

# **Vaccino antinfluenzale pandemico (A/H1N1pdm09): valutazione degli esiti nelle donne gravide e nei neonati**

**M. Fabiani<sup>1</sup>, A. Bella<sup>1</sup>, M.C. Rota<sup>1</sup>, E. Clagnan<sup>2</sup>, T. Gallo<sup>3</sup>,  
M. D'Amato<sup>4</sup>, P. Pezzotti<sup>4,5</sup>, L. Ferrara<sup>6</sup>, V. Demicheli<sup>6</sup>,  
D. Martinelli<sup>7</sup>, R. Prato<sup>7</sup>, C. Rizzo<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute - Istituto Superiore di Sanità;

<sup>2</sup> Servizio Epidemiologico - Direzione Centrale Salute, Integrazione Socio Sanitaria, Politiche Sociali e famiglia  
- Regione Friuli Venezia Giulia;

<sup>3</sup> Dipartimento di Prevenzione - ASS 4 Medio Friuli - Regione Friuli Venezia Giulia;

<sup>4</sup> Laziosanità - Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio;

<sup>5</sup> Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate - Istituto Superiore di Sanità;

<sup>6</sup> SeREMI, ASL Alessandria - Regione Piemonte;

<sup>7</sup> Settore di Igiene, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia.

# RAZIONALE

- Aumento della mortalità e di complicazioni dovute all'influenza tra le donne in gravidanza, specialmente tra coloro con condizioni di rischio pre-esistenti
- La vaccinazione antinfluenzale stagionale e quella pandemica sono raccomandate a livello internazionale nelle gravide, indipendentemente dalla presenza di condizioni di rischio pre-esistenti
- L'utilizzo della vaccino in gravidanza è però ancora limitato a causa di preoccupazioni sulla sua sicurezza

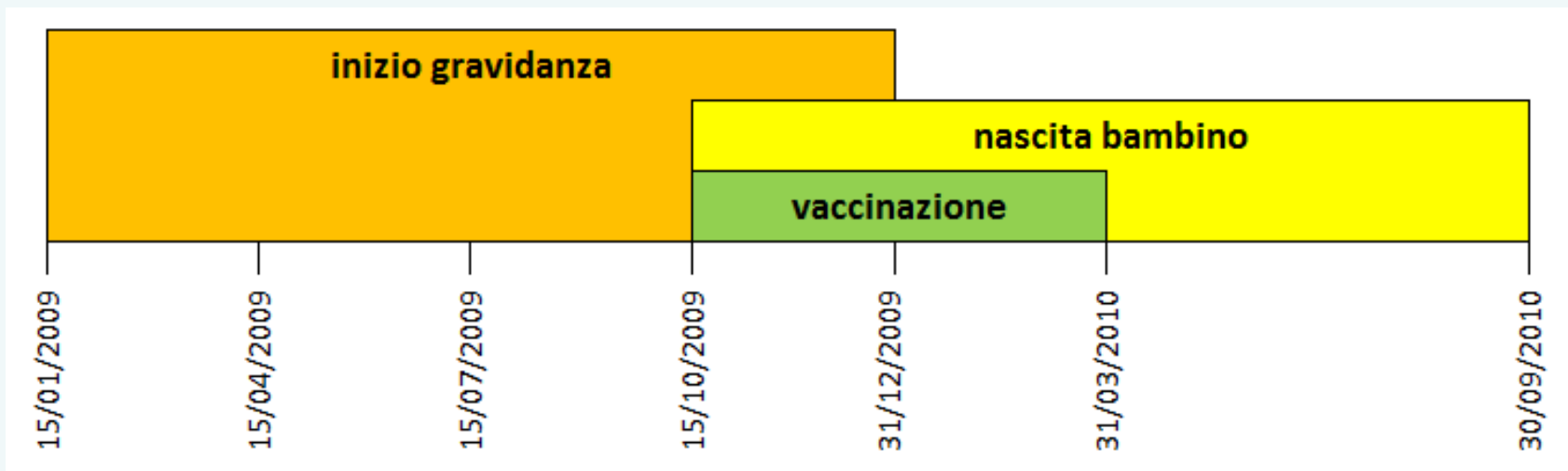
# OBIETTIVO

Stimare i rischi di complicazioni in gravidanza ed eventi avversi registrati alla nascita e nei primi sei mesi di vita del bambino associati alla somministrazione del vaccino pandemico antinfluenzale (H1N1) nelle donne gravide

# METODI

**Disegno dello studio:** Studio di coorte retrospettivo

**Popolazione di studio:** Donne con parto registrato (CEDAP) e potenzialmente esposte alla campagna di vaccinazione nel 2° e 3° trimestre di gravidanza in Puglia, Friuli Venezia Giulia, Piemonte e Lazio



# FONTI E DISPONIBILITA' DEI DATI

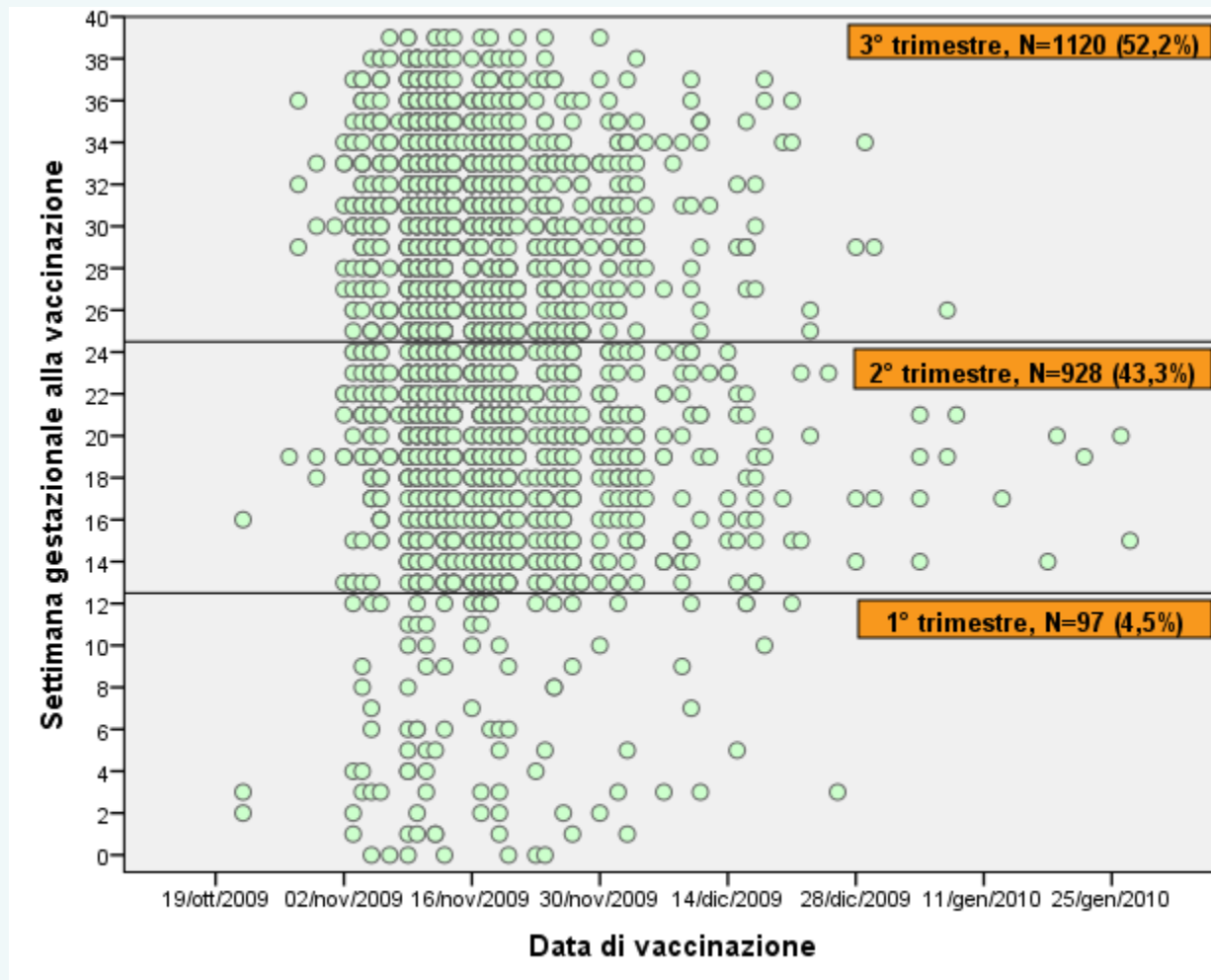
	Puglia	FVG	Piemonte	Lazio
<b>DONNE</b>				
SDO	SI	SI	SI	SI
Vaccinazioni	SI	SI	SI	SI
D11-D12	NO	NO	NO	SI
Prestazioni ambulatoriali	NO <sup>1</sup>	SI	NO <sup>1</sup>	SI
Prescrizioni farmaceutiche	SI	SI	SI	SI
Esenzioni	SI	SI	SI	NO
<b>BAMBINI</b>				
CEDAP	SI	SI	SI	SI
SDO	NO	SI	SI	SI
Prescrizioni ambulatoriali	NO	SI	NO <sup>1</sup>	SI
Malattie rare	NO	NO	SI	NO
RENCAM	NO	SI	NO	NO
Esenzioni	NO	SI	SI	NO

SDO, Scheda di dimissione ospedaliera; D11-D12, Schede delle interruzioni di gravidanza; CEDAP, Certificato di assistenza al parto; RENCAM, Registro nominativo della cause di morte

<sup>1</sup> Informazione incompleta (codice branca mancante)

# ESPOSIZIONE

Vaccinazione nel 2° e 3° trimestre di gravidanza



# ESITI

Durante la gravidanza*	Alla nascita	Entro 6 mesi dalla nascita
Patologie specifiche	Vitalità	Malformazioni congenite <sup>2</sup>
Influenza	Prematurità (< 37 sett.) <sup>1</sup>	Sistema nervoso
Polmonite	Prematurità grave (< 32 sett.) <sup>1</sup>	Occhi
Ipertensione	Peso basso (< 2500 gr.) <sup>2</sup>	Orecchi
Eclampsia	Peso molto basso (< 1500 gr.) <sup>2</sup>	Apparato cardiovascolare
Diabete	Punteggio APGAR < 7 <sup>2</sup>	Apparato digerente
Tiroide	Malformazione <sup>2</sup>	Apparato urogenitale
Anemia		Arti
		Apparato muscolo-schel.

\* Nel 2° e 3° trimestre di gravidanza o dopo vaccinazione (ricoveri nel 1° trimestre di gravidanza o prima della vaccinazione considerati come potenziali confondenti)

<sup>1</sup> Tra i nati-vivi

<sup>2</sup> Tra i nati vivi a termine (≥ 37 settimana)

# POTENZIALI CONFONDENTI

## Caratteristiche socio-demografiche e storia riproduttiva delle donne

Età a inizio gravidanza

Regione

Occupazione

Cittadinanza

Parità (numero di parti precedenti)

## Ricoveri nei 12 mesi precedenti l'inizio della gravidanza

Respiratorie

Cardiovascolari

Ematologiche

Diabete

Neurologiche/Psichiatriche

Gastrointestinali

Obesità

Influenza

Polmonite

## Ricoveri nel 1° trim. di gravidanza o prima della vaccinazione

Influenza

Polmonite

Ipertensione

Eclampsia

Diabete

Tiroide

Anemia



# POTENZIALI CONFONDENTI

## Farmaci per patologie specifiche prescritti nei 6 mesi precedenti l'inizio della gravidanza

Malattie respiratorie

Malattie cardiovascolari

Diabete

Malattie neuro/psichiatriche

Malattie gastrointestinali

Immuno-soppressori

Anti-depressivi

Anti-epilettici

Inibitori di pompa

Contraccettivi ormonali

FANS

Antibiotici

Farmaci tiroide

Acido folico

Ferro

Sartani

Procreazione medico-assistita\*

\* Presenza sia di prescrizione di farmaci specifici che di indicazioni di procreazione medico-assistita sul CEDAP (informazione non disponibile per il Lazio)

# ANALISI STATISTICA

- Associazione tra vaccinazione e ogni potenziale confondente valutata in analisi univariata attraverso il test del chi-quadrato
- Propensity score (PS) calcolato utilizzando il modello logistico con gli effetti principali di tutti i potenziali confondenti associati con la vaccinazione in analisi univariata a un livello  $P < 0,200$  più eventuali interazioni doppie
- Associazione tra vaccinazione ed esiti valutata utilizzando il modello dei rischi proporzionali di Cox, includendo il PS come covariata e stratificando per regione (unica variabile rimasta non bilanciata dopo l'aggiustamento per PS)

# ANALISI STATISTICA

- Assunzione di proporzionalità dei rischi verificata attraverso l'analisi dei residui di Schoenfeld
- Tempo misurato in funzione dell'età gestazionale in giorni e vaccinazione trattata come esposizione tempo-dipendente
- Giorni-persona a rischio conteggiati dalla 22-sima settimana di gestazione (età gestazionale minima dei parti registrati sul CEDAP), o dalla 13-sima settimana per il rischio di ricovero per patologie specifiche dopo il 1° trimestre (fonte SDO)
- Forza delle associazioni descritta tramite gli hazard ratios (HR) aggiustati e i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC)

# MOTIVI DI ESCLUSIONE

	Non Vaccinate	Vaccinate	Totale
<b>Donne gravide*</b>	100.029 (100,0)	2048 (100,0)	102.077 (100,0)
<b>Esclusione</b>	1700 (1,7)	45 (2,2)	1745 (1,7)
- Parto (CEDAP) ma senza gravidanza desunta da SDO né vaccinazione prima del parto per gravidanza	226 (0,2)	0 (0,0)	226 (0,2)
- Donne con parto gemellare	1255 (1,3)	41 (2,0)	1296 (1,3)
- Età fuori range (< 13 anni o > 55 anni)	2 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,0)
- Età gestazionale al parto > 45 settimane	17 (0,0)	1 (0,0)	18 (0,0)
- Aborti (SDO) e vitalità registrata alla nascita (CEDAP) <sup>1</sup>	68 (0,1)	0 (0,0)	68 (0,1)
- Infezione virale della madre in gravidanza o congenita del bambino <sup>2</sup>	113 (0,1)	2 (0,1)	115 (0,1)
- Malformazione cromosomica del bambino <sup>3</sup>	19 (0,0)	1 (0,0)	20 (0,0)
<b>Incluso nell'analisi</b>	<b>98.329 (98,3)</b>	<b>2003 (97,8)</b>	<b>100.332 (98,3)</b>

\* Gravidanze iniziate nel periodo 15/1/2009 - 31/12/2010 e concluse con parto nel periodo 15/10/2009 – 30/9/2010 dopo almeno 22 settimane di gestazione

<sup>1</sup> Gravidanze abortive su SDO per le quali si registra un nato vivo nel CEDAP

<sup>2</sup> Codici ICD9-CM: 647\* e 771\*

<sup>3</sup> Codici ICD9-CM: 7580\*-7583\* e 7585\*-7589\*

# INCLUSIONE NELLO STUDIO PER REGIONE

	<b>Puglia</b> N (%)	<b>FVG</b> N (%)	<b>Piemonte</b> N (%)	<b>Lazio</b> N (%)	<b>TOTALE</b> N (%)
<b>Escluse</b>	176 (0,9)	214 (2,4)	356 (1,4)	999 (2,2)	1745 (1,7)
<b>Incluse</b>	<b>20.270 (99,1)</b>	<b>8690 (97,6)</b>	<b>25.987 (98,6)</b>	<b>45.385 (97,8)</b>	<b>100.332 (98,3)</b>
<b>TOTALE</b>	20.446 (100,0)	8.904 (100,0)	26.343 (100,0)	46.384 (100,0)	102.077 (100,0)

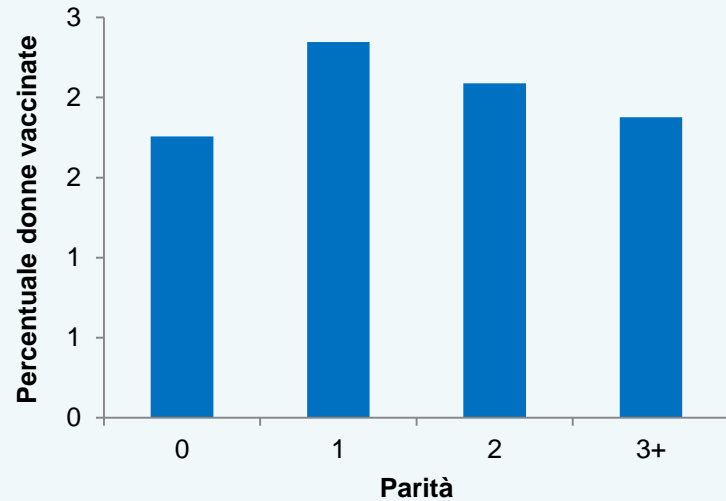
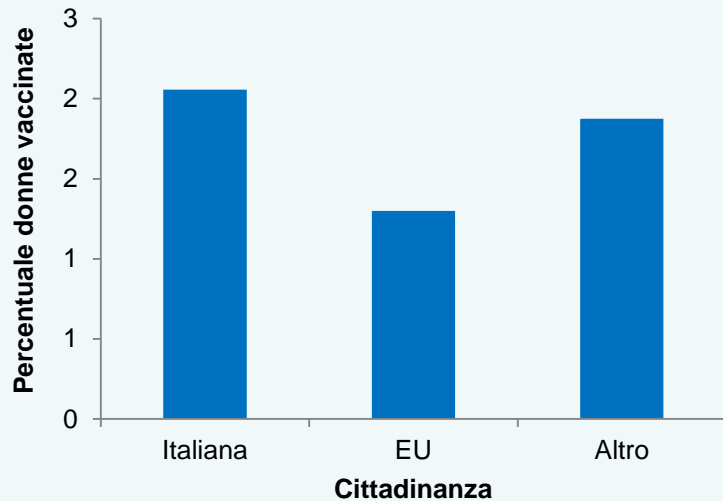
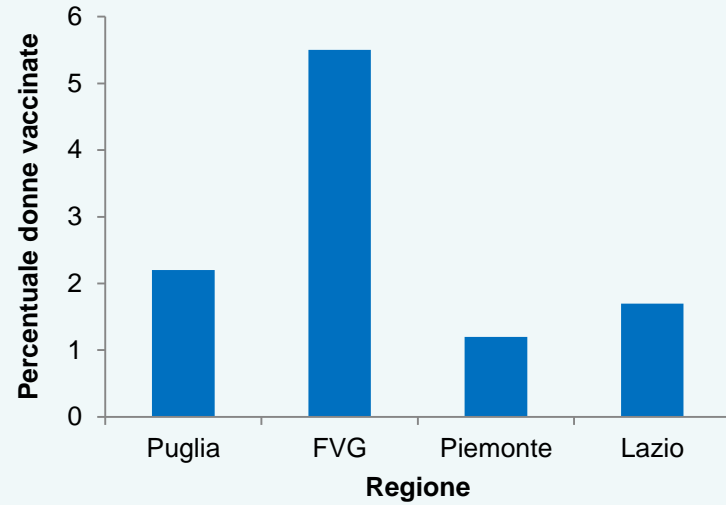
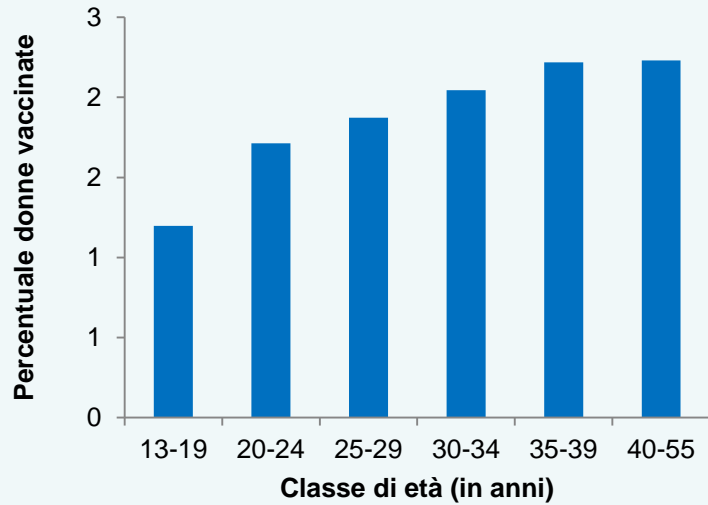
# CARATTERISTICHE SOCIO-DEMOGRAFICHE

Incluse nell'analisi (N=100.332)			
	Non Vaccinate	Vaccinate	P-value
	N (%)	N (%)	
<b>Età media (SD)</b>	<b>31,0 (5,4)</b>	<b>31,5 (5,2)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Classe di età</b>			<b>0,001</b>
13-19 anni	2394 (2,4)	29 (1,4)	
20-24 anni	9865 (10,0)	172 (8,6)	
25-29 anni	24.149 (24,6)	461 (23,0)	
30-34 anni	35.598 (36,2)	743 (37,1)	
35-39 anni	22.117 (22,5)	502 (25,1)	
40-55 anni	4206 (4,3)	96 (4,8)	
<b>Regione</b>			<b>&lt; 0,001</b>
Puglia	19.825 (20,2)	446 (22,3)	
FVG	8210 (8,3)	480 (24,0)	
Piemonte	25.672 (26,1)	315 (15,7)	
Lazio	44.625 (45,4)	762 (38,0)	

# CARATTERISTICHE SOCIO-DEMOGRAFICHE E STORIA RIPRODUTTIVA

	Incluse nell'analisi (N=100.332)		P-value
	Non Vaccinate N (%)	Vaccinate N (%)	
<b>Occupazione</b>			<b>0,573</b>
Casalinga	26.058 (26,9)	531 (27,0)	
Disoccupata o in cerca 1° occupazione	9207 (9,5)	178 (9,1)	
Studente o altra condizione	1800 (1,9)	29 (1,5)	
Occupata	59.897 (61,8)	1227 (62,4)	
<b>Cittadinanza</b>			<b>&lt; 0,001</b>
Italia	83.445 (84,9)	1752 (87,5)	
EU	5770 (5,9)	76 (3,8)	
Altro	9108 (9,3)	174 (8,7)	
<b>Parità</b>			<b>&lt; 0,001</b>
0	53.351 (54,3)	954 (47,6)	
1	34.870 (35,5)	838 (41,8)	
2	8062 (8,2)	172 (8,6)	
≥ 3	2038 (2,1)	39 (1,9)	

# PERCENTUALE DONNE VACCINATE





# STORIA CLINICA

## Ricoveri ospedalieri nei 12 mesi precedenti la gravidanza

Incluse nell'analisi (N=100.332)			
	Non Vaccinate N (%)	Vaccinate N (%)	P-value
<b>Presenza di ricoveri per patologie specifiche</b>	<b>811 (0,8)</b>	<b>28 (1,4)</b>	<b>0,008</b>
Respiratorie	45 (0,0)	2 (0,1)	0,241
Cardiovascolari	270 (0,3)	14 (0,7)	0,001
Ematologiche	48 (0,0)	1 (0,0)	0,628
Diabete	44 (0,0)	2 (0,1)	0,234
Neurologiche/Psichiatriche	254 (0,3)	6 (0,3)	0,891
Gastrointestinali	58 (0,1)	1 (0,0)	1,000
Obesità	92 (0,1)	3 (0,1)	0,442
Influenza	9 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Polmonite	24 (0,0)	1 (0,0)	0,396
<b>Numero di ricoveri per patologie specifiche</b>			<b>0,020</b>
0	97.518 (99,2)	1975 (98,6)	0,241
1	733 (0,7)	25 (1,2)	0,001
≥ 2	78 (0,1)	3 (0,1)	0,628

# STORIA CLINICA

## Ricoveri ospedalieri nel 1° trimestre di gravidanza o prima di eventuale vaccinazione

	Incluse nell'analisi (N=100.332)		
	Non Vaccinate N (%)	Vaccinate N (%)	P-value
<b>Presenza di ricoveri per patologie specifiche</b>	<b>48 (0,0)</b>	<b>5 (0,2)</b>	<b>0,004</b>
Influenza	4 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Polmonite	7 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Ipertensione	11 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Eclampsia	7 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Diabete	10 (0,0)	3 (0,1)	0,002
Tiroide	3 (0,0)	1 (0,0)	0,077
Anemia	9 (0,0)	1 (0,0)	0,183

# STORIA CLINICA

## Farmaci prescritti nei 6 mesi precedenti l'inizio della gravidanza

	Incluse nell'analisi (N=100.332)		
	Non Vaccinate N (%)	Vaccinate N (%)	P-value
<b>Numero di farmaci prescritti per patologie specifiche</b>			<b>&lt; 0,001</b>
0	74.679 (75,9)	1371 (68,4)	
1	12.911 (13,1)	321 (16,0)	
2	5944 (6,0)	158 (7,9)	
3	2682 (2,7)	80 (4,0)	
4	1153 (1,2)	40 (2,0)	
5	530 (0,5)	16 (0,8)	
≥ 6	430 (0,4)	17 (0,8)	

# STORIA CLINICA

## Farmaci prescritti nei 6 mesi precedenti l'inizio della gravidanza

	Incluse nell'analisi (N=100.332)		
	Non Vaccinate	Vaccinate	P-value
	N (%)	N (%)	
<b>Presenza di prescrizioni farmaceutiche per patologie specifiche</b>	<b>23.650 (24,1)</b>	<b>632 (31,6)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Malattie respiratorie	3214 (3,3)	100 (5,0)	< 0,001
Malattie cardiovascolari	1410 (1,4)	42 (2,1)	0,018
Diabete	309 (0,3)	11 (0,5)	0,100
Malattie neuro/psichiatriche	54 (0,1)	2 (0,1)	0,308
Malattie gastrointestinali	168 (0,2)	7 (0,3)	0,092
Immuno-soppressori	39 (0,0)	2 (0,1)	0,197
Anti-depressivi	963 (1,0)	28 (1,4)	0,078
Anti-epilettici	226 (0,2)	9 (0,4)	0,057
Inibitori di pompa	2561 (2,6)	56 (2,8)	0,645
Contraccettivi ormonali	1246 (1,3)	36 (1,8)	0,047
FANS	3460 (3,5)	104 (5,2)	< 0,001
Antibiotici	15.286 (15,5)	415 (20,7)	< 0,001
Farmaci tiroide	1441 (1,5)	56 (2,8)	< 0,001
Acido folico	3698 (3,8)	82 (4,1)	0,474
Ferro	1215 (1,2)	31 (1,5)	0,252
Sartani	107 (0,1)	8 (0,4)	0,002

# BILANCIAMENTO DEL PROPENSITY SCORE

Associazione tra potenziali confondenti utilizzati per il calcolo del propensity score (PS) e vaccinazione

	Senza correzione per PS P-value	Corretto per PS P-value
<b>Regione</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Classe di età	0,001	0,852
Cittadinanza	< 0,001	0,245
Parità	< 0,001	0,568
Numero di ricoveri per patologie specifiche <sup>1</sup>	0,022	0,970
Patologie specifiche in gravidanza <sup>2</sup>	0,001	0.133
Numero farmaci per patologie specifiche <sup>3</sup>	< 0,001	1.000

<sup>1</sup> Ricoveri avvenuti nei 12 mesi precedenti la gravidanza.

<sup>2</sup> Ricoveri avvenuti nel 1° trimestre di gravidanza o prima di eventuale vaccinazione.

<sup>3</sup> Farmaci prescritti nei 6 mesi precedenti l'inizio della gravidanza

# ESITI DURANTE LA GRAVIDANZA

	N (giorni-persona a rischio*)		HR aggiustato** (IC 95%)
	Non Vaccinate	Vaccinate	
Presenza patologie in gravidanza <sup>1</sup>	823 (18.710.328)	15 (182.594)	0,93 (0,56-1,55)
Influenza	20 (18.736.330)	0 (182.895)	0,00 (indefinito)
Polmonite	32 (18.735.767)	0 (182.895)	0,00 (indefinito)
Ipertensione <sup>2</sup>	271 (18.729.728)	8 (182.743)	1,37 (0,67-2,77)
Eclampsia	181 (18.732.460)	1 (182.891)	0,28 (0,04-1,97)
Diabete <sup>3</sup>	103 (18.733.256)	3 (182.743)	1,40 (0,44-4,47)
Tiroide	14 (18.737.131)	0 (182.895)	0,00 (indefinito)
Anemia	265 (18.730.163)	3 (182.870)	0,58 (0,18-1,80)

\* I giorni-persona a rischio delle donne vaccinate sono stati ripartiti in entrambe i gruppi in funzione della data di vaccinazione (inizio esposizione).

\*\* Aggiustato per propensity score e regione.

<sup>1</sup> Patologie insorte nel 2°-3° trimestre di gravidanza o dopo l'eventuale vaccinazione.

<sup>2</sup> HR aggiustato anche per la presenza di ricoveri o prescrizioni farmaceutiche per patologie collegate all'ipertensione rispettivamente nei 12 e 6 mesi precedenti la gravidanza o durante il 1° trimestre di gestazione.

<sup>3</sup> HR aggiustato anche per la presenza di ricoveri o prescrizioni farmaceutiche per diabete rispettivamente nei 12 e 6 mesi precedenti la gravidanza o durante il 1° trimestre di gestazione.

# ESITI ALLA NASCITA E NEI PRIMI 6 MESI DI VITA

	N (giorni-persona a rischio*)		HR aggiustato**
	Non Vaccinate	Vaccinate	(IC 95%)
Nati morti	100 (11.733.818)	3 (163.928)	1,45 (0,46-4,62)
Nati pretermine (< 37 sett.) <sup>1</sup>	5531 (10.286.489)	110 (135.174)	1,15 (0,95-1,39)
Nati pretermine gravi (< 32 sett.) <sup>1</sup>	577 (6.924.905)	7 (75.984)	0,93 (0,44-1,97)
Peso basso (< 2500 gr.) <sup>2</sup>	2624 (1.437.487)	47 (28.523)	0,92 (0,69-1,23)
Peso molto basso (< 1500 gr.) <sup>2</sup>	130 (1.437.487)	0 (28.523)	0,00 (indefinito)
Apgar Score < 7 <sup>2</sup>	1657 (1.437.186)	22 (28.516)	0,77 (0,51-1,18)
Malformazione (CEDAP) <sup>2</sup>	549 (1.331.113)	15 (25.942)	1,32 (0,78-2,21)
Presenza patologie del neonato <sup>2,3</sup>	811 (1.160.639)	17 (22.445)	0,72 (0,44-1,17)
Sistema nervoso	26 (1.160.639)	0 (22.445)	0,00 (indefinito)
Occhi	4 (1.160.639)	0 (22.445)	0,00 (indefinito)
Orecchi	18 (1.160.639)	1 (22.445)	1,52 (0,20-11,6)
Cardiovascolare	272 (1.160.639)	4 (22.445)	0,55 (0,20-1,48)
Apparato digerente	175 (1.160.639)	5 (22.445)	0,94 (0,38-2,29)
Apparato urogenitale	229 (1.160.639)	2 (22.445)	0,27 (0,07-1,10)
Arti	52 (1.160.639)	4 (22.445)	2,35 (0,84-6,58)
Apparato muscolo scheletrico	80 (1.160.639)	1 (22.445)	0,61 (0,08-4,43)

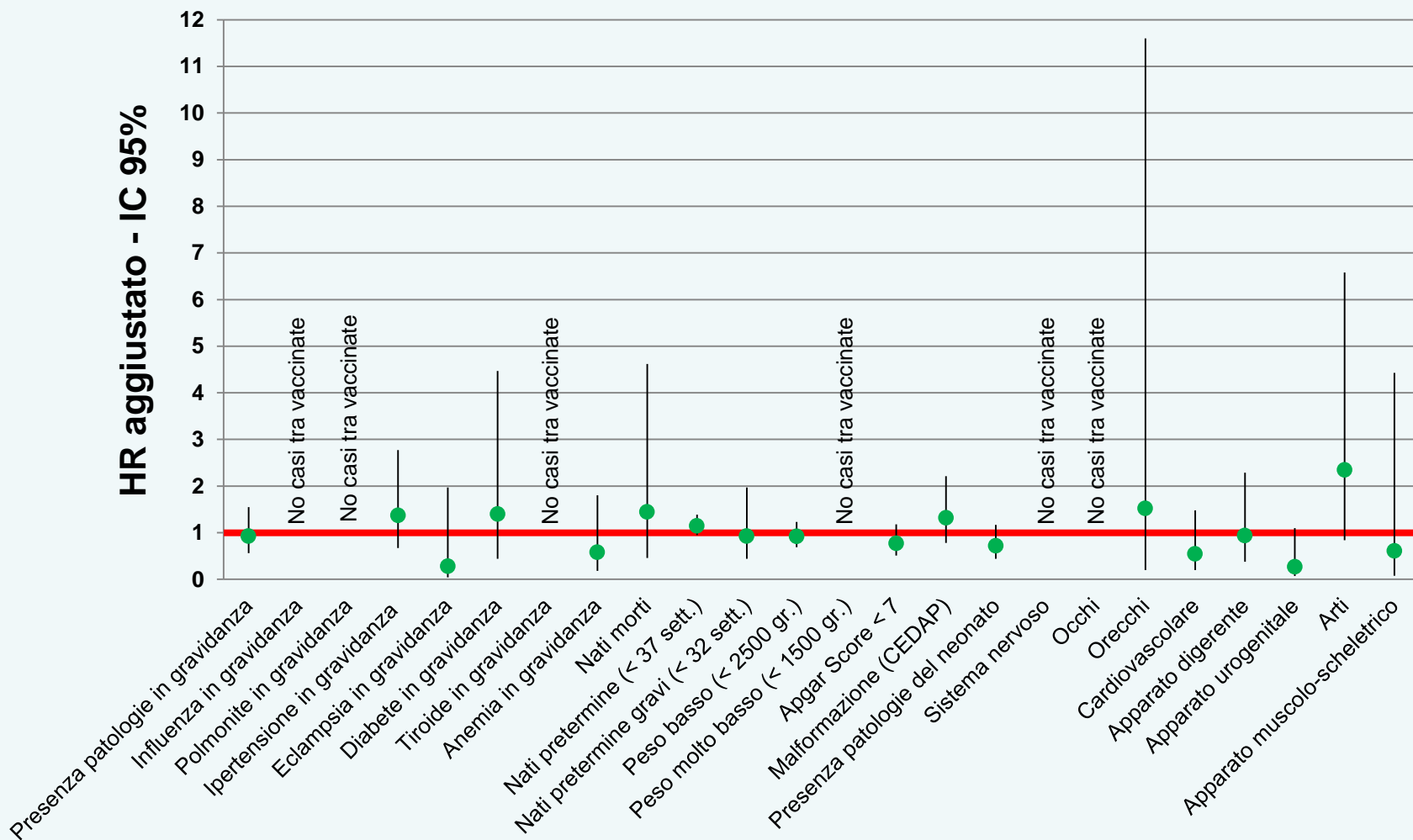
\* I giorni-persona a rischio delle donne vaccinate sono stati ripartiti in entrambi i gruppi in funzione della data di vaccinazione (inizio esposizione); \*\* Aggiustato per propensity score e regione.

<sup>1</sup> Analisi ristretta ai nati-vivi

<sup>2</sup> Analisi ristretta ai nati-vivi a termine ( $\geq 37$  sett.)

<sup>3</sup> Considerati i ricoveri (SDO) entro i 6 mesi successivi alla nascita (info non disponibili per la Puglia).

# ESITI DURANTE LA GRAVIDANZA, ALLA NASCITA E NEI PRIMI 6 MESI DI VITA





# CONCLUSIONI

- Le donne vaccinate mostrano una frequenza più elevata di condizioni di rischio pre-esistenti, suggerendo che la presenza di patologie croniche ha favorito la vaccinazione
- In linea con gli altri studi disponibili in letteratura, non sono emerse associazioni statisticamente significative tra la vaccinazione e i diversi esiti analizzati
- Sebbene non statisticamente significativo, è stato osservato un rischio aumentato di malformazioni congenite agli arti, il quale andrebbe investigato ulteriormente con studi appropriatamente dimensionati per questo scopo
- In generale, vista la bassa potenza statistica degli studi disponibili, accurate meta-analisi e ampi studi multicentrici sono necessari per giungere a conclusioni più robuste

# PUNTI DI FORZA DELLO STUDIO

- Buona rappresentatività del campione (dati da tutte le 4 macro-aree geografiche italiane e distribuzione per età, cittadinanza e stato vaccinale in linea con le stime nazionali)
- Buona potenza statistica per rilevare forti associazioni tra la vaccinazione e gli esiti relativamente frequenti
- Considerata la natura tempo-dipendente dell'esposizione (evitata l'errata classificazione dei giorni-persona precedenti la vaccinazione come tempo di esposizione)
- L'analisi dei ricoveri ospedalieri nei primi 6 mesi di vita ha permesso l'identificazione di malformazioni congenite non rilevate alla nascita e quindi non registrate sul CEDAP

# LIMITI DELLO STUDIO

- Bassa potenza statistica per rilevare come significative piccole differenze nell'incidenza di eventi relativamente frequenti (es: nascita pretermine) o grandi differenze nell'incidenza di eventi rari (es: nati-mortalità)
- Impossibile identificare condizioni di rischio pre-esistenti la gravidanza in funzione di esenzioni e prestazioni ambulatoriali (info non disponibili per tutte le regioni)
- Impossibile valutare l'associazione con aborti ritenuti o spontanei dopo la 12-sima settimana di gravidanza (info da registri D11/D12 non disponibili per tutte le regioni e info su età gestazionale non disponibile nelle SDO)

# ULTERIORI DETTAGLI

Vaccine 33 (2015) 2240–2247

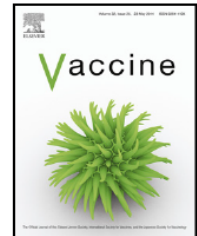


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## Vaccine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)



A/H1N1 pandemic influenza vaccination: A retrospective evaluation of adverse maternal, fetal and neonatal outcomes in a cohort of pregnant women in Italy



Massimo Fabiani<sup>a</sup>, Antonino Bella<sup>a</sup>, Maria C. Rota<sup>a</sup>, Elena Clagnan<sup>b</sup>, Tolinda Gallo<sup>c</sup>, Maurizio D'Amato<sup>d</sup>, Patrizio Pezzotti<sup>d,1</sup>, Lorenza Ferrara<sup>e</sup>, Vittorio Demicheli<sup>e</sup>, Domenico Martinelli<sup>f</sup>, Rosa Prato<sup>f</sup>, Caterina Rizzo<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> National Centre for Epidemiology, Surveillance and Health Promotion, Italian National Institute of Health, Viale Regina Elena 299, 00161 Rome, Italy

<sup>b</sup> Epidemiological Unit, Regional Central Directorate for Health, Social-Health Integration, Social Policy, and Family, Udine, Italy

<sup>c</sup> Department of Prevention, Local Health Unit 4 Medio Friuli, Udine, Italy

<sup>d</sup> Laziosanità—Agency for Public Health of Lazio Region, Rome, Italy

<sup>e</sup> SeREMI, Local Health Unit of Alessandria—Piemonte Region, Alessandria, Italy

<sup>f</sup> Department of Medical and Surgical Sciences, University of Foggia, Foggia, Italy

# **RINGRAZIAMENTI**

Lo studio è stato condotto nell'ambito del Progetto EVIS, finanziato dal Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute