figura 1**).

Per valutare l'associazione tra la vaccinazione antinfluenzale e la successiva insorgenza della sindrome di Guillain-Barré è stato utilizzato il metodo SCCS (21-23). Tale metodo è particolarmente adatto agli studi di sicurezza sulle vaccinazioni, soprattutto nel caso in cui la popolazione vaccinata abbia caratteristiche differenti rispetto alla popolazione non vaccinata o sia comunque difficile identificare un gruppo di confronto adeguato. Questo approccio richiede solo informazioni sugli individui che hanno sperimentato l'evento di interesse e permette di controllare per tutti i confondenti individuali che non variano nel tempo, anche quando questi sono non

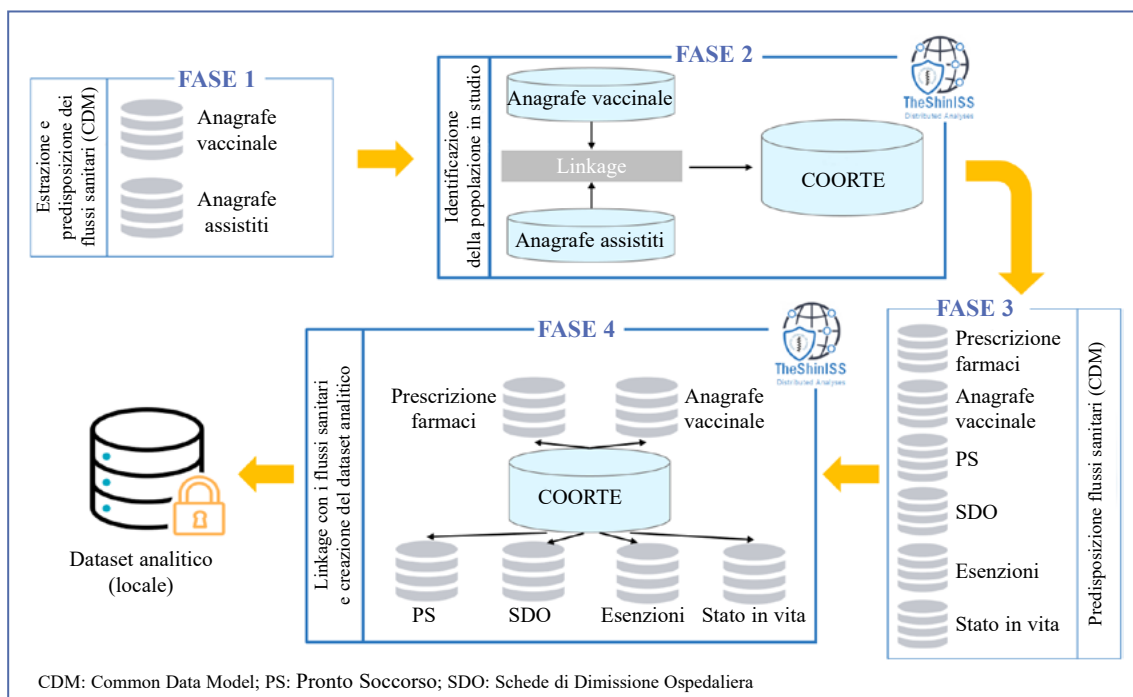


Figura 1 - *TheShinISS*: fasi operative dello studio

misurati o non noti. Originariamente disegnato per studiare l'associazione tra vaccinazione ed eventi specifici partendo dall'assunzione fondamentale che gli eventi non influenzino le successive esposizioni (ipotesi di esposizione evento-indipendente), il metodo è stato successivamente adattato a esposizioni evento-dipendenti, ad esempio quando l'evento può precludere o semplicemente ritardare una qualsiasi esposizione successiva (24, 25). Questo si verifica negli studi sulla sicurezza dei vaccini quando l'evento di interesse rappresenta una controindicazione alla vaccinazione stessa.

### Definizione degli esiti e caratterizzazione della coorte

L'evento in studio, sindrome di Guillain-Barré, insorto nel periodo di osservazione è stato identificato attraverso le diagnosi di dimissione dei ricoveri ospedalieri o degli accessi al PS (ICD-9-CM 357.0). I casi sono stati definiti come coloro che hanno manifestato un primo evento (eventi incidenti) nel periodo di studio, escludendo dall'analisi i soggetti che hanno avuto un ricovero ospedaliero o un accesso al PS per l'evento in studio nei 365 giorni prima dell'inizio dello studio.

I soggetti vaccinati sono stati descritti per genere, età, area geografica, indice di Charlson basato sulle ospedalizzazioni nei 5 anni precedenti la vaccinazione, numero di ricoveri ospedalieri per qualsiasi causa nei due anni precedenti, numero di prescrizioni per qualsiasi farmaco nell'anno precedente la vaccinazione e comorbidità identificate attraverso gli archivi sanitari (SDO, prescrizioni farmaceutiche ed esenzioni) nel periodo precedente la vaccinazione (**Materiale aggiuntivo - Tabella 2**).

### Definizione dell'esposizione

L'esposizione è stata quindi definita come la somministrazione di una prima o di una seconda dose di uno dei vaccini antinfluenzali disponibili in Italia durante la campagna vaccinale 2020-2021 (1). I vaccini sono stati classificati in tetravalenti, tetravalenti adiuvati MF59, tetravalenti vivi attenuati-spray nasale e trivalenti adiuvati MF59.

Il periodo di rischio è stato definito come 42 giorni dalla prima o dalla seconda dose di vaccinazione (0-41 giorni), suddiviso in sottoperiodi di rischio prespecificati: [0], [1-7], [8-14], [15-21], [22-28] e [29-41]. Il periodo di non esposizione (periodo di riferimento) è stato definito come il tempo di osservazione al di fuori del periodo di rischio.

### Analisi statistica

Le caratteristiche demografiche e cliniche della coorte sono state descritte con mediana, interquartile range (IQR), frequenze e percentuali.

Utilizzando il metodo SCCS "modificato per esposizioni evento-dipendenti" (24-26), sono state stimate le incidenze relative (IR) degli eventi in studio con i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%), nelle finestre di rischio prespecificate, attraverso delle *unbiased estimating equations*.

La teoria delle *unbiased estimating equations* generalizza quella degli stimatori di massima verosimiglianza ed è usata quando la funzione di verosimiglianza è difficile da ottenere. La precisione delle stime si può calcolare in modo simile a quelle del metodo di massima verosimiglianza (27). La componente stagionale (periodo di calendario) è stata inserita come covariata tempo-dipendente nel modello aggiustato. È stato infine stimato l'eccesso di casi (EC) per 100.000 vaccinati (28). L'analisi è stata eseguita utilizzando R 4.1.2 (R Core Team 2021) con la libreria SCCS (29) e STATA versione 17.

### Risultati

Durante il periodo ottobre 2020-gennaio 2021, nelle 7 Regioni partecipanti (popolazione di circa 29 milioni di assistiti), sono stati vaccinati 5.804.630 soggetti con il vaccino antinfluenzale, di cui 164.352 (2,8%) hanno ricevuto anche la seconda dose; il 55% entro il mese di ottobre, l'88% entro il mese di novembre e il 98% entro la fine del 2020. Il tempo mediano di follow up è stato di 170 giorni (IQR 149-193 giorni). Durante la campagna vaccinale antinfluenzale 2020-2021, nelle 7 Regioni in studio, sono stati utilizzati 13 diversi vaccini, 7 vaccini tetravalenti inattivati (n. 3.821.343, 65,8%), 2 vaccini trivalenti inattivati adiuvati (n. 1.960.948, 33,8%), 2 vaccini tetravalenti inattivati adiuvati (n. 18.442, 0,3%), 2 vaccini tetravalenti vivi attenuati-spray nasale (n. 1.504, 0,03%); per 2.393 (0,04%) soggetti non era noto il tipo di vaccino antinfluenzale somministrato. L'età mediana alla vaccinazione è stata di 69 anni (IQR 56-78 anni), il 7% aveva un'età inferiore a 18 anni e il 69% un'età superiore a 60 anni. Il rapporto maschi/femmine era pari a 0,83 (2.630.816 maschi e 3.173.814 femmine) (**Tabella 1**).

La copertura vaccinale complessiva, riferita alla popolazione Istat 2020 con età >6 mesi delle Regioni in studio, è stata del 23,5% e ha superato il 60% dopo i 70 anni, raggiungendo il 68% nella fascia sopra gli 80 anni e mostrando coperture superiori negli uomini (oltre il 70% sopra gli 80 anni). Le Regioni in studio hanno mostrato

**Tabella 1** - Caratteristiche dei soggetti vaccinati per tipo di vaccino antinfluenzale. Italia, stagione 2020-2021

Tipo di vaccino	n.	Età mediana	Interquartile range	Maschi/Femmine
Tetavalenti	3.821.343	62	47-71	0,85
Trivalenti adiuvato MF59	1.960.948	78	72-84	0,79
Tetavalenti adiuvato MF59	18.442	78	72-84	0,72
Tetavalenti vivi attenuati-spray nasale	1.504	8	6-11	1,10
Non noto	2.393	47	36-55	0,43
<b>Totale</b>	<b>5.804.630</b>	<b>69</b>	<b>56-78</b>	<b>0,83</b>

una copertura vaccinale che varia tra il 16,7% in Campania e il 27,8% in Toscana (**Materiale aggiuntivo - Tabella 3**). Nel **Materiale aggiuntivo - Tabella 4** sono riportate le caratteristiche cliniche dei soggetti vaccinati stimate attraverso i dati degli archivi delle prescrizioni farmaceutiche, delle SDO e delle esenzioni nel periodo precedente la vaccinazione. Tra le patologie prese in considerazione, per le quali i vaccinati hanno avuto almeno un ricovero o accesso al PS nei 5 anni precedenti la vaccinazione, la più frequente è stata l'ipertensione (57,8%), seguita dalla broncopneumopatia cronico ostruttiva (18,1%), dal diabete (16,4%), dalle patologie cerebrovascolari (14,6%) e dai tumori (11,9%). Come atteso, nei soggetti vaccinati con età superiore a 60 anni si è osservato un incremento della maggior parte delle condizioni.

Durante il periodo considerato sono stati osservati 100 casi di sindrome di Guillain-Barré. L'andamento di questi eventi nei 90 giorni successivi alla vaccinazione è riportato nella **Figura 2**. Nella **Tabella 2** sono riportate le IR per i periodi di rischio prespecificati e il numero di casi in eccesso per 100.000 vaccinati. È stata stimata un'associazione nella seconda (IR = 2,76; IC 95%: 1,41-5,38; EC = 0,11 per 100.000 vaccinati) e terza settimana (IR = 3,03; IC 95%: 1,59-5,80; EC = 0,13 per 100.000 vaccinati) dopo la prima somministrazione del vaccino antinfluenzale. Nella **Tabella 3** sono riportate le IR nei periodi di rischio per sesso e classe di età (<60 e ≥60 anni); l'analisi per sottogruppo conferma l'associazione osservata nell'analisi overall nella seconda e terza settimana.

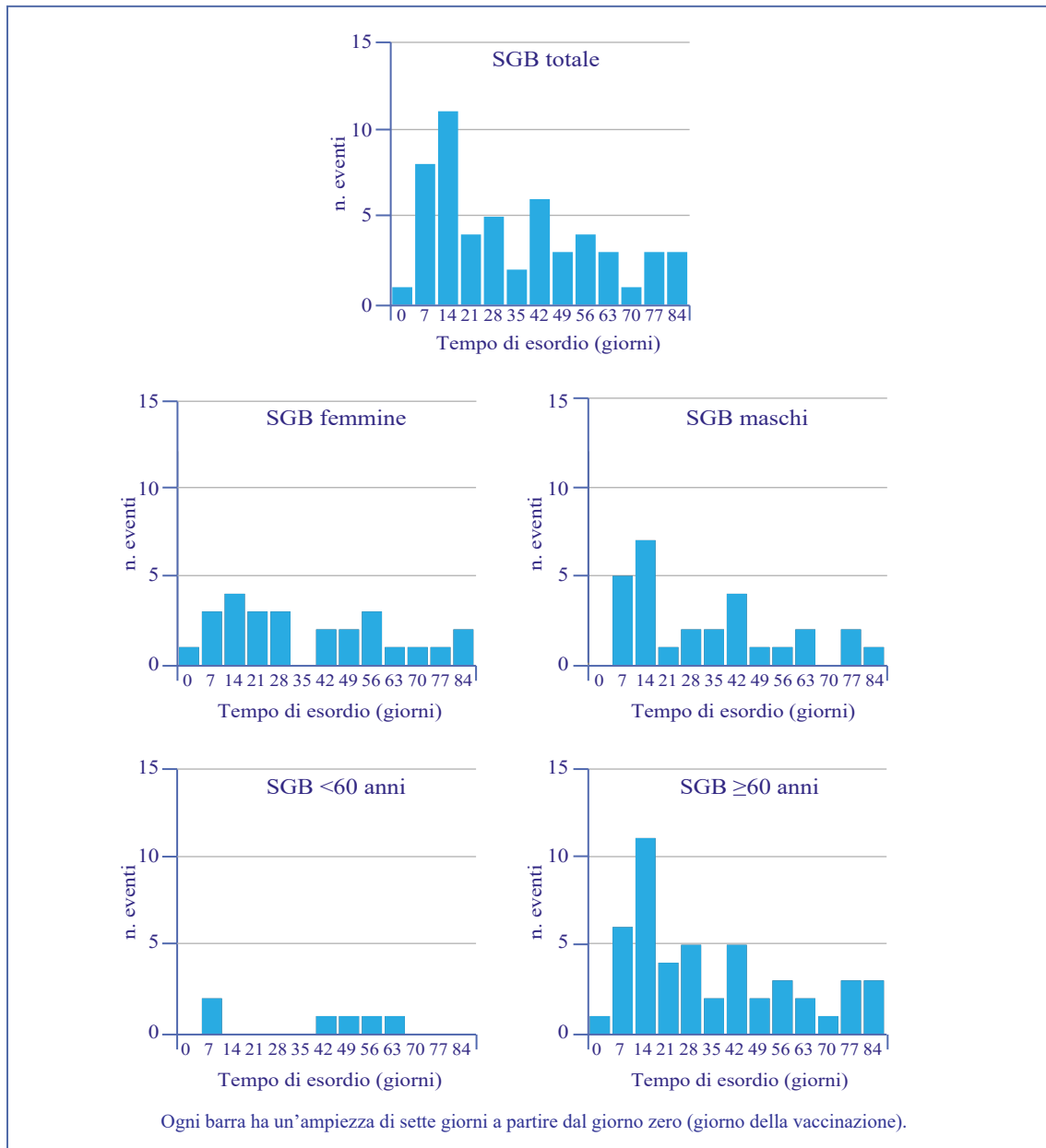
### Discussione e conclusioni

Questo ampio studio multiregionale è stato condotto in Italia nella stagione influenzale 2020-2021 e ha analizzato i dati di circa 6 milioni di vaccinati per valutare l'associazione dei vaccini antinfluenzali con la sindrome di Guillain-Barré. Nella popolazione generale lo studio ha rilevato un'associazione tra la vaccinazione antinfluenzale

e la sindrome di Guillain-Barré, sia nella seconda che nella terza settimana dalla somministrazione del vaccino. Questi risultati sono in accordo con quelli già osservati da diversi studi di coorte e SCSS svolti nelle passate stagioni influenzali in Europa e negli Stati Uniti (13-16). Confermano, inoltre, quelli di un precedente studio caso-controllo, condotto in Italia nella stagione 2010-2011, in cui per i vaccinati si è stimato un rischio 3,8 volte più elevato di sviluppare la sindrome Guillain-Barré entro le sei settimane dalla vaccinazione antinfluenzale (17). Alcuni studi non confermano, invece, un incremento di rischio di Guillain-Barré associato ai vaccini antinfluenzali, ma è possibile che le differenze osservate dipendano dal fatto che sono state considerate stagioni influenzali e campagne vaccinali diverse, con differenti composizioni dei vaccini e popolazioni diverse (18-20).

Uno dei punti di forza del presente studio è rappresentato dall'utilizzo di archivi sanitari correnti riferiti a una vasta area geografica e a un'ampia popolazione. Questo è stato possibile grazie al consolidato e produttivo rapporto di collaborazione dell'ISS e dell'AIFA con le Regioni e contestualmente all'utilizzo dell'applicativo statistico-informatico *TheShinISS* per la conduzione di analisi distribuite nell'ambito di studi multi-database costruiti su un modello comune di dati.

Nel complesso questo modello di studio si è dimostrato in grado di generare evidenze affidabili in tempo utile per informare decisioni regolatorie e cliniche per le stagioni successive, presentando i seguenti vantaggi: ha consentito la conduzione di uno studio di ampia dimensione che riguarda tutta la popolazione vaccinata delle Regioni in studio, elemento essenziale negli studi di farmacovigilanza post registrativi nel momento in cui sono analizzati eventi rari o sottogruppi di popolazione; ha ridotto il carico di lavoro per la raccolta dei dati, riducendo i tempi di conduzione dello studio e ha permesso un più accurato controllo della qualità dei dati raccolti. Altro punto di forza dello studio riguarda la scelta del metodo di analisi



**Figura 2** - Andamento degli eventi della sindrome di Guillain-Barré (SGB) (tempo di esordio) per settimana di insorgenza nei 90 giorni dopo la somministrazione del vaccino antinfluenzale. Italia, stagione 2020-2021, per sesso e classe di età

**Tabella 2** - Incidenza relativa ed eccesso di casi per 100.000 vaccinati nel periodo di rischio di 42 giorni della sindrome di Guillain-Barré dopo la somministrazione della prima dose di vaccino antinfluenzale. Italia, stagione 2020-2021

	n. eventi	Incidenza relativa	IC 95%	n. di casi in eccesso per 100.000 vaccinati	IC 95%*
Periodo di riferimento	69	1			
Periodo di rischio	0	0			
1-7	1	0,28	0,04-1,87		
8-14	10	2,76	1,41-5,38	0,11	0,05-0,14
15-21	11	3,03	1,59-5,80	0,13	0,07-0,16
22-28	3	0,83	0,26-2,66		
29-41	6	0,90	0,38-2,12		
<b>Totale</b>	<b>100</b>				

(\*) L'eccesso dei casi è calcolato solo per incidenza relativa il cui intervallo di confidenza (IC) non include l'effetto nullo



**Tabella 3** - Incidenza relativa (IR) nel periodo di rischio di 42 giorni della sindrome di Guillain-Barré dopo la somministrazione della prima dose di vaccino antinfluenzale, per sesso e classe di età. Italia, stagione 2020-2021

	Totale dei casi		<60 anni		≥60 anni		Femmine		Maschi	
	n. eventi	IR IC* 95%	n. eventi	IR IC* 95%	n. eventi	IR IC* 95%	n. eventi	IR IC* 95%	n. eventi	IR IC* 95%
Periodo di riferimento	69	1	12	1	57	1	29	1	40	1
Periodo di rischio										
0	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
1-7	1	0,28 0,04-1,87	0	-	1	0,32 0,05-2,14	1	0,61 0,10-3,95	0	-
8-14	10	2,76 1,41-5,38	2	4,40 0,89-21,68	8	2,53 1,21-5,30	4	2,45 0,82-7,32	6	3,00 1,30-6,94
15-21	11	3,03 1,59-5,80	0	-	11	3,48 1,80-6,72	4	2,45 0,82-7,37	7	3,50 1,58-7,73
22-28	3	0,83 0,26-2,66	0	-	3	0,95 0,29-3,07	2	1,23 0,28-5,30	1	0,50 0,07-3,70
29-41	6	0,90 0,38-2,12	0	-	6	1,03 0,43-2,44	3	1,00 0,29-3,46	3	0,81 0,25-2,65
<b>Totale</b>	<b>100</b>		<b>14</b>		<b>86</b>		<b>43</b>		<b>57</b>	

(\*) IC: intervallo di confidenza

SCCS che, basato sul confronto intra-persona, ha consentito di controllare per confondenti noti e non noti che non variano nel tempo.

Un limite dello studio è rappresentato dal fatto che il dato relativo all'evento osservato, ricavato attraverso le diagnosi di dimissione dei ricoveri ospedalieri o degli accessi al PS, non è stato validato attraverso la revisione delle cartelle cliniche. Per questa ragione non può essere esclusa una misclassificazione che potrebbe aver determinato una distorsione delle stime. Un ulteriore limite è costituito dal fatto che non è stato possibile acquisire informazioni riguardo la gravità dei singoli casi, senza operare una distinzione fra i casi con accesso al solo PS e i casi ospedalizzati inclusa la durata dell'ospedalizzazione. Inoltre, data la bassa numerosità degli eventi di Guillain-Barré osservati nel nostro studio, non è stato possibile effettuare ulteriori analisi di sottogruppo, come per particolari sottogruppi di popolazioni (grandi anziani, bambini, popolazione fragile ecc.) o per tipologia di vaccino.

I risultati di questo studio confermano che gli eventi di Guillain-Barré sono molto rari. Infatti, è stato stimato un eccesso di rischio pari a 0,11 e 0,13 per 100.000 vaccinati nella seconda e nella terza settimana dalla somministrazione del vaccino. Pertanto, tenendo conto che l'influenza è un fattore di rischio sia per la sindrome di Guillain-Barré (17, 20) sia per altre ben note complicanze, quali l'ospedalizzazione e la mortalità, il vaccino antinfluenzale rimane un valido strumento per rispondere a un importante problema di sanità pubblica. Nel contesto pandemico generato dal nuovo virus SARS-CoV-2, il vaccino antinfluenzale

ha contribuito, insieme alle stringenti misure di prevenzione individuale applicate per contrastare il COVID-19, a contenere la diffusione dei virus influenzali nel corso della stagione 2020-2021 (30).

#### Citare come segue:

Spila Alegiani S, Morciano C, Belleudi V, Poggi FR, Felicetti P, Marchione P, Petronzelli F, Tartaglia L, Clagnan E, Gini R, Giordana R, Fioraso S, Puccini A, Albano N, Carbonara MC, Da Cas R, Ruffier M, Sapigni E, Parrilli M, Limoncella G, Tuccori M, Bonaiuti R, Lombardozi L, Mores N, Trama U, Capuano A, Di Gennaro M, Fumo MG, Ancona D, Stella P, Tafuri S, Stefanizzi P, Menniti Ippolito F, Marra AR, Massari M. Valutazione post-marketing della sicurezza del vaccino antinfluenzale durante la campagna di vaccinazione antinfluenzale 2020-2021 in Italia: uno studio Self-Controlled Case Series sulla sindrome di Guillain-Barré. *Boll Epidemiol Naz* 2022;3(2):1-9.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

**Finanziamenti:** Convenzione ISS-AIFA "Studio per misurare l'efficacia sul campo e la sicurezza del vaccino antinfluenzale stagionale in Italia" - Fasc. Y47.

**Authorship:** tutti gli autori hanno contribuito in modo significativo alla realizzazione di questo studio nella forma sottomessa.

**Comitato etico:** Comitato etico dell'Istituto Superiore di Sanità, prot. PRE BIO CE 01.001 del 1° febbraio 2021.

#### Riferimenti bibliografici

1. Ministero della Salute. Circolare "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021". <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74451&parte=1%20&serie=null>; ultimo accesso 28/6/2022.
2. Trifirò G, Massari M, Da Cas R, Menniti Ippolito F, Sultana J, Crisafulli S, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Death in Patients Hospitalised with COVID-19: A Retro-

- spective Italian Cohort Study of 43,000 Patients. *Drug Saf* 2020;43(12):1297-308. doi: 10.1007/s40264-020-00994-5
3. Spila Alegiani S, Crisafulli S, Giorgi Rossi P, Mancuso P, Salvarani C, Atzeni F et al. Risk of coronavirus disease 2019 hospitalization and mortality in rheumatic patients treated with hydroxychloroquine or other conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in Italy. *Rheumatology* 2021;60(SI):S125-36. doi: 10.1093/rheumatology/keab348
  4. Ferroni E, Giorgi Rossi P, Spila Alegiani S, Trifirò G, Pitter G, Leoni, et al. Survival of Hospitalized COVID-19 Patients in Northern Italy: A Population-Based Cohort Study by the ITA-COVID-19 Network. *Clin Epidemiol* 2020;12:1337-46. doi: 10.2147/CLEP.S271763
  5. Massari M, Spila-Alegiani S, Fabiani M, Belleudi V, Trifirò G, Kirchmayer U, et al. Association of Influenza Vaccination and Prognosis in Patients Testing Positive to SARS-CoV-2 Swab Test: A Large-Scale Italian Multi-Database Cohort Study. *Vaccines* 2021; 9(7):716. doi: 10.3390/vaccines9070716
  6. Trifirò G, Isgrò V, Ingrassiotta Y, Ientile V, L'Abbate L, Foti SS et al. Large-scale postmarketing surveillance of biological drugs for immune-mediated inflammatory diseases through an Italian distributed multi-database healthcare network: the VALORE Project. *BioDrugs* 2021;35(6):749-64. doi: 10.1007/s40259-021-00498-3
  7. Rosa AC, Marino ML, Finocchietti M, Poggi FR, Massari M, Spila Alegiani S, et al. Immunosuppressive therapy after solid organ transplantation in Italy: a pilot study of the CESIT project. XI Congresso Nazionale SIMEC. Bari, 15-18 settembre 2021. <https://simecbari2021.it/wp-content/uploads/2021/09/39-ROSA-ALESSANDRO.pdf>; ultimo accesso 28/6/2022.
  8. Massari M, Spila Alegiani S, Morciano C, Spuri M, Marchione P, Felicetti P, et al. Post-marketing active surveillance of myocarditis and pericarditis following vaccination with COVID-19 mRNA vaccines in persons aged 12-39 years in Italy: a multi-database, self controlled case series study. *MedRxiv*. doi: 10.1101/2022.02.07.22270020
  9. Massari M, Spila Alegiani S, Da Cas R, Menniti Ippolito F. TheShinISS: un applicativo open-source per la conduzione di analisi distribuite in studi di farmacoepidemiologia di tipo multi-database. *Boll Epidemiol Naz* 2020;1(2):39-45. doi: 10.53225/BEN\_006
  10. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. Comparative Effectiveness and Safety of Immunosuppressive Drugs in Transplant patients - CESIT project. <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?sessionId=M3YyAxZL9w-baMbNQTW5dyVDcdUI1TRm9aPHaBEJ6w8D3pwLGq69!456884888?id=41064>; ultimo accesso 28/6/2022.
  11. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. Post-marketing evaluation of the benefit-risk profile of originating biological drugs and biosimilars in the dermatological, rheumatological, gastroenterological and onco-hematological areas through the establishment of a single multiregional network for the integrated analysis of data from health databases, active surveillance and clinical registers - VALORE project. [https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?sessionId=L\\_JrftsE9rJyuxy\\_0cDjesu7vO9d5LnGSqLG6h4TFHFYwm-vXhEhM!-66678364?id=43275](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?sessionId=L_JrftsE9rJyuxy_0cDjesu7vO9d5LnGSqLG6h4TFHFYwm-vXhEhM!-66678364?id=43275); ultimo accesso 28/6/2022.
  12. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré Syndrome. *Lancet* 2016;388(10045):717-27. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00339-1
  13. Salmon DA, Proschan M, Forshee R, Gargiullo P, Bleser W, Burwen DR, et al. Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis. *Lancet* 2013;381(9876):1461-8; doi: 10.1016/S0140-6736(12)62189-8
  14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preliminary results: surveillance for Guillain-Barré syndrome after receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine-United States, 2009-2010. *Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(21):657-61.26. PMID: 20520590
  15. Tokars JI, Lewis P, De Stefano F, Wise M, Viray M, Morgan O, et al. The risk of Guillain-Barré syndrome associated with influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine and 2009-2010 seasonal influenza vaccines: results from self-controlled analyses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(5):546-52. doi: 10.1002/pds.3220
  16. Greene SK, Rett M, Weintraub ES, Li L, Yin R, Amato AA, et al. Risk of confirmed Guillain-Barré syndrome following receipt of monovalent inactivated influenza A (H1N1) and seasonal influenza vaccines in the vaccine safety datalink project, 2009-2010. *Am J Epidemiol* 2012;175(11):1100-9. doi: 10.1093/aje/kws195
  17. Galeotti F, Massari M, D'Alessandro R, Beghi E, Chiò A, Logroscino G, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after 2010-2011 influenza vaccination. *Eur J Epidemiol* 2013;28(5):433-44. doi: 10.1007/s10654-013-9797-8
  18. Grave C, Boucheron P, Rudant J, Mikaeloff Y, Tubert-Bitter P, Escolano S, et al. Seasonal influenza vaccine and Guillain-Barré syndrome: A self-controlled case series study. *Neurology* 2020;94(20):e2168-e2179. doi: 10.1212/WNL.0000000000009180
  19. Grimaldi-Bensouda L, Alperovitch A, Besson G, Vial C, Cuisset JM, Papeix C, et al. Guillain-Barre syndrome, influenza like illnesses, and influenza vaccination during seasons with and without circulating A/H1N1 viruses. *Am J Epidemiol* 2011;174(3):326-35. doi: 10.1093/aje/kwr072
  20. Ghaderi S, Gunnes N, Bakken IJ, Magnus P, Trogstad L, Håberg SE. Risk of Guillain-Barré syndrome after exposure to pandemic influenza A(H1N1)

- pdm09 vaccination or infection: a Norwegian population-based cohort study. *Eur J Epidemiol* 2016;31(1):67-72. doi: 10.1007/s10654-015-0047-0
21. Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med* 2006;25(10):1768-97. doi: 10.1002/sim.2302
  22. Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. *BMJ* 2016;354:i4515. doi: 10.1136/bmj.i4515
  23. Weldeselassie YG, Whitaker HJ, Farrington CP. Use of the self-controlled case-series method in vaccine safety studies: review and recommendations for best practice. *Epidemiol Infect* 2011;139(12):1805-17. doi: 10.1017/S0950268811001531
  24. Farrington CP, Whitaker HJ, Hocine MN. Case series analysis for censored, perturbed, or curtailed post-event exposures. *Biostatistics* 2009;10(1):3-16. doi: 10.1093/biostatistics/kxn013
  25. Farrington CP, Whitaker H, Weldeselassie YG. *Self-Controlled Case Series Studies. A Modelling Guide with R*. Boca Raton (US): Chapman & Hall/CRC Press; 2018.
  26. Ghebremichael-Weldeselassie Y, Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M, Baricault B, Drouin J, et al. A modified self-controlled case series method for event-dependent exposures and high event-related mortality, with application to COVID-19 vaccine safety. *Stat Med* 2022;41(10):1735-50. doi: 10.1002/sim.9325
  27. Cox DR, Unbiased estimating equations derived from statistics that are functions of a parameter, *Biometrika* 1993;80(4):905-9. doi: 10.1093/biomet/80.4.905
  28. Wilson K and Hawken S. Drug safety studies and measures of effect using the self-controlled case series design. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(1):108-10. doi: 10.1002/pds.3337
  29. Weldeselassie YJ, Whitaker H and Farrington P. SCCS: The Self-Controlled Case Series Method. R. package version 1.5. 2021. [sccs-studies.info/r/html/](https://sccs-studies.info/r/html/); ultimo accesso 7/7/2022.
  30. Greco D, Rizzo C, Puzelli S, Caraglia A, Maraglino F, Bella A. L'impatto dei virus influenzali in Italia nella stagione 2020-21 durante la pandemia di COVID-19. *Boll Epidemiol Naz* 2021;2(2):1-6. doi: 10.53225/BEN\_013

### (\*) Componenti del *TheShinISS* Network

Marco Massari, Stefania Spila Alegiani, Roberto Da Cas (Istituto Superiore di Sanità, Roma); Gianluca Trifirò, Luca L'Abbate, Matilde Tanaglia (Università di Verona); Valentina Ientile, Ylenia Ingrassciotta (Università di Messina); Valeria Belleudi, Alessandro De Rosa, Marco Finocchietti, Francesca Romana Poggi (Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma); Andrea Fontana (IRCCS Casa del Sollievo e della Sofferenza, San Giovanni Rotondo).

## Materiale Aggiuntivo (MA)

**Tabella S1.** Data di ultimo aggiornamento dei flussi sanitari (data fine studio) per Regione.

Regione	Data fine studio
Val d'Aosta	31/03/2021
Friuli Venezia Giulia	31/03/2021
Emilia Romagna	31/05/2021
Toscana	31/03/2021
Lazio	31/03/2021
Campania	30/04/2021
Puglia	30/04/2021

## Materiale Aggiuntivo (MA)

**Tabella S2.** Definizione delle comorbidità

	ICD-9-CM (5 anni precedenti)	Esenzione	ATC (12 mesi precedenti)
<b>Patologie</b>			
Polmonite, influenza	480-488; 491; 495; 518.81-518.84	024	J05AH
BPCO/Asma	490; 492; 493; 494; 496	057; 007	R03
Malattie del sistema cardiocircolatorio e cerebrovascolari	390-398; 406-459	002; 021; 0A02; 0B02; 0C02; 036	B01AC; C01B; C01DA; C08DA; C08DB
Ipertensione	401-405	031; 0A31	C02; C03; C07; C08; C09
Malattie renali	580; 582-585; 593; 753.12-753.14	023; 022; 061; 062	
Demenza/Alzheimer	290, 294.1, 331.2	011; 029	N06DA; N06DX
Diabete	250	013	A10
Malattie reumatiche	446.5; 710; 714; 720; 725; 696	006; 028; 030; 045; 054; 067	L04
Malattie ematologiche	280-289 (excl. 285.1)	003	B01AA; B01AB; B01AE; B01AF; B01AX; B02BD; B03
Malattie neurologiche (Parkinson, epilessia, sclerosi multipla, psicosi, depressione, malattie mielodisplastiche, encefalopatia)	238.7; 296.3; 311; 332; 345; 340; 348.39	017; 038; 044; 046	N03A; N04B; N05A; N06A
Tumori maligni	140-209; V10	048	L01
Disturbi metabolismo	272; 278	025	C10
Epatopatia moderata/grave	456.0-456.2; 571-572; 573.0	008; 016	-
Fibrosi cistica	277.0	018	R07AX
Antiulcera	531; 532; 533		A02B
Enterite regionale/colite ulcerosa	555; 556	009	
HIV	042	020	J05AE; J05AF; J05AG; J05AR
Infezioni	053; 599.0; 010-018; 031; 078.5; 052-054; 136.3; 117.5	055	J01, J02, J04, J05 (excl. J05AE, J05AF, J05AG, J05AH, J05AR)
<b>Farmaci</b>			
Corticosteroidi sistemici			H02A
FANS			M01A

ICD-9-CM=International Classification of Diseases, 9th revision - Clinical Modification; ATC=Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; BPCO=BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva; HIV=Human immunodeficiency virus; FANS= Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei

## Materiale Aggiuntivo (MA)

**Tabella S3.** Numero di vaccinati e copertura vaccinale (CV, popolazione ISTAT 2020 >6 mesi di età) per Regione e classi di età (stagione 2020/2021)

	N.	%CV
<b>Totale vaccinati</b>	5.804.630	23,5
<b>Regioni</b>		
Val d'Aosta	23.509	18,9
Friuli Venezia Giulia	301.351	25,1
Emilia Romagna	1.122.354	25,3
Toscana	1.019.139	27,8
Lazio	1.414.754	24,7
Campania	946.556	16,7
Puglia	976.967	24,9
<b>Età, anni</b>		
<18	379.925	10,0
18-49	696.955	7,2
50-59	630.027	16,1
60-69	1.347.711	44,4
70-79	1.538.198	62,8
80-89	994.160	68,2
90+	217.654	68,3

CV: copertura vaccinale calcolata come rapporto tra numero di vaccinati e popolazione residente con età superiore a 6 mesi (Istat 2020)

## Materiale Aggiuntivo (MA)

**Tabella S4.** Caratteristiche demografiche e cliniche dei vaccinati per età (stagione 2020/2021)

	Fonte dati	Totale	Età <60 anni	Età ≥60 anni
		N. (%)	N. (%)	N. (%)
<b>Totale vaccinati</b>	AV	<b>5.804.630</b>	<b>1.706.907</b>	<b>4.097.723</b>
<b>Genere</b>				
Femmine	AV	<b>3.173.814 (54,7)</b>	920.556 (53,9)	2.253.258 (55,0)
Maschi	AV	<b>2.630.816 (45,3)</b>	786.351 (46,1)	1.844.465 (45,0)
<b>Regioni</b>				
Val d'Aosta	AV	<b>23.509 (0,4)</b>	5.032 (0,3)	18.477 (0,5)
Friuli Venezia Giulia	AV	<b>301.351 (5,2)</b>	60.612 (3,6)	240.739 (5,9)
Emilia Romagna	AV	<b>1.122.354 (19,3)</b>	272.642 (16,0)	849.712 (20,7)
Toscana	AV	<b>1.019.139 (17,6)</b>	314.685 (18,4)	704.454 (17,2)
Lazio	AV	<b>1.414.754 (24,4)</b>	418.777 (24,5)	995.977 (24,3)
Campania	AV	<b>946.556 (16,3)</b>	288.096 (16,9)	658.460 (16,1)
Puglia	AV	<b>976.967 (16,8)</b>	347.063 (20,3)	629.904 (15,4)
<b>Indice di Charlson</b>				
0	SDO	<b>4.749.379 (81,8)</b>	1.571.936 (92,1)	3.177.443 (77,5)
1-2	SDO	<b>896.310 (15,4)</b>	128.297 (7,5)	768.013 (18,7)
≥3	SDO	<b>158.941 (2,7)</b>	6.674 (0,4)	152.267 (3,7)
<b>N. ricoveri (ultimi 2 anni)</b>				
0	SDO	<b>4.564.606 (78,6)</b>	1.411.309 (82,7)	3.153.297 (77,0)
1	SDO	<b>816.589 (14,1)</b>	209.122 (12,3)	607.467 (14,8)
≥2	SDO	<b>423.435 (7,3)</b>	86.476 (5,1)	336.959 (8,2)
<b>Comorbidità</b>				
Diabete	SDO+ESE+FAR	<b>951.991 (16,4)</b>	117.505 (6,9)	834.486 (20,4)
Demenza	SDO+ESE+FAR	<b>93.213 (1,6)</b>	737 (0,04)	92.476 (2,3)
Ipertensione	SDO+ESE+FAR	<b>3.354.950 (57,8)</b>	357.650 (21,0)	2.997.300 (73,1)
Insufficienza renale cronica	SDO+ESE	<b>132.042 (2,3)</b>	12.056 (0,7)	119.986 (2,9)
BPCO/Asma	SDO+ESE+FAR	<b>1.049.278 (18,1)</b>	291.011 (17,0)	758.267 (18,5)
Tumori	SDO+ESE	<b>693.298 (11,9)</b>	98.959 (5,8)	594.339 (14,5)
Malattia reumatica	SDO+ESE+FAR	<b>171.242 (3,0)</b>	43.713 (2,6)	127.529 (3,1)
Malattie cerebro-cardiovascolari	SDO+ESE	<b>849.203 (14,6)</b>	79.112 (4,6)	770.091 (18,8)
Polmonite-influenza	SDO+ESE+FAR	<b>161.598 (2,8)</b>	27.336 (1,6)	134.262 (3,3)
Malattia epatica	SDO+ESE	<b>108.001 (1,9)</b>	23.084 (1,4)	84.917 (2,1)
HIV	SDO+ESE	<b>23.422 (0,4)</b>	10.948 (0,6)	12.474 (0,3)

N.=numero; AV=anagrafe vaccinale; SDO=schede di dimissione ospedaliera; ESE=esenzioni per patologia;

FAR=prescrizioni farmaci; BPCO=BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva; HIV=Human immunodeficiency virus

# Meningiti, meningo-encefaliti ed encefaliti da virus Toscana in Italia, 2016-2021: punta dell'iceberg di una arbovirose endemica poco conosciuta

Flavio Mellace<sup>a,b</sup>, Martina Del Manso<sup>b</sup>, Aurea Oradini-Alacreu<sup>b,c</sup>, Emiliano Ceccarelli<sup>b</sup>, Alberto Mateo-Urdiales<sup>b</sup>, Daniele Petrone<sup>b</sup>, Antonino Bella<sup>b</sup>, Maria Grazia Caporali<sup>b</sup>, Gioia Bongiorno<sup>b</sup>, Ilaria Bernardini<sup>b</sup>, Marco Di Luca<sup>b</sup>, Giulietta Venturi<sup>b</sup>, Claudia Fortuna<sup>b</sup>, Stefania Giannitelli<sup>b</sup>, Federica Ferraro<sup>d</sup>, Francesco Maraglino<sup>d</sup>, Patrizio Pezzotti<sup>b</sup>, Flavia Riccardo<sup>b</sup> e la Rete dei referenti regionali per le arbovirose\*

<sup>a</sup>Dipartimento di Area Medica, Università degli Studi di Udine

<sup>b</sup>Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma

<sup>c</sup>Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

<sup>d</sup>Direzione Generale della Prevenzione, Ministero della Salute, Roma

## SUMMARY

### Toscana virus meningitis, meningo-encephalitis and encephalitis in Italy, 2016-2021: the tip of the iceberg of a poorly known endemic arbovirus

#### Introduction

Toscana virus (TOSV) is an emerging pathogen, however it is seldom considered by physicians among the differential diagnoses of summer meningitis, leading to under-ascertainment. The aim of this study is to describe cases of laboratory confirmed TOSV central nervous system (CNS) infections, notified in Italy in the period 2016-2021.

#### Materials and methods

We described all cases of meningitis/meningo-encephalitis/encephalitis notified to the Italian national TOSV surveillance system from 2016 to 2021. All cases were laboratory-confirmed. We calculated incidence (overall, stratified by year, sex, age group and by municipal urbanization level) and the frequency of hospitalizations and deaths.

#### Results

Between June 2016 and October 2021, 331 confirmed cases of TOSV meningitis/meningo-encephalitis/encephalitis were reported in Italy (median 56 cases/year) of whom 292 were hospitalized. The cases were reported in 9/21 Italian Regions with the highest incidence in rural municipalities. Average age was 46 (range 0-89 years), most cases were male (233, 70%). An increased notification rate was observed in 2018 when incidence (1.47 cases/1,000,000) was almost twice the mean incidence in the remaining study period (0.81 cases/1,000,000). Overall, incidence was higher in age groups between 20 and 59 years. In 2020-2021 no deaths were reported.

#### Discussion and conclusions

The number of human infections caused by TOSV in Italy is under-estimated and diverse testing policies may bias the observed case distribution. Higher incidences in working age males and in rural municipalities might point to specific risk factors, also occupational. While no deaths were recently reported, TOSV impacts on hospital services.

**Key words:** surveillance; arboviruses; Toscana virus; emerging viruses; neuroinvasive diseases

[flavia.riccardo@iss.it](mailto:flavia.riccardo@iss.it)

## Introduzione

Il virus Toscana (TOSV) è un arbovirus provvisto di pericapside, con genoma a RNA tri-segmentato, appartenente al genere *Phlebovirus*, famiglia *Bunyaviridae* e all'ordine dei *Bunyavirales* (1) che è trasmesso da flebotomi, ditteri ematofagi appartenenti alla famiglia *Psychodidae*. Studi genetici hanno rilevato l'esistenza di tre lignaggi di TOSV (A, B e C). A oggi, non è nota alcuna correlazione tra virulenza o manifestazioni cliniche nell'uomo e lignaggio genetico (2).

Il periodo di incubazione della malattia è solitamente di 3-7 giorni, ma può durare fino a 2 settimane (3) ed è correlato con la carica virale della

puntura infettante. La maggior parte delle infezioni umane da TOSV decorre in maniera asintomatica o paucisintomatica. Le manifestazioni cliniche più frequentemente descritte sono: febbre, cefalea, nausea/vomito, con esordio improvviso, che tendono ad autorisolversi in media dopo circa 7 giorni (4, 5) senza bisogno di assistenza medica e sono, quindi, raramente diagnosticate.

Nelle forme più gravi, il TOSV, a causa del suo neurotropismo, può provocare malattie neuro-invasive nell'uomo. Oltre alla meningite e meningo-encefalite, descritte storicamente, sono state anche descritte neuropatie periferiche (ad esempio, la sindrome di Guillain-Barré, le

(\*) I componenti della Rete dei referenti regionali per le arbovirose sono riportati a p. 19.



poliradiculomielopatie) e dei nervi cranici (sordità e paralisi facciali). Sebbene la malattia possa essere grave, il riscontro di sequele a lungo termine o di decessi è molto raro (4).

Pur essendo una delle cause preminenti di meningiti/meningo-encefaliti estive nei Paesi del Mediterraneo e una malattia emergente (5-7), TOSV è raramente considerato nella diagnosi differenziale delle infezioni del Sistema Nervoso Centrale (SNC), portando a una sottodiagnosi dell'infezione. Contestualmente, l'interesse scientifico per questo arbovirus è minore rispetto ad altri (ad esempio, il virus West Nile, Chikungunya, Dengue) ed è associato a una produzione scientifica molto più limitata (8). Infine, la mancanza di una sorveglianza internazionale limita le conoscenze in merito alla diffusione di questo patogeno e al suo impatto sulla salute umana (5).

La diffusione del TOSV dipende dalla presenza e dall'abbondanza dei suoi vettori. La trasmissione all'uomo o ad altri animali avviene durante il pasto di sangue di flebotomi femmine, tipicamente tra maggio e ottobre. Anticorpi anti TOSV sono stati trovati, oltre che nell'uomo, in cavalli, gatti, cani, pecore, maiali, bovini e pipistrelli (9). Non vi sono evidenze solide circa la presenza di *reservoir* dell'infezione e l'uomo è considerato un ospite terminale. Per questo motivo, considerando il lungo intervallo di inattività del vettore nel periodo autunno-invernale, non è chiaro il meccanismo di mantenimento a lungo termine di questo virus (8).

In Italia, *Phlebotomus perniciosus* è la specie di vettore predominante, particolarmente presente nelle aree rurali e in quelle periurbane delle regioni tirreniche e meridionali che si trovano ad alta e bassa quota (1.070-17 m) (10); tale specie è seguita da *Phlebotomus perfiliewi*. Quest'ultima raggiunge la più alta densità sul versante adriatico degli Appennini, dall'Abruzzo all'Emilia-Romagna. Altri focolai ad alta densità di questa specie si ritrovano in Toscana, Calabria e Sicilia, dove sono stati reperiti fino a un'altitudine di 1.147 m (11). L'andamento stagionale dei casi di TOSV risente di diversi fattori che vanno dai processi di urbanizzazione a quelli meteorologici. I cambiamenti climatici influiscono sulla distribuzione geografica di molte specie di flebotomi che si sono diffuse nell'ultimo decennio anche nel Nord Europa (12).

Il TOSV è stato isolato per la prima volta da *P. perniciosus* nell'Italia centrale (Toscana) nel 1971 (13); in seguito, l'infezione da TOSV è stata segnalata in viaggiatori di ritorno provenienti dall'Italia e da altri Paesi del Mediterraneo (14-16). Negli ultimi due decenni, la circolazione di TOSV è stata rilevata soprattutto nel bacino del Mediterraneo e studi di sieroprevalenza hanno evidenziato un'elevata e

diffusa esposizione nell'uomo, con un gradiente che aumenta con l'età, e negli animali domestici (17-22). La distribuzione del TOSV comprende Paesi dell'Europa meridionale (Italia, Spagna, Francia, Portogallo), del Mediterraneo Orientale (Turchia, Cipro), della penisola Balcanica (Grecia, Croazia, Bosnia ed Erzegovina, Kosovo, Bulgaria) e del Nord Africa (Tunisia, Marocco, Algeria) (2, 5, 23).

L'obiettivo di questo studio è di descrivere i casi di infezione del SNC da TOSV, notificati in Italia dal sistema di sorveglianza nazionale nel periodo 2016-2021, illustrandone la distribuzione geografica nel tempo e l'impatto sui servizi assistenziali.

## Materiali e metodi

In Italia, la segnalazione delle infezioni da TOSV nell'uomo è stata prevista per la prima volta, nel 2016, in una Circolare del Ministero della Salute tra gli "altri arbovirus per i quali si raccomanda la segnalazione in caso di diagnosi". Tale raccomandazione non si accompagnava a una definizione di caso e avveniva tramite una scheda di segnalazione generica inviata via e-mail/fax (24). I dati ricevuti venivano inseriti manualmente in un database (Microsoft Corporation, Redmond, USA) presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Tra il 2016 e il 2017, numerose Regioni/Province Autonome (PA) hanno iniziato a inviare segnalazioni di casi di malattia da TOSV, prevalentemente meningiti e meningo-encefaliti. Questo ha permesso, dal 2018, di iniziare a produrre schede epidemiologiche sintetiche sulla malattia neuro-invasiva da TOSV durante le stagioni di maggiore circolazione del vettore e di renderle pubblicamente disponibili (25).

La sorveglianza delle infezioni da TOSV è stata inclusa nel Piano Nazionale di prevenzione, sorveglianza e risposta alle Arbovirosi 2020-2025 (PNA) realizzato dal Ministero della Salute con il supporto dell'ISS e di esperti delle Regioni e PA (26), in cui sono stati definiti i criteri clinici e di laboratorio da considerare per la definizione dei casi probabili e confermati di infezione da TOSV (Tabella 1). In tale occasione, è stata definita una scheda di sorveglianza specifica per la malattia neuro-invasiva da TOSV e nel 2020 è stata realizzata una piattaforma online per la segnalazione diretta da parte delle Regioni e PA, integrata con quella già operativa per le altre arbovirosi sotto sorveglianza.

La sorveglianza dei casi di infezione umana da TOSV è attiva tutto l'anno, sebbene si intensifichi durante il periodo di maggiore attività vettoriale. Ogni anno, alla fine di ogni stagione di trasmissione, le Regioni/PA rivalutano e integrano i dati segnalati in modo da migliorarne complessivamente qualità e completezza.

**Tabella 1** - Definizione di caso-malattia neuro-invasiva da virus Toscana (TOSV) adottata nel Piano Nazionale di prevenzione, sorveglianza e risposta alle Arbovirosi 2020-2025

	<b>Virus Toscana</b>
<b>Criterio clinico</b>	Qualsiasi persona che presenti febbre e/o almeno una delle seguenti manifestazioni cliniche: <ul style="list-style-type: none"> <li>- meningite a liquor limpido</li> <li>- meningo-encefalite</li> <li>- encefalite</li> <li>- polineuropatia (sindrome simil Guillain-Barré)</li> </ul>
<b>Criteri di laboratorio</b>	Test di laboratorio per caso probabile: <ul style="list-style-type: none"> <li>- risposta anticorpale IgM specifica al TOSV nel siero</li> </ul> Test di laboratorio per caso confermato (almeno uno dei seguenti): <ul style="list-style-type: none"> <li>- isolamento del TOSV da liquor e/o altri campioni biologici (sangue, urine)</li> <li>- identificazione dell'acido nucleico del TOSV nel liquor e/o altri campioni biologici (sangue, urine)</li> <li>- identificazione di IgM specifiche per TOSV nel liquor</li> <li>- identificazione di IgM e IgG specifiche per TOSV nel siero</li> <li>- sierconversione da un titolo negativo a positivo, o incremento di 4 volte del titolo anticorpale per anticorpi specifici anti-TOSV in campioni consecutivi (ad almeno 14 giorni l'uno dall'altro)</li> </ul>
<b>Classificazione-probabile</b>	Persona che soddisfa il criterio clinico e il criterio di laboratorio per caso probabile
<b>Classificazione-confermato</b>	Persona che soddisfa il criterio clinico e almeno uno dei criteri di laboratorio per caso confermato

La sorveglianza dei casi umani di infezione da TOSV raccoglie dal 2016 informazioni riguardanti i dati anagrafici, la presentazione clinica (febbre, artralgie, astenia, cefalea, mialgia, dolore retro-orbitale, rash cutaneo, poliradicoloneurite, paralisi facciale, febbre emorragica e altri sintomi riportati dal segnalante ma non elencati nella scheda di sorveglianza), il ricovero, il luogo di più probabile esposizione e gli esami di laboratorio realizzati sui campioni prelevati. In base a queste informazioni, un caso viene classificato come confermato o probabile (**Tabella 1**). Inoltre, un caso viene identificato come autoctono o importato in base al luogo di più probabile esposizione, rispettivamente in Italia o all'estero. Dal 2020, vengono raccolti in modo sistematico dati sull'esito dell'infezione acquisiti durante il ricovero (deceduto, grave, in via di miglioramento, guarito, non noto).

Ai fini di questo studio, sono stati selezionati tutti i casi di infezione confermata da TOSV segnalati al sistema di sorveglianza nazionale dal mese di giugno 2016 al mese di dicembre 2021 (sei stagioni di trasmissione vettoriale), che soddisfacevano il criterio clinico di infezione del SNC (meningite, meningo-encefalite o encefalite). Non sono state considerate forme non invasive riportate o altre forme neuro-invasive, in quanto verosimilmente meno soggette ad accertamento diagnostico. Sono stati quindi estratti i dati dai due database TOSV disponibili a livello nazionale, il primo compilato manualmente in ISS (relativo al periodo 2016-2019) e il secondo successivo alla realizzazione

della piattaforma di sorveglianza online (relativo al periodo 2020-2021), allineando le variabili comuni a entrambi i dataset per realizzare un database unico per l'intero periodo di studio.

È stata calcolata la frequenza dei casi distribuiti per età, sesso e quella di ricovero in ospedale per descrivere l'impatto osservato sui servizi assistenziali e l'esito. Abbiamo, inoltre, stimato l'incidenza di infezione da TOSV dell'SNC per sesso e fascia di età e descritto la distribuzione dei casi nel tempo mediante curve epidemiche. Per il calcolo dell'incidenza, al denominatore, sono stati utilizzati i dati del censimento Istat della popolazione residente al 1° gennaio degli anni 2016-2021 stratificata per sesso ed età (27). L'analisi è stata realizzata in Microsoft Excel versione 2022 per il periodo considerato. Per le variabili di esito, è stato considerato il solo periodo 2020-2021. Per migliorarne ulteriormente la qualità, è stato chiesto a tutte le Regioni/PA di verificare completezza, aggiornamento e correttezza dei dati di esito riportati. Questa verifica è stata realizzata tra il 10 e il 18 maggio 2022.

È stata realizzata un'analisi geografica per descrivere la diffusione dei casi nello spazio e i tassi di incidenza in relazione al livello di urbanizzazione dei Comuni ottenuto dal censimento del 2011 realizzato dall'Istat (28). Ogni caso è stato attribuito al Comune di probabile esposizione riportato nella scheda di sorveglianza, laddove disponibile. Quando non specificato, il caso è stato associato al Comune di domicilio. Le distribuzioni geografiche sono state stratificate

segnalando la Regione italiana (NUTS2), per tenere conto delle differenze nei protocolli regionali di accertamento diagnostico. Le analisi geografiche sono state effettuate con il software R 4.2.0 tramite l'ambiente di sviluppo RStudio 2022.02.2.

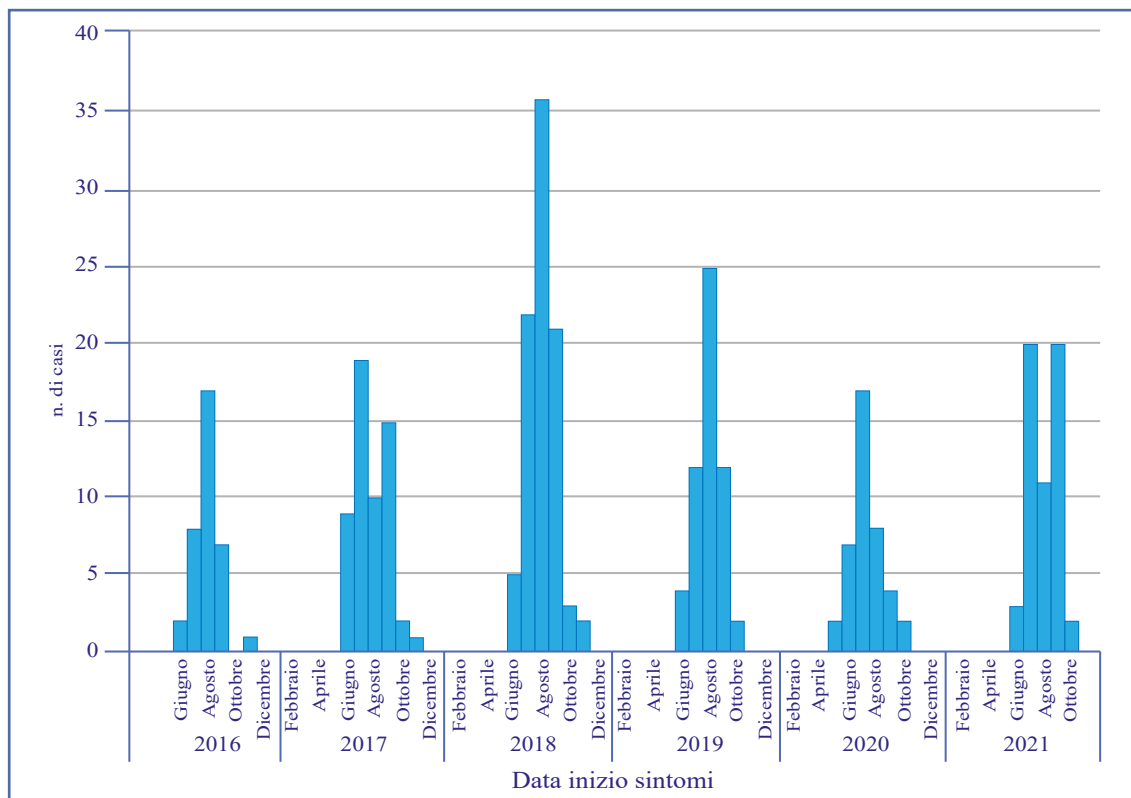
### Risultati

Nel periodo 2016-2021, in Italia, sono stati segnalati al sistema di sorveglianza 331 casi di infezioni confermate del SNC da TOSV con una mediana di 56 casi (range 35-89 casi) ogni anno. L'andamento dei casi è caratterizzato da una forte stagionalità (**Figura 1**) con esordio clinico prevalente nel periodo giugno-ottobre. Il picco delle segnalazioni è avvenuto nel 2018 con 89 casi, di cui 36 (40,4%) nel solo mese di agosto. L'incidenza media nel periodo 2016-2021 è stata di 0,92 casi per 1.000.000 abitanti. Escludendo il 2018, quando l'incidenza è stata di 1,47 casi per 1.000.000 abitanti, l'incidenza media è stata di 0,81 casi per 1.000.000 abitanti. Complessivamente, 324 casi (98%) erano indicati come autoctoni. Dei 7 casi rimanenti, per 4 era indicata una possibile associazione con un viaggio all'estero, per 3 casi l'informazione non era disponibile.

Come si evince dalla **Tabella 2**, la maggior parte dei casi riportati dal sistema di sorveglianza era di sesso maschile (n. 233, 70%). L'incidenza non

**Tabella 2** - Casi confermati di meningite e meningo-encefalite da virus Toscana notificati al sistema di sorveglianza per sesso, età e Regione di notifica. Italia, 2016-2021

Variabili	n. casi	%
<b>Sesso</b>		
Femmine	98	30,0
Maschi	233	70,0
<b>Classe di età</b>		
0-9	5	1,5
10-19	20	6,0
20-29	54	16,3
30-39	49	14,8
40-49	63	19,0
50-59	49	14,8
60-69	36	11,0
70-79	37	11,2
80+	18	5,4
<b>Regione</b>		
Abruzzo	1	0,30
Emilia-Romagna	225	67,98
Friuli Venezia Giulia	1	0,30
Lazio	12	3,63
Marche	24	7,25
Piemonte	9	2,72
Sicilia	6	1,81
Toscana	51	15,41
Veneto	2	0,60



**Figura 1** - Casi notificati di meningite e meningo-encefalite da virus Toscana notificate al sistema di sorveglianza, per data di inizio sintomi. Italia, 2016-2021

ha mai superato un caso per milione di abitanti nelle persone di sesso femminile. Tra gli individui di sesso maschile, tale soglia è stata superata a partire dal 2017, con un picco di oltre 2 casi per milione di abitanti nel 2018 (Figura 2, Tabella 3).

L'età mediana dei casi nel periodo 2016-2021 è stata di 46 anni (range 0-89 anni), con una maggiore frequenza e incidenza di casi nelle fasce di età comprese tra 20 e 59 anni (n. 215, 65,0%) (Tabella 2, Tabella 3).

In 292 casi (88,2%) è stata riportata una data di ricovero ospedaliero. I ricoveri ospedalieri documentati tra il 2016 e il 2021 si sono verificati prevalentemente tra i mesi di luglio e di settembre (Figura 3). In media sono stati riportati 49 ricoveri l'anno, con un picco di 78 ricoveri nel 2018.

L'esito della malattia è stato riportato in 93 dei 96 casi segnalati nel 2020-2021 (96,9%). Durante questo periodo non sono stati documentati decessi, un caso è stato classificato come grave e 92 casi come guariti o in via di miglioramento.

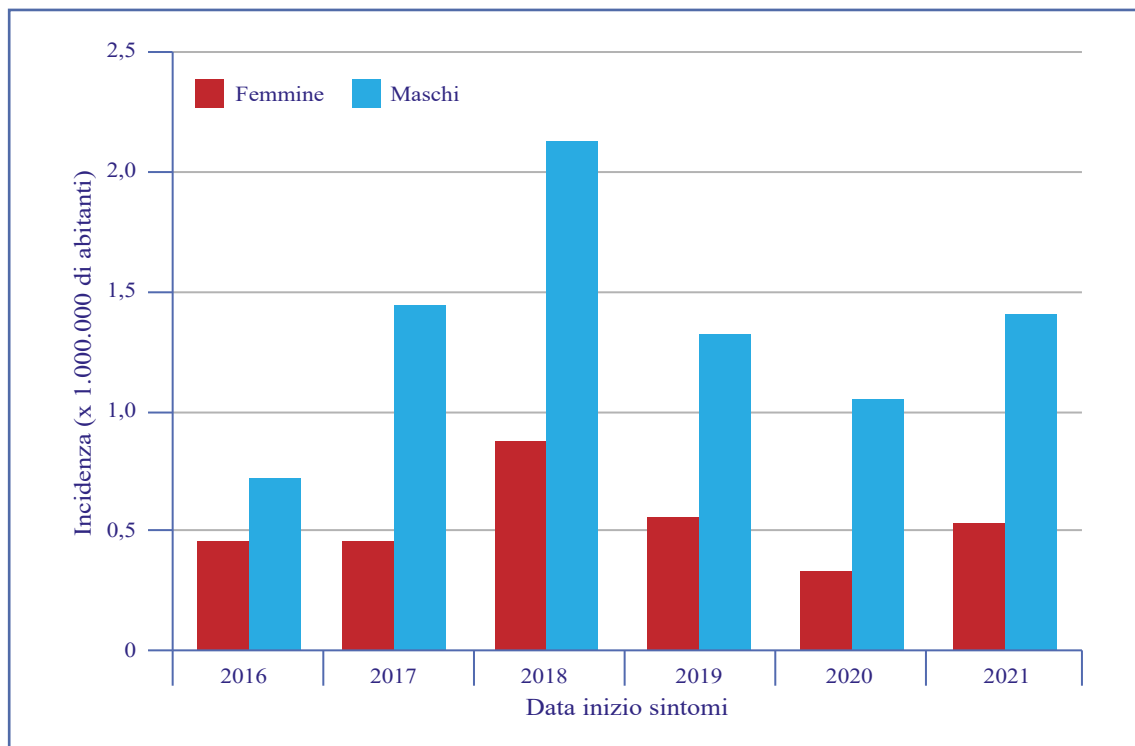
La Tabella 2 e la Figura 4A mostrano rispettivamente le Regioni/PA italiane per numero e percentuale di casi segnalati e le Province in cui è stato segnalato almeno un caso nel periodo 2016-2021.

Si osserva come la maggior parte delle segnalazioni nel periodo di studio siano pervenute dalla Regione Emilia-Romagna

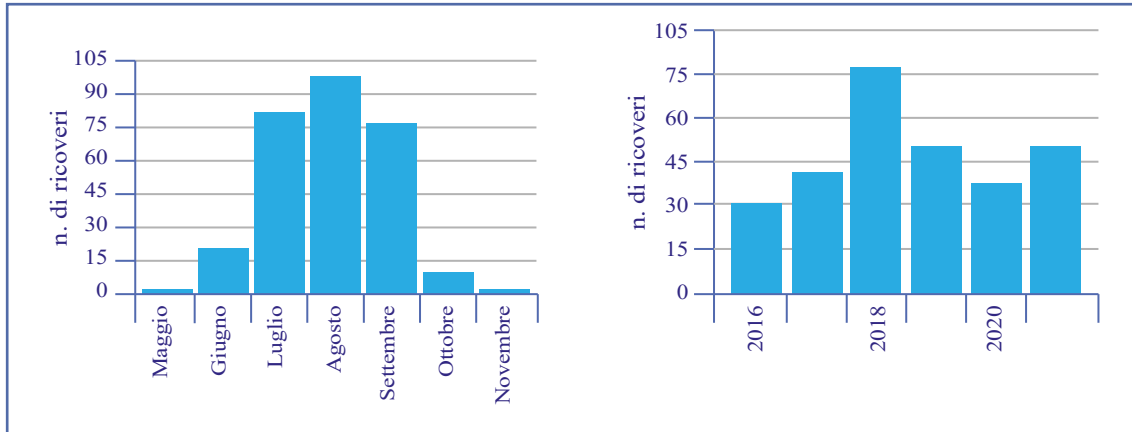
**Tabella 3** - Incidenza (I) per 1.000.000 di abitanti e numero (N) dei casi di meningite e meningo-encefalite da virus Toscana per sesso ed età. Italia, 2016-2021

Anno	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<b>Totale</b>	0,58	0,92	1,47	0,91	0,67	0,95
<b>Sesso</b>						
Femmine	0,45	0,45	0,87	0,55	0,33	0,53
Maschi	0,71	1,43	2,11	1,29	1,03	1,39
<b>Classe di età</b>						
0-9	0,00	0,19	0,0	0,39	0,20	0,21
10-19	0,35	0,87	1,04	0,52	0,35	0,35
20-29	0,95	1,60	2,08	1,45	1,15	1,50
30-39	0,92	0,68	1,94	0,99	0,88	1,49
40-49	0,51	1,15	2,44	0,97	1,12	0,57
50-59	0,45	1,44	1,41	0,75	0,42	0,85
60-69	0,55	0,41	1,50	1,09	0,27	1,08
70-79	0,89	0,87	1,02	1,01	1,01	1,50
80+	0,49	0,73	0,71	0,92	0,45	0,89

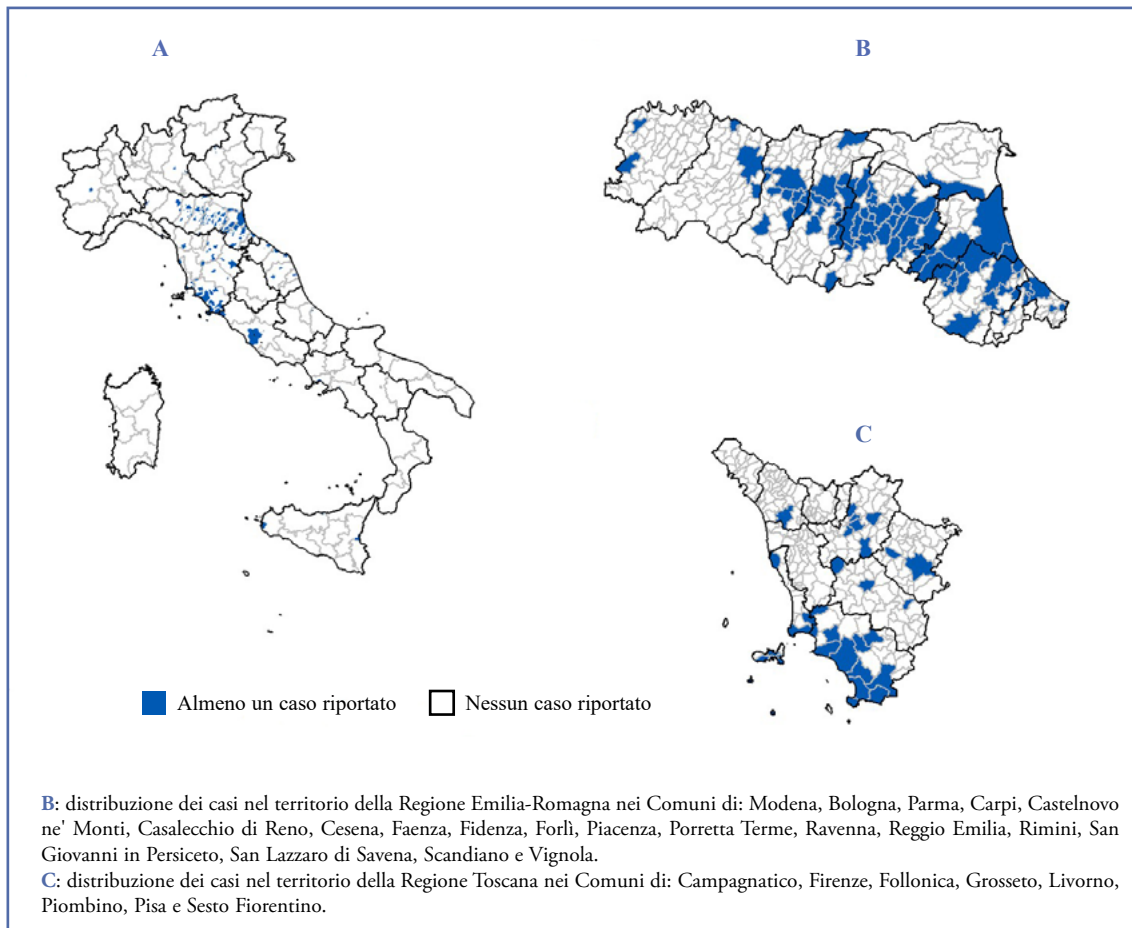
(n. 225, 67,98%), seguita dalla Toscana (n. 51, 15,41%). Le Regioni che hanno riportato almeno un caso di meningite, meningo-encefalite o encefalite da TOSV nel periodo 2016-2021 sono nove: Abruzzo, Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Marche, Piemonte, Sicilia, Toscana e Veneto. Le Province interessate da almeno un caso si trovano prevalentemente nelle Regioni



**Figura 2** - Incidenza di casi di meningite, meningo-encefalite o encefalite confermata da virus Toscana per sesso e anno (per data di inizio sintomi), per milione di abitanti. Italia, 2016-2021



**Figura 3** - Numero di casi di meningite, meningo-encefalite ed encefalite confermati da virus Toscana (n. 292) per data di ricovero, per mese (sinistra) e anno (destra). Italia, 2016-2021



**Figura 4** - Distribuzione geografica delle province interessate da almeno un caso di meningite, meningo-encefalite o encefalite confermata da virus Toscana (A) e distribuzione dei casi per Comune nella Regione Emilia-Romagna (B) e Toscana (C). Italia, 2016-2021

del Centro-Nord del Paese. La **Figura 4** illustra la distribuzione dei casi per Comune nel territorio delle Regioni Emilia-Romagna (**Figura 4B**) e Toscana (**Figura 4C**). Nei Comuni con un basso

grado di urbanizzazione l'incidenza è stata doppia rispetto ad aree con un grado medio-alto di urbanizzazione (9,6 casi/1.000.000 abitanti vs 4,9-3,8 casi/1.000.000 abitanti).

## Discussione e conclusioni

In Italia la trasmissione del TOSV è endemica e oltre 50 casi confermati di meningite, meningoencefalite ed encefalite sono stati notificati ogni anno da quando è stato istituito un sistema di sorveglianza nazionale.

L'andamento delle segnalazioni è caratterizzato da una forte stagionalità, con la maggior parte dei casi segnalati ogni anno tra i mesi di giugno e settembre, che coincide con il periodo di maggiore attività dei flebotomi (6).

Un numero particolarmente elevato di casi è stato osservato in Italia nel 2018, anno in cui l'incidenza ha raggiunto 1,5 casi/1.000.000 abitanti, quasi due volte quella osservata in media negli altri anni del periodo studiato. Questo aumento potrebbe essere messo in relazione con anomalie climatiche documentate lo stesso anno nell'emisfero settentrionale (29). In particolare, in Italia, sono state rilevate temperature più alte della norma nel mese di aprile (al Centro +3,74°C e al Nord +3,69°C) precedute e seguite, nei mesi di marzo e di maggio, da piogge abbondanti, estese a tutto il territorio nazionale (30). Questo potrebbe aver favorito una maggiore proliferazione e densità dei flebotomi (31) e una maggiore trasmissione di TOSV, analogamente a quanto osservato per le zanzare del genere *Culex pipiens* (32) nell'ambito dell'epidemia da virus West Nile, documentata nello stesso anno in Italia (33) e in altri Paesi europei (34-36).

L'incidenza più bassa di casi nel periodo di osservazione è stata riscontrata nel 2020, quando in risposta alla pandemia da COVID-19 sono state adottate in Italia le più stringenti di misure di sanità pubblica (lockdown). L'incidenza nel 2021 è stata invece simile a quanto osservato nel 2017.

La distribuzione geografica dei casi di infezione del SNC da TOSV non è uniforme sul territorio nazionale, con almeno un caso segnalato in nove Regioni italiane, prevalentemente centro-settentrionali, negli ultimi sei anni. L'osservazione che la maggior parte delle segnalazioni proviene dall'Emilia-Romagna non è necessariamente da ricondurre a una maggiore circolazione virale in questa Regione rispetto alle altre. Infatti, in Emilia-Romagna è attivo un protocollo di sorveglianza microbiologica che realizza, in tutti i casi di malattia neuro-invasiva che risulti negativa per virus West Nile e Usutu, un ulteriore accertamento diagnostico sistematico per TOSV. Nel 2012, questo approccio ha identificato l'infezione da TOSV come la più frequente eziologia in 120 casi di sospetta malattia neuro-invasiva identificati nel periodo estivo-autunnale (37). Questo suggerisce di interpretare la distribuzione geografica dei casi per Regione con cautela.

Stratificando per Regione/PA, tuttavia, l'incidenza di infezione del SNC da TOSV è risultata quasi doppia in Comuni con basso grado di urbanizzazione. Questo riscontro potrebbe essere legato a un maggiore rischio di esposizione in zone rurali e sarebbe coerente con le caratteristiche del vettore. Le larve di flebotomo sono terricole (non acquatiche come quelle delle zanzare) e si sviluppano tipicamente in ambienti ricchi di materiale organico in decomposizione (foglie secche, spoglie di altri insetti, feci di animali), a una temperatura relativamente costante e in una oscurità quasi completa. Questi ambienti sono più facilmente riscontrabili in contesti con basso grado di urbanizzazione (38).

La maggior parte dei casi di meningite, meningoencefalite ed encefalite da TOSV rilevati negli ultimi sei anni sono di sesso maschile e in età lavorativa. A differenza di quanto osservato nelle malattie neuro-invasive causate da altri arbovirus come il virus West Nile (39) o Chikungunya (40, 41), non si osserva un aumento dell'incidenza con l'aumentare dell'età. Questa osservazione suggerisce la necessità di ulteriori studi per identificare ulteriori fattori di rischio, specialmente professionali, non evidenziati da studi precedenti (42).

Negli ultimi due anni, in cui il dato sugli esiti è stato raccolto in modo sistematico, non sono stati riportati decessi, confermando come l'infezione, sebbene possa causare manifestazioni cliniche gravi, tenda a non causare la morte del paziente. In Italia ogni anno in media 49 ricoveri, concentrati nei mesi estivi, sono direttamente riconducibili a infezioni del SNC da TOSV.

La prevenzione delle infezioni da TOSV si realizza essenzialmente con misure comportamentali, in quanto individuare e intervenire sui focolai larvali è estremamente difficile, a differenza di quanto avviene per le zanzare. Inoltre, non sono disponibili farmaci specifici o vaccini efficaci.

Il nostro studio ha diversi limiti. Le infezioni da TOSV sono sottostimate in Paesi endemici in quanto sottodiagnosticate. Per questo i dati riportati nel presente lavoro e relativi solo a casi confermati di infezioni gravi del SNC non sono rappresentativi della reale diffusione dell'infezione e dello spettro di malattia nel nostro Paese. I dati raccolti dal sistema di sorveglianza sono soggetti a limiti di qualità e completezza che non hanno permesso di realizzare analisi più approfondite. La sottodiagnosi dell'infezione porta a una sottostima della reale incidenza riportata. Inoltre, non essendo i protocolli di accertamento diagnostico uniformi sul territorio nazionale, la sottodiagnosi potrebbe, a sua volta, non essere uniforme e influenzare la distribuzione osservata dei casi nelle diverse

Regioni/PA. Infine, non è stato possibile realizzare un'analisi circa le sequele a breve e lungo termine che i casi descritti possono aver presentato e aver limitato l'analisi di esito alla notifica nella sorveglianza di decessi negli ultimi due anni potrebbe aver sostanzialmente sottostimato l'impatto complessivo di questa patologia sulla salute individuale.

Questo studio contribuisce ad acquisire maggiori conoscenze su TOSV, una arbovirosi endemica ma poco studiata. Una sorveglianza TOSV sempre più completa e tempestiva è uno strumento utile a favorire una migliore informazione e percezione del rischio e a incoraggiare l'adozione di misure di prevenzione comportamentale per evitare di essere esposti. L'analisi della distribuzione geografica dei casi di TOSV e dei fattori rischio della popolazione possono fornire elementi utili a indirizzare gli interventi sanità pubblica.

#### Ringraziamenti

Ringraziamo la dr.ssa Xanthi D. Andrianou (Cyprus University of Technology) per i suoi suggerimenti nella realizzazione dell'analisi e nella stesura del manoscritto.

#### Citare come segue:

Mellace F, Del Manso M, Oradini-Alacreu A, Ceccarelli E, Mateo-Urdiales A, Petrone D, Bella A, Caporali MG, Bongiorno G, Bernardini I, Di Luca M, Venturi G, Fortuna C, Giannitelli S, Ferraro F, Maraglino F, Pezzotti P, Riccardo F e la Rete dei referenti regionali per le arbovirosi. Meningiti, meningoencefaliti ed encefaliti da virus Toscana in Italia, 2016-2021: punta dell'iceberg di una arbovirosi endemica poco conosciuta. *Boll Epidemiol Naz* 2022;3(2):10-19.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

**Authorship:** tutti gli autori hanno contribuito in modo significativo alla realizzazione di questo studio nella forma sottomessa.

#### Riferimenti bibliografici

- King AMQ, Lefkowitz EJ, Mushegian AR, Adams M, Dutilh BE, Gorbalenya AE, et al. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2018). *Arch Virol* 2018;163:2601-31. doi: 10.1007/s00705-018-3847-1
- Ayhan N, Prudhomme J, Laroche L, Bañuls AL, Charrel RN. Broader Geographical Distribution of Toscana Virus in the Mediterranean Region Suggests the Existence of Larger Varieties of Sand Fly Vectors. *Microorganisms* 2020 Jan 14;8(1):114. doi: 10.3390/microorganisms8010114
- Dersch R, Sophocleous A, Cadar D, Emmerich P, Schmidt-Chanasit J, Rauer S. Toscana virus encephalitis in Southwest Germany: a retrospective study. *BMC Neurol* 2021 Dec 22;21(1):495. doi: 10.1186/s12883-021-02528-7
- Ayhan N, Charrel RN. An update on Toscana virus distribution, genetics, medical and diagnostic aspects. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(8):1017-23. doi: 10.1016/j.cmi.2019.12.015
- Charrel RN, Bichaud L, de Lamballerie X. Emergence of Toscana virus in the mediterranean area. *World J Virol* 2012;1(5):135-41. doi: 10.5501/wjv.v1.i5.135
- Bichaud L, Souris M, Mary C, Ninove L, Thirion L, Piarroux RP, et al. Epidemiologic relationship between Toscana virus infection and Leishmania infantum due to common exposure to Phlebotomus perniciosus sandfly vector. *PLoS Negl Trop Dis* 2011 Sep;5(9):e1328. doi: 10.1371/journal.pntd.0001328
- Charrel RN, Gallian P, Navarro-Marí JM, Nicoletti L, Papa A, et al. Emergence of Toscana Virus in Europe. *Emerg Infect Dis* 11 (11):1657-63. doi: 10.3201/eid1111.050869
- Alkan C, Bichaud L, de Lamballerie X, Alten B, Gould EA, Charrel RN. Sandfly-borne phleboviruses of Eurasia and Africa: epidemiology, genetic diversity, geographic range, control measures. *Antiviral Res* 2013;100(1):54-74. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.07.005
- Ayhan N, López-Roig M, Monastiri A, Charrel RN, Serra-Cobo J. Seroprevalence of Toscana Virus and Sandfly Fever Sicilian Virus in European Bat Colonies Measured Using a Neutralization Test. *Viruses* 2021;13(1):88. doi: 10.3390/v13010088
- Defilippo F, Carrera, M, Lelli D, Canziani S, Moreno A, Sozzi E, et al. Distribution of Phlebotomine Sand Flies (Diptera: Psychodidae) in the Lombardy Region, Northern Italy. *Insects* 2022;13(5):463. doi: 10.3390/insects13050463
- Busani L, Mughini Gras L, Romi R, Boccolini D, Severini F, Bongiorno G, et al. *Zanzare, flebotomi e zecche: atlante bibliografico delle specie d'interesse sanitario in Italia (1985-2009)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/22).
- Depaquit J, Grandadam M, Fouque F, Andry PE, Peyrefitte C. Arthropod-borne viruses transmitted by Phlebotomine sandflies in Europe: a review. *Euro Surveill* 2010;15(10):19507. PMID: 20403307.
- Verani P, Ciufolini MG, Nicoletti L, Balducci M, Sabatinelli G, Coluzzi M, et al. Studi ecologici ed epidemiologici del virus Toscana, un arbovirus isolato da flebotomi (Ecological and epidemiological studies of Toscana virus, an arbovirus isolated from Phlebotomus). *Ann Ist Super Sanita* 1982;18(3):397-9. PMID: 7187828.
- Calisher CH, Weinberg AN, Muth DJ, Lazuick JS. 1987. Toscana virus infection in United States citizen returning from Italy. *Lancet* 1987;1(8525):165-6. doi: 10.1016/s0140-6736(87)92005-8

15. Dobler G, Treib J, Haass A, Frösner G, Woesner R, Schimrigk K. Toscana virus infection in German travellers returning from the Mediterranean. *Infection* 1997;25(5):325. doi: 10.1007/BF01720413
16. Veater J, Mehedi F, Cheung CK, Nabarro L, Osborne J, Wong N, et al. Toscana virus meningoencephalitis: an important differential diagnosis for elderly travellers returning from Mediterranean countries. *BMC Geriatr* 2017;17(1):193. doi: org/10.1186/s12877-017-0593-2
17. Alwassouf S, Maia C, Ayhan N, Coimbra M, Cristovao JM, Richet H, et al. Neutralization-based seroprevalence of Toscana virus and sandfly fever Sicilian virus in dogs and cats from Portugal. *J Gen Virol* 2016;97(11):2816-23. doi: 10.1099/jgv.0.000592
18. Dahmani M, Alwassouf S, Grech-Angelini S, Marié JL, Davoust B, Charrel RN. Seroprevalence of Toscana virus in dogs from Corsica, France. *Parasit Vectors* 2016;9(1):381. doi: 10.1186/s13071-016-1665-4
19. Terrosi C, Olivieri R, Bianco C, Cellesi C, Cusi MG. Age-dependent seroprevalence of Toscana virus in central Italy and correlation with the clinical profile. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16(8):1251-2. doi: 10.1128/CVI.00376-08
20. Remoli ME, Fiorentini C, Marchi A, Di Renzi S, Vonesh N, Peri MV, et al. Seroprevalence survey of arboviruses in workers from Tuscany, Italy. *Med Lav* 2018;109(2):125-31. doi: 10.23749/mdl.v109i2.5024
21. Fezaa O, Bahri O, Alaya Bouafif NB, Triki H, Bouattour A. Seroprevalence of Toscana virus infection in Tunisia. *Int J Infect Dis* 2013;17(12):e1172-5. doi: 10.1016/j.ijid.2013.08.008
22. Alkan C, Allal-Ikhlef AB, Alwassouf S, Baklouti A, Piorkowski G, de Lamballerie X, et al. Virus isolation, genetic characterization and seroprevalence of Toscana virus in Algeria. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(11):1040.e1-9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.07.012
23. Valassina M, Cusi MG, Valensin PE. A Mediterranean arbovirus: the Toscana virus. *J Neurovirol* 2003;9(6):577-83. doi: 10.1080/13550280390247678
24. Ministero della Salute. Circolare n. 17200 del 16/06/2016 "Piano Nazionale di sorveglianza e risposta alle arbovirosi trasmesse da zanzare (*Aedes* sp.) con particolare riferimento a virus Chikungunya, Dengue e virus Zika – 2016". <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2016&codLeg=55229&parte=1%20&serie=null>; ultimo accesso: 21 giugno 2022.
25. Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro. Sistema nazionale di sorveglianza delle arbovirosi: i bollettini periodici. <https://www.epicentro.iss.it/arbovirosi/bollettini>; ultimo accesso: 21 giugno 2022.
26. Ministero della Salute. Piano Nazionale di prevenzione, sorveglianza e risposta alle Arbovirosi (PNA) 2020-2025. [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2947\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2947_allegato.pdf); ultimo accesso: 21 giugno 2022.
27. Istat.it - Censimento Popolazione Residente per età, sesso e stato civile al 1° gennaio (Internet). Available from: <https://demo.istat.it/>
28. Istituto Nazionale di Statistica (Istat). 15° Censimento della popolazione e delle abitazioni 2011. <https://www.istat.it/it/censimenti-permanenti/censimenti-precedenti/popolazione-e-abitazioni/popolazione-2011>; ultimo accesso: 21 giugno 2022.
29. Vogel MM, Zscheischler J, Wartenburger R, Dee D, Seneviratne SI. Concurrent 2018 Hot Extremes Across Northern Hemisphere Due to Human-Induced Climate Change. *Earths Future* 2019;7(7):692-703. doi:10.1029/2019EF001189
30. Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale. Gli indicatori del clima in Italia nel 2018. [https://www.isprambiente.gov.it/files2019/pubblicazioni/stato-ambiente/SA\\_88\\_19\\_Indicatori\\_clima\\_annoXIV\\_2018.pdf](https://www.isprambiente.gov.it/files2019/pubblicazioni/stato-ambiente/SA_88_19_Indicatori_clima_annoXIV_2018.pdf); ultimo accesso: 21 giugno 2022.
31. Alten B, Maia C, Afonso MO, Campino L, Jiménez M, González E, et al. Seasonal Dynamics of Phlebotomine Sand Fly Species Proven Vectors of Mediterranean Leishmaniasis Caused by *Leishmania infantum*. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(2):e0004458. doi: 10.1371/journal.pntd.0004458
32. Marini G, Calzolari M, Angelini P, Bellini R, Bellini S, Bolzoni L, et al. A quantitative comparison of West Nile virus incidence from 2013 to 2018 in Emilia-Romagna, Italy. *PLoS Negl Trop Dis* 2020;14(1):e0007953. doi: 10.1371/journal.pntd.0007953
33. Riccardo F, Monaco F, Bella A, Savini G, Russo F, Cagarelli R, et al. An early start of West Nile virus seasonal transmission: the added value of One Health surveillance in detecting early circulation and triggering timely response in Italy, June to July 2018. *Euro Surveill* 2018;23(32):1800427. doi:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.32.1800427
34. Haussig JM, Young JJ, Gossner CM, Mezei E, Bella A, Sirbu A, et al. Early start of the West Nile fever transmission season 2018 in Europe. *Euro Surveill* 2018;23(32):1800428. doi:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.32.1800428
35. Young JJ, Haussig JM, Aberle SW, Pervanidou D, Riccardo F, Sekulić N, et al. Epidemiology of human West Nile virus infections in the European Union and European Union enlargement countries, 2010 to 2018. *Euro Surveill*. 2021;26(19):2001095. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.19.2001095. Erratum in: *Euro Surveill*. 2021 May;26(20): PMID: 33988124; PMCID: PMC8120798.
36. Riccardo F, Bolici F, Fafangel M, Jovanovic V, Socan M, Klepac P, et al. West Nile virus in Europe: after action reviews of preparedness and response to the 2018 transmission season in Italy, Slovenia, Serbia and Greece. *Global Health* 2020;16(1):47. doi: 10.1186/s12992-020-00568-1. Erratum in: *Global Health* 2020 Jul 2;16(1):55. PMID: 32423479; PMCID: PMC7236470.



37. Pierro A, Landini MP, Gaibani P, Rossini G, Vocale C, Finarelli AC, et al. A model of laboratory surveillance for neuro-arbovirology applied during 2012 in the Emilia-Romagna region, Italy. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(7):672-7. doi: 10.1111/1469-0691.12436
38. Feliciangeli MD. Natural breeding places of phlebotomine sandflies. *Med Vet Entomol* 2004;18(1):71-80. doi: 10.1111/j.0269-283x.2004.0487.x. Erratum in: *Med Vet Entomol*. 2004 Dec;18(4):453. PMID: 15009450.
39. McDonald E, Mathis S, Martin SW, Erin Staples J, Fischer M, Lindsey NP. Surveillance for West Nile virus disease - United States, 2009-2018. *Am J Transplant* 2021;21(5):1959-74. doi: 10.1111/ajt.16595. PMID: 33939278.
40. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 2007;370(9602):1840-6. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61779-6. PMID: 18061059.
41. Riccardo F, Venturi G, Di Luca M, Del Manso M, Severini F, Andrianou X, et al. Secondary Autochthonous Outbreak of Chikungunya, Southern Italy, 2017. *Emerg Infect Dis* 2019;25(11):2093-5. doi: 10.3201/eid2511.180949. PMID: 31625839; PMCID: PMC6810187.
42. Remoli ME, Fiorentini C, Marchi A, Di Renzi S, Vonesch N, Peri MV, et al. Seroprevalence survey of arboviruses in workers from Tuscany, Italy. *Med Lav* 2018;109(2):125-31. doi: 10.23749/mdl.v109i2.5024. PMID: 29701628; PMCID: PMC7682178.

#### **(\*) Componenti della Rete dei referenti regionali per le arbovirosi**

Dalia Palmieri, Manuela Di Giacomo (Regione Abruzzo), Michele La Bianca (Regione Basilicata), Anna Domenica Mignoli (Regione Calabria), Annunziata De Gaetano, Angelo D'Argenzio (Regione Campania), Claudio Gualanduzzi, Matteo Giulio, Giovanna Mattei (Regione Emilia Romagna), Micaela Castelli (Regione Friuli Venezia Giulia), Francesco Vairo (Regione Lazio), Camilla Sticchi, Roberto Moschi (Regione Liguria), Danilo Cereda, Giulio Diurno, Lucia Crottogini (Regione Lombardia), Daniel Fiacchini, Fabio Filippetti (Regione Marche), Michele Colitti, Manuela Mariano (Regione Molise), Silvia Spertini (Provincia Autonoma di Bolzano), Maria Grazia Zuccali (Provincia Autonoma di Trento), Chiara Pasqualini, Daniela Lombardi (Regione Piemonte), Rosanna Prato (Regione Puglia), Maria Antonietta Palmas (Regione Sardegna), Mario Palermo (Regione Sicilia), Emanuela Balocchini, Francesco Angiò, Daniela Senatore (Regione Toscana), Anna Tosti (Regione Umbria), Mauro Ruffier (Regione Valle d'Aosta) Francesca Zanella (Regione Veneto).

# Stato funzionale e qualità di vita in un campione di pazienti sottoposti a protesi totale dell'anca nella Provincia Autonoma di Trento nel 2019. Valutazione pre e post intervento\*

Silvano Piffer<sup>a</sup>, Cristiana Armaroli<sup>b</sup>, Antonella D'Alpaos<sup>b</sup>, Marco Molinari<sup>c</sup>, Luca Marega<sup>d</sup>, Enrico Ciminello<sup>e,f</sup>, Marina Torre<sup>e</sup>

<sup>a</sup> già Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento

<sup>b</sup> Servizio Epidemiologia Clinica e Valutativa, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento

<sup>c</sup> Unità Operativa di Ortopedia e Traumatologia, Ospedale di Cavalese, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento

<sup>d</sup> Reparto di Ortopedia, Ospedale S. Camillo, Trento

<sup>e</sup> Segreteria Scientifica della Presidenza, Istituto Superiore di Sanità, Roma

<sup>f</sup> Dipartimento di Scienze Statistiche, Sapienza Università di Roma

## SUMMARY

### Functional status and quality of life in a sample of patients undergoing total hip replacement in the Autonomous Province of Trento (Italy) in 2019. Pre and post-intervention outcome evaluation

#### Introduction

Hip osteoarthritis is one of the main causes of functional disability, in particular in the elderly. Arthroplasty registries are useful tools to early detect implant failures. Assessing patients' quality of life by using PROMs (Patient Reported Outcome Measures), before and after total hip replacements, can complement the registry activity and allows measuring outcomes before the failure of the implant.

#### Materials and methods

HOOS (Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score) questionnaire was administered to 43 patients before and after elective hip replacements, performed in six hospitals of the Autonomous Province of Trento, from 1.5.2019 to 30.6.2019. The evaluation domains of HOOS concern symptoms, pain, Activities of Daily Living (ADL), Sport and Quality Of Life (QOL). Comparisons are made between average and median scores collected pre- and post-surgery by T-test and boxplots, considering sex, age group (<65, 65-74, >74) and type of hospital (public, private).

#### Results

Data analysis shows an average improvement in postoperative quality of life that is statistically significant for all patients in all five domains. For the domains relating to pain, symptoms, ADL and QOL, significance also remains stratified by sex, age and type of hospitalization facility.

#### Discussion and conclusions

The study tested a possible process of administration and analysis of the HOOS questionnaire on a sample of patients. Results were appreciated by the clinicians and the medical management. Limitations due to the low sample size and the way in which patients were selected need to be further investigated. The use of the short form of the questionnaire will be considered in future studies in order to increase hospitals and patients participation.

**Key words:** registries; patient reported outcome measures; hip prosthesis

[cristiana.armaroli@apss.tn.it](mailto:cristiana.armaroli@apss.tn.it)

## Introduzione

L'artrosi dell'anca costituisce una delle cause principali di declino funzionale e disabilità nell'anziano (1). Dagli anni '60 la chirurgia protesica dell'anca ha vissuto un importante sviluppo e, come intervento sostitutivo, ha dimostrato di migliorare la qualità di vita dei pazienti operati nel medio termine, con un buon grado di soddisfazione e un guadagno nella funzionalità (2). Tale intervento si è diffuso negli ultimi venti anni in molti Paesi, garantendo risultati efficaci sia

a breve che a lungo termine, al punto da essere definito, in una review pubblicata da The Lancet, come l'operazione del secolo (3). Un ulteriore aumento è previsto in futuro, anche in relazione al progressivo invecchiamento della popolazione ma, soprattutto, all'allargamento dell'indicazione all'intervento a fasce di età sempre più giovani (4).

In Italia si è assistito a un importante incremento del numero di interventi di sostituzione elettiva dell'anca che è passato da 40.060 nel 2001 a 71.626 nel 2019 (+ 79%),

(\*) Lo studio è stato realizzato nell'ambito del Registro Italiano ArtroProtesi (RIAP), realizzato grazie al contributo assicurato dal Ministero della Salute, Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico.

con un incremento medio annuo pari al 3,3% (5). Purtroppo anche i fallimenti dell'impianto, con la conseguente necessità di intervenire per sostituire la protesi (la cosiddetta revisione), sono in continua crescita e mostrano come cause più frequenti la lussazione o la mobilitazione (6). Generalmente sono gli uomini a presentare un maggior rischio di revisione per qualsiasi causa rispetto alle donne (7); tuttavia, quando gli studi sono stratificati per area geografica, negli Stati Uniti si osserva il risultato opposto, con un maggior rischio di revisione delle donne rispetto agli uomini (7, 8). I registri di artroprotesi, largamente diffusi nei Paesi scandinavi e anglosassoni (9-12), si sono dimostrati utili strumenti per rilevare precocemente i fallimenti degli impianti e identificare i fattori associati agli esiti (13). Con l'obiettivo di disporre di un sistema in grado di monitorare la sicurezza dei dispositivi impiantati, nel 2006 è stato avviato in Italia il Registro Italiano ArthroProtesi (RIAP) (14), attivo nel contesto del Registro nazionale delle protesi impiantabili, istituito dal DPCM 3 marzo 2017 (15) presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), quale ente di riferimento nazionale.

I dati raccolti dai registri consentono di calcolare il tasso di revisione delle protesi entro tempi definiti. Si tratta di un endpoint piuttosto semplice che tuttavia potrebbe risultare insufficiente per misurare il reale esito dell'intervento, considerando che dopo un intervento di protesi dell'anca la sopravvivenza a un anno sfiora il 100%, mentre solo il 90% dei pazienti dichiara di essere soddisfatto (16). Per tale motivo, l'applicazione di strumenti di valutazione della qualità della vita dei pazienti, prima e dopo un intervento di sostituzione totale dell'anca, può integrare l'attività formale di un registro di artroprotesi e consentire di disporre di dati di esito in modo più ravvicinato, rispetto a quanto documentabile sulla base del semplice calcolo dei tassi di revisione. La valutazione degli esiti dell'intervento basata unicamente sull'occorrenza della revisione può anche essere limitante, in quanto non consente di identificare una certa quota di pazienti che, pur avendo ottenuto un beneficio dall'intervento, presenta una persistenza di disturbi articolari (17-19). In letteratura sono riportati vari strumenti di valutazione, tra i quali il questionario HOOS (Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score), sviluppato nel 2003 (20, 21) e successivamente tradotto e validato in diverse lingue (22-26), tra cui l'italiano (27).

Nel 2010 è stato avviato il Registro di artroprotesi della Provincia Autonoma (PA) di Trento, che raccoglie dati sugli interventi di anca

e di ginocchio con completezza cresciuta nel corso degli anni e attualmente superiore al 95% (28). Il Registro trentino ha implementato le prime analisi di sopravvivenza per valutare la sicurezza dei dispositivi impiantati (29, 30).

Obiettivo del presente lavoro è riportare i risultati di uno studio pilota condotto su un campione di pazienti sottoposti a intervento di protesi totale dell'anca nella PA di Trento, per il quale è stata indagata la qualità di vita, tramite la somministrazione del questionario HOOS, prima dell'intervento e a distanza di 6 mesi. Obiettivo secondario dello studio è valutare la fattibilità dell'inserimento di questa rilevazione nell'attività routinaria, al pari di altri registri internazionali (31).

### Materiali e metodi

A tutte le strutture (n. 8) che effettuano interventi di sostituzione protesica elettiva dell'anca nella PA di Trento è stato proposto di arruolare tutti i pazienti candidati a un intervento di protesi elettiva dell'anca, nel periodo 1° maggio 2019-30 giugno 2019. Hanno aderito 3 strutture pubbliche e 2 private e sono stati coinvolti 55 pazienti, che hanno accettato di compilare il questionario HOOS al momento della preospedalizzazione, una settimana prima dell'intervento, in autonomia oppure con il supporto del personale del reparto.

Ai pazienti arruolati è stata richiesta la disponibilità a fornire un proprio recapito telefonico per essere ricontattati, a distanza di almeno 6 mesi, per valutare la situazione post intervento attraverso la somministrazione dello stesso questionario del pre intervento, da parte di una persona appositamente addestrata.

### Questionario HOOS

Il questionario HOOS è uno strumento autosomministrato, che serve a valutare l'opinione dei pazienti circa la propria qualità di vita percepita e i problemi associati. Lo strumento considera 5 diversi domini: *sintomi* (5 item); *dolore* (10 item); attività della vita quotidiana (*ADL* - Activities of Daily Living, 17 item); attività sportive e del tempo libero (*sport*, 4 item); qualità di vita (*QOL* - Quality Of Life, 4 item), per un numero complessivo di 40 item. Le domande relative a ogni dominio si riferiscono a ciò che il paziente ha sperimentato nel corso dell'ultima settimana prima della compilazione/intervista. Per ogni domanda sono previste 5 modalità di risposta: "nessuna-mai", "lieve", "moderata", "grave", "estrema-sempre", a cui viene assegnato un valore variabile da 0 per la risposta "nessuna-mai" a 4 per la risposta "estrema-

sempre". Per ogni dominio, viene calcolata la media del punteggio di risposta e tale media viene rapportata a 100 secondo la formula:

$$\text{Punteggio HOOS del dominio X} = 100 - \left[ \frac{\text{Media delle risposte agli item} \times 100}{4} \right]$$

dove X indica uno tra i seguenti domini: *sintomi, dolore, ADL, sport, QOL*. Per ogni dominio il punteggio finale varia quindi da 0 (sintomi estremi) a 100 (nessun sintomo) (32,33).

Il questionario HOOS non prevede la modalità "impossibile" come livello di difficoltà nello svolgere le azioni considerate. Pertanto, per il solo dominio *sport*, nel caso in cui non fossero state compilate dal paziente le risposte alle domande riguardanti accovacciarsi, correre, girarsi sulla gamba, camminare su superficie irregolare, si è deciso di attribuire alla risposta mancante il punteggio 4 (difficoltà estrema). Con tale scelta, si è interpretato quanto dichiarato in fase di intervista dai pazienti ovvero di non essere più in grado di eseguire tali movimenti.

Il calcolo del punteggio associato a ogni paziente per ciascuno dei cinque domini è stato effettuato dal personale del Servizio di Epidemiologia Clinica e Valutativa dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS) della PA di Trento, mediante Microsoft Excel 2016 MSO (16.0.4266.1001) 64 bit.

### Analisi statistiche

I confronti tra pre e post sono stati effettuati in maniera complessiva e considerando le seguenti variabili: sesso, classe di età alla compilazione preoperatoria del questionario (<65, 65-74, >74), tipologia di struttura di ricovero (pubblico, privato).

La valutazione delle variazioni dei punteggi nei cinque domini tra il campione pre e quello post, in maniera complessiva e per ognuna delle covariate considerate, è stata effettuata tramite test T di Student per campioni appaiati (ipotesi nulla del test: uguaglianza tra medie; ipotesi alternativa: disuguaglianza tra medie). Vista la limitata numerosità del campione e la sensibilità della media ai valori estremi, si è scelto di condurre un'ulteriore analisi sulle mediane tramite confronto grafico con utilizzo di boxplot (34). La significatività del confronto delle frequenze nelle risposte fornite nei questionari (pre e post) per i diversi domini, per quanto riguarda le modalità "grave" ed "estrema-sempre" è stata valutata tramite test McNemar. Le analisi statistiche sono state effettuate tramite il software R version 3.6.3 (2020-02-29) - Holding the Windsock.

### Risultati

Dei 55 pazienti arruolati, 7 non hanno dato il consenso per un'ulteriore valutazione post intervento e 5 sono risultati non raggiungibili telefonicamente, per un totale di 12 pazienti persi al follow up (22%). I casi per cui è stata disponibile una valutazione sia pre che post sono stati quindi 43. In **Tabella 1** è riportata la distribuzione per sesso, classe di età e struttura di ricovero dei 43 pazienti che hanno partecipato allo studio compilando il questionario sia pre che post intervento. Al momento dell'arruolamento l'età media complessiva era di 71,3 anni, con range compreso tra 45-85 anni. I 43 casi sono stati raccolti presso 3 delle 6 strutture ortopediche pubbliche e presso le 2 strutture ortopediche private che effettuano interventi di protesi di anca nella PA di Trento.

Il confronto delle risposte fornite nei questionari (pre e post) ha evidenziato, per alcune condizioni, una importante riduzione della frequenza con cui i pazienti hanno riportato una situazione grave o estrema, definita dalle modalità "grave" ed "estrema-sempre". In particolare, per quanto riguarda la

**Tabella 1** - Stato funzionale e qualità di vita nella protesca totale d'anca. Pazienti arruolati per caratteristiche demografiche (sesso e classe di età) e per struttura di ricovero. Registro artroprotesi PA Trento, maggio-giugno 2019

Variabili	n.	%
<b>Sesso</b>		
Femmine	28	65,0
Maschi	15	35,0
<b>Classe di età</b>		
<65	10	23,0
65-74	18	42,0
>74	15	35,0
<b>Ospedale</b>		
Ospedale di Borgo	2	5,0
Ospedale di Cavalese	6	14,0
Ospedale San Camillo* (Trento)	18	42,0
Ospedale Santa Chiara (Trento)	4	9,0
Casa di Cura Villa Bianca* (Trento)	13	30,0
<b>Totale pazienti arruolati</b>	<b>43</b>	
<b>Pazienti operati</b>		
Ospedale di Borgo	5	4,0
Ospedale di Cavalese	18	15,0
Ospedale San Camillo* (Trento)	25	20,0
Ospedale Santa Chiara (Trento)	21	17,0
Casa di Cura Villa Bianca* (Trento)	55	44,0
<b>Totale pazienti operati</b>	<b>124</b>	

(\*) Struttura privata convenzionata

frequenza del dolore (item P1) si passa dal 95,2% al 16,3% ( $p < 0,001$ ), per il camminare su una superficie irregolare (item P10) si passa dal 62,8% allo 0% ( $p < 0,001$ ), per il mettersi i calzini o le calze (item A9) dal 67,4% al 2,3% ( $p < 0,001$ ) e, infine, per l'item Q1 "con quale frequenza si rende conto del suo problema all'anca" dal 100% al 27,9% ( $p < 0,001$ ).

L'analisi dei dati mostra un miglioramento medio della qualità della vita nel postoperatorio che, in base al test T di Student, è statisticamente significativo in tutti i cinque domini. Per i domini *dolore*, *sintomi*, *ADL* e *QOL* la significatività permane anche stratificando per sesso, età e tipo di struttura di ricovero ( $p < 0,001$ ). Per quanto riguarda il dominio *sport*, 24 pazienti del post (56%) non si sono identificati con alcuna delle modalità di risposta previste per le domande "accovacciarsi", "correre",

"girarsi facendo perno sulla gamba", "camminare su una superficie irregolare", dichiarando di avere completamente rinunciato a svolgere tali attività. In questi casi è stato inserito nel questionario il valore corrispondente all'estrema difficoltà. Anche in questo dominio si rileva comunque un generale miglioramento ( $p < 0,01$ ), ma effettuando l'analisi per le singole covariate, si osserva che: i) per sesso, il miglioramento risulta statisticamente significativo solo per le donne ( $p < 0,01$ ); ii) per classi di età, in nessun caso il miglioramento è statisticamente significativo; iii) per tipo di struttura, il miglioramento è significativo solo per i pazienti operati in strutture private ( $p < 0,05$ ) (Tabella 2).

Tali risultati sono confermati dall'analisi delle mediane per tutti i pazienti (Figura 1), stratificando per sesso (Figura 2), classe di

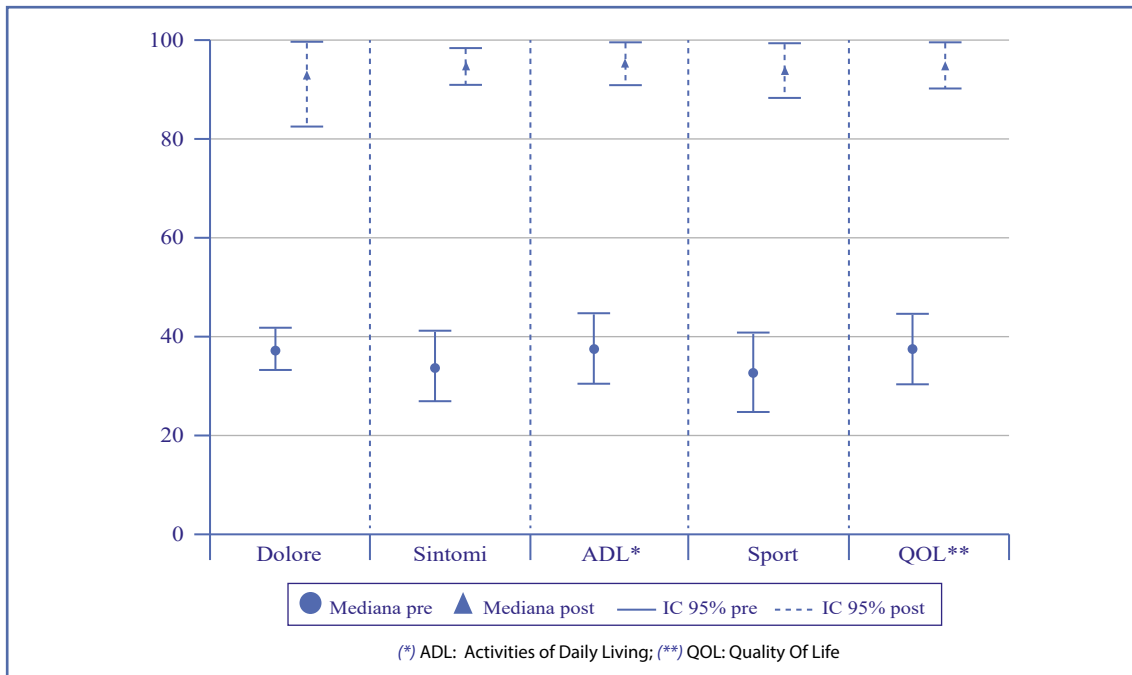
**Tabella 2** - Risultati del test T di Student sulle medie delle differenze dei punteggi nei cinque domini tra il campione pre e post intervento, in maniera complessiva e per ognuna delle covariate considerate. Registro artroprotesi PA Trento, maggio-giugno 2019

Dominio		Delta*	p-value	Dominio		Delta*	p-value
Dolore	Totale	52,18	< 0,001	Sport	Totale	21,66	0,0023
	Sesso				Sesso		
	Femmine	57,91	< 0,001		Femmine	36,25	0,0096
	Maschi	49,11	< 0,001		Maschi	13,84	0,0839
	Classe di età				Classe di età		
<65	52,04	< 0,001	<65	21,88	0,1134		
65-74	58,73	< 0,001	65-74	22,22	0,0597		
>74	44,41	< 0,001	>74	20,83	0,1002		
Tipo di struttura			Tipo di struttura				
Pubblica	50,72	< 0,001	Pubblica	28,12	0,0699		
Privata	52,75	< 0,001	Privata	19,15	0,0175		
Sintomi	Totale	49,16	< 0,001	QOL <sup>c</sup>	Totale	56,25	< 0,001
	Sesso				Sesso		
	Femmine	56,50	< 0,001		Femmine	63,75	< 0,001
	Maschi	45,22	< 0,001		Maschi	52,23	< 0,001
	Classe di età				Classe di età		
<65	50,50	< 0,001	<65	60,62	< 0,001		
65-74	55,90	< 0,001	65-74	67,01	< 0,001		
>74	40,17	< 0,001	>74	40,42	< 0,001		
Tipo di struttura			Tipo di struttura				
Pubblica	51,25	< 0,001	Pubblica	53,12	< 0,001		
Privata	48,35	< 0,001	Privata	57,46	< 0,001		
ADL <sup>b</sup>	Totale	51,54	< 0,001				
	Sesso						
	Femmine	53,61	< 0,001				
	Maschi	50,43	< 0,001				
	Classe di età						
<65	53,32	< 0,001					
65-74	57,24	< 0,001					
>74	43,51	< 0,001					
Tipo di struttura							
Pubblica	47,25	< 0,001					
Privata	53,20	< 0,001					

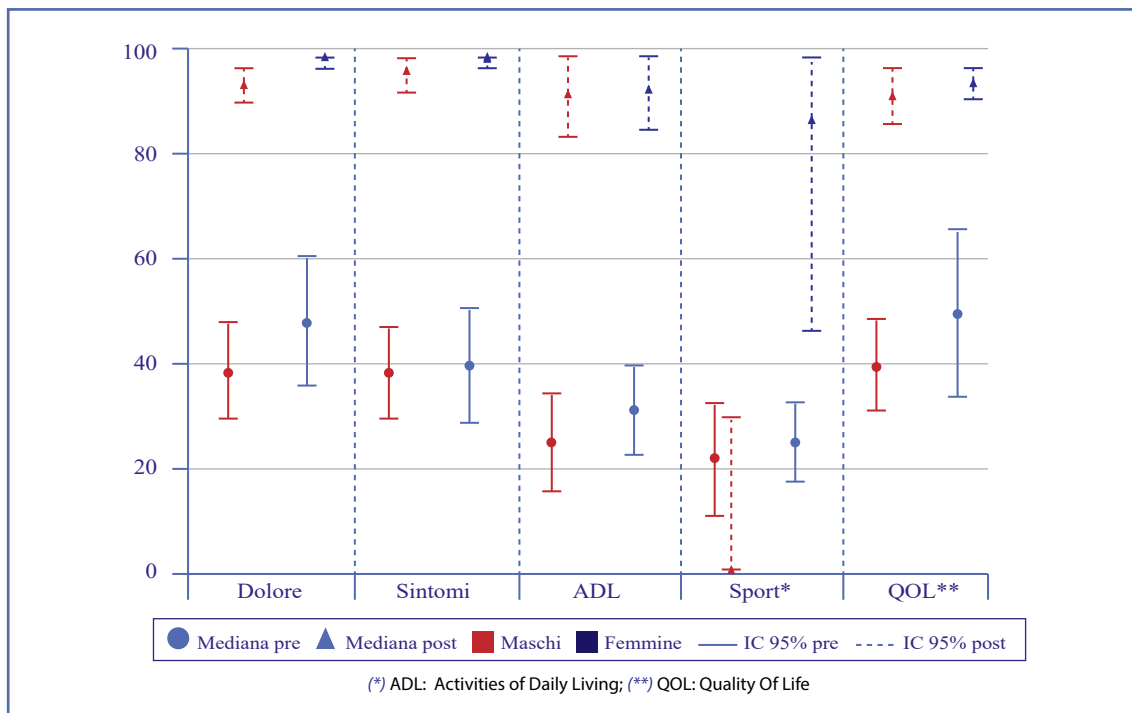
(a) Differenza tra la media del punteggio pre e post intervento

(b) ADL: Activities of Daily Living (attività della vita quotidiana)

(c) QOL: Quality Of Life (qualità della vita)



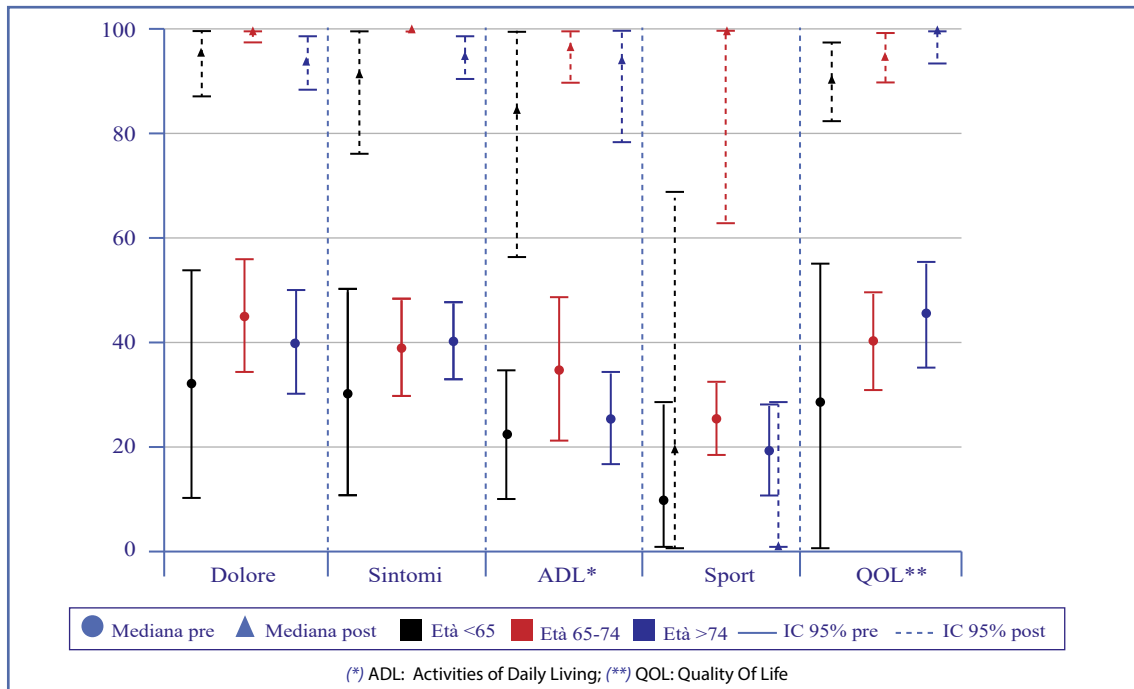
**Figura 1** - Stato funzionale e qualità di vita nella protesica totale d'anca. Confronto tra punteggi medi nei cinque domini tra i questionari compilati in fase pre e postoperatoria. Valori complessivi. Registro artroprotesi PA Trento, maggio-giugno 2019



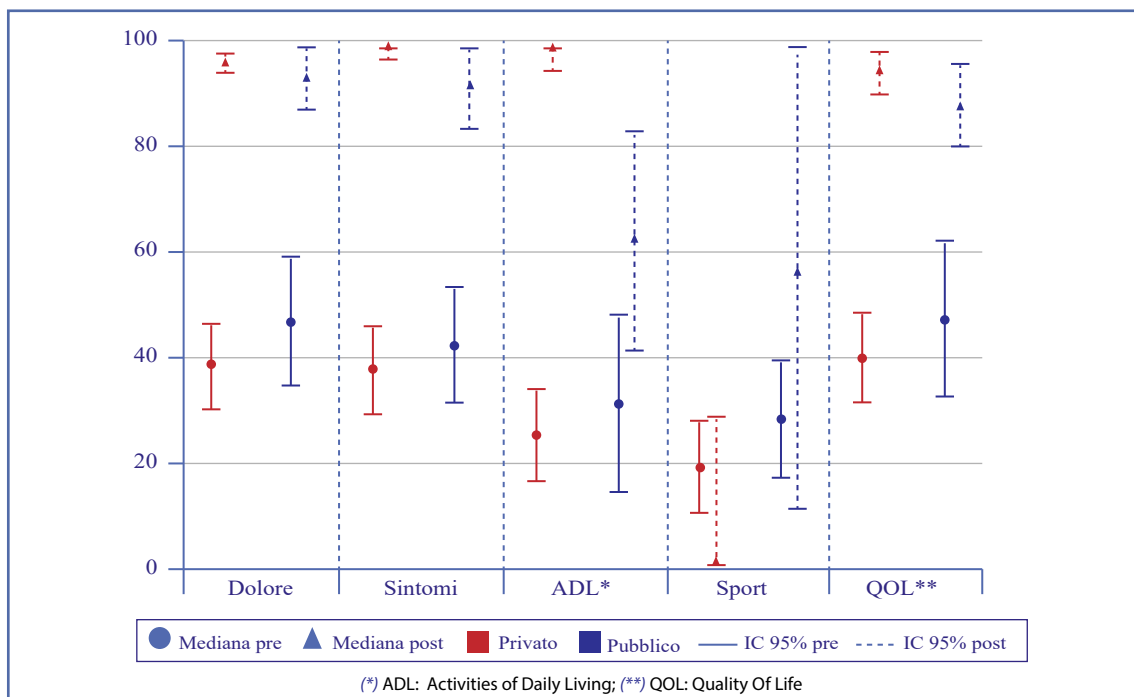
**Figura 2** - Stato funzionale e qualità di vita nella protesica totale d'anca. Confronto tra punteggi medi nei cinque domini tra i questionari compilati in fase pre e postoperatoria. Stratificazione per sesso. Registro artroprotesi PA Trento, maggio-giugno 2019

età (Figura 3) e tipo di struttura ospedaliera (Figura 4). Si evidenzia una sovrapposizione degli intervalli di confidenza dei boxplot (34) e valori

mediani pari a 0 nel dominio sport per i maschi (Figura 2) e per i pazienti operati in strutture pubbliche (Figura 4).



**Figura 3** - Stato funzionale e qualità di vita nella protesica totale d'anca. Confronto tra punteggi medi nei cinque domini tra i questionari compilati in fase pre e postoperatoria. Stratificazione per classe di età. Registro artroprotesi PA Trento, maggio-giugno 2019



**Figura 4** - Stato funzionale e qualità di vita nella protesica totale d'anca. Confronto tra punteggi medi nei cinque domini tra i questionari compilati in fase pre e postoperatoria. Stratificazione per tipo di struttura. Registro artroprotesi PA Trento, maggio-giugno 2019

### Discussione e conclusioni

Il giudizio o l'opinione dei pazienti rappresentano un punto di vista importante nelle valutazioni di qualità dei processi sanitari, come

degli esiti degli interventi. Misure di esito riportate dal paziente (Patient Reported Outcome Measures, PROM) sono sempre più richieste da amministratori e decisori politici per la valutazione degli interventi

effettuati. Si tratta di un'informazione che non può essere ottenuta da dati correnti informatizzati, ma deve essere acquisita con strumenti *ad hoc*. Diversi registri di artroprotesi utilizzano oggi su base routinaria i PROM come strumento per una valutazione integrata degli esiti degli interventi (31, 35) e l'HOOS è uno dei questionari utilizzati più di frequente (31). In Trentino, questo primo studio pilota conferma che i pazienti che si sottopongono a intervento di sostituzione dell'anca migliorano la propria qualità di vita. È stato infatti registrato un netto incremento dei punteggi sulla maggioranza dei domini considerati dal questionario. Il miglioramento è documentabile in entrambi i sessi, senza rilevanti differenze tra maschi e femmine, in tutte le fasce di età e presso i singoli istituti di cura, senza significative differenze tra i presidi pubblici e le strutture private convenzionate (Tabella 1). Fa eccezione il dominio dello *sport* dove si osservano miglioramenti, ma non sempre statisticamente significativi quando si stratifica per le diverse covariate. I miglioramenti riferiti dai pazienti sono coerenti con quanto riportato in letteratura (2, 31, 35, 36).

L'obiettivo dello studio era quello di testare un processo di somministrazione e analisi del questionario HOOS, coinvolgendo tutte le unità operative di ortopedia della PA di Trento. In conclusione, l'obiettivo prefissato si può considerare parzialmente raggiunto in quanto, su 8 unità operative, 5 hanno aderito all'iniziativa nei tempi stabiliti (63%). Nonostante la limitatezza del campione raccolto (43 casi), lo studio ha riscosso grande interesse da parte della dirigenza strategica dell'APSS e dei clinici responsabili delle unità operative coinvolte.

Molto interessante risulta il dato relativo alle mancate risposte nel post al dominio *sport* da parte di alcuni pazienti, che avevano comunque compilato il pre sottolineando la difficoltà nell'eseguire alcuni movimenti. Questi, nel post, hanno dichiarato di non provare più a fare tali movimenti, per timore di danneggiare la protesi; si evidenzia, quindi, dopo l'operazione, un atteggiamento di rinuncia a svolgere determinate attività.

I limiti dello studio riguardano, in primo luogo, la numerosità del campione (43 interventi), che rappresenta circa il 25% del totale degli interventi effettuati nel bimestre di osservazione. Inoltre, sono mancate all'appello 3 strutture pubbliche (37%). Bisogna considerare che il tempo richiesto per la raccolta dei questionari pre intervento è stato di due mesi, forse un intervallo di tempo troppo breve per consentire a tutte le strutture di organizzarsi

e garantire la partecipazione. Potrebbe essere quindi interessante indagare i motivi che hanno condotto alla mancata partecipazione, nella prospettiva dell'organizzazione di futuri studi. Un altro limite riguarda la selezione dei casi da arruolare nello studio, demandata ai chirurghi responsabili delle unità operative coinvolte: una scelta che comporta l'impossibilità di controllare i criteri di esclusione dei pazienti all'atto del loro arruolamento, in fase di pre intervento. Occorre sottolineare che le due strutture private hanno arruolato complessivamente il 73% dei pazienti dello studio (31 pazienti su 43), verosimilmente per ragioni logistiche e organizzative; ciò potrebbe averle agevolate rispetto alle strutture pubbliche nell'organizzare una raccolta sistematica di PROM.

In sintesi, lo studio ha dimostrato la sua utilità e la sua fattibilità pratica, pur mancando un'adesione convinta da parte delle strutture dell'ortopedia pubblica. Infine, il numero di pazienti persi al follow up, pari al 22% del campione iniziale, potrebbe rappresentare un ulteriore limite per quanto riguarda la validità dello studio (37) che andrà considerato nei futuri sviluppi dello studio pilota.

La valutazione integrata degli esiti nei pazienti sottoposti a protesi d'anca potrebbe essere resa più agevole e sostenibile dall'utilizzo di una forma ridotta del questionario HOOS (38-39). Tale forma, tra l'altro, non considera le domande relative allo *sport*, pur rimanendo una valida alternativa in termini di efficienza e responsività (38); in tal modo si ridurrebbe drasticamente il numero delle mancate risposte. Un prossimo passo potrebbe essere quindi quello di traslare i dati raccolti nel presente studio all'interno dell'HOOS-12, versione del questionario HOOS ridotta a 12 domande (40) e confrontare i risultati ottenuti.

Per quanto riguarda il processo di raccolta delle risposte dei pazienti, potrebbe essere di grande utilità l'utilizzo di una specifica applicazione attualmente in fase di sviluppo all'interno del progetto RIAP dell'ISS sotto forma di app e denominata MyRIAP (41); questa soluzione sarebbe più sostenibile per le strutture ospedaliere, in quanto demanderebbe totalmente la compilazione degli item ai pazienti, nei due momenti pre e postoperatori, sollevando i reparti chirurgici e il Servizio di Epidemiologia Clinica dalla somministrazione dei questionari. L'adozione sia della forma ridotta dell'HOOS sia della app MyRIAP permetterebbe di somministrare il questionario a tutti i pazienti, ovviando così all'eventuale discrezionalità dei chirurghi nella selezione dei pazienti. Potrebbe, inoltre, essere ipotizzabile prevedere di restituire a ogni paziente una sintesi



grafica del risultato della valutazione dell'esito dell'intervento, soluzione che lo invoglierebbe alla compilazione nel tempo del questionario.

Il presente studio, collocato all'interno dell'attività del Registro di artroprotesi della PA di Trento (28), ha avuto come obiettivo quello di valutare l'esito degli interventi rilevando la percezione del paziente per quanto riguarda il proprio stato di salute e la qualità della vita, piuttosto che attraverso la misura del tasso di revisione. Tali finalità lo rendono coerente con la necessità dell'APSS di disporre di criteri di valutazione qualitativa delle strutture ortopediche territoriali e di testarne l'applicabilità.

In conclusione, lo studio ha mostrato che l'attuazione di una valutazione della qualità di vita, nei pazienti candidati a un intervento di protesi totale dell'anca, può fornire dati utili alle singole unità operative e alla struttura sanitaria nel suo complesso, per introdurre processi virtuosi mirati a migliorare la qualità delle cure erogate. Considerato che la rilevazione può essere organizzata in un ottimale quadro collaborativo tra personale del Registro di artroprotesi e unità operative, tenuto anche conto della programmazione degli interventi, è auspicabile che le Direzioni delle strutture sanitarie favoriscano tale approccio.

#### Ringraziamenti

Si ringraziano: dott. Domenico Amato (Casa di Cura Villa Bianca di Trento), dott. Luigi Umberto Romano (Ospedale di Tione di Trento), dott. Roberto Martinelli (Unità operativa ortopedia e traumatologia - Multizonale Trento e Borgo), per avere permesso la raccolta dei dati relativi alla studio campionario proposto; dott.ssa Mariangela Pedron, Servizio Epidemiologia Clinica e Valutativa, Azienda Provinciale Per i Servizi sanitari di Trento, per il supporto nell'allestimento del database.

#### Citare come segue:

Piffer S, Armaroli C, D'Alpaos A, Molinari M, Marega L, Ciminello E, Torre M. Stato funzionale e qualità di vita in un campione di pazienti sottoposti a protesi totale dell'anca nella Provincia Autonoma di Trento nel 2019. Valutazione pre e post intervento. *Boll Epidemiol Naz* 2022;3(2):20-29.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

**Authorship:** tutti gli autori hanno contribuito in modo significativo alla realizzazione di questo studio nella forma sottomessa.

#### Riferimenti bibliografici

- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet* 2019;393(10182):1745-1759. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9
- Shan L, Shan B, Graham D, Saxena A. Total hip replacement: a systematic review and meta-analysis on mid-term quality of life. *Osteoarthr Cartil* 2014;22(3):389-406. doi: 10.1016/j.joca.2013.12.006
- Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: total hip replacement. *Lancet* 2007;370(9597):1508-19. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60457-7
- Pabinger C, Lothaller H, Portner N, Geissler A. Projections of hip arthroplasty in OECD countries up to 2050. *Hip Int* 2018;28(5):498-506. doi: 10.1177/1120700018757940
- Ciminello E, Madi SA, Laricchiuta P, Torre M. Interventi di artroprotesi: analisi dei dati SDO nazionali 2018 e 2019. In: Torre M, Ceccarelli S, Biondi A, Carrani E, Masciocchi M, Cornacchia A (Ed.). *Registro Italiano ArthroProtesi. Report Annuale 2020*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2021.
- Gwam CU, Mistry JB, Mohamed NS, Thomas M, Bigart KC, Mont MA, et al. Current Epidemiology of Revision Total Hip Arthroplasty in the United States: National Inpatient Sample 2009 to 2013. *J Arthroplasty* 2017;32(7):2088-92. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.046
- Towle KM, Monnot AD. An Assessment of Gender-Specific Risk of Implant Revision After Primary Total Hip Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Arthroplasty* 2016;31(12):2941-8. doi: 10.1016/j.arth.2016.07.047
- Chen A, Paxton L, Zheng X, Peat R, Mao J, Liebeskind A, et al. Association of Sex With Risk of 2-Year Revision Among Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty. *JAMA Netw Open* 2021;4(6):e2110687. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.10687
- von Knoch F, Marchie A, Malchau H. Total joint registries: a foundation for evidence-based arthroplasty. *Virtual Mentor* 2010;12(2):124-9. doi: 10.1001/virtualmentor.2010.12.2.oped1-1002
- Malchau H, Herberts P, Eisler T, Garellick G, Söderman P. The Swedish Total Hip Replacement Register. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A Suppl 2:2-20. doi: 10.2106/00004623-200200002-00002. Erratum in: *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A(2):363.
- Espehaug B, Furnes O, Havelin LI, Engesaeter LB, Vollset SE, Kindseth O. Registration completeness in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop* 2006;77(1):49-56. doi: 10.1080/17453670610045696
- Porter M, Armstrong R, Howard P, Porteous M, Wilkinson JM. Orthopaedic registries - the UK view (National Joint Registry): impact on practice. *EFORT Open Rev* 2019;4(6):377-90. doi: 10.1302/2058-5241.4.180084
- Sirena S, Stein AT, Hofmeister MDG, Levandovski RM, Baldisserotto J, Tavares MRG, et al. Arthroplasty registries as a source of information for decision making: a comprehensive overview. In: *Filtering the information overload for better decisions. Abstracts of the 23rd Cochrane Colloquium*; 2015 3-7 Oct; Vienna, Austria.

- John Wiley & Sons; 2015. <https://abstracts.cochrane.org/2015-vienna/arthroplasty-registries-source-information-decision-making-comprehensive-overview>; ultimo accesso 15/6/2022.
14. Torre M, Romanini E, Zanolì G, Carrani E, Luzi I, Leone L, et al. Monitoring Outcome of Joint Arthroplasty in Italy: Implementation of the National Registry. *Joints* 2017;5(2):70-8. doi: 10.1055/s-0037-1603899
  15. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 109*, 12 maggio 2017.
  16. Wilson I, Bohm E, Lübbecke A, Lyman S, Overgaard S, Rolfson O, et al. Orthopaedic registries with patient-reported outcome measures. *EFORT Open Rev* 2019;4(6):357-67. doi: 10.1302/2058-5241.4.180080
  17. Rolfson O, Rothwell A, Sedrakyan A, Chenok KE, Bohm E, Bozic KJ, et al. Use of patient-reported outcomes in the context of different levels of data. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93 Suppl 3(Suppl 3):66-71. doi: 10.2106/JBJS.K.01021
  18. Dunbar MJ, Richardson G, Robertsson O. I can't get no satisfaction after my total knee replacement: rhymes and reasons. *Bone Joint J* 2013;95-B(11 Suppl A):148-52. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.32767
  19. Nilsson AK, Petersson IF, Roos EM, Lohmander LS. Predictors of patient relevant outcome after total hip replacement for osteoarthritis: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2003;62(10):923-30. doi: 10.1136/ard.62.10.923
  20. Klässbo M, Larsson E, Mannevik E. Hip disability and osteoarthritis outcome score. An extension of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index. *Scand J Rheumatol* 2003;32(1):46-51. doi: 10.1080/03009740310000409
  21. Nilsson AK, Lohmander LS, Klässbo M, Roos EM. Hip disability and osteoarthritis outcome score (HOOS)--validity and responsiveness in total hip replacement. *BMC Musculoskelet Disord* 2003;4:10. doi: 10.1186/1471-2474-4-10
  22. de Groot IB, Reijman M, Terwee CB, Bierma-Zeinstra SM, Favejee M, Roos EM, et al. Validation of the Dutch version of the Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score. *Osteoarthr Cartil* 2007;15(1):104-9. doi: 10.1016/j.joca.2006.06.014
  23. Ornetti P, Parratte S, Gossec L, Tavernier C, Argenson JN, Roos EM, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the French version of the Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS) in hip osteoarthritis patients. *Osteoarthr Cartil* 2010;18(4):522-9. doi: 10.1016/j.joca.2009.12.007
  24. Wei X, Wang Z, Yang C, Wu B, Liu X, Yi H, et al. Development of a simplified Chinese version of the Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS): cross-cultural adaptation and psychometric evaluation. *Osteoarthr Cartil* 2012;20(12):1563-7. doi: 10.1016/j.joca.2012.08.018
  25. Satoh M, Masuhara K, Goldhahn S, Kawaguchi T. Cross-cultural adaptation and validation reliability, validity of the Japanese version of the Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS) in patients with hip osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2013;21(4):570-3. doi: 10.1016/j.joca.2013.01.015
  26. Blasimann A, Dauphinee SW, Staal JB. Translation, cross-cultural adaptation, and psychometric properties of the German version of the hip disability and osteoarthritis outcome score. *J Orthop Sports Phys Ther* 2014;44(12):989-97. doi: 10.2519/jospt.2014.4994
  27. Torre M, Luzi I, Mirabella F, Del Manso M, Zanolì G, Tucci G, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Italian version of the Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS). *Health Qual Life Outcomes* 2018;16(1):115. doi: 10.1186/s12955-018-0935-6
  28. Armaroli C, Piffer S. Report annuale Protesi Anca. Trend 2010-2018. Trento: Azienda Provinciale per I Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento; 2019. <https://www.apss.tn.it/Documenti-e-dati/Documenti-tecnici/Report-protesi-del-Servizio-di-epidemiologia-clinica-e-valutativa>; ultimo accesso 15/06/2022.
  29. Armaroli C, Piffer S, Picus R, Delmarko I, Harrasser A, Leitner H. Attività protesica dell'anca nell'Euregio Tirolo - Alto Adige - Trentino negli anni dal 2013 al 2017. Trento: Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento; 2021. <https://riap.iss.it/riap/it/il-progetto/chi-partecipa/provincia-autonoma-di-trento/>; ultimo accesso 24/02/2022.
  30. Ciminello E, Armaroli C, Picus R, Bonetti M, Carrani E, Piffer S, Torre M. Using random forest to explore risk factors for early revision after total hip arthroplasty. In: *10th International Congress of Arthroplasty Registries, 2nd Virtual Congress*, Copenhagen, Denmark, November 11-13(14), 2021. Abstract book N. 13. <https://riap.iss.it/riap/it/attivita/pubblicazioni/2021/11/19/using-random-forest-to-explore-risk-factors-for-early-revision-after-total-hip-arthroplasty/>; ultimo accesso 24/02/2022.
  31. Rolfson O, Eresian Chenok K, Bohm E, Lübbecke A, Denissen G, Dunn J, et al. Patient-Reported Outcome Measures Working Group of the International Society of Arthroplasty Registries. Patient-reported outcome measures in arthroplasty registries. *Acta Orthop* 2016;87 Suppl 1(Suppl 1):3-8. doi: 10.1080/17453674.2016.1181815

32. Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS). Scoring instructions, June 2013. [www.koos.nu/](http://www.koos.nu/); ultimo accesso 16/06/2022.
33. A user's guides to: Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score - HOOS 2003, Updated May 2008. [www.koos.nu/](http://www.koos.nu/); ultimo accesso 16/06/2022.
34. Chambers J M, Cleveland WS, Kleiner B, Tukey PA. *Graphical Methods for Data Analysis*. Middleton: Wadsworth & Brooks/Cole; 1983.
35. Ethgen O, Bruyère O, Richy F, Dardennes C, Reginster JY. Health-related quality of life in total hip and total knee arthroplasty. A qualitative and systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86(5):963-74. doi: 10.2106/00004623-200405000-00012
36. Weber M, Zeman F, Craiovan B, Thieme M, Kaiser M, Woerner M, et al. Predicting Outcome after Total Hip Arthroplasty: The Role of Preoperative Patient-Reported Measures. *Biomed Res Int* 2019;2019:4909561. doi: 10.1155/2019/4909561
37. Dettori JR. Loss to follow-up. *Evid Based Spine Care J* 2011;2(1):7-10. doi: 10.1055/s-0030-1267080
38. Lyman S, Lee YY, Franklin PD, Li W, Mayman DJ, Padgett DE. Validation of the HOOS, JR: A Short-form Hip Replacement Survey. *Clin Orthop Relat Res* 2016;474(6):1472-82. doi: 10.1007/s11999-016-4718-2
39. Gandek B, Roos EM, Franklin PD, Ware JE Jr. Item selection for 12-item short forms of the Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS-12) and Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS-12). *Osteoarthr Cartil* 2019;27(5):746-53. doi: 10.1016/j.joca.2018.11.011
40. Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS-12). 12-item short HOOS-12. [www.koos.nu/](http://www.koos.nu/); ultimo accesso 27/06/2022.
41. Bacocco DL, Carrani E, Valentini R, Madi S, Cornacchia A, Torre M. *MyRIAP: making RIAP data easily accessible for patients*. 11<sup>th</sup> Annual International Congress of Arthroplasty Registries. Dublin, September 3-5, 2022 (accettato).

## I risultati del sistema di sorveglianza della legionellosi nel 2021

Maria Cristina Rota, Maria Grazia Caporali, Antonino Bella, Maria Scaturro, Stefania Giannitelli, Maria Luisa Ricci  
Dipartimento di Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma

### SUMMARY

#### The National Surveillance System for legionellosis: results for the year 2021

##### Introduction

Legionellosis is the common name for infections caused by bacteria belonging to the genus *Legionella*. The most severe clinical presentation is an interstitial pneumonia, named Legionnaires' disease, caused by *Legionella pneumophila*. The disease is subject to mandatory reporting and laboratory tests are required to confirm the diagnosis. This article summarises the results of the National Surveillance System (NSS) for legionellosis for the year 2021, coordinated and managed by the Istituto Superiore di Sanità (ISS). This report highlights also the microbiological surveillance data from the national reference laboratory for legionellosis of the ISS.

##### Materials and methods

The surveillance forms, filled in by the doctors who diagnose legionellosis, are analyzed by the NSS for possible sources of infection, clinical picture and etiological assessment. In parallel with the NSS there is a European Surveillance System for Travel associated Legionnaires' disease, the European Legionnaires' Disease Surveillance Network (ELDSNet).

##### Results

In 2021, 2,726 legionellosis case report forms were received by the ISS: 2,662 confirmed cases and 64 probable cases. The overall incidence of the disease was 46.0 cases per million inhabitants. Approximately 16.4% of individuals reported an at-risk exposure in the 10 days before onset of symptoms. The urinary antigen test was the most used diagnostic test (97.4%). *L. pneumophila* was responsible for the disease for 100% of the cases. Clinical samples from 21 patients and 30 *Legionella* strains were confirmed by the National Reference Laboratory. Case-fatality ratio was 11.2% for community-acquired cases and 40.5% for hospital-acquired cases. Taking into account both Italian and foreign tourists, in 2021, 374 notified cases were travel-associated, among which 255 were diagnosed in Italy and 119 reported to the ISS by ELDSNet.

##### Conclusions

In 2021, notified cases increased by 32% compared to the previous year which, concurrently with the pandemic, had recorded the lowest incidence since 2017. As in the previous years, incidence of the disease was higher in the northern regions. For a correct legionellosis diagnosis the use of more than one diagnostic test is highly recommended, in particular the culture method is very useful in order to identify the source of infection.

**Key words:** legionellosis; Italy; epidemiology

[mariacristina.rota@iss.it](mailto:mariacristina.rota@iss.it)

### Introduzione

La legionellosi, spesso indicata anche come malattia dei legionari, è una forma di polmonite interstiziale che viene solitamente acquisita tramite inalazione di aerosol (o, meno frequentemente, aspirazione) di acqua contaminata da batteri appartenenti al genere *Legionella* (ad esempio, generata da docce, nebulizzatori, vasche idromassaggio o torri di raffreddamento per impianti di climatizzazione, fontane, apparecchiature per la terapia respiratoria).

L'infezione da *Legionella* non viene trasmessa da persona a persona, benché sia stato riferito un possibile caso nel 2016 (1) ed è una malattia con obbligo di notifica sia in Italia che a livello europeo. Nel nostro Paese, i casi di legionellosi vengono notificati dalle ASL/Regioni al sistema di sorveglianza nazionale coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Nell'articolo vengono presentati i risultati dell'analisi dei dati relativi ai casi di legionellosi notificati al sistema di sorveglianza, verificatisi sia in cittadini italiani che stranieri ricoverati in Italia durante il 2021 e i risultati della sorveglianza della legionellosi associata ai viaggi effettuata dal network European Legionnaires' Disease Surveillance Network (ELDSNet) nello stesso anno. Vengono, inoltre, riportati i dati dei casi per i quali il Laboratorio Nazionale di Riferimento per le legionelle del Dipartimento di Malattie Infettive dell'ISS ha ricevuto campioni clinici o ceppi isolati per la conferma diagnostica.

### Materiali e metodi

#### Il sistema di sorveglianza nazionale della legionellosi

In Italia, a partire dal 1983, è attivo un sistema di sorveglianza che raccoglie informazioni specifiche relativamente alla possibile fonte di infezione, al

quadro clinico e all'accertamento eziologico di ogni caso. Il medico che pone la diagnosi di legionellosi ha l'obbligo di compilare la scheda di sorveglianza (2), inviandola alla ASL di competenza e al Dipartimento di Malattie Infettive dell'ISS entro 48 ore.

Nell'ambito della sorveglianza viene utilizzata la definizione di caso aggiornata in accordo con la Decisione della Commissione Europea 2018/945 del 22 giugno 2018 (3).

La diagnosi, dal momento che non vi sono sintomi o segni o combinazioni di sintomi specifici della legionellosi, deve necessariamente essere confermata attraverso test di laboratorio.

### **La sorveglianza internazionale della legionellosi nei viaggiatori**

Dal 1986 è presente un programma di sorveglianza internazionale della legionellosi nei viaggiatori, ELDSNet, coordinato dall'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) di Stoccolma, che si basa su una rete di collaboratori nominati dal Ministero della Salute dei Paesi che partecipano alla sorveglianza. I collaboratori di ELDSNet sono generalmente due per ogni Paese (un microbiologo e un epidemiologo) e hanno il compito di raccogliere e trasmettere informazioni relative ai viaggi e alle indagini epidemiologiche e ambientali effettuate per tutti i casi (italiani e stranieri) di legionellosi associati ai viaggi che si verificano nel loro Paese.

I casi vengono generalmente notificati dai collaboratori del Paese di residenza del turista al Centro di coordinamento di Stoccolma (occasionalmente è possibile che la notifica venga fatta da un Paese diverso da quello di residenza del paziente), tramite un accesso protetto al sito ELDSNet. I casi devono essere notificati appena sono disponibili le informazioni epidemiologiche, microbiologiche e relative al viaggio. Una volta inseriti nel database internazionale, il Centro di coordinamento verifica l'esistenza o meno di altri casi collegati alla stessa struttura recettiva e, in caso affermativo, notifica il caso ai collaboratori del Paese in cui è stata contratta l'infezione (4).

Le linee guida europee prevedono che in caso di cluster vengano inviate all'ECDC due relazioni (Modulo A e Modulo B), a distanza rispettivamente di due e sei settimane dalla notifica del cluster, che riportano le misure di controllo intraprese. In assenza di tali relazioni o se le relazioni indicano che le misure di controllo non sono soddisfacenti, l'ECDC pubblica il nome della struttura inadempiente sul suo sito web (5).

I dati contenuti nelle schede di sorveglianza nazionale e i dati relativi alla sorveglianza internazionale della legionellosi associata ai

viaggi vengono elaborati periodicamente e annualmente viene redatto un rapporto informativo.

### **Registrazione e conservazione di ceppi, campioni clinici e ambientali**

Al momento del ricevimento, tutti i campioni vengono registrati in apposito database e a ciascuno viene attribuito un numero progressivo. Per ciascun campione sono riportate tutte le informazioni disponibili e, dopo aver effettuato tutte le analisi necessarie, vengono conservati a -80°C.

### **Analisi di laboratorio: metodo colturale**

Tutti i campioni di origine umana vengono analizzati mediante esame colturale, in accordo con quanto riportato nell'allegato 2 delle linee guida per la prevenzione e il controllo della legionellosi (6). I campioni di origine ambientale sono analizzati in accordo con la norma ISO 11731: 2017 (7).

### **Analisi di laboratorio: Real Time PCR**

I campioni biologici pervenuti nel corso del 2021 sono stati analizzati per la presenza di DNA di *Legionella pneumophila* mediante Real Time PCR, in accordo con il protocollo elaborato da membri dell'ESCMID Study Group for Legionella Infections (ESGLI) (8). Per l'estrazione del DNA è stato utilizzato il DNeasy blood and tissue kit e il QIAamp DNA kit (QIAgen), usando per entrambi o il metodo manuale o automatizzato (QIAcube, QIAgen).

### **Analisi di laboratorio: tipizzazione con anticorpi monoclonali e basata su sequenza**

La tipizzazione con anticorpi monoclonali (MAb typing) è stata eseguita in accordo con il protocollo riportato da Helbig e colleghi, mentre la tipizzazione basata su sequenza (Sequence Based Typing), attuale gold standard per la tipizzazione di ceppi di *Legionella*, è stata realizzata secondo il protocollo elaborato da membri dell'ESGLI (8-11).

### **Risultati**

Nel 2021 sono state inviate all'ISS 2.726 schede di sorveglianza relative ad altrettanti casi di legionellosi, di cui 2.662 classificati come casi confermati e 64 come casi probabili, in accordo con la definizione europea di caso del 2018 (3). Come ogni anno, prima di effettuare l'analisi dei dati, è stato inviato a ogni Regione l'elenco dei casi notificati dalle ASL nel corso dell'anno, con la richiesta di verificare la completezza delle segnalazioni e di inviare le eventuali schede mancanti. Questo confronto ha permesso di recuperare a posteriori 416 casi, evidenziando

che il 18% dei casi non era stato segnalato al Dipartimento di Malattie Infettive dell'ISS tramite l'apposita scheda di sorveglianza.

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento per le legionelle ha ricevuto 21 campioni clinici e 30 ceppi isolati da altrettanti pazienti per conferma diagnostica.

Il 79,5% dei casi è stato notificato da 6 Regioni: Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio e Piemonte e il restante 20,5% dalle rimanenti 15 Regioni.

L'incidenza della legionellosi in Italia nel 2021 è risultata pari a 46,0 casi per milione di abitanti, con un considerevole incremento rispetto all'anno precedente (34,3/1.000.000), che in concomitanza con la pandemia, aveva fatto registrare l'incidenza più bassa dal 2017 (Figura 1). Tuttavia, si continua a osservare un gradiente Nord-Sud con valori pari a 71,9 casi per milione al Nord, 43,9 per milione al Centro e 11,6 per milione al Sud. L'età media dei pazienti è di 67,2 anni (DS = 14,8), con un intervallo compreso tra 1 e 100 anni. Inoltre, l'analisi in base alla

distribuzione per età dimostra che circa il 70% dei casi ha almeno 60 anni, il 69,5% è di sesso maschile e il rapporto maschi/femmine è di 2,3:1.

In **Tabella 1** viene riportato il numero di casi e il tasso di incidenza per fascia d'età e sesso.

### Fattori di rischio e possibili esposizioni

Nel 16,4% dei soggetti è stata riportata un'esposizione a rischio nei 10 giorni precedenti l'inizio dei sintomi. Dei 2.726 casi notificati, 255 (9,4%) avevano pernottato almeno una notte in luoghi diversi dall'abitazione abituale (alberghi, campeggi, navi, abitazioni private), 102 (3,7%) erano stati ricoverati in ospedale, 84 (3,1%) erano residenti in case di riposo per anziani, strutture sanitarie assistenziali o strutture di riabilitazione, 8 (0,2%) avevano altri fattori di rischio (soggiorno in carceri o in comunità) (Figura 2). L'83,6% (n. 2.278) dei casi è stato classificato come di origine comunitaria (vale a dire di origine non nota), in quanto non è stato riportato alcun soggiorno al di fuori della propria abitazione durante il periodo di incubazione della malattia,

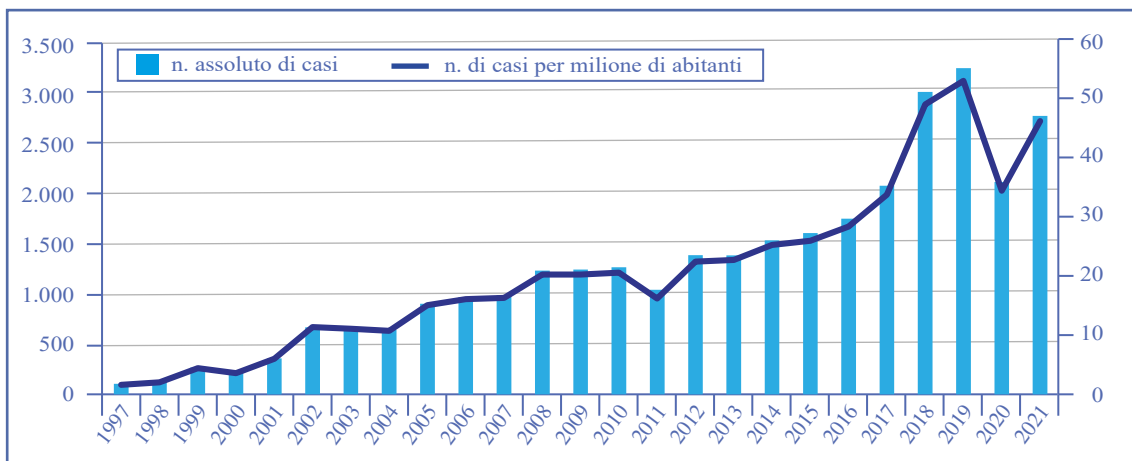
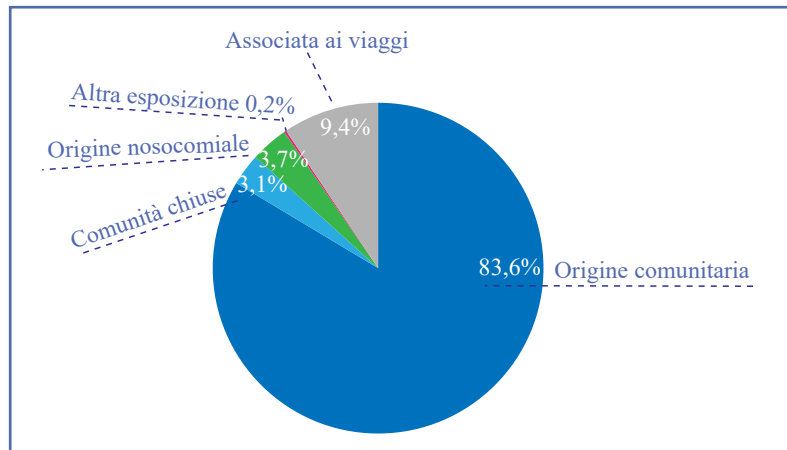


Figura 1 - Numero di casi e tasso di incidenza della legionellosi. Italia, 1997-2021

Tabella 1 - Numero di casi di legionellosi e tasso di incidenza per fascia d'età e sesso. Italia, 2021

Classe di età	Maschi		Femmine		Totale	
	n. casi	Tasso (n./milione)	n. casi	Tasso (n./milione)	n. casi	Tasso (n./milione)
0-19	2	0,4	2	0,4	4	0,4
20-29	24	7,7	6	2,1	30	5,0
30-39	54	16,0	11	3,3	65	9,7
40-49	199	45,9	38	8,7	237	27,2
50-59	399	86,0	99	20,6	498	52,7
60-69	424	119,3	178	46,0	602	81,1
70-79	435	158,2	207	63,9	642	107,2
80+	358	211,8	290	104,0	648	144,7
<b>Totale</b>	<b>1.895</b>	<b>65,6</b>	<b>831</b>	<b>27,4</b>	<b>2.726</b>	<b>46,0</b>



**Figura 2** - Distribuzione percentuale dei casi di legionellosi per potenziale esposizione all'infezione. Italia, 2021

anche se 18 soggetti hanno riferito di aver frequentato una piscina e 37 di essersi sottoposti a cure odontoiatriche. Il 54% dei pazienti affetti da legionellosi presentava altre patologie concomitanti, prevalentemente di tipo cronico-degenerativo (diabete, ipertensione, broncopatia

cronico-ostruttiva, 72%), neoplastico (16,3%), autoimmune (4,0%), infettivo (4,1%), trapianti (1,0%) e altre patologie (2,6%). In **Tabella 2** è riportato il numero di casi per Regione e per esposizione e in **Figura 3** è rappresentata l'incidenza per Regione.

**Tabella 2** - Numero di casi di legionellosi, tipo di esposizione e percentuale per esposizione e incidenza/1.000.000 per Regione. Italia, 2021

Regione	Comunitari		Nosocomiali		Altre strutture		Associati ai viaggi		Altre esposizioni		Tot.	Incidenza milione	Popolazione
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%			
Abruzzo	29	85,3	0	0,0	2	5,9	3	8,8	0	100,0	34	26,5	1.281.012
Basilicata	2	50,0	1	25,0	0	0,0	1	25,0	0	100,0	4	7,3	545.130
Calabria	6	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	3,2	1.860.601
Campania	57	87,7	3	4,6	2	3,1	3	4,6	0	0,0	65	11,6	5.624.260
Emilia-Romagna	326	77,8	17	4,1	18	4,3	56	13,3	2	0,5	419	94,4	4.438.937
Friuli Venezia Giulia	49	94,2	2	3,8	0	0,0	1	1,9	0	0,0	52	43,3	1.201.510
Lazio	152	87,4	8	4,6	5	2,9	9	5,2	0	0,0	174	30,4	5.730.399
Liguria	70	79,5	1	1,1	6	6,8	11	12,5	0	0,0	88	58,0	1.518.495
Lombardia	807	86,2	31	3,3	21	2,2	72	7,7	5	0,5	936	93,8	9.981.554
Marche	58	79,5	7	9,6	4	5,5	4	5,5	0	0,0	73	48,7	1.498.236
Molise	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1	3,4	294.294
PA di Trento	32	78,0	3	7,3	2	4,9	4	9,8	0	0,0	41	75,6	542.166
PA di Bolzano	29	78,4	1	2,7	0	0,0	7	18,9	0	0,0	37	69,2	534.912
Piemonte	162	81,8	7	3,5	7	3,5	21	10,6	1	0,5	198	46,3	4.274.945
Puglia	70	81,4	5	5,8	2	2,3	9	10,5	0	0,0	86	21,9	3.933.777
Sardegna	12	85,7	0	0,0	1	7,1	1	0,0	0	0,0	14	8,8	1.590.044
Sicilia	18	85,7	2	9,5	1	4,8	0	0,0	0	0,0	21	4,3	4.833.705
Toscana	208	84,9	6	2,4	3	1,2	28	11,4	0	0,0	245	66,3	3.692.865
Umbria	23	88,5	0	0,0	0	0,0	3	11,5	0	0,0	26	30,0	865.452
Valle d'Aosta	10	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	10	80,6	124.089
Veneto	158	80,6	7	3,6	10	5,1	21	10,7	0	0,0	196	40,2	4.869.830
<b>Totale</b>	<b>2.278</b>		<b>101</b>		<b>84</b>		<b>255</b>		<b>8</b>		<b>2.726</b>	<b>46,0</b>	<b>59.236.213</b>

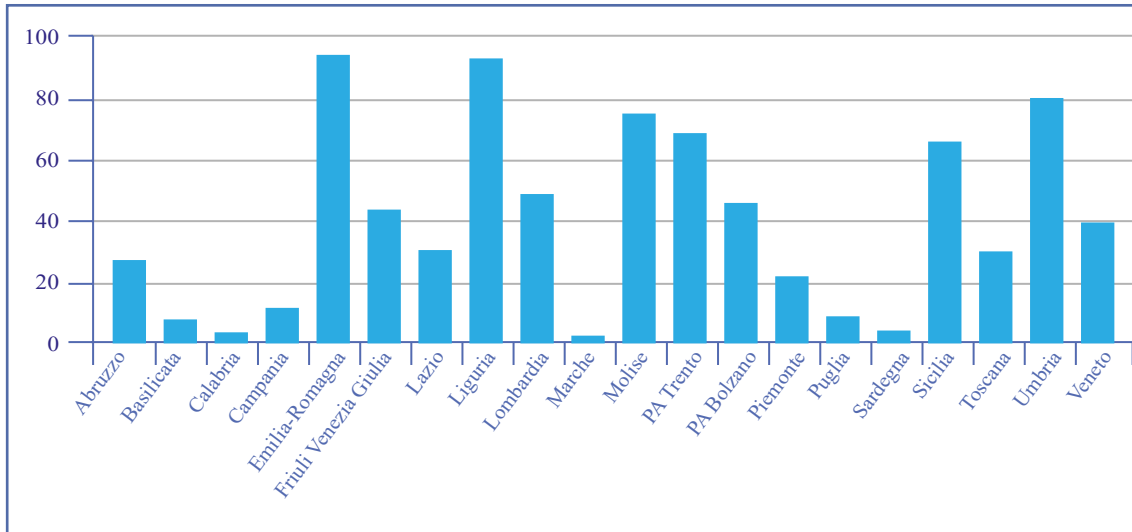


Figura 3 - Incidenza di legionellosi per Regione. Italia, 2021

### Infezioni nosocomiali

Nel 2021 sono stati segnalati 102 casi nosocomiali (3,7% dei casi totali notificati), di cui 56 (54,9%) di origine nosocomiale confermata e 46 (45,1%) di origine nosocomiale probabile. L'andamento dei casi di legionellosi di origine nosocomiale confermata o probabile dal 1997 al 2021 è illustrato nella **Figura 4**.

Lombardia, Emilia-Romagna, Lazio, Marche, Piemonte e Veneto hanno notificato il 76,5% dei casi nosocomiali. Il numero di casi di origine nosocomiale confermata o probabile per Regione di notifica è riportato in **Figura 5**.

I casi nosocomiali sono stati riportati da 79 ospedali e di questi, 11 hanno riportato cluster

che hanno coinvolto complessivamente 33 casi. I rimanenti 68 ospedali hanno notificato ciascuno un singolo caso nosocomiale confermato o probabile.

L'età media dei casi nosocomiali è di 72,4 anni (intervallo: 13-80 anni); le patologie alla base del ricovero erano prevalentemente di tipo cronico-degenerativo (42,5%), neoplasie (31,2%), malattie infettive (18,8%) e altre patologie nel 7,5% dei casi. Il tasso di letalità tra i casi nosocomiali per i quali è noto l'esito della malattia (36,2% del totale) è pari al 40,5%

Sono stati, inoltre, notificati 84 casi associati con il soggiorno presso case di riposo o residenze sanitarie assistenziali.

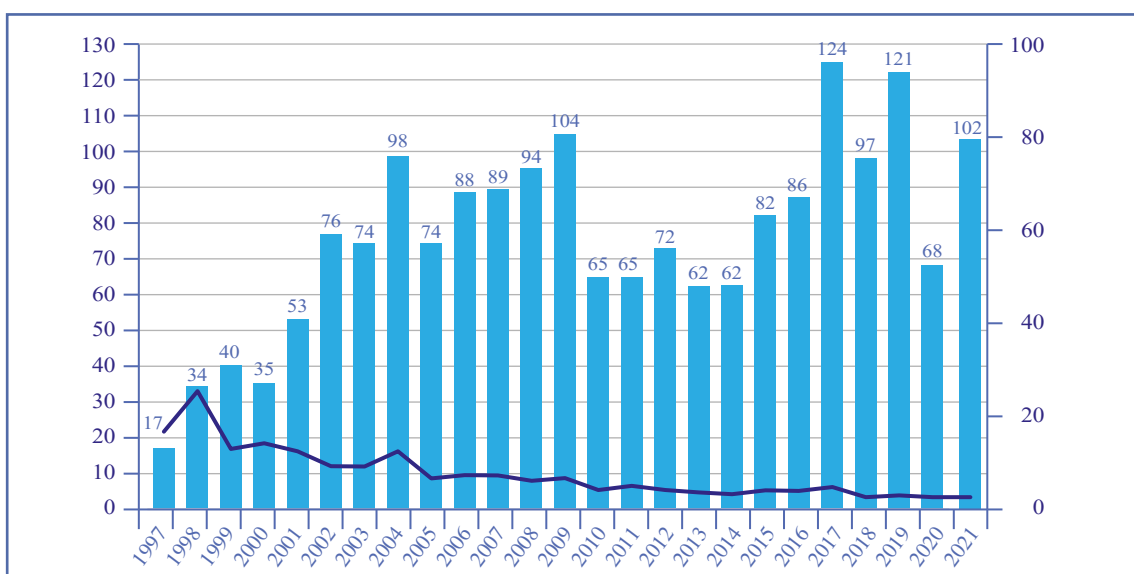


Figura 4 - Numero di casi di legionellosi di origine nosocomiale e relativa percentuale rispetto al numero di casi notificati. Italia, 1997-2021



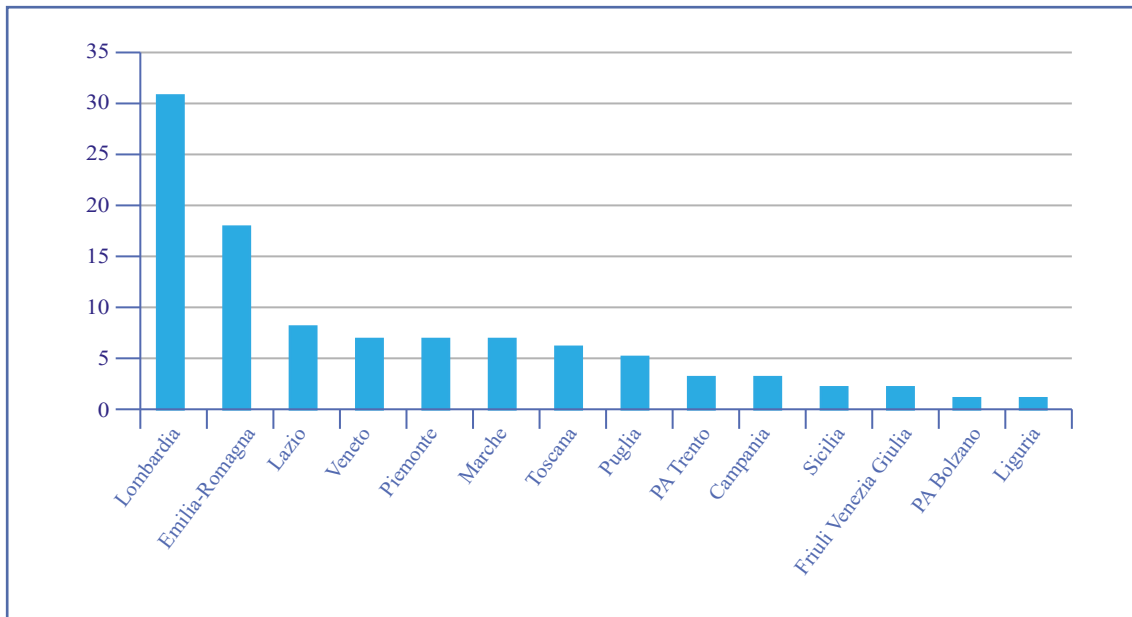


Figura 5 - Numero di casi nosocomiali notificati per Regione. Italia, 2021

### Durata del ricovero ed esito della malattia

Esclusi i casi nosocomiali, la durata del ricovero ospedaliero è nota per il 30,7% dei casi ed è stata in media di 10,1 giorni (intervallo 0-54, DS =7,4).

L'esito della malattia è noto per il 31,5% di tutti i pazienti; di questi, nell'87,7% dei casi è stata segnalata guarigione o miglioramento, mentre nel 12,3% il paziente è deceduto. La letalità dei soli casi comunitari (calcolata sul totale dei casi per i quali è disponibile l'informazione sull'esito della malattia) è pari all'11,2%, significativamente inferiore alla letalità dei casi nosocomiali sopra indicata.

### Criterio diagnostico

Sulla base di quanto riportato nella scheda di sorveglianza, il 99,3% dei casi è stato diagnosticato mediante un singolo test di laboratorio, il rimanente 0,7% tramite due test. Il metodo diagnostico utilizzato più frequentemente è stato la rilevazione dell'antigene solubile urinario di *L. pneumophila* (97,4%), seguito nell'1,5% dei casi dalla Polymerase Chain Reaction (PCR), nello 0,3% dalla coltura, nello 0,8% da singolo titolo elevato e nello 0,1% da immunofluorescenza.

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento ha ricevuto complessivamente 21 campioni clinici da 21 pazienti e 30 ceppi isolati su piastra da altrettanti pazienti. I campioni analizzati sia mediante esame colturale che mediante Real Time PCR sono risultati negativi.

*L. pneumophila* è stata identificata nel 100% dei ceppi pervenuti; il sierogruppo più frequente è stato Lp1, seguito da Lp6, Lp3 e Lp8. La tipizzazione

monoclonale ha evidenziato una prevalenza di sottogruppi Philadelphia seguiti da Knoxville, Bellingham, France/Allentown e Benidorm.

La tipizzazione, basata su sequenza eseguita parzialmente sui 30 ceppi pervenuti, ha rilevato i *sequence type* (ST) ST487 e ST2841. L'ST 487 è stato isolato in un caso nosocomiale in cui è stato possibile effettuare la correlazione genica con i ceppi isolati dall'impianto idrico dell'ospedale, confermando così l'origine nosocomiale dell'infezione.

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento ha inoltre ricevuto dai Laboratori di riferimento regionali 158 campioni ambientali, isolati a seguito di indagini effettuate per segnalazione di casi o di possibili cluster.

### Casi in turisti stranieri e italiani in Italia

Considerando complessivamente sia i turisti italiani che quelli stranieri, nel 2021 sono stati notificati all'ISS 374 casi di legionellosi associata ai viaggi, di cui 255 diagnosticati in Italia e 119 segnalati all'ISS da ELDSNet.

I casi associati ai viaggi, notificati da ASL e ospedali italiani, sono stati complessivamente 255 di cui il 95,6% aveva soggiornato in albergo e il rimanente 4,4% in altre strutture recettive (campeggi, navi, ecc.). La maggioranza dei turisti italiani ha viaggiato in Italia e 34 turisti hanno soggiornato presso strutture recettive già associate a casi di legionellosi. Solo nel 4% dei casi la meta del viaggio è stata una località straniera.

I casi di legionellosi verificatisi in turisti stranieri che hanno visitato l'Italia e notificati all'ISS dall'ELDSNet sono stati complessivamente

119. I Paesi di provenienza della maggior parte dei turisti stranieri sono stati Germania (41%), Olanda (21%), Francia (13%), Svizzera (7%) e Austria (6%).

L'età media dei turisti (sia italiani che stranieri) è di 63 anni (DS = 13,6). Complessivamente, i 374 turisti hanno soggiornato in 465 strutture recettive italiane situate in: Lombardia (11,2%), Toscana (10,5%), Emilia-Romagna (10,3%), Veneto (9,9%), Puglia (8,8%), Marche (5,6%), Liguria (4,9%), Lazio (4,7%) e nelle rimanenti Regioni (34,1%).

### Cluster

Nel 2021 sono stati notificati 53 cluster associati con altrettante strutture recettive italiane. Di queste, 12 erano già state associate con casi di legionellosi nei due anni precedenti. Complessivamente i cluster hanno coinvolto 102 turisti, l'età media dei casi è di 64,4 anni (intervallo 26-98), il 54,9% dei casi è di sesso maschile e il rapporto maschi/femmine è 1,2:1. La durata del soggiorno è stata mediamente di 6 giorni e i cluster hanno coinvolto un minimo di 2 e un massimo di 4 turisti.

In 24 strutture recettive (45,2%) i cluster erano costituiti solo da turisti di nazionalità italiana, in 21 strutture (39,6%) i turisti erano sia di nazionalità italiana che straniera (questi cluster non sarebbero stati identificati in assenza della rete di sorveglianza europea), nelle rimanenti 8 strutture (15,1%) i cluster includevano solo soggetti stranieri. Le indagini ambientali sono state immediatamente effettuate in tutte le strutture coinvolte.

I campionamenti eseguiti a seguito della notifica di cluster hanno portato all'isolamento di *L. pneumophila* in 33/53 strutture recettive campionate (62,3%), mentre per le rimanenti strutture non è stata rilevata; le concentrazioni erano comprese tra  $10^2$  e  $15^4$  unità formanti colonia per litro (UFC/L). Nelle strutture in cui è stata rilevata *L. pneumophila* sono state messe in atto idonee misure di controllo che hanno riportato le cariche batteriche entro i limiti consentiti, come dimostrato dai prelievi ambientali di verifica, effettuati successivamente agli interventi di disinfezione.

Le relazioni sono state inviate entro i tempi previsti al Centro di coordinamento ELDSNet per tutte le strutture recettive, tranne tre i cui nomi sono stati pubblicati sul sito web. Nel corso dell'anno, due strutture sono state cancellate per aver adeguato le misure di controllo agli standard richiesti. Complessivamente, a maggio 2022 sul sito web dell'ECDC sono riportati i nomi di due strutture recettive italiane, pubblicati uno nel 2020 e uno nel 2021.

### Conclusioni

Nel 2021 sono stati notificati all'ISS complessivamente 2.726 casi di legionellosi, con un incremento del 32% rispetto all'anno precedente che, in concomitanza con la pandemia, aveva registrato l'incidenza più bassa dal 2017 (12).

La riduzione dei casi verificatasi nel 2020 potrebbe essere stata causata non solo dal decremento dei viaggi, ma anche dalle misure restrittive che potrebbero avere avuto un impatto anche sull'ecologia della *Legionella* e sulla produzione ed esposizione agli aerosol ambientali, così come le modifiche apportate ai protocolli diagnostici e ai test clinici durante la pandemia.

A questo proposito, è da notare che l'analisi delle schede di notifica ha mostrato che oltre ai 25 casi di co-infezione *Legionella*-SARS-CoV-2 già documentati fino a febbraio 2021 (13), nel corso dell'anno si sono verificati ulteriori 48 casi. Ciò indica che nella diagnosi di polmonite da SARS-CoV-2 si deve sempre considerare, soprattutto se ci sono possibili esposizioni a rischio e in pazienti immunocompromessi o anziani, una possibile infezione da *Legionella* che, se non prontamente riconosciuta, potrebbe portare a un notevole aggravamento del quadro clinico.

Nel 2021, con la progressiva riduzione delle misure restrittive e la ripresa dei viaggi, si è assistito a un incremento del numero di casi, senza tuttavia raggiungere il picco del 2019.

Rimane sempre valida la raccomandazione di applicare, ove necessario, le misure di prevenzione e controllo riportate nelle linee guida per la prevenzione e il controllo della legionellosi (6) per prevenirne casi nelle strutture ricettive e negli ospedali, nelle strutture di lungo degenza o in altri contesti in cui soggetti ad alto rischio possono essere esposti. L'attenzione alla prevenzione della contaminazione degli impianti idrici degli edifici sarà resa cogente dall'imminente recepimento dell'Italia (che dovrebbe avvenire entro gennaio 2023) della nuova direttiva europea 2020/2184 relativa alla qualità dell'acqua destinata al consumo umano emanata dal Parlamento Europeo e dal Consiglio d'Europa il 16 dicembre 2020, in cui *Legionella* è indicata tra i patogeni dell'acqua che devono essere controllati negli impianti idrici degli edifici (14).

#### Citare come segue:

Rota MC, Caporali MG, Bella A, Scaturro M, Giannitelli S, Ricci ML. I risultati del sistema di sorveglianza della legionellosi nel 2021. *Boll Epidemiol Naz* 2022;3(2):30-37.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

**Finanziamenti:** nessuno.

**Authorship:** tutti gli autori hanno contribuito in modo significativo alla realizzazione di questo studio nella forma sottomessa.

### Riferimenti bibliografici

1. Correia AM, Ferreira JS, Borges V, Nunes A, Gomes B, Capucho R, et al. Probable Person-to-Person Transmission of Legionnaires' disease. *N Engl J Med* 2016;374(5):497-8. doi: 10.1056/NEJMc1505356
2. Ministero della Salute. Circolare 400.2/9/5708 del 29/12/93 e successive integrazioni.
3. European Commission. Commission implementing decision (EU) 2018/945 of 22 June 2018 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=EN>; ultimo accesso 7/6/2022.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. European Legionnaires' Disease Surveillance Network (ELDSNet). Operating procedures for the surveillance of travel-associated Legionnaires' disease in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2017. [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ELDSNET\\_2017-revised\\_guidelines\\_2017-web.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ELDSNET_2017-revised_guidelines_2017-web.pdf); ultimo accesso 7/6/2022.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Accommodation site list for Legionnaires' disease. <https://ecdc.europa.eu/en/legionnaires-disease/threats-and-outbreaks/accommodation-site>; ultimo accesso 7/6/2022.
6. Ministero della Salute. Linee guida per la prevenzione ed il controllo della legionellosi. 7 maggio 2015. [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2362\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2362_allegato.pdf); ultimo accesso 7/6/2022.
7. ISO 11731:2017 Water quality-Enumeration of Legionella. <https://www.iso.org/standard/61782.html>; ultimo accesso 6/6/2022.
8. Mentasti M, Kese D, Echahidi F, Uldum SA, Afshar B, David S, et al. Design and validation of a qPCR assay for accurate detection and initial serogrouping of *Legionella pneumophila* in clinical specimens by the ESCMID Study Group for Legionella Infections (ESGLI). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34(7):1387-93. doi: 10.1007/s10096-015-2363-4
9. Mentasti M, Underwood A, Lück C, Kozak-Muiznieks NA, Harrison TG, Fry NK. Extension of the *Legionella pneumophila* sequence-based typing scheme to include strains carrying a variant of the N-acetylneuraminase cytidylyltransferase gene. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(7):O435-41. doi: 10.1111/1469-0691.12459
10. Gaia V, Fry NK, Harrison TG, Peduzzi R. Sequence-based typing of *Legionella pneumophila* serogroup 1 offers the potential for true portability in legionellosis outbreak investigation. *J Clin Microbiol* 2003;41(7):2932-9. doi: 10.1128/JCM.41.7.2932-2939.2003
11. Helbig JH, Bernander S, Castellani Pastoris M, Etienne J, Gaia V, Lauwers S, et al. Pan-European study on culture-proven Legionnaires' disease: distribution of *Legionella pneumophila* serogroups and monoclonal subgroups. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(10):710-6. doi: 10.1007/s10096-002-0820-3
12. Rota MC, Caporali MG, Bella A, Scaturro M, Giannitelli S, Ricci ML. I risultati del sistema di sorveglianza della legionellosi in Italia nel 2020 durante la pandemia di COVID-19. *Boll Epidemiol Naz* 2021;2(3):9-16. doi: [https://doi.org/10.53225/BEN\\_019](https://doi.org/10.53225/BEN_019)
13. Rota MC, Caporali MG, Scaturro M, Girolamo A, Andrianou X, Ricci ML. *Legionella pneumophila* and SARS-COV-2 co-infection: the importance of laboratory diagnosis [Letter]. *Ann Ist Super Sanita* 2021;57(3):199-200. doi: 10.4415/ANN\_21\_03\_01
14. Unione Europea. Direttiva (UE) 2020/2184 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 2020 concernente la qualità delle acque destinate al consumo umano. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea L 435/2* del 23 dicembre 2020. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020L2184&from=IT>; ultimo accesso: 7/6/2022.

## La salute perinatale in Italia: i dati del Programma Nazionale Esiti (anni 2015-2020)

Chiara Mencancini<sup>a</sup>, Alice Maraschini<sup>b</sup>, Barbara Giordani<sup>a</sup>, Fulvia Seccareccia<sup>c</sup>, Marina Davoli<sup>d</sup>, Serena Donati<sup>e</sup>, Giovanni Baglio<sup>a</sup> per il Gruppo di lavoro PNE sugli indicatori perinatali\*

<sup>a</sup>UOC Ricerca, PNE, Rapporti Internazionali, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Roma

<sup>b</sup>Servizio Tecnico Scientifico di Statistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

<sup>c</sup>Centro Nazionale Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

<sup>d</sup>Direzione DEP - UOC Clinica, Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

<sup>e</sup>Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e la Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

### SUMMARY

#### Perinatal health in Italy: data from the National Outcomes Evaluation Programme (years 2015-2020)

##### Introduction

For several years now, the National Outcomes Evaluation Programme (in Italian Programma Nazionale Esiti, PNE) has been studying aspects of reproductive health care, with particular attention to the quality and appropriateness of health care in the Italian obstetric wards. The use of PNE indicators for the period 2015-2020 allowed to describe the care activity in the perinatal area, including a focus on foreign women resident in Italy.

##### Materials and methods

For the present analysis, of the 7 indicators relating to the perinatal area, 2 indicators of the volume of hospitalisations for delivery and for delivery with caesarean section (CS), and 3 process indicators (proportion of primary CS; proportion of vaginal births after caesarean, VBAC; proportion of episiotomies in vaginal deliveries) were considered by using information from the Hospital Information System. A risk adjustment model on patients' comorbidities was implemented for the results, and ratio measurements for citizenship were produced.

##### Results

In Italy, the number of hospitalisations for birth has progressively decreased over time, from 484,743 in 2015 to 404,145 in 2020. At the same time, there was a decrease in the use of primary CS (from 25.1% in 2015 to 22.7% in 2020), as well as in the proportion of episiotomies in vaginal deliveries (from 24.0% to 13.8%), with a wide variation between regions and a strong North-South gradient. In the same period, the proportion of VBAC has increased slightly from 8.4% to 10.5%. Finally, it emerges that immigrant women have a lower recourse to CS than Italians, but when subjected to CS, they have a significantly higher risk of readmission during puerperium.

##### Discussion and conclusions

The analysis based on perinatal indicators of the PNE shows the presence of criticalities in childbirth care, due to the excessive use of procedures at high risk of inappropriateness such as CS and episiotomy. Moreover, the low proportion of vaginal deliveries after CS, the higher risk of readmission after CS for immigrant women, and the persistence of a wide inter- and intra-regional variability suggest ample room for improvement in care processes.

**Key words:** perinatal health; delivery; vaginal delivery; caesarean section; episiotomy; migrant women

[baglio@agenas.it](mailto:baglio@agenas.it)

### Introduzione

Dal 2012 l'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS), su mandato del Ministero della Salute e in collaborazione con il Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio (DEP) e con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), coordina il Programma Nazionale Esiti (PNE) (1) che, fra i diversi aspetti considerati, include anche quelli relativi alla salute perinatale, con particolare riferimento alla qualità e all'appropriatezza dell'assistenza sanitaria offerta nei punti nascita (PN) italiani. Nell'aprile 2021 è stato istituito un gruppo di lavoro multi-professionale composto da epidemiologi, clinici, statistici esperti di salute perinatale e rappresentanti delle Regioni, con l'obiettivo di

consolidare e ampliare il set di indicatori di area perinatale e realizzare attività di ricerca utilizzando i flussi sanitari correnti.

Dei 184 indicatori attualmente calcolati nell'ambito del PNE, sette riguardano l'area perinatale: due indicatori di volume (numero complessivo di parti; numero di parti con taglio cesareo, TC); tre indicatori di processo (proporzione di parti con TC primario; proporzione di parti vaginali in donne con pregresso TC, vaginal birth after caesarean, VBAC; proporzione di episiotomie nei parti vaginali, quest'ultima analizzata attraverso un nuovo indicatore sviluppato dal sopracitato Gruppo di lavoro) e due indicatori di esito (riammissioni ospedaliere a 42 giorni da un ricovero per parto vaginale e per parto con

(\*) I componenti del Gruppo di lavoro PNE sugli indicatori perinatali sono riportati a p. 45.

TC). Ciascun indicatore permette di esplorare, a livello di singolo PN e al netto del confondimento derivante dai diversi livelli di rischio clinico-ostetrico delle donne ricoverate, aspetti assistenziali meritevoli di attenzione per i quali sussistono criticità suscettibili di miglioramento, e di rilevarne l'andamento nel tempo.

Rispetto all'appropriatezza del ricorso al TC, nel 1985 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), basandosi su evidenze scientifiche, ha concluso che proporzioni superiori al 10-15% a livello di popolazione non sono associate a una riduzione del tasso di mortalità materna e infantile (2); una successiva revisione sistematica di un gruppo di esperti dell'OMS ha fornito ulteriori raccomandazioni a sostegno di queste evidenze (3). In Italia, il Decreto Ministeriale (DM) 70/2015 ha fissato la quota massima di tagli cesarei primari al 25% per le maternità con più di 1.000 parti annui e al 15% per quelle con volumi inferiori; riprendendo l'Accordo Stato-Regioni del 16 dicembre 2010 ha fissato, inoltre, in 1.000 nascite/anno il parametro standard cui tendere e in 500 nascite/anno la soglia minima per il mantenimento di PN sulla base di comprovate motivazioni legate alle specificità dei contesti.

Nonostante gli sforzi compiuti in questi anni (1), il nostro Paese resta tra quelli con più alto ricorso al TC in Europa (4) e con ampia variabilità interregionale, segno questo della permanenza in molti PN di condizioni di inappropriatazza nella pratica clinica, associate al rischio di ricadute negative sugli esiti materni e perinatali. Vi sono infatti consolidate evidenze sulle possibili complicanze a breve e lungo termine in caso di TC senza appropriata indicazione medica (5-7), e anche i dati dei flussi nazionali e quelli dell'Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS) rilevano una maggiore morbosità e mortalità materna nelle realtà con proporzione di TC superiore alla media nazionale (8, 9).

Anche sul versante dell'assistenza al parto vaginale, si evidenzia ancora oggi in Italia un ingiustificato ricorso alle episiotomie, nonostante le evidenze provenienti da studi clinici controllati randomizzati abbiano dimostrato che la loro riduzione si associa a minore incidenza di traumi perineali e complicazioni materne (10).

Infine, un aspetto importante della valutazione in area perinatale è rappresentato dalle disuguaglianze nell'accesso ai servizi e negli esiti di salute tra gruppi di popolazione. Nell'edizione PNE 2021, particolare attenzione è stata riservata all'analisi per cittadinanza, dal momento che la popolazione immigrata costituisce a tutt'oggi una delle fasce più vulnerabili, in ragione della maggiore esposizione ai fattori di rischio associati alle condizioni di

povertà e marginalità sociale. In Italia, secondo i dati dell'Istat, gli stranieri residenti nel 2020 erano 5.039.637, pari all'8,4% del totale dei residenti e in leggera crescita rispetto all'anno precedente (+ 0,9%) (11).

L'obiettivo del presente studio consiste nel descrivere i risultati derivanti dall'analisi di alcuni degli indicatori PNE in area perinatale, relativamente all'anno 2020 e al trend 2015-2019, includendo anche un focus sulle donne straniere residenti nel Paese.

## Materiali e metodi

Nel presente lavoro, i dati fanno riferimento all'attività ospedaliera erogata nell'anno 2020 da ospedali pubblici e privati (accreditati e non), e a quella del quinquennio precedente (anni 2015-2019) per la ricostruzione dei trend temporali.

Sono stati considerati, in particolare, i due indicatori di volume e i tre indicatori di processo descritti in [Tabella 1](#).

La fonte informativa è rappresentata dal Sistema Informativo Ospedaliero e per il calcolo degli indicatori è stato utilizzato un dettagliato protocollo operativo disponibile sul sito istituzionale del PNE (1).

Le proporzioni sono state aggiustate per età e presenza di comorbidità, sia pregresse che al momento del ricovero per parto, nonché per i potenziali determinanti clinici del TC, attraverso l'utilizzo di modelli di *risk adjustment*, in modo da analizzare le differenze tra strutture in cui è avvenuto il parto e tra aree di residenza delle donne al netto del confondimento derivante dalle diverse condizioni cliniche all'ammissione.

La distribuzione del numero di parti è stata corredata da un'analisi per PN, ai fini della verifica delle indicazioni fornite dal DM 70/2015 e della potenziale frammentazione della casistica sul territorio nazionale per l'anno 2020.

Per l'analisi degli indicatori di processo vengono utilizzate delle mappe per rappresentare i tassi aggiustati per area territoriale (ASL o province). Per il dettaglio delle aree territoriali per Regione si rimanda all'Appendice 2 del Report PNE - edizione 2021, disponibile online (1). Per la determinazione degli intervalli riportati nella legenda della Figura 2 è stato utilizzato il metodo dei Natural breaks (Jenks), che permette di minimizzare la varianza entro le classi e massimizzare quella tra le classi. È stata inoltre eseguita un'analisi comparativa regionale per l'anno 2020 utilizzando le mediane delle proporzioni aggiustate delle strutture di ciascuna Regione.

Il focus sulle donne immigrate ha riguardato la proporzione di parti con TC primario e le riammissioni ospedaliere a 42 giorni da un ricovero

**Tabella 1** - Descrizione degli indicatori

Indicatore	Numeratore	Denominatore	Popolazione
Numero di parti	Numero di parti		Donne dimesse da ospedali italiani nel periodo considerato
Numero di parti con taglio cesareo	Numero di parti eseguiti con taglio cesareo		Donne dimesse da ospedali italiani nel periodo considerato
Proporzione di parti con taglio cesareo primario	Numero di parti cesarei primari	Numero totale di parti con nessun pregresso taglio cesareo	Donne dimesse da ospedali italiani Donne distinte per cittadinanza nel periodo considerato
Proporzione di parti vaginali in donne con pregresso taglio cesareo	Numero di parti vaginali	Numero totale di parti con pregresso taglio cesareo	Donne dimesse da ospedali italiani Donne distinte per cittadinanza nel periodo considerato
Proporzione di episiotomie nei parti vaginali	Numero di parti vaginali con intervento di episiotomia	Numero di parti vaginali	Donne dimesse da ospedali italiani Donne distinte per cittadinanza nel periodo considerato

per parto con TC. Lo status di immigrata si è basato sulla variabile cittadinanza, classificata secondo le seguenti due modalità:

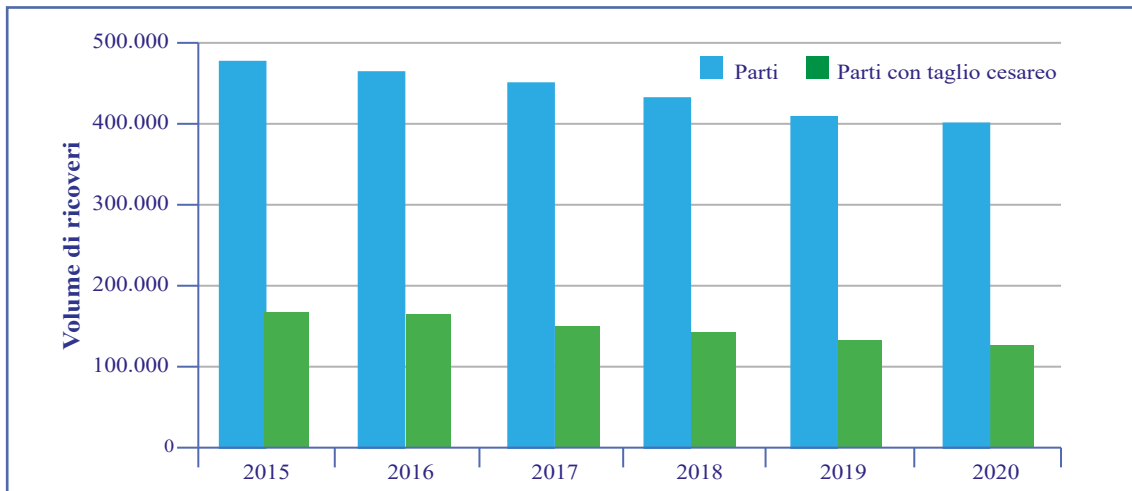
- cittadine provenienti da Paesi a Forte Pressione Migratoria (PFPM): africani; America Centro-meridionale; Asia (a esclusione del Giappone e di Israele); Oceania (a esclusione di Australia e Nuova Zelanda); Paesi di nuova adesione all'Unione Europea (UE) entrati a partire dal 2004 (a esclusione di Malta e Cipro) e in particolare Repubblica Ceca, Estonia, Ungheria, Lettonia, Lituania, Polonia, Slovacchia, Slovenia, Bulgaria, Romania, Croazia e tutti i restanti Paesi dell'Europa orientale non inclusi nei Paesi di nuova adesione all'UE;
- cittadine provenienti da Paesi a Sviluppo Avanzato (PSA): Andorra, Australia, Austria, Belgio, Canada, Città del Vaticano, Corea del Sud, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Giappone, Grecia, Irlanda, Islanda, Israele, Italia, Liechtenstein, Lussemburgo, Norvegia, Nuova Zelanda, Paesi Bassi, Portogallo, Principato di Monaco, Regno Unito, San Marino, Spagna, Svezia, Svizzera, USA. Sono incluse, quindi, anche le cittadine italiane, categoria di riferimento per il calcolo delle misure di associazione.

## Risultati

In Italia, il numero di ricoveri per parto si è progressivamente ridotto nel corso del tempo (**Figura 1**), passando da 484.743 nel 2015 a 417.144 nel 2019 (-13,9% nel quinquennio). Tale tendenza non ha mostrato significative variazioni nel 2020, anno in cui sono stati rilevati 404.145 ricoveri, pari a 13.000 in meno rispetto al 2019 (-3,1%). Contestualmente, si osserva anche un progressivo calo del numero di parti con TC.

Nel 2020, la maggior parte dei ricoveri (il 63% della casistica nazionale) si è concentrata nei PN con oltre 1.000 parti/anno, mentre nelle strutture che non superano la soglia dei 500 parti/anno i ricoveri si sono attestati intorno al 7%. Il 16% delle strutture con volume al di sotto delle 500 nascite/anno si concentra nel Lazio, il 12% in Campania e il 10% in Sicilia e in Lombardia.

Contestualmente alla contrazione dei ricoveri per parto, si è osservata una diminuzione nell'utilizzo della pratica del TC a livello nazionale: la proporzione di parti con TC primario è passata dal 25,1% nel 2015 al 22,7% nel 2020. A fronte di tale riduzione, si è assistito nel medesimo periodo a un aumento nella proporzione di parti vaginali in donne con pregresso TC, sebbene in modo contenuto: dall'8,4% nel 2015



**Figura 1** - Numero di ricoveri per parto e parto con taglio cesareo. Italia, 2015-2020

al 10,5% nel 2020. Infine, per quanto riguarda la pratica delle episiotomie, negli ultimi anni è emerso un calo della proporzione della procedura nei parti vaginali, che è passata dal 24,0% nel 2015 al 13,8% nel 2020 (Tabella 2).

Nel 2020 persiste, rispetto agli anni precedenti, un'elevata variabilità regionale della proporzione di parti con TC primario, con uno spiccato gradiente Nord-Sud (Figura 2A): molte aree territoriali in Campania, Puglia, Calabria, Sicilia e Sardegna hanno fatto registrare valori prossimi al 30%, con strutture che raggiungono anche il 60% di TC primari, mentre la maggior parte delle province di Friuli Venezia Giulia, Lombardia, Veneto, Trentino-Alto Adige ed Emilia-Romagna ha mostrato proporzioni inferiori al 20%.

I valori della proporzione di parti vaginali in donne con pregresso TC differiscono su base regionale, mostrando un marcato gradiente Nord-Sud, con tassi aggiustati superiori al 20% in molte aree del Friuli Venezia Giulia, Trentino-Alto Adige e Veneto, e valori al di sotto del 5% in molte aree delle Regioni del Centro-Sud (Figura 2B).

Anche per la pratica delle episiotomie, la proporzione si distribuisce in modo eterogeneo nel territorio italiano, con valori che superano il 20% nelle aree delle Regioni del Centro-Sud, e si

mantengono al di sotto del 2% in Emilia-Romagna, mostrando un forte gradiente geografico Nord-Sud (Figura 2C). Anche l'eterogeneità tra le strutture è profondamente marcata, con proporzioni aggiustate che variano dallo 0,2% al 99,9% (dato non mostrato).

La disomogeneità a livello regionale risulta ancor più evidente se si considera la relazione tra i tre indicatori di processo descritti (Figura 3). Gran parte delle Regioni del Sud e la Regione Lazio si posizionano nel quadrante caratterizzato da un alto ricorso al TC primario, con valori superiori alla mediana nazionale, una bassa proporzione di VBAC, con valori al di sotto del 10% (IV quadrante), e alte proporzioni di episiotomie, con valori mediani in linea o superiori alla mediana nazionale. Per contro, gran parte delle Regioni del Centro-Nord riporta basse proporzioni di TC primario, con valori inferiori rispetto alla mediana nazionale, alte proporzioni di VBAC, con valori mediani oltre il 20% (II quadrante), e un più basso ricorso alla pratica chirurgica dell'episiotomia.

Un ultimo aspetto riguarda l'analisi delle differenze nell'assistenza perinatale in base alla cittadinanza delle donne: si assiste alla presenza di significative differenze a carico delle donne da PFP (immigrate) rispetto alle donne da PSA, incluse quindi le italiane. I risultati, sintetizzati

**Tabella 2** - Trend temporale degli indicatori di processo. Italia, 2015-2020

Indicatore di processo	Anni					
	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Proporzione di parti con taglio cesareo primario	25,1	24,2	23,4	23,0	22,8	22,7
Proporzione di parti vaginali in donne con pregresso taglio cesareo	8,4	8,4	9,3	10,6	10,0	10,5
Proporzione di episiotomie nei parti vaginali	24,0	21,8	19,2	16,8	15,1	13,8

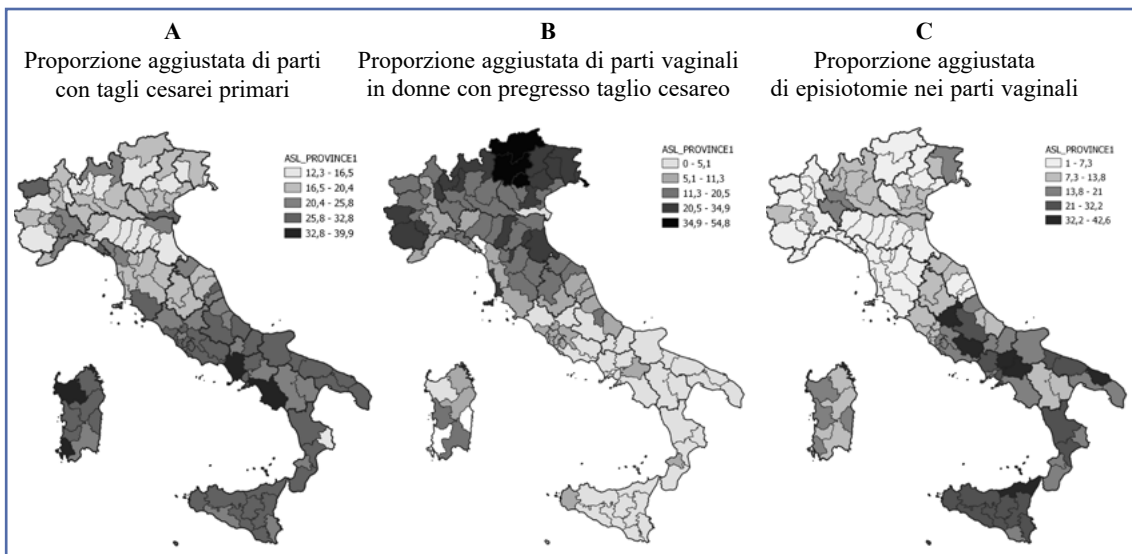


Figura 2 - Indicatori di processo per area territoriale (Provincia o ASL). Italia, 2020

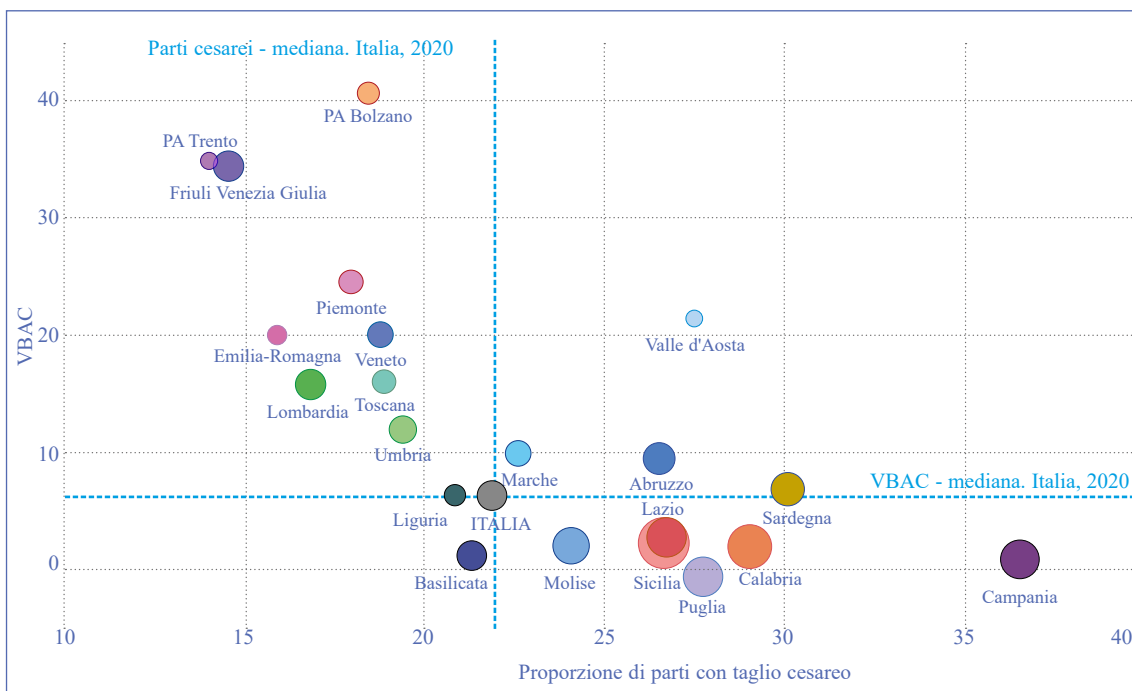


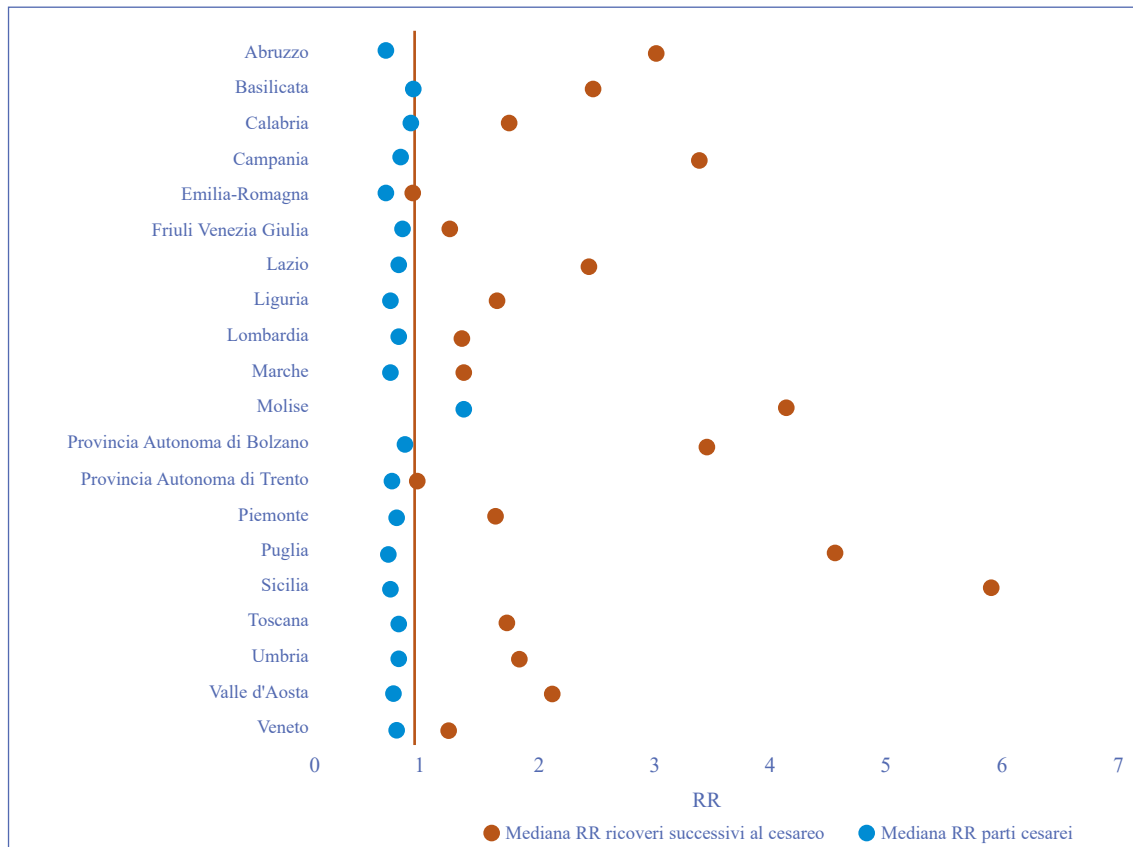
Figura 3 - Distribuzione delle Regioni per proporzione di taglio cesareo e VBAC (vaginal birth after caesarean, parto vaginale in donne con pregresso taglio cesareo). L'ampiezza delle bolle fornisce una misura della proporzione mediana di episiotomie effettuata dalle Regioni. Italia, 2020

nella **Figura 4**, mostrano un ricorso al TC primario significativamente minore per le donne da PFPM in quasi tutte le Regioni italiane. Per contro, emerge un rischio di riammissione durante il puerperio significativamente più elevato per le immigrate che siano state previamente sottoposte a un TC rispetto alle italiane/PSA. Tali differenze permangono anche dopo stratificazione per tipologia di struttura pubblica o privata (dati non mostrati).

### Discussione e conclusioni

La costante diminuzione delle nascite, in coerenza con il trend mostrato nel Certificato di assistenza al parto (CeDAP) (12), sostiene l'ipotesi che la riduzione dei parti non sia un fenomeno temporaneo e che potrebbe anche accentuarsi in futuro. Benché il DM 70/2015 abbia fissato chiari riferimenti per il mantenimento dei PN, salvo comprovate motivazioni oro-geografiche, a distanza di oltre 10 anni dall'Accordo Stato-





**Figura 4** - Distribuzione delle mediane dei rischi relativi (RR) per le donne da PFPM rispetto alle donne da PSA per la proporzione di parti con taglio cesareo primario (blu) e proporzione di riammissioni in puerperio post partum con taglio cesareo (rosso), per Regione. Italia, 2020

Regioni gli standard non sono stati ancora raggiunti. Nel 2020, i PN sotto la soglia dei 500 parti annui hanno infatti assistito il 6,8% dei parti, senza grandi variazioni rispetto al 2019. Nascere in grandi ospedali è protettivo in caso di complicazioni ostetriche, che sono invece più frequenti negli ospedali a basso volume di attività (13). I professionisti che assistono un numero ridotto di parti annui registrano una maggiore frequenza di complicazioni rispetto a quelli con alti volumi di attività (14). Una revisione sistematica di letteratura pubblicata su JAMA nel 2010 ha rilevato, inoltre, che la centralizzazione delle nascite migliora la salute neonatale nei nati di peso molto basso e gravemente pretermine (15). Anche in Italia si rileva una minore appropriatezza assistenziale nei PN con bassi volumi di parti dove, pur se vengono assistite gravidanze a basso rischio, si eseguono proporzioni di TC eccessive senza garanzia di migliori esiti di salute materni e perinatali (1).

A livello globale, vi è consenso unanime nel ritenere che in casi di emergenza il TC sia una pratica salvavita per madri e neonati, e che tale pratica vada eseguita solo in presenza di

indicazioni cliniche. In Italia, la proporzione di TC primario è diminuita notevolmente rispetto ai tassi dei primi anni Duemila, quando si attestava intorno al 40% (7). Tuttavia, sono pochi i PN che rispettano gli standard previsti dal DM 70/2015: nel 2020, se si escludono dalle analisi i PN con meno di 500 parti/anno, solo il 10% dei PN con volumi inferiori ai 1.000 parti e il 63% di quelli con volumi superiori a 1.000 presentano proporzioni in linea con gli standard (1). La riduzione dei TC primari rappresenta la strada maestra per il contenimento complessivo del fenomeno, cui si affianca la possibilità di ridurre il TC ripetuto nelle donne già cesarizzate proponendo loro un travaglio di prova, in assenza di controindicazioni. Il PNE ha adottato appositamente l'indicatore del VBAC per monitorare l'andamento di tale pratica, che tuttavia stenta ad affermarsi: dal 2015 al 2020 in Italia si è registrato un aumento di soli due punti percentuali (10,5% nel 2020 rispetto all'8,4% nel 2015). La grande variabilità rilevata tra le Regioni e tra i singoli PN evidenzia come le aree geografiche in cui il ricorso al TC è maggiore siano le stesse in cui la proporzione di VBAC è più bassa. Le analisi descrivono chiaramente come nelle Regioni

meridionali il VBAC non rientri nella pratica ostetrica corrente, mentre in alcune Regioni del Centro-Nord sia oramai una pratica consolidata.

Analogamente, la forte variabilità nel ricorso all'episiotomia rilevata tra Regioni e tra PN conferma modalità assistenziali diversificate, non solo per quanto concerne il ricorso al TC, ma anche nell'assistenza al parto vaginale. Le indagini campionarie sul percorso nascita, coordinate periodicamente dall'ISS in Italia a partire dagli anni '90, hanno registrato una diminuzione nel ricorso all'episiotomia: dal 69% dei parti vaginali nel 2002 al 42% nel 2010-2011 (16). L'indicatore registra nel 2020 a livello regionale valori mediani che variano dall'1,4% della Valle d'Aosta a oltre il 30% della Sicilia, e in molti PN continua a rappresentare una pratica troppo frequente rispetto a quanto raccomandato. Non esistono motivi clinici a giustificazione di tale variabilità, che può essere letta esclusivamente quale indizio di inappropriatazza, dal momento che il ricorso all'episiotomia di routine è associato a un aumento del rischio di perdita ematica post partum, di infezione e deiscenza della ferita, di risultati estetici insoddisfacenti e di lacerazioni perineali gravi nei parti successivi (17, 18). Per questi motivi, la linea guida del National Institute for Health and Care Excellence *Intrapartum care for healthy women and babies* e le linee guida dell'OMS *Intrapartum care for a positive childbirth experience* raccomandano di non praticare l'episiotomia di routine, ma di ricorrervi solo in caso di necessità (19, 20).

La lettura sinottica dei tre precedenti indicatori, descritta graficamente nella **Figura 3**, restituisce un quadro di correlazioni sistematiche che amplificano la portata della maggiore inappropriatazza dell'assistenza al parto nelle Regioni del Sud. Questa valutazione, pur presentando dei limiti legati alla multifattorialità delle condizioni in studio e alle criticità derivanti dalla completezza e affidabilità dei dati delle schede di dimissione ospedaliera, sembra tuttavia descrivere in maniera sintetica e suggestiva la complessità delle correlazioni in studio e confermare opportunità di miglioramento, specie nelle Regioni del Sud.

Le differenze rilevate nelle analisi in base alla cittadinanza delle donne sono meritevoli di riflessione. Sebbene il ricorso al TC primario sia significativamente meno frequente tra le cittadine dei PFPM rispetto alle italiane e alle straniere provenienti da PSA, quando le prime effettuano un TC il loro rischio di riammissione ospedaliera durante il puerperio è maggiore rispetto alle altre (**Figura 4**). L'osservazione rimanda alle condizioni di minore tutela in cui le donne immigrate si trovano spesso a vivere a causa di deprivazione socioeconomica, mancanza di supporto familiare,

barriere linguistiche e culturali e rientro anticipato al lavoro, che le espongono a un maggior rischio di complicanze ed esiti negativi per la salute (21, 22). Nonostante la legge italiana preveda l'accesso all'assistenza gratuita in gravidanza e al parto per tutte le donne straniere, il periodo perinatale continua a rappresentare un momento di vulnerabilità di cui le politiche di accesso ai servizi sociali e sanitari devono tener conto, visto che in Italia il fenomeno migratorio rappresenta da tempo un elemento strutturale della società (23-25).

In conclusione, gli indicatori PNE di area perinatale permettono di analizzare quelle che sono le differenze tra strutture/aree territoriali al netto del confondimento derivante dalle diverse condizioni cliniche delle donne ricoverate. I risultati del PNE consentono di individuare le situazioni di maggiore criticità nell'ambito dell'assistenza perinatale e di promuovere interventi mirati alla riduzione dell'inappropriatazza e al miglioramento dell'equità delle cure. In prospettiva, il Gruppo di lavoro PNE, in collaborazione con le Regioni, continuerà le attività di revisione e ricerca di nuovi indicatori, al fine di sviluppare analisi delle performance assistenziali sempre più approfondite, anche attraverso l'integrazione di dati amministrativi con informazioni provenienti da fonti cliniche.

**Citare come segue:**

Mencancini C, Maraschini A, Giordani B, Seccareccia F, Davoli M, Donati S, Baglio G per il Gruppo di lavoro PNE sugli indicatori perinatali. La salute perinatale in Italia: i dati del Programma Nazionale Esiti (anni 2015-2020). *Boll Epidemiol Naz* 2022;3(2):38-45.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

**Finanziamenti:** nessuno.

**Authorship:** tutti gli autori hanno contribuito in modo significativo alla realizzazione di questo studio nella forma sottomessa.

**Riferimenti bibliografici**

1. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali. Programma Nazionale Esiti - Edizione 2021. <https://pne.agenas.it>; ultimo accesso 30/6/2022.
2. World Health Organization. Appropriate technology for birth. *The Lancet* 1985;326(8452):436-7. doi: 10.1016/S0140-6736(85)92750-3
3. Betran AP, Torloni MR, Zhang JJ, Gülmezoglu AM, WHO Working Group on Caesarean Section. WHO Statement on Caesarean Section Rates. *BJOG* 2016;123(5):667-70. doi: 10.1111/1471-0528.13526
4. Euro-Peristat Project. European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015. November 2018. <http://www.europeristat.com>; ultimo accesso 30/6/2022.
5. NIH State-of-the-Science Conference Statement on Cesarean delivery on maternal request. *NIH Consens Sci Statements* 2006;23(1):1-29. PMID: 17308552

6. Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine* 2018;15(1):e1002494. doi: 10.1371/journal.pmed.1002494
7. Sistema nazionale per le linee guida. Taglio cesareo: una scelta appropriata e consapevole. Linea guida 19. 2010.
8. Donati S, Maraschini A, Lega I, D'Aloja P, Buoncristiano M, Manno V, et al. Maternal mortality in Italy: Results and perspectives of record-linkage analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97(11):1317-24. doi: 10.1111/aogs.13415
9. Ornaghi S, Maraschini A, Donati S, Regional Obstetric Surveillance System Working Group. Characteristics and outcomes of pregnant women with placenta accreta spectrum in Italy: A prospective population-based cohort study. *PLoS One* 2021;16(6):e0252654. doi: 10.1371/journal.pone.0252654
10. Hartmann K, Viswanathan M, Palmieri R, Gartlehner G, Thorp J, Lohr KN. Outcomes of routine episiotomy: a systematic review. *JAMA* 2005;293(17):2141-8. doi: 10.1001/jama.293.17.2141
11. Istituto Nazionale di Statistica. Popolazione residente e dinamica demografica: Anno 2020. <https://www.istat.it/it/files/2021/12/CENSIMENTO-E-DINAMICA-DEMOGRAFICA-2020.pdf>; ultimo accesso 30/6/2022.
12. Rosaria Boldrini, Miriam Di Cesare, Fulvio Basili, Campo Gaia, Moroni Rossana, Morgan Romanelli, Elvira Rizzuto (Ed.). Certificato di assistenza al parto (CeDAP). Istituto dell'evento nascita - Anno 2020. Roma: Ministero della Salute; 2021. [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_3149\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3149_allegato.pdf); ultimo accesso 6/7/2022.
13. Kyser KL, Lu X, Santillan DA, Santillan MK, Hunter SK, Cahill AG. The association between hospital obstetrical volume and maternal postpartum complications. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(1):42.e1-17. doi: 10.1016/j.ajog.2012.05.010
14. Janakiraman V, Lazar J, Joynt KE, Jha AK. Hospital volume, provider volume, and complications after childbirth in U.S.hospitals. *Obstet Gynecol* 2011;118(3):521-7. doi: 10.1097/AOG.0b013e31822a65e4
15. Lasswell SM, Barfield WD, Rochat RW, Blackmon L. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:992-1000. doi: 10.1001/jama.2010.1226
16. Lauria L, Lamberti A, Buoncristiano M, Bonciani M, Andreozzi S (Ed.). *Percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi. Le indagini del 2008-2009 e del 2010-2011*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012 (Rapporti ISTISAN 12/39).
17. Jiang H, Qian X, Carroli G, Garner P. Selective versus routine use of episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2(2):CD000081. doi: 10.1002/14651858.CD000081.pub3
18. Hartmann K, Viswanathan M, Palmieri R, Gartlehner G, Thorp J Jr, Lohr KN. Outcomes of routine episiotomy: a systematic review. *JAMA* 2005;293(17):2141-8. doi: 10.1001/jama.293.17.2141. [https://www.researchgate.net/publication/7868817\\_Outcomes\\_of\\_Routine\\_Episiotomy\\_A\\_Systematic\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/7868817_Outcomes_of_Routine_Episiotomy_A_Systematic_Review); ultimo accesso 6/7/2022.
19. National Institute for Health and Care Excellence. *Intrapartum care for healthy women and babies. NICE clinical guideline 190*. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
20. World Health Organization. *WHO recommendations: intrapartum care for a positive childbirth experience*. Geneva: World Health Organization; 2018.
21. Fair F, Raben L, Watson H, Victoria Vivilaki 3, van den Muijsenbergh M. Migrant women's experiences of pregnancy, childbirth and maternity care in European countries: A systematic review. *PLoS One* 2020;15(2):e0228378. doi: 10.1371/journal.pone.0228378
22. Lebano A, Hamed S, Bradby H, Gil-Salmerón A, Durá-Ferrandis E, Garcés-Ferrer J. Migrants' and refugees' health status and healthcare in Europe: a scoping literature review. *BMC Public Health* 2020;20(1):1039. doi: 10.1186/s12889-020-08749-8
23. Mammana L, Milani C, Bordin P, Bordin P, Del Riccio M, Sisti LG, Salvia C, et al. Migrants and access to healthcare: the Italian public health residents action plan. *European Journal of Public Health* 2019;29(4):ckz187.014. doi: 10.1093/eurpub/ckz187.014
24. Lariccia F, Mussino E, Pinnelli A, Prati S. *Antenatal care in Italy: Differences between Italian and Foreign Women*. *Genus* 2013;69:35-51.
25. Lauria L, Bonciani M, Spinelli A, Grandolfo ME. Inequalities in maternal care in Italy: the role of socioeconomic and migrant status. *Ann Ist Super Sanita* 2013;49(2):209-18. doi: 10.4415/ANN\_13\_02\_12

#### (\*) Componenti del Gruppo di lavoro PNE sugli indicatori perinatali

Serena Donati (coordinatore), Alice Maraschini, Stefano Rosato (Istituto Superiore di Sanità); Enrica Perrone (Regione Emilia-Romagna); Eva Papa (Provincia Autonoma di Bolzano); Antonello Antonelli, Alessandra Meloni, Agnese Prinzi (Regione Sardegna); Giovanna Fantaci, Elisa Tavormina (Regione Sicilia); Letizia Bachini, Silvia Forni (Regione Toscana); Paola Facchin, Laura Salmaso (Regione Veneto); Manila Bonciani, Barbara Lupi (Laboratorio Management e Sanità - Scuola Superiore Sant'Anna); Flavia Carle (Università Politecnica Marche); Domenico Di Lallo (Società Italiana di Neonatologia); Barbara Giordani, Chiara Mencancini, Giorgia Duranti, Elisa Guglielmi (Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali); Paola Colais, Luigi Pinnarelli (Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio).



## FINLANDIA

### Effetti negativi del fumo di tabacco di madre e nonna sul neonato

Uno studio finlandese ha approfondito gli effetti negativi sul neonato del fumo in gravidanza, analizzando le conseguenze dell'utilizzo del tabacco non solo da parte della madre ma anche della nonna.

Il campione oggetto dello studio è stato individuato nell'ambito del registro delle nascite finlandesi e include circa 24.000 triadi di nonna-madre-bambino con le seguenti caratteristiche: gestazione di almeno 22 settimane, feto del peso minimo di 500 grammi, data di nascita della madre tra il 1991 e il 2006, data di nascita del bambino tra il 2005 e il 2016.

Sono state, inoltre, raccolte informazioni sanitarie: abitudine al fumo della mamma e della nonna, salute della madre durante la gravidanza ed eventuali complicazioni, tipo di parto, caratteristiche del neonato e condizioni alla nascita.

Per analizzare l'associazione tra eventi avversi alla nascita e utilizzo del tabacco durante la gravidanza sia da parte della nonna e della madre che solo da una delle due è stato utilizzato il metodo di regressione logistica multipla. Il termine di riferimento è stata l'assenza di utilizzo di tabacco sia da parte della nonna che della madre.

Gli endpoint della ricerca sono il parto pretermine, il basso peso alla nascita, lo sviluppo ridotto in base all'età gestazionale (peso alla nascita, lunghezza alla nascita, circonferenza della testa) e la proporzionalità del corpo (basso indice ponderale, alto rapporto cervello-corpo, alto rapporto testa-lunghezza).

I risultati di questo studio hanno portato alla conclusione che gli effetti negativi del fumo combinato della nonna e della madre sul neonato sono più elevati rispetto al solo fumo materno, in particolare per quanto riguarda la lunghezza e il peso del bambino alla nascita.

Fonte: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/9/4985/htm>

## GERMANIA

### I medici di famiglia consigliano di praticare attività fisica: i risultati dello studio KomPaS

Nell'ambito dello studio trasversale "KomPaS: indagine sulla comunicazione e la sicurezza del paziente", condotto tra maggio e settembre 2017, sono state intervistate telefonicamente 4.561 persone di età pari o superiore a 18 anni, che hanno dichiarato di essere state visitate in uno studio medico o in un ambulatorio nei 12 mesi precedenti all'intervista. In particolare, si è indagato come il medico promuovesse la pratica dell'attività fisica in base a sesso, età e stato socioeconomico. Il 28,6% dei partecipanti ha riferito di aver ricevuto indicazioni relativamente alla pratica dell'attività fisica negli ultimi dodici mesi. Sesso, età e stato socioeconomico rivestono un ruolo sulla frequenza con cui i partecipanti allo studio hanno ricevuto un intervento di promozione dell'attività fisica da parte di un medico. Ad esempio, gli uomini di 45-65 anni hanno riferito di aver ricevuto un intervento di praticare attività fisica più frequentemente rispetto ad altre classi d'età. Il gruppo con uno status socioeconomico medio ha riferito, dopo

l'intervento di counselling, di aver apportato cambiamenti relativamente all'incremento di attività fisica rispetto al gruppo di popolazione appartenente a una classe economica inferiore o superiore.

Pur essendo uno studio con dati riferiti dai pazienti, appare evidente come il counselling per la promozione della pratica di attività fisica abbia un significativo potenziale di sviluppo in quanto facilmente accessibile da un'ampia fascia di popolazione e che le differenze di sesso, età e status socioeconomico dovrebbero essere prese in considerazione durante la consulenza sull'attività fisica, in modo che il medico possa fornire un intervento più mirato in base al gruppo di popolazione.

Fonte: [https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/8407/JoHM\\_02\\_2021\\_Physical\\_activity\\_counseling\\_KomPaS.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/8407/JoHM_02_2021_Physical_activity_counseling_KomPaS.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

## FRANCIA

### Un algoritmo può individuare i casi di maltrattamenti su minori

I maltrattamenti sui minori rappresentano un problema di salute pubblica importante, ma non sufficientemente indagato.

Un gruppo di ricercatori francesi ha sviluppato un algoritmo per l'identificazione di minori da 0 a 5 anni che hanno subito un ricovero ospedaliero a causa di maltrattamenti e ha condotto uno studio presso l'Ospedale Universitario di Lione per testarne l'efficacia.

L'algoritmo è stato impostato per individuare bambini ricoverati per lesioni compatibili con maltrattamenti fisici, che sono stati suddivisi in "maltrattamenti altamente probabili" e "maltrattamenti sospetti". I casi individuati grazie all'algoritmo sono stati successivamente valutati da un'équipe di medici legali, che ha studiato le lesioni e le dinamiche che hanno provocato tali lesioni, per confermare se fossero o meno casi di maltrattamento su minore.

Il valore predittivo positivo (VPP) dell'algoritmo per l'identificazione dei casi di "maltrattamenti altamente probabili" sembra essere, complessivamente, maggiore dell'80%. Nel gruppo d'età 0-1 anno, il VPP raggiunge il 94,4% per i casi di "maltrattamenti altamente probabili" e il 78,3% per i casi di "maltrattamenti sospetti".

I risultati di questo studio indicano che questo algoritmo rappresenta uno strumento promettente per individuare le degenze ospedaliere di bambini di 0-5 anni legate a maltrattamenti, ma necessita di essere perfezionato per l'identificazione di casi sospetti e di essere applicato a un campione più significativo di bambini per poter essere utilizzato nella pratica quotidiana ospedaliera con l'obiettivo di individuare casi di maltrattamento nei bambini molto piccoli.

Fonte: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2022/11/2022\\_11\\_1.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2022/11/2022_11_1.html)



Il portale EpiCentro è uno strumento di lavoro che l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) mette a disposizione degli operatori di sanità pubblica con l'obiettivo di migliorare l'accesso all'informazione epidemiologica. Alla sua realizzazione partecipano Dipartimenti e Centri dell'ISS, in stretto collegamento con le Regioni, le aziende sanitarie, gli istituti di ricerca, le associazioni di epidemiologia, gli operatori di sanità pubblica.

EpiCentro è certificato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come membro del Vaccine Safety Net.

The image displays a collage of screenshots from the EpiCentro website, illustrating its diverse content and user interface. The main screenshot at the top shows the 'L'epidemiologia per la sanità pubblica' header with a search bar and navigation links. Below this, the 'News' section features a prominent article on 'SARS-CoV-2' with a 'Consulta la sezione' button. To the right, a 'Sorveglianze di popolazione' sidebar lists various surveillance programs for different age groups and conditions. A lower screenshot focuses on 'Coronavirus' with a 'SARS-CoV-2' header and a 'Consulta i dati' section. Another screenshot shows a 'COVID-19: focus' section with a grid of topics like 'Crisi d'ansia, paura e stamamento' and 'Prevenzione e controllo delle infezioni'. On the left, a sidebar provides 'Informazioni generali' about the syndrome emolitico-uremica (SEU). The bottom left corner includes a footer with contact information and social media links.

Istituto Superiore di Sanità  
viale Regina Elena, 299  
00161 Roma  
Tel. 06 49904206  
[ben@iss.it](mailto:ben@iss.it)



ben  
bollettino  
epidemiologico  
nazionale