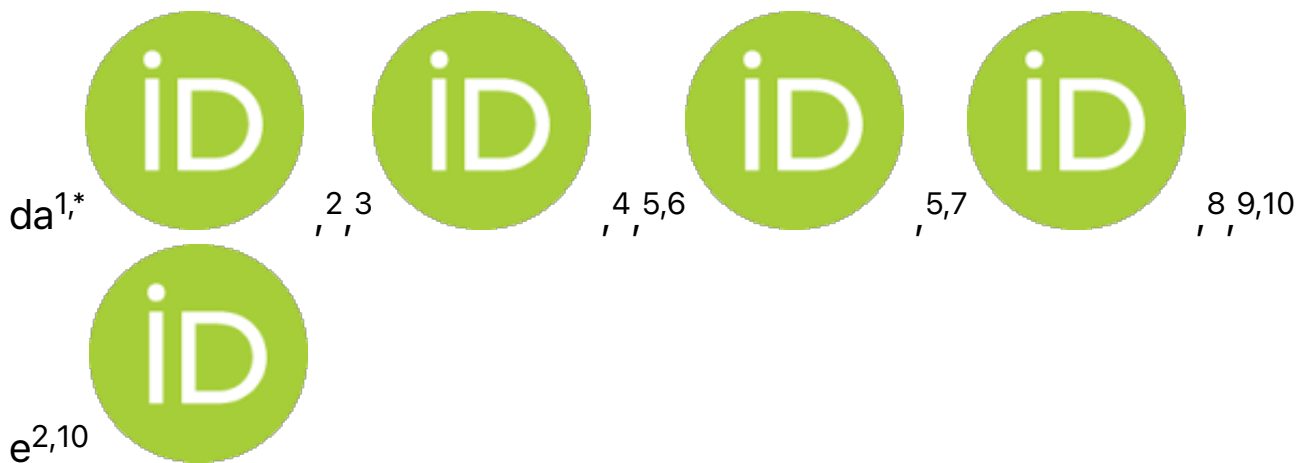


Influenza della stagionalità e degli interventi di sanità pubblica sulla pandemia di COVID-19 nel Nord Europa

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Accesso apertoArticolo



1

Centro per le bioscienze molecolari, Università dell'Ulster, Coleraine BT52 1SA, Regno Unito

2

Ricercatore indipendente, D08 Dublino, Irlanda

3

Scuola di Ingegneria Elettronica e Informatica, Queen Mary University di Londra, Londra E1 4NS, Regno Unito

4

London Center for Policy Research, New York, NY 10004, USA

5

Gruppo Spatiotemporal Environmental Epidemiology Research (STEER),
Environmental Sustainability & Health Institute, Technological University
Dublin, D07 H6K8 Dublino, Irlanda

6

Centro irlandese per la ricerca in geoscienze applicate, University College
Dublin, D04 F438 Dublino, Irlanda

7

Dipartimento di sanità pubblica, responsabile del servizio sanitario, Dr
Steevens' Hospital, D08 W2A8 Dublino, Irlanda

8

Dipartimento di Medicina, Università di Buckingham Medical School,
Buckingham MK18 1EG, Regno Unito

9

Istituto di Fisica della Terra e Scienze Spaziali (ELKH EPSS), H-9400
Sopron, Ungheria

10

Centro per la ricerca ambientale e le scienze della terra (CERES), Salem,
MA 01970, USA

*

Autore a cui dovrebbe essere indirizzata la corrispondenza.

J. Clin. Med. **2024**, *13*(2), 334; <https://doi.org/10.3390/jcm13020334>

Presentazione ricevuta: 16 novembre 2023/Rivisto: 22 dicembre
2023/Acettato: 3 gennaio 2024/Pubblicato: 6 gennaio 2024

(Questo articolo appartiene alla sezione [Malattie infettive](#))

Contesto: la maggior parte degli sforzi del governo per controllare la pandemia di COVID-19 ruotava attorno agli interventi non farmaceutici (NPI) e alla vaccinazione. Tuttavia, molte malattie respiratorie mostrano tendenze stagionali distintive. In questo manoscritto, abbiamo esaminato il contributo di questi tre fattori alla progressione della pandemia di COVID-19. Metodi: i coefficienti di correlazione di Pearson e l'analisi time-lag sono stati utilizzati per esaminare la relazione tra NPI, vaccinazioni e stagionalità (utilizzando l'incidenza media di beta-coronavirus umani endemici in Svezia per un periodo di 10 anni come proxy) e la progressione della pandemia di COVID-19 tracciata dai decessi; casi; ricoveri; occupazione delle unità di terapia intensiva e tassi di positività dei test in sei paesi del Nord Europa (99,12 milioni di popolazione) utilizzando un metodo di studio osservazionale ed ecologico basato sulla popolazione. Risultati: le ondate della pandemia si sono correlate bene con la stagionalità dei beta-coronavirus umani (HCoV-OC43 e HCoV-HKU1). Al contrario, non siamo riusciti a trovare prove chiare o coerenti che la severità degli NPI o della vaccinazione abbia ridotto la progressione della pandemia. Tuttavia, questi risultati sono correlazioni e non cause. Implicazioni: ipotizziamo che l'apparente influenza degli NPI e dei vaccini potrebbe invece essere un effetto della stagionalità del coronavirus. Sugeriamo ai responsabili politici di considerare questi risultati quando valutano le opzioni politiche per le future pandemie. Limitazioni: lo studio è limitato a sei paesi temperati del Nord Europa con variazioni spaziali e temporali nelle metriche utilizzate per tracciare la progressione della pandemia di COVID-19. Si dovrebbe usare cautela quando si estrapolano questi risultati.

Parole chiave:

[pandemia di COVID-19](#); [variazione stagionale](#); [salute pubblica](#); [vaccinazione](#); [epidemiologia](#); [Nord Europa](#)

1. Introduzione

Il 5 maggio 2023, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato con calma la fine della pandemia di COVID-19 [1]. Ciò era in netto contrasto con l'annuncio frenetico all'inizio della pandemia più di tre anni prima (marzo 2020), quando i governi di tutto il mondo si sono affrettati a introdurre misure che pensavano potessero controllare la progressione della pandemia, descritte come interventi non farmaceutici (NPI). Queste misure includevano restrizioni di viaggio, ordini di rimanere a casa, mandati di mascherina, chiusure scolastiche e distanziamento sociale [2,3] e sono adeguatamente descritte da Hale et al., 2021 [4]. Più tardi, si è ritenuto che l'introduzione dei vaccini all'inizio del 2021 avrebbe aumentato queste misure, in particolare dando la priorità ai gruppi di età più anziani, i più a rischio di grave COVID-19 e i lavoratori in prima linea. Questi sono stati ampiamente visti come molto efficaci nel ridurre l'incidenza del COVID-19 sintomatico [5,6,7,8,9]. C'è stata anche la speculazione sul fatto che, se i vaccini potessero ridurre le possibilità di infezione, potrebbero anche ridurre i tassi di trasmissione [10], e quindi i governi hanno ampliato i loro programmi di vaccinazione a livello di popolazione [11].

Il COVID-19 si è ora diffuso in quasi tutti i paesi del mondo, con il maggior numero di decessi documentato negli Stati Uniti, seguiti da Brasile e India [12]. Non solo ha avuto conseguenze significative per la spesa globale per la sanità pubblica e la fornitura di servizi sanitari, ma ha anche avuto gravi impatti sulla vita socio-economica di molti paesi [13,14,15]. Vale la pena notare che questa diffusione e le sue ripercussioni non erano uniformi e avevano molte variazioni geografiche, temporali e demografiche. Sono stati anche fortemente influenzati dalla natura del virus RNA stesso, che è stato caratterizzato da una serie successiva di mutazioni prevalenti, ognuna con diversi livelli di gravità della malattia e comunicabilità [14,16]. Molti studi sulla pandemia hanno sostenuto da allora che la sua progressione e dinamica nel tempo (compresi gli aumenti e le cadute di

diverse "onde") sono state fortemente influenzate dagli interventi governativi, sia dagli NPI [2,3,17,18,19,20,21,22] che dai programmi di vaccinazione [11,23,24]. Altri studi hanno riconosciuto che anche le dinamiche della pandemia sono state sostanzialmente influenzate dall'evoluzione di diverse varianti durante la pandemia [25,26] e che c'è stato un corrispondente calo nell'efficacia dei vaccini originali nel tempo [27,28,29]. Tuttavia, è stato anche riconosciuto che specifici NPI governativi potrebbero aver coinciso con cambiamenti sociali volontari fatti da membri del pubblico senza necessariamente essere esplicitamente obbligatori, ad esempio il distanziamento sociale [21]. Tuttavia, un'ipotesi implicita di questi studi è che i principali driver delle dinamiche della pandemia, oltre all'evoluzione delle varianti [25,26], erano i vari NPI e gli interventi farmaceutici implementati dai governi. Tuttavia, ci sono ragioni per sospettare che le dinamiche della pandemia non siano state determinate esclusivamente o addirittura principalmente da questi fattori. In primo luogo, molti degli studi che hanno identificato una forte influenza di diversi NPI sulle dinamiche della pandemia hanno implicitamente o esplicitamente assunto (per semplicità) che gli NPI fossero i principali driver delle dinamiche pandemiche [2,3,18,19,20,21,22]. Quindi, se un'onda iniziava a cadere, si presumeva che questo fosse probabilmente il risultato di cambiamenti negli NPI che si sono verificati in questo periodo, piuttosto che la possibilità che fossero coinvolti altri fattori. Al contrario, molti studi che non hanno fatto questa ipotesi non sono riusciti a identificare prove chiare e sostanziali della loro efficacia [30,31,32,33,34,35,36,37,38,39]. In secondo luogo, per semplicità, molti degli studi che suggeriscono che gli NPI hanno fortemente influenzato le dinamiche pandemiche hanno limitato la loro analisi alla prima ondata [2,3,18,19,20,21] o alla seconda ondata [40]. Pertanto, questi studi in genere non hanno valutato le dinamiche tra le onde o considerato le dinamiche in più anni. In terzo luogo, mentre gli studi clinici inizialmente suggerivano che i vari vaccini COVID-19 utilizzati erano efficaci nel ridurre l'incidenza del COVID-19 sintomatico fino al 95% nel caso di

Pfizer/BioNTech [5] e del 76% nel caso di Astra Zeneca [7], queste stime si basavano su riduzioni relative del rischio (RRR) che coinvolgevano un numero relativamente piccolo di casi di COVID-19 in entrambi i bracci degli studi sui vaccini [41,42,43]. Ad esempio, mentre lo studio clinico Pfizer/BioNTech (New York, New York, USA) ha coinvolto 43.548 partecipanti divisi approssimativamente equamente tra i bracci vaccinati e placebo dello studio, il numero totale di casi sintomatici confermati di COVID-19 identificati in entrambi i rami dello studio era di soli 170 [5]. Pertanto, mentre il 95% di questi casi era nel braccio placebo, producendo una riduzione del rischio relativo statisticamente significativa (RRR) del 95%, il campione statistico utilizzato per valutare l'efficacia del vaccino è stato molto modesto [41,42,43]. Riconosciamo che più studi hanno riportato prove che i programmi di vaccinazione hanno avuto una grande influenza sulle dinamiche pandemiche dal 2021 in poi [11,23,24], che inizialmente sembra supportare quei promettenti risultati degli studi clinici, ma altri studi suggeriscono che l'efficacia dei vaccini sulle dinamiche pandemiche era molto inferiore al previsto [27,43,44]. Infine, altri coronavirus umani della stessa famiglia della SARS-CoV-2 (cioè il coronavirus responsabile della malattia COVID-19) mostrano una forte tendenza stagionale nella loro incidenza, con un picco a metà inverno e un'incidenza molto bassa durante l'estate [45,46,47,48,49]. Alcuni studi nelle prime fasi della pandemia hanno suggerito che questa stagionalità nell'incidenza del coronavirus potrebbe anche influenzare le dinamiche della pandemia [45,46,47,48,49,50,51,52,53]. Altri non sono d'accordo con questa valutazione e hanno sostenuto che il COVID-19 non dovrebbe essere trattato come altre infezioni "stagionali" perché la stagionalità non potrebbe essere (solo) utilizzata per caratterizzare la progressione precoce della pandemia, ad esempio i focolai durante i periodi estivi e primaverili [54,55,56,57,58]. Tuttavia, mentre questi punti escludono la stagionalità come unico fattore, la maggior parte dei paesi di media e alta latitudine ha sperimentato importanti ondate di COVID-19 durante i mesi invernali del 2021-2022 e marcate riduzioni durante i mesi

estivi, suggerendo che la stagionalità è almeno un fattore che contribuisce [50,52,59,60,61,62]. Sorprendentemente, la maggior parte dei modelli matematici standard utilizzati per modellare le epidemie che informano i governi sulle risposte appropriate e/o richieste alla pandemia non hanno considerato il ruolo della stagionalità [63].

Pertanto, questo studio esamina la stagionalità e l'influenza degli interventi di sanità pubblica sulla pandemia di COVID-19 nel Nord Europa. Ipotizziamo che gran parte dell'apparente successo degli NPI e della vaccinazione nel tenere sotto controllo la pandemia potrebbe essere stato in realtà un effetto della stagionalità. Abbiamo scelto interventi farmaceutici (principalmente vaccinati) e non farmaceutici perché rappresentano collettivamente la maggior parte degli sforzi governativi e sociali per alterare la progressione della pandemia. Tuttavia, a differenza degli studi precedenti, la nostra analisi utilizza dati empirici e non fa alcuna ipotesi sull'efficacia o meno degli interventi governativi. Abbiamo anche fatto generose concessioni, attraverso analisi in rite di tempo, per rilevare eventuali influenze di queste politiche sulla progressione della pandemia.

Se la pandemia avesse una componente stagionale significativa, allora ci aspetteremmo che la stagionalità pre-pandemia di altri beta-coronavirus serva come una ragionevole approssimazione della componente stagionale prevista della progressione della pandemia, indipendentemente dagli interventi. Pertanto, l'influenza della stagionalità è probabilmente meglio osservata alle latitudini settentrionali, dove i picchi stagionali del beta-coronavirus endemico sono forse più pronunciati [49], anche se studi di climi più tropicali come Nigeria, Repubblica Democratica del Congo (RDC), Senegal e Uganda indicano anche, in una certa misura, la natura stagionale del COVID-19 [64,65]. L'Europa è forse una delle aree più interessanti da studiare in questo senso perché, sebbene abbia solo il 10% della popolazione mondiale, ha avuto, alla fine del 2022, la più alta incidenza di casi in tutto il mondo [12] che rappresenta quasi il 36,8% di

tutti i casi e il 29,5% dei decessi [12]. Tuttavia, anche in Europa, ci sono ancora differenze tra le quattro regioni, Nord, Sud, Est e Europa occidentale [12]. Per questo studio, abbiamo scelto l'Europa settentrionale a causa della coerenza dei dati epidemiologici sul COVID-19, del buon accesso e disponibilità dei servizi sanitari e della disponibilità di un set di dati per l'incidenza a lungo termine di altri coronavirus endemici in uno dei paesi della regione (Svezia).

Anche se ci sono stati molti studi sugli effetti degli NPI [17,66,67], delle vaccinazioni [11,44], della stagionalità [52,60,62,68] e combinazioni limitate di questi [61] sulla progressione della pandemia di COVID-19, a livello locale e internazionale, ce ne sono pochissimi che valutano tutte e tre le influenze potenzialmente significative in un contesto nordeuropeo. Inoltre, gli studi precedenti sulla possibilità delle influenze stagionali del COVID-19 sono stati incerti, a causa della copertura limitata. Per colmare tali lacune nelle nostre conoscenze e le loro incertezze associate, abbiamo ritenuto opportuno valutare la progressione dell'intera pandemia ufficialmente documentata per sei paesi vicini del Nord Europa (Irlanda, Regno Unito, Svezia, Danimarca, Norvegia e Finlandia dal 1° marzo 2020 al 6 maggio 2023) in termini di tre fattori: (1) la severità degli NPI; (2) i programmi di vaccinazione; e (3) la stagionalità dei coronavirus umani.

I risultati dei nostri studi qui potrebbero aiutare i decisori della sanità pubblica a prepararsi per focolai simili di COVID-19 e informarli sui tipi di politiche che sono stati efficaci nel controllare la sua progressione. Tuttavia, si dovrebbe usare cautela quando si estrapolano questi risultati ad altre aree con climi e status socio-economici diversi. In particolare, avvertiamo che la nostra analisi è uno studio ecologico osservazionale basato sulla popolazione che valuta la progressione della pandemia a livello di popolazione solo come distinto da uno studio basato su esperimenti o da uno studio osservazionale basato su singoli.

2. Metodologia

Per la nostra analisi, abbiamo condotto uno studio ecologico osservazionale basato sulla popolazione su sei paesi del Nord Europa. Per fare questo, abbiamo confrontato statisticamente questi tre fattori nel tempo con le dinamiche pandemiche (compresi i tempi e le grandezze degli aumenti e delle cadute di ciascuna "onda") per ciascuno dei sei paesi vicini del Nord Europa (Irlanda, Regno Unito, Danimarca, Svezia, Norvegia e Finlandia) con una popolazione stimata di 99,8 milioni nel 2020. Per prima cosa abbiamo analizzato le dinamiche pandemiche in termini di ciascuno dei tre fattori individualmente, cioè NPI, decessi e stagionalità, utilizzando i coefficienti di correlazione di Pearson e l'analisi in ritardo, per considerare i loro contributi in isolamento. Per valutare come i tre fattori si sono completati a vicenda nel corso della pandemia, abbiamo usato l'analisi statistica multivariabile. Ciò ha comportato la modellazione di tutti e tre i fattori (potenzialmente influenti) contemporaneamente, cioè NPI, vaccinazioni e stagionalità, rispetto alla progressione della pandemia misurata da decessi o casi. Controllando che tutti e tre i fattori abbiano prodotto una simulazione ragionevole dell'effettiva progressione della pandemia, abbiamo rimosso uno di questi fattori alla volta, cioè NPI, vaccinazioni o stagionalità, e abbiamo valutato di quanto della curva di progressione simulata era responsabile la particolare variabile. Se questa differenza era significativa, allora questo fattore era probabilmente responsabile di molta della variazione nella progressione della pandemia.

Per i dati sulla progressione della pandemia, nonché la severità NPI e i tassi di vaccinazione, abbiamo utilizzato i dati del sito web "Our World in Data" <https://ourworldindata.org/COVID-cases> (accesso il 25 luglio 2023) [69]. Questo è stato uno dei primi database al mondo dedicati alla compilazione di dati COVID-19 e ha dimostrato di essere una fonte affidabile di dati. È liberamente disponibile, facile da scaricare e regolarmente citato in molti studi [69].

Come proxy per la stagionalità dei coronavirus umani, abbiamo usufruito

di un utile set di dati generato da Neher et al. (2020) [45]. Questo set di dati ha compilato l'incidenza relativa dei quattro coronavirus umani endemici registrati in un periodo di dieci anni immediatamente prima dell'inizio del COVID-19 (dal 1 gennaio 2010 al 2 aprile 2020) a Stoccolma, in Svezia, e quindi è stato immediatamente rilevante per l'area geografica e per le attuali tendenze dei beta-coronavirus endemici [45]. Questi quattro coronavirus (due alfa-coronavirus e due beta-coronavirus) sono stati suggeriti per essere responsabili del 10-15% dei casi di "raffreddore comune" e dimostrare una forte stagionalità. Dato che il COVID-19 è causato da un beta-coronavirus umano, suggeriamo che, se ha anche una componente stagionale, potrebbe essere simile alla stagionalità di questi beta-coronavirus endemici (HCoV-OC43 e HCoV-HKU1). Poiché il nostro proxy di stagionalità si basa sui dati raccolti in Svezia, abbiamo limitato la nostra analisi alla Svezia e a cinque paesi in prossimità geografica. In effetti, i sei paesi del Nord Europa (Irlanda, Regno Unito, Danimarca, Svezia, Norvegia e Finlandia) scelti in questo studio sono definiti come una regione biogeografica nel sistema biogeografico (World Geographical Scheme) for Recording Plant Distributions [70]. (Notiamo che la ricerca futura potrebbe espandere la nostra analisi utilizzando dati simili provenienti da altre aree geografiche, ad esempio gli Stati Uniti [46].)

2.1. Dati

I numeri dei casi giornalieri, i tassi di vaccinazione, i tassi di test positivi, l'ospedalizzazione, l'occupazione in terapia intensiva e la severità degli NPI che coprono il periodo dal 1 marzo 2020 al 6 maggio 2023 sono stati scaricati dal sito web "Our World in Data"

(<https://ourworldindata.org/COVID-cases> [69]; accessibile il 25 luglio 2023) per Irlanda, Regno Unito, Danimarca, Svezia, Norvegia e Finlandia, che sono descritti collettivamente come i paesi del Nord Europa.

I dati giornalieri di casi, morte e test sono stati convertiti nella serie temporale settimanale equivalente sommando i totali per ogni settimana. Per i tassi di vaccinazione, il numero di individui completamente vaccinati

è stato espresso come percentuale massima settimanale della popolazione di quel paese. Per l'indice di rigore NPI, il valore mediano di 7 giorni è stato utilizzato per rappresentare il valore settimanale. Le definizioni di tutte queste metriche possono essere trovate nell'Appendice A.

I casi settimanali di beta-coronavirus (HCoV-OC43 e HCoV-HKU1) (dal 1o gennaio 2010 al 2 aprile 2020) sono stati registrati presso l'ospedale universitario di Stoccolma, in Svezia. Questi dati sono stati utilizzati come proxy per il tipico segnale stagionale del coronavirus umano in tutti e sei i paesi del Nord Europa (Figura 1a) [45]. I metodi utilizzati per raccogliere i dati svedesi precedenti sono forniti in dettaglio nell'articolo "Impatto potenziale della forzatura stagionale su una pandemia di SARS-CoV-2" [45]. I casi settimanali di beta-coronavirus sono stati espressi in percentuale del numero totale di casi identificati per quell'anno. L'"anno" è stato definito come incentrato sul periodo di picco dell'infezione durante l'inverno e si estendeva dalla settimana epidemiologica 26 fino alla stessa settimana dell'anno successivo (Figura 1b), piuttosto che all'anno solare. Queste percentuali sono state mediate per ogni settimana epidemiologica su un periodo di 10 anni (Figura 1c). Per semplicità, l'analisi in questo manoscritto si basa su questa media di 10 anni (Figura 1c), tuttavia, come si vede nella Figura 1b, i tempi e le grandezze esatti dei picchi variano leggermente di anno in anno. Studi futuri potrebbero cercare di tenere conto di questa variabilità interannuale.

Figura 1. Influenza stagionale del beta-coronavirus umano nei sei paesi dell'Europa settentrionale. **(a)** Paesi del Nord Europa esaminati in questo studio come definito dal World Geographical Scheme for Recording Plant Distributions modificato dalla mappa di base creata da Rkitko, 2 giugno 2014. CC BY-SA 3.0.

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:WGSRPD_Northern_Europe.svg (consultato il 25 luglio 2023). **(b)** Incidenza stagionale di beta-coronavirus umani OC43 e HKU1 dal 2010-2020 registrata dall'Ospedale Universitario di Stoccolma, Svezia (punto rosso, **(a)**). **(c)** Osservazioni medie su 10 anni

(2010-2020) a partire dalla settimana epidemiologica 26 fino alla stessa settimana dell'anno successivo. Dati di Neher et al. (2020) [45].

2.2. Analisi statistica

GraphPad Prism (versione 6.07) è stato utilizzato per confrontare le serie temporali (dal 1 marzo 2020 al 6 maggio 2023) per la progressione della pandemia di COVID-19 misurata (decessi, casi, ricoveri, occupazione in terapia intensiva e tasso di positività) per ogni paese del Nord Europa ("Our World in Data" <https://ourworldindata.org/coronavirus>; accesso il 25 luglio 2023 [69]) per i tre potenziali fattori trainanti per la progressione della pandemia di COVID-19 in esame (cioè NPI, vaccinazioni e incidenza stagionale di beta-coronavirus) utilizzando coefficienti di correlazione di Pearson, comunemente noti come valori r .

Il coefficiente di Pearson è una semplice misura standard di correlazione lineare tra due variabili accoppiate (misurate su un intervallo o una scala di rapporto) in un set di dati che idealmente richiede che le variabili siano approssimativamente normalmente distribuite senza valori anomali estremi. I dati utilizzati nel nostro calcolo del coefficiente di correlazione di Pearson sono campioni settimanali rappresentativi, accoppiati, senza fluttuazioni improvvise da cui ci si aspetta ragionevolmente una relazione lineare tra le due variabili.

Questo coefficiente può essere qualsiasi valore da $r = 1,0$ (perfettamente correlato) a $r = 0,0$ (correlazione zero) a $r = -1,0$ (perfettamente correlato). Valutiamo la significatività statistica dei valori r utilizzando i valori p associati, dove usiamo la soglia comune (anche se in qualche modo arbitraria) di $p < 0,05$ per definire "statisticamente significativo".

In alcuni casi, abbiamo anche considerato gli effetti del ritardo delle diverse serie temporali l'una rispetto all'altra fino a 8 settimane sui coefficienti di correlazione.

Successivamente, è stata utilizzata l'analisi di regressione multivariabile per considerare la relazione tra i tre fattori proposti (NPI, vaccinazioni e stagionalità dei beta-coronavirus) e la progressione della pandemia. Tutti e tre i fattori, cioè NPI, vaccinazioni e stagionalità, sono stati simultaneamente modellati contro la progressione della pandemia. Ogni variabile influente è stata quindi rimossa una alla volta per valutare quanto questa variabile abbia contribuito alla dinamica complessiva della progressione della pandemia. Se questa differenza era sostanziale, allora si presumeva che questo fattore influenzasse significativamente le dinamiche della pandemia.

2.3. Area di studio

La nostra area di studio sono i sei paesi vicini del Nord Europa (Irlanda, Regno Unito, Danimarca, Svezia, Norvegia e Finlandia) come definito da un sistema biogeografico (World Geographical Scheme) per le distribuzioni di impianti di registrazione [70]. Questi paesi sono stati scelti (a) perché tutti e sei i paesi hanno dati demografici, PIL, ecc. relativamente simili ai paesi sviluppati del Nord Europa e (b) a causa della loro stretta vicinanza geografica alla fonte per il nostro proxy di stagionalità, cioè l'incidenza dei beta-coronavirus a Stoccolma per un periodo di dieci anni [45]. Le piccole isole dello stesso gruppo biogeografico e l'Islanda sono state escluse perché le dimensioni della popolazione erano troppo basse per la nostra analisi (Figura 1).

2.4. Descrivere la progressione della pandemia di COVID-19 per ogni paese

I numeri dei casi sono stati ampiamente utilizzati da molti paesi per descrivere la progressione della pandemia di COVID-19 e consentire confronti tempestivi tra gli studi. Tuttavia, i cambiamenti nelle definizioni dei casi, nella capacità di test e nelle priorità di test nel corso della pandemia hanno reso questa metrica abbastanza incoerente per valutarne accuratamente la progressione [21,22,71,72]. Nelle prime fasi della

pandemia, mentre la capacità di test veniva sviluppata e ampliata, i test erano in genere prioritari per coloro che presentavano i sintomi più gravi e/o i lavoratori in prima linea [73,74]. Di conseguenza, le definizioni dei casi erano spesso piuttosto restrittive. Tuttavia, poiché la capacità di test è aumentata e la prima ondata di COVID-19 ha iniziato a diminuire, l'aumento dell'offerta e della domanda ridotta hanno permesso ai laboratori di sviluppare definizioni di casi e priorità di test meno restrittive. Di conseguenza, il vero numero di infezioni durante la prima ondata della pandemia è stato probabilmente sostanzialmente sottovalutato [75,76,77,78].

Dopo la prima ondata (corrispondente all'estate 2020 nell'emisfero settentrionale), molti paesi (compresa la regione di studio dell'Europa settentrionale) avevano aumentato significativamente la loro capacità di test fino a un punto in cui tutti i potenziali casi, indipendentemente dai sintomi, potevano essere testati. Inoltre, dato che la carica virale sembrava aumentare rapidamente in un periodo di 1-2 giorni prima che i sintomi diventassero evidenti [79], molti laboratori sono stati incoraggiati a condurre test RT-PCR fino a una soglia di ciclo molto alta (Ct) per ridurre l'incidenza di falsi negativi durante il periodo pre-sintomatico [80]. Sebbene questa tendenza abbia ridotto le possibilità che gli individui pre-sintomatici possano erroneamente evitare la quarantena a causa di un risultato negativo, significava anche che molti di questi successivi "casi identificati" non erano né infettivi né sintomatici [81,82]. Di conseguenza, l'incidenza dei "casi identificati" dalla metà del 2020 è stata in parte una funzione della capacità di test e delle politiche di test, con la capacità di test generalmente in aumento di mese in mese. Figure pubbliche che hanno notato questo punto sono state criticate per non aver comunicato adeguatamente che il numero di test effettuati è anche una funzione della domanda e dell'offerta [83,84,85]. Tuttavia, questo rende i numeri dei casi una metrica scadente per studiare la progressione della pandemia.

D'altra parte, ci sono anche problemi con le altre metriche ampiamente

utilizzate per valutare la progressione della pandemia. Queste altre metriche includono decessi da/con COVID-19 [2,22,37], tasso di positività [83,84,85], dati settimanali sulla mortalità [38], ricoveri e occupazione in terapia intensiva. (Si noti che l'uso delle morti come metrica introduce un'ulteriore complessità di un ritardo, dato che quando si verifica la morte è in genere diverse settimane dopo l'infezione. Anche se la durata esatta del tempo dall'infezione alla morte varia tra gli individui e anche il suo valore medio è ancora incerto, diverse analisi stimano che sia di circa 3 settimane [2,37,86].)

Per illustrare le sfide nell'utilizzo di ciascuna di queste diverse metriche per valutare la progressione della pandemia, confrontiamo queste metriche per la Danimarca, che si trova a metà della gamma geografica dei paesi del Nord Europa (Figura 2).

Figura 2. Progressione della pandemia di COVID-19 in Danimarca. Progressione del COVID-19 misurata da: **(a)** casi (per 100.000); **(b)** decessi (per 100.000); **(c)** tasso di positività; **(d)** morte in ritardo (3 settimane di ritardo, espresso per 100.000); **(e)** ricoveri (per 100.000); **(f)** occupazione in terapia intensiva (per 100.000); **(g)** ritardo tra i casi (linea blu) e decessi (linea nera). Si noti che l'asse y secondario per **(g)** è stato diviso in tre scale per consentire un confronto più facile dei picchi delle onde. I dati che coprono il periodo dal 1o marzo 2020 al 6 maggio 2023 sono stati presi da "Our World in Data"

(<https://ourworldindata.org/coronavirus>; accesso il 25 luglio 2023 [69]).

Se solo i numeri dei casi settimanali (Figura 2a) sono considerati come misura della progressione della pandemia, si creerebbe l'impressione che la maggior parte della pandemia si sia verificata alla fine del 2021/inizio del 2022. Tuttavia, come mostrato tramite le cifre corrispondenti per i decessi (Figura 2b), ci sono state infatti tre ondate durante questo periodo.

Il ritardo tra il picco di casi e i decessi nelle ondate successive della pandemia può essere utilizzato per approssimare l'intervallo tra infezione e mortalità. Per la Danimarca, abbiamo stimato che il ritardo tra l'infezione e la morte era compreso tra 0–1 settimana per la prima ondata, 3–4

settimane per la seconda ondata e 4-5 settimane per la terza ondata (Figura 2g). Abbiamo ripetuto queste stime per gli altri 5 paesi del Nord Europa in questo studio, che mostrano tutti un modello simile (Tabella supplementare S1).

Le nostre stime rivelano che il periodo di tempo tra infezione e morte per la prima ondata pandemica a marzo/aprile 2020 è stato il più breve (Tabella supplementare S1). Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che i test erano spesso prioritari per i più gravemente malati durante la prima ondata. Questi casi sarebbero stati tipicamente identificati diverse settimane dopo l'infezione. Il periodo di ritardo per la seconda ondata è stato generalmente più lungo, forse perché l'aumento della capacità di test e le definizioni di casi meno restrittive e/o le priorità di test hanno permesso di identificare i casi molto più vicini al momento dell'infezione [87]. Il ritardo per la terza ondata in molti casi era di nuovo ancora più lungo [72].

Le variazioni nel tasso di positività del test potrebbero anche essere utilizzate come metrica per misurare la progressione della pandemia di COVID-19 (Figura 2c). Ciò spiega in parte i cambiamenti a lungo termine nella fornitura di test, poiché registra la frazione di tutti i test effettuati che sono positivi. Ciò significa che è indipendente dal numero di prove effettuate [83,84,85]. Questa metrica rivela anche che ci sono state tre ondate principali durante la pandemia, ma suggerisce che l'inverno 2020/2021 è stato relativamente modesto rispetto alle altre due ondate. Anche se i dati per il ricovero (Figura 2e) inizialmente sembrano una metrica più promettente, la lunghezza di questi record non è coerente in altri cinque paesi del Nord Europa. In alcuni paesi (Irlanda, Regno Unito, Finlandia e Norvegia) questi record si fermano prima della fine del 2022. Questo è anche simile alla situazione per l'occupazione in terapia intensiva (Figura 2f) in cui la tenuta dei registri è stata interrotta per un certo numero di paesi nel 2022.

In termini di tassi di positività (Figura 2c), entro la fine del 2021/inizio del 2022, molti paesi avevano introdotto "test antigenici rapidi" per il COVID-

19 che potevano essere effettuati a casa. Anche se meno sensibili dei test RT-PCR, questi hanno offerto alla popolazione generale un autotest relativamente facile e veloce [88]. Una volta introdotta questa opzione, avrebbe potuto alterare significativamente i tassi di positività in modi diversi a seconda di come i risultati del test dell'antigene auto-riferiti sono stati riportati da ciascun paese [88]. Ad esempio, se un paese ha trattato un test antigene positivo come equivalente a un test RT-PCR positivo, allora l'auto-segnalazione di test antigene positivi potrebbe aumentare il tasso di positività. Allo stesso modo, se fossero necessari test RT-PCR di conferma, i risultati preliminari del test antigenico potrebbero introdurre un effetto di auto-screening, aumentando i tassi di positività.

In termini di decessi, dobbiamo ricordare che in molti casi è stata registrata una "morte COVID-19" in cui il defunto è risultato positivo alla SARS-CoV-2 ma dove la morte non è stata necessariamente causata dal virus. Pertanto, non è ancora chiaro quale frazione dei "decessi per COVID-19" riportati fossero (a) decessi causati da un'infezione da COVID-19 ("morti per COVID-19"); (b) decessi in cui il COVID-19 è stato un fattore che ha contribuito; o (c) decessi non correlati al COVID-19 ma in cui la persona ha avuto anche COVID-19 ("morti con SARS-CoV-2") [75,89,90,91].

Nel frattempo, in termini di ospedalizzazione e statistiche di terapia intensiva, con l'aumento della capacità di test nel corso della pandemia, è diventato sempre più standard per le strutture sanitarie testare regolarmente tutti i pazienti per il COVID-19 per garantire che fossero trattati in reparti separati per ridurre le infezioni nosocomiali [73,92]. Una conseguenza involontaria di questa politica potrebbe essere stata un aumento della frazione di ricoveri "con COVID-19" in cui il ricovero non era correlato al COVID-19. In effetti, Vu et al. (2022) ha stimato che solo il 32,5% dei pazienti ospedalizzati positivi alla SARS-CoV-2 in un particolare ospedale durante il periodo da dicembre 2021 a gennaio 2022 (durante l'impennata locale della variante Omicron) sono stati ricoverati in ospedale

a causa del COVID-19 [92].

Dovrebbe essere evidente che tutte le metriche comunemente usate per la progressione della pandemia hanno i loro problemi [75]. Quindi, ripetiamo la nostra analisi utilizzando ciascuna delle metriche di cui sopra a sua volta. Tuttavia, per brevità e per ridurre la ripetizione, nel manoscritto principale, limitiamo principalmente la nostra analisi alla morte in ritardo (morte meno tre settimane) come nostra metrica principale per valutare la progressione della pandemia (Figura 2d) [2,37,38]. Tuttavia, le analisi equivalenti in termini di positività e numero di casi, ospedalizzazione e occupazione in terapia intensiva possono essere trovate nei materiali supplementari. Abbiamo anche usato i dati dei casi come confronto quando si analizzano i coefficienti di correlazione perché è uno dei tipi più frequenti di dati di sorveglianza utilizzati durante la pandemia [22]. Inoltre, abbiamo anche incluso una cifra della progressione delle principali varianti preoccupanti dall'inizio della pandemia nella sezione supplementare (Figura S1).

3. Risultati e discussione

3.1. Influenza degli interventi non farmaceutici sulla progressione della pandemia nell'Europa settentrionale

L'introduzione degli NPI è arrivata poco dopo la dichiarazione di una pandemia da parte dell'OMS nella maggior parte dei paesi del Nord Europa [93]. Molti governi e alcuni del pubblico inizialmente prevedevano che queste misure avrebbero agito come un interruttore rapido per "appiattire" la curva pandemica in avvicinamento [17,91]. Alcune di queste misure includevano blocchi, restrizioni di viaggio e chiusure di scuole [17,37], a volte sostenute da una rigorosa applicazione di multe e azioni legali per non conformità. Ogni volta che i responsabili politici di una regione amministrativa aumentavano il rigore degli NPI, altri delle amministrazioni vicine sembravano seguire l'esempio [94], con alcune

notevoli eccezioni come la Svezia, che generalmente si è mantenuta ai suoi piani originali di preparazione alla pandemia [91].

La figura 3 confronta l'indice di rigore settimanale (0-100, dove 100 rappresenta le restrizioni più severe) per ciascun paese con i corrispondenti decessi settimanali registrati per COVID-19 (tempo in di 3 settimane). I grafici equivalenti per i casi (Figura S2a), i tassi di positività (Figura S2b), i ricoveri (Figura S2c) e l'occupazione in terapia intensiva (Figura S2d) possono essere visualizzati nel Materiale supplementare. I dettagli dei dati originali per questi grafici e le successive correlazioni possono essere trovati nel file Excel del materiale supplementare S1.

Figura 3. La relativa severità degli interventi non farmaceutici rispetto alla progressione della pandemia di COVID-19 per ogni paese del Nord Europa. Pandemia di COVID-19 misurata da decessi in ritardo (supponendo un ritardo di 3 settimane tra infezione e morte, espresso per 100.000). I dati che coprono il periodo dal 1o marzo 2020 al 6 maggio 2023 sono stati presi da "Our World in Data"

(<https://ourworldindata.org/coronavirus>; accesso il 25 luglio 2023 [69]). Sebbene alcuni autori abbiano sottolineato che ci possono essere differenze nel tipo e nell'ordine degli NPI implementati da ciascun paese [95], la tendenza generale nei nostri dati è ampiamente simile, nella misura in cui tutti e sei i paesi hanno aumentato drasticamente la severità degli NPI durante le prime fasi della pandemia (primavera 2020), compresa la Svezia, anche se i loro NPI sono stati pubblicamente criticati per una mancanza di rigore [91,96]. Tutti i paesi hanno parzialmente ridotto il rigore dell'NPI durante l'estate del 2020, seguita da un aumento nell'autunno/inverno 2020 e da una successiva riduzione durante la primavera/estate 2021. Aumenti significativi della severità degli NPI sono stati implementati durante l'autunno/inverno 2021 in concomitanza con l'arrivo di una nuova variante del virus, soprannominata "omicron" [25,26]; prima di ridurre la severità durante la primavera del 2022 (Figura 3).

In teoria, se gli NPI fossero efficaci nel ridurre la diffusione del virus come previsto, la progressione della pandemia dovrebbe essere correlata

negativamente con l'indice di rigore. Cioè, con l'aumentare del rigore dell'NPI, il numero di morti/casi dovrebbe diminuire ad un certo punto dopo la loro introduzione e viceversa. Potremmo anche aspettarci che la risposta della pandemia agli NPI sia forse in ritardo di alcune settimane, dato che c'è spesso un periodo di latenza tra l'infezione e il rilevamento. Ad esempio, ci aspetteremmo che dopo l'introduzione di un NPI efficace (aumento della severità), ci dovrebbe essere una riduzione dei casi, dei decessi, del tasso di positività, dei ricoveri e dell'occupazione in terapia intensiva ad un certo punto dopo questo. Al contrario, se un NPI efficace viene rimosso prematuramente (diminuzione della severità), potremmo aspettarci di vedere una rinascita delle infezioni nelle prossime settimane. Tuttavia, la nostra serie temporale mostra che i picchi e/o gli altipiani nella rigore NPI spesso seguono le onde nella progressione della pandemia, cioè l'opposto di ciò che ci si dovrebbe aspettare.

Ad esempio, in Irlanda, dopo l'introduzione degli NPI nel marzo 2020, la severità dell'NPI è rimasta al suo valore più alto per alcuni mesi prima di essere significativamente ridotta nell'estate del 2020. Poi, è stato costantemente aumentato durante l'autunno e l'inverno prima di essere lentamente ridotto nella primavera 2021 e sostanzialmente per tutta l'estate/autunno 2021. Dopo un breve aumento durante l'inverno, gli NPI sono stati ulteriormente ridotti durante la primavera del 2022 al loro minimo dalla loro introduzione. Tuttavia, se consideriamo la progressione della pandemia in termini di decessi (in ritardo di tempo) (Figura 3), si può vedere che i cambiamenti negli NPI hanno generalmente seguito la progressione della pandemia, piuttosto che il contrario. Cioè, i decessi generalmente sono aumentati durante i periodi in cui gli NPI erano in aumento e gli NPI in generale sono stati ridotti dopo che i picchi di decessi si erano già verificati. Possiamo vedere risultati simili per l'Irlanda utilizzando i casi (Figura S2a), i tassi di positività (Figura S2b), i ricoveri (Figura S2c) e l'occupazione in terapia intensiva (Figura S2d).

Una spiegazione plausibile potrebbe essere che i governi stavano

aumentando o diminuendo la severità degli NPI in risposta alla progressione della pandemia. Questo è stato il caso, ad esempio, della strategia "sopprimere e sollevare" di Hong Kong, in cui gli interventi venivano progressivamente rafforzati ogni volta che l'incidenza delle infezioni aumentava e rilassati ogni volta che diminuivano [97]. Questo potrebbe avere senso politicamente poiché i responsabili politici potrebbero sentirsi responsabili di agire, cioè aumentare la severità dell'NPI, durante i periodi in cui il virus sembra diffondersi rapidamente. Poi, quando le onde sono scese costantemente, i responsabili politici potrebbero sentire che sarebbe il momento di "rilassare" temporaneamente le restrizioni. Tuttavia, questo è l'opposto di ciò che sarebbe dovuto accadere se gli NPI fossero stati molto efficaci, cioè significherebbe che la progressione della pandemia stava guidando cambiamenti nella severità degli NPI, piuttosto che il contrario.

Detto questo, ci sono due esempi in cui le correlazioni negative sono visivamente ovvie, cioè Finlandia e Norvegia. Questi due paesi hanno avuto pochissimi decessi (per 100.000) durante la pandemia rispetto agli altri quattro paesi. Tuttavia, la maggior parte di questi decessi sembra essersi verificata verso la fine del 2021/inizio del 2022, un periodo che ha coinciso con una diminuzione generale degli NPI al punto più basso dalla loro introduzione. Possiamo vedere risultati simili per i casi (Figura S2a) e il tasso di positività (Figura S2b).

Come discuteremo più avanti, questo non è incoraggiante per l'efficacia delle misure di vaccinazione per questi paesi, poiché una delle principali giustificazioni per le diminuzioni degli NPI era l'alto tasso di vaccinazione raggiunto in quella fase. Tuttavia, in termini di NPI, la Norvegia e la Finlandia inizialmente potrebbero sembrare offrire un certo sostegno per la loro efficacia. Pertanto, esaminiamo questo potenziale supporto per gli NPI in modo più dettagliato. Se questi NPI sono efficaci come sperato, allora dovremmo aspettarci di vedere anche un'efficacia simile per gli altri paesi del Nord Europa. Tendenze simili possono essere viste in grafici equivalenti per i casi (Figura S2a), i tassi di positività (Figura S2b), i

ricoveri (Figura S2c) e l'occupazione in terapia intensiva (Figura S2d) nel Materiale Supplementare.

Nella figura 4, le correlazioni di Pearson sono tracciate per ogni paese tra la severità NPI e (a) casi o (b) decessi. Mostriamo anche l'effetto di arretrare le serie temporali di rigore NPI all'indietro fino a 8 settimane e in avanti fino a 4 settimane. I dettagli di queste correlazioni possono essere trovati nel file Excel dei materiali supplementari S1.

Figura 4. Test di correlazione Pearson in ritardo di tempo tra la severità degli NPI e la progressione della pandemia di COVID-19. Correlazione degli effetti (potenziali) in ritardo degli interventi non farmaceutici (NPI) con la progressione della pandemia di COVID-19 misurata da (a) casi di COVID-19/100.000 o (b) decessi per COVID-19/100.000) per ritardi settimanali. I valori non significativi sono indicati da NS. I dati che coprono il periodo dal 1o marzo 2020 al 6 maggio 2023 sono stati presi da "Our World in Data" (<https://ourworldindata.org/coronavirus>; accesso il 25 luglio 2023 [69]).

L'asse x in ogni grafico indica l'entità di questo ritardo. Il ritardo zero confronta la severità settimanale dell'NPI direttamente con il numero di (a) casi e (b) decessi per quella settimana. Tuttavia, un ritardo positivo (o negativo) indica che la correlazione è tra la severità NPI per ogni settimana e la severità dei casi/decessi di diverse settimane dopo (o prima). Cioè, le serie temporali di casi/decessi sono state spostate in avanti (o all'indietro) di quel numero di settimane prima che la correlazione fosse calcolata.

Un ritardo positivo indica che i (a) casi o (b) decessi vengono confrontati con gli interventi introdotti molte settimane fa. Questo è uno scenario fisicamente plausibile poiché in genere c'è un periodo di latenza tra l'infezione e l'identificazione di un caso. È particolarmente plausibile per le morti poiché, come abbiamo discusso in precedenza, quando un'infezione porta alla morte, ci può essere un ritardo di diverse settimane dall'infezione alla morte.

Un ritardo negativo è fisicamente irrealistico per un NPI efficace poiché è l'opposto della direzione prevista della causalità. Cioè, un ritardo negativo indica che i cambiamenti nella progressione della pandemia stanno guidando cambiamenti nella severità degli NPI, cioè l'opposto di ciò che dovrebbe verificarsi per un NPI efficace. Tuttavia, questo irrealismo fisico rende anche queste correlazioni di ritardo negativo particolarmente utili per interpretare la rilevanza delle statistiche. Questo perché possiamo utilizzare i valori di correlazione per questi ritardi "anticipatori" come base per valutare l'efficacia degli NPI per ciascun paese in termini di cambiamenti in (a) casi e (b) decessi.

In termini di morti, possiamo vedere che per la metà dei paesi (Irlanda, Regno Unito e Svezia), il rigore dell'NPI è stato positivamente correlato alla morte per tutti i ritardi fino a 5-8 settimane. E per quei ritardi più lunghi, le leggere correlazioni negative non sono statisticamente significative. Questo è l'opposto di ciò che ci si dovrebbe aspettare se gli NPI fossero efficaci nel ridurre il numero di morti. Invece, suggerisce che la severità dell'NPI veniva modificata in risposta alla progressione della pandemia, cioè la progressione della pandemia stava guidando cambiamenti politici nella severità dell'NPI, piuttosto che il contrario, come nel caso di Hong Kong, per esempio [97].

D'altra parte, per Danimarca, Finlandia e Norvegia, i decessi sono rimasti negativamente correlati con il rigore NPI per tutti i ritardi. Inizialmente, questo potrebbe sembrare incoraggiante. Tuttavia, notiamo che per tutti e tre questi paesi, gran parte della correlazione negativa esiste già per i ritardi negativi fisicamente irrealistici. Ciò suggerisce che le correlazioni negative non sono causali (nel senso che gli NPI influenzano il corso della pandemia). Se lo fossero, allora le correlazioni negative dovrebbero verificarsi solo per i ritardi positivi.

In termini di casi, i risultati potrebbero inizialmente sembrare più incoraggianti in quanto tutti i paesi hanno correlazioni negative come ci si

dovrebbe aspettare se gli NPI fossero efficaci. Tuttavia, ancora una volta, sorge un problema in quanto queste correlazioni negative esistono anche per i valori di ritardo negativi ("anticipatori"). In effetti, per la maggior parte dei paesi (a parte la Svezia), le più forti correlazioni negative si verificano per un ritardo negativo di -4 settimane, cioè, indicando che i cambiamenti nei casi stavano portando a cambiamenti nella severità dell'NPI quattro settimane dopo. Queste tendenze diventano gradualmente meno negative con ritardi temporali più positivi, suggerendo pochi o nessun effetto benefico dagli NPI. Queste osservazioni sono coerenti con uno studio di Bjørnskov, che ha utilizzato i dati settimanali sulla mortalità invece dei decessi per COVID-19 come metrica e ha scoperto che gli effetti stimati delle politiche di blocco sono tutti positivi e significativi quando i cambiamenti politici sono in ritardo di una o due settimane [38]. Tuttavia, quando la lunghezza del ritardo viene estesa a tre o quattro settimane, cioè la lunghezza che è ragionevole dal punto di vista della virologia di SARS-CoV-2, le stime diventano molto piccole e insignificanti [38].

In conclusione, non possiamo rilevare alcuna prova chiara nella nostra analisi per suggerire che gli NPI hanno alterato significativamente il corso della pandemia per questi sei paesi del Nord Europa nel nostro studio. Tuttavia, sottolineiamo che l'assenza di prove non è necessariamente una prova di assenza e che le correlazioni non significano necessariamente cause causali. È plausibile che i cambiamenti nella severità dell'NPI abbiano avuto effetti sulla progressione della pandemia, ma che questi effetti siano stati piuttosto modesti e quindi troppo piccoli per essere rilevati dal nostro metodo di analisi. Inoltre, poiché abbiamo a che fare con statistiche su scala demografica, dovremmo diffidare della cosiddetta "fallacia ecologica" in base alla quale si potrebbe (erroneamente) presumere che le statistiche con una media della popolazione si applichino allo stesso modo a tutti gli individui di quella popolazione. Può darsi che, ad esempio, gli NPI abbiano aiutato alcuni individui a ridurre le loro possibilità a breve termine di esposizione a potenziali infezioni più di

altri.

Tuttavia, se gli NPI sono efficaci come comunemente si presume, ci aspetteremmo di vedere alcune prove chiare, coerenti e/o inequivocabili per questo. Al contrario, non troviamo alcuna prova che gli NPI abbiano avuto un'influenza significativa sulle dinamiche della pandemia. Riconosciamo che questo differisce dalle conclusioni di diversi studi precedenti, che sostengono che gli NPI sono stati efficaci nell'alterare il corso della pandemia, ad esempio, [2,3,18,19,20,21,22]. Tuttavia, è coerente con le conclusioni di altri studi, ad esempio, [30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,63,91,96]. In particolare, un'analisi simile di Mader et al. utilizzando la stessa fonte di dati (Our World in Data; dal 1° luglio 2020 al 1 settembre 2021) non ha trovato alcun effetto di riduzione della mortalità correlato al COVID-19 sostanziale e coerente dagli NPI [33]. Wood, ha fatto un punto simile all'inizio della pandemia, che sebbene i casi o i decessi fossero in declino, questo non era necessariamente il prodotto degli NPI; in effetti, ha notato che i casi hanno iniziato a diminuire prima che i blocchi governativi fossero introdotti nel Regno Unito [37]. Altri ricercatori come Bjørnskov, che hanno studiato 24 paesi europei, affermano di non essere riusciti a trovare una chiara associazione tra le politiche di blocco e lo sviluppo della mortalità [38].

Naturalmente, riconosciamo l'aspettativa intuitiva che molti degli NPI dovrebbero alterare significativamente la progressione della pandemia. Quindi, molti studi hanno ipotizzato che i vari NPI debbano funzionare in una certa misura e si sono concentrati sulla quantificazione dell'efficacia relativa delle singole misure [98,99]. Tuttavia, pensiamo che modellando set di dati limitati nel tempo e non tenendo conto delle potenziali influenze di altre variabili confondenti come la stagionalità, i ricercatori precedenti potrebbero aver erroneamente attribuito i cambiamenti nella progressione della pandemia agli NPI. Sottolineiamo che le intuizioni scientifiche sono spesso non intuitive e se l'intuizione fosse una fonte affidabile di conoscenza, l'osservazione scientifica sarebbe in gran parte inutile.

Pertanto, raccomandiamo che le valutazioni dell'efficacia degli NPI dovrebbero essere basate su una valutazione critica dei dati, piuttosto che sulle nostre aspettative su ciò che dovrebbe essere.

3.2. Influenza delle vaccinazioni sulla progressione della pandemia nel Nord Europa

La figura 5 confronta la percentuale cumulativa settimanale della popolazione vaccinata per ciascun paese del Nord Europa con i corrispondenti dati settimanali sui decessi (in ritardo di 3 settimane). I grafici equivalenti in termini di casi (Figura S3a), tassi di positività (Figura S3b), ospedalizzazione (Figura S3c) e occupazione in terapia intensiva (Figura S3d), sono disponibili nel Materiale supplementare. I dettagli dei dati e delle conseguenti correlazioni possono essere trovati in Materiale supplementare Excel File S1.

Figura 5. La percentuale della popolazione completamente vaccinata rispetto alla progressione della pandemia di COVID-19 per ciascun paese del Nord Europa. Progressione della pandemia di COVID-19 misurata dai decessi (supponendo un ritardo di 3 settimane tra infezione e morte, espresso per 100.000). Dati che coprono il periodo dal 1 marzo 2020 al 6 maggio 2023 tratti da "Our World in Data"

(<https://ourworldindata.org/coronavirus>; accesso il 25 luglio 2023 [69]).

I programmi di vaccinazione sono iniziati sul serio nei paesi del Nord Europa all'inizio del 2021 (Figura 5). Come accennato nell'introduzione, questi vaccini avevano una riduzione del rischio relativo (RRR) molto alta per il COVID-19 sintomatico [5,6,7,8]. Pertanto, se i vaccini fossero stati efficaci come suggerito da tali studi clinici, l'incidenza del COVID-19 sintomatico e quindi il tasso medio di trasmissione avrebbero dovuto ridurre man mano che la percentuale vaccinata della popolazione aumentava nel tempo. La logica è che "le persone non infette non possono trasmettere; quindi, i vaccini sono anche efficaci nel prevenire la trasmissione" [10]. Inoltre, se i vaccini fossero efficaci come suggerito dagli studi clinici, allora ci dovrebbe essere un'anticorrelazione generale

con la progressione della pandemia in termini di casi e tasso di positività. Sebbene la campagna di vaccinazione sia iniziata nel gennaio 2021, i vaccini erano inizialmente riservati principalmente agli anziani e ai lavoratori in prima linea. Una volta che a questi gruppi è stata offerta l'opportunità, la vaccinazione è stata successivamente ampliata alle generazioni successivamente più giovani, in modo che entro la metà del 2021, l'opportunità di ricevere il vaccino fosse disponibile per tutti gli adulti. Questo era forse in contrasto con altri paesi europei a basso reddito che non erano così veloci con il lancio del vaccino [100] o anche altre nazioni a medio-basso reddito in cui la disponibilità di vaccini era limitata [101.102]. I programmi di vaccinazione rivolti a bambini e giovani adulti non sono iniziati fino alla fine del 2021.

Il numero di decessi rispetto alla popolazione totale e al numero di infezioni è diminuito poco dopo l'introduzione dei vaccini, continuando nella primavera e nell'estate dello stesso anno, spingendo molti a dedurre che i programmi di vaccinazione stavano iniziando con successo a porre fine alla pandemia [23,24]. Tuttavia, come mostrato (Figura 5), per tutto l'autunno/inverno 2021, i decessi hanno iniziato ad aumentare di nuovo nonostante la percentuale di vaccinati (tutte le età) fosse in media del 72,6% (min 70,74%-max 77,05%).

Sono state offerte diverse spiegazioni per questo, suggerendo principalmente una combinazione dell'evoluzione di nuove varianti del virus e/o della possibilità che l'efficienza del vaccino diminuisca nel tempo [28,29]. Tuttavia, notiamo che ci sono motivi per considerare la possibilità che i vaccini semplicemente non fossero così efficaci come originariamente sperato. Ad esempio, gli studi di giugno-agosto 2021 hanno rilevato che le cariche virali medie erano simili per gli individui vaccinati e non vaccinati infetti da SARS-CoV-2 durante l'ondata della variante Delta indipendentemente dai sintomi [103]. Inoltre, un rapporto dell'Agenzia per la sicurezza sanitaria del Regno Unito (3 marzo 2022) ha rilevato che i tassi di tutti i casi di COVID-19 erano compresi tra 1,7 (80 anni o più) e 3,4 volte superiori (40-49 anni) tra coloro che avevano

ricevuto almeno tre dosi di vaccino rispetto ai non vaccinati in tutti i gruppi di età di età di età pari o superiore a 18 anni [104]. Ciò suggerisce che le promettenti affermazioni iniziali secondo cui questi vaccini COVID-19 erano molto efficaci nel ridurre la probabilità di infezione [5,6,7,8] non erano così robuste come sperato. In effetti, Kampf (2021) ha osservato che l'alto "tasso di casi sintomatici di COVID-19 tra le infezioni rivoluzionarie completamente vaccinate" dal luglio 2021 contraddice la prevista riduzione della trasmissione tra la popolazione vaccinata [27]. Nonostante l'alta incidenza di "infezioni rivoluzionarie", alcuni hanno giustificato l'uso continuo dei vaccini COVID-19 come mezzo per ridurre sostanzialmente la gravità e/o la morte del COVID-19 [28,29,105]. Tuttavia, sebbene la grandezza della terza ondata pandemica sembrava essere ridotta per l'Irlanda, il Regno Unito e la Svezia dopo l'introduzione della vaccinazione (rispetto alle prime due ondate), è stato osservato l'opposto per Demark, Finlandia e Norvegia, cioè questi paesi avevano una terza ondata relativamente più grande delle due ondate precedenti (Figura 5). Queste tendenze inaspettate sono ancora più pronunciate se la progressione della pandemia viene misurata attraverso i casi (Figura S3a), il tasso di positività (Figura S3b), i ricoveri (Figura S3c) o l'occupazione in terapia intensiva (Figura S3d). Pertanto, per quanto ripeter quanto attenti agli NPI, dovremmo stare attenti a non pregiudicare la nostra analisi dell'efficacia di questi vaccini COVID-19 con le nostre aspettative su ciò che dovrebbe essere.

Le correlazioni statistiche (positive o negative) tra la vaccinazione e la progressione della pandemia sono formalmente considerate nella Figura 6. I dettagli delle correlazioni possono essere trovati nel file Excel dei materiali supplementari S1. Le correlazioni di Pearson tra la percentuale della popolazione completamente vaccinata e (a) i casi o (b) i decessi sono tracciate per ciascun paese. Come prima, mostriamo anche l'effetto di un ritardo nella serie temporale del tasso di vaccinazione fino a 8 settimane, cioè cosa accadrebbe se gli effetti della vaccinazione non fossero evidenti per un massimo di 8 settimane. Abbiamo anche ripetuto

questo processo nell'altra direzione di 4 settimane, il che sarebbe fisicamente improbabile, ma sarebbe utile rilevare eventuali tendenze sottostanti nei dati prima che i vaccini fossero somministrati.

Figura 6. Test di correlazione Pearson delle serie temporali di vaccinazione dell'Europa settentrionale rispetto alla progressione della pandemia di COVID-19. Progressione della pandemia misurata da (a) casi di COVID-19, (casi settimanali in ritardo di tempo per 100.000), (b) serie temporali di decessi, (morti settimanali in ritag per 100.000). I dati che coprono il periodo dal 1o marzo 2020 al 6 maggio 2023 sono stati presi da "Our World in Data" <https://ourworldindata.org/coronavirus>; accesso il 5 luglio 2023 [69].

Ancora una volta, l'asse x in ogni grafico indica l'entità di questo ritardo. Un ritardo positivo indica che i (a) casi o (b) decessi vengono confrontati con la percentuale di persone vaccinate diverse settimane fa. Ci aspetteremmo che la riduzione dei casi o dei decessi inizi dopo l'introduzione di un programma di vaccinazione efficace. Come discusso in precedenza, ci può anche essere un ritardo di diverse settimane prima che i dati sull'infezione si traducano in morti.

Ci dovrebbe anche essere un time-lag tra la somministrazione dei vaccini e lo sviluppo di un'immunità efficace. I produttori di vaccini suggeriscono che questo ritardo è due settimane dopo la dose finale e questi ritardi sono già incorporati nella definizione di quando una persona è "completamente vaccinata". Tuttavia, è plausibile che i ritardi esatti varino tra gli individui.

Un ritardo zero in questo caso confronta la percentuale settimanale della popolazione vaccinata direttamente con il numero di (a) casi e (b) decessi per quella settimana.

Ancora una volta, nella Figura 6, un ritardo negativo è fisicamente irrealistico poiché inverte la direzione apparente della causalità, cioè indicherebbe che la progressione della pandemia sta causando

cambiamenti nel livello della popolazione vaccinata, piuttosto che il contrario. Tuttavia, ancora una volta, queste correlazioni di ritardo negative sono una base utile per valutare l'efficacia del programma di vaccinazione in termini di (a) casi e (b) decessi.

In termini di casi, ci aspetteremmo di vedere una correlazione negativa tra i tassi di vaccinazione e la progressione della pandemia. Cioè, con l'aumento dei tassi di vaccinazione, ci aspetteremmo che l'incidenza dei casi diminuisca generalmente, forse con un ritardo di poche settimane. Tuttavia, per molti dei paesi, c'è una correlazione positiva (Finlandia, Norvegia, Danimarca e Irlanda) che sembra perfettamente livellata attraverso i ritardi temporali, tranne nel caso della Norvegia, dove c'è un aumento appena percettibile della correlazione. I valori di correlazione per la Svezia rimangono negativi ma non significativi e i valori per il Regno Unito passano lentamente da una correlazione negativa a una positiva, sebbene anche tutti questi valori non siano significativi (Figura 6a).

Pertanto, questa analisi non è riuscita a identificare alcuna prova che i vaccini abbiano ridotto l'incidenza dei casi in uno qualsiasi dei paesi del Nord Europa. Ciò è sorprendente dato che la riduzione del rischio relativo (RRR) per il COVID-19 sintomatico era relativamente alta, fino al 95% per il vaccino Pfizer [5]. Tuttavia, come altri hanno notato, la riduzione del rischio assoluto (ARR) osservata durante questi studi è stata molto modesta, variando dallo 0,71 % per il vaccino Pfizer all'1,22% per il vaccino Astra Zeneca [41,42]. Questo perché il numero totale di casi sintomatici confermati di COVID-19 identificati in entrambi i bracci degli studi era molto modesto, in genere circa 200 casi per sperimentazione vaccinale [5,6,7,8]. Quindi, mentre gli studi avevano campioni di partecipanti abbastanza grandi, ad esempio 43.548 partecipanti per lo studio Pfizer [5], e la maggior parte dei casi identificati erano nel gruppo placebo/controllo, producendo un alto "RRR", questi valori RRR inizialmente promettenti potrebbero non essere stati così robusti come inizialmente sperato.

Detto questo, sebbene la maggior parte degli studi clinici non avesse dati sufficienti per stimare se ci fosse un effetto statisticamente significativo sulla morte, alcuni degli studi hanno suggerito qualitativamente che il vaccino potrebbe ridurre l'incidenza della morte associata al COVID-19 [7]. Quindi, consideriamo ora l'influenza dei tassi di vaccinazione sulla progressione della pandemia in termini di decessi (Figura 6b).

Quando consideriamo le correlazioni zero-lag, i risultati inizialmente appaiono più incoraggianti in quanto i decessi sono negativamente correlati con i tassi di vaccinazione per la metà dei paesi studiati (Irlanda, Regno Unito e Svezia) sebbene la correlazione negativa per la Svezia non sia statisticamente significativa. Questo risultato inizialmente promettente diventa meno incoraggiante, tuttavia, una volta che consideriamo come le correlazioni variano con il ritardo. Per questi tre paesi, le correlazioni più negative si verificano per i ritardi negativi ("anticipatori"). Tuttavia, questi ritardi negativi sono fisicamente irrealistici per l'effetto previsto. Se i tassi di vaccinazione stavano riducendo fortemente il numero di morti in questi paesi, allora le correlazioni negative dovrebbero essere più forti per i ritardi positivi, piuttosto che per i ritardi negativi.

Nel frattempo, per gli altri tre paesi (Danimarca, Norvegia e Finlandia), possiamo vedere che la vaccinazione è positivamente correlata alla morte per tutti i ritardi fino a 8 settimane. Ancora una volta, questo è l'opposto di ciò che ci si dovrebbe aspettare se il programma di vaccinazione fosse stato efficace nel ridurre il numero di morti.

Pertanto, la nostra analisi non riesce nemmeno a identificare alcuna prova che i vaccini abbiano ridotto il numero di decessi per COVID-19 in uno qualsiasi dei paesi del Nord Europa. Tuttavia, ciò non esclude la possibilità che ulteriori studi possano trovare tali prove. Inoltre, ricordiamo al lettore che le nostre osservazioni si applicano alle statistiche totali nazionali per i paesi. Pertanto, dovremmo essere consapevoli della fallacia ecologica e ricordare che questi risultati che si riferiscono alla progressione

complessiva della pandemia netta per ogni paese potrebbero potenzialmente mascherare potenziali benefici per alcuni individui che non sono evidenti su scala nazionale [106]. Tuttavia, ancora una volta, se questi vaccini COVID-19 fossero efficaci come implicavano gli studi clinici originali [5,6,7,8,9], allora ci aspetteremmo di vedere un chiaro segnale di questo dalla nostra analisi.

In contrasto con i nostri risultati, Watson et al. (2022) hanno affermato di aver riscontrato una forte riduzione globale dei casi e dei decessi a seguito del programma di vaccinazione [11]. Tuttavia, questa analisi si è basata su un confronto dei dati osservati con uno scenario di modello controfattuale. In sostanza, hanno concluso che i vaccini devono essere stati molto efficaci perché le loro previsioni modello di ciò che sarebbe dovuto accadere in assenza di programmi di vaccinazione non sono riuscite a trasparire. Tuttavia, potrebbe essere che questi studi non abbiano tenuto conto di altri fattori confondenti come una probabile causa di cambiamenti nella progressione della pandemia e quindi la diminuzione dei decessi o dei casi è stata attribuita alle vaccinazioni.

Detto questo, abbiamo anche visto molti studi non basati su modelli che riportano che i vaccini sono stati efficaci [9,23,24,107,108], anche se alcuni sostengono che questa efficacia diminuisce con il tempo e/o nuove varianti [28,29,109,110]. Tuttavia, notiamo che (come per gli NPI), questi studi in genere presumono fin dall'inizio che i vaccini siano molto efficaci e che eventuali cambiamenti nella progressione della pandemia debbano essere correlati a una combinazione dei vaccini e/o degli NPI [23,24,28,29,105,107,108,109,110]. Pertanto, in genere trascurano la possibilità che ci possano essere altri fattori confondenti, ad esempio la stagionalità del coronavirus, che devono essere contabilizzati.

Suggeriamo che piuttosto che supporre che questi vaccini debbano essere molto efficaci, dovremmo affrontare i dati con una mente aperta. Notiamo che uno studio comparativo globale di Subramanian e Kumar

(2021) che sembra aver adottato questo approccio ha concluso che "gli aumenti del COVID-19 non sono correlati ai livelli di vaccinazione in 68 paesi e 2947 contee degli Stati Uniti" [44], come misurato dal numero di casi. Questa conclusione sorprendente sembra simile alle nostre scoperte [44]. Sebbene Subramanian e Kumar siano stati criticati per aver considerato solo i numeri dei casi [105], la nostra analisi considera metriche multiple e arriva ancora con risultati simili almeno per i sei paesi studiati qui. Per rafforzare le conclusioni dei nostri dati, notiamo che tutti e sei i paesi del Nord Europa hanno avuto diverse altre ondate pandemiche (a partire da agosto 2021) dopo aver raggiunto alti livelli di vaccinazione. Sottolineiamo che la nostra analisi è limitata a questi sei paesi del Nord Europa, pertanto si dovrebbe fare molta attenzione quando si cerca di estrapolare questi dati ad altre situazioni.

3.3. Influenza della stagionalità sulla progressione della pandemia nel Nord Europa

La natura stagionale di molti virus infettivi è nota da secoli nella misura in cui sono stati incorporati nel volgare popolare come "stagione del raffreddore e dell'influenza" [47]. In effetti, gli studi nei paesi del Nord Europa hanno identificato la natura stagionale del rinovirus, dell'adenovirus, dei virus dell'influenza A e B, dei virus parainfluenzali umani 1-3 (HPIV), del virus respiratorio sinciziale (RSV) e del metapneumovirus umano (HMPV) concludendo che queste variazioni stagionali sono associate a specifici fattori meteorologici [111]. Inoltre, alcuni altri studi sottolineano che i cambiamenti nel comportamento umano durante i picchi in queste infezioni sono influenzati dai tassi di contatto tra individui infetti e sensibili [47,112]. Questi fattori hanno ulteriori implicazioni sia per l'immunità innata che acquisita, nonché per la stabilità di virus come i beta-coronavirus [47]. Ci sono stati anche molti studi sugli effetti dei fattori ambientali sulla fattibilità e la trasmissione del COVID-19. La ricerca ha dimostrato che il virus può essere inattivato da alti livelli di luce UV o luce solare indipendentemente dai livelli di sostanze

interferenti [113] e che sia la luce del sole che la temperatura e in misura minore l'umidità influenzano la persistenza del COVID-19 [114]. Altre ricerche hanno dimostrato che la radiazione solare diminuisce la trasmissione di SARS-CoV-2 [115], il che ha ovvie implicazioni stagionali poiché la luce solare è al massimo durante i mesi estivi. Ricerche recenti hanno anche indicato che livelli più elevati di luce UV e temperature medie possono contribuire a una riduzione della trasmissione del COVID-19 e a una riduzione della sua incidenza, dei ricoveri e della mortalità [116,117]. In ogni caso, la stagionalità sembra svolgere un ruolo importante in molte malattie respiratorie tra cui diversi altri coronavirus umani, e quindi potenzialmente SARS-CoV-2 [45,46,47,48,50,51,52,60,91,118]. Alcuni studi hanno sostenuto che la stagionalità non era un fattore importante nelle dinamiche della pandemia [54,55,56]. Tuttavia, altri hanno sostenuto che dovrebbe essere un fattore importante da considerare [50,52,57,58,59,60,61,118]. Questa mancanza di consenso può derivare da precedenti ricerche sulla pandemia che si basavano su differenze nelle posizioni geografiche come sostituto delle stagioni, in una cosiddetta sostituzione "spazio per il tempo" [57] o su dati stagionali limitati. Ora che abbiamo più di tre anni di dati empirici - e un proxy plausibile per la stagionalità del coronavirus per il Nord Europa - una rivalutazione del possibile ruolo della stagionalità sembra appropriata.

La figura 7 confronta l'incidenza settimanale media decennale di beta-coronavirus umani (HCoV-OC43 e -HKU1) precedentemente registrata a Stoccolma, Svezia (2010-2020) come percentuale del totale annuale con la progressione della pandemia di COVID-19 dal 2020 nei paesi del Nord Europa (Figura 7). I grafici equivalenti in termini di casi (Figura S3a), tassi di positività (Figura S3b), ricoveri (Figura S3c) e occupazione in terapia intensiva (Figura S3d) sono forniti nei Materiali supplementari. I dettagli dei dati e le conseguenti correlazioni possono essere trovati nel file Excel del materiale supplementare S1.

Figura 7. L'incidenza media stagionale dei casi di beta-coronavirus umano a Stoccolma (2010-2020) rispetto alla progressione della pandemia di

COVID-19. Progressione della pandemia di COVID-19 misurata da morte in ritardo (supponendo un ritardo di 3 settimane tra infezioni e decessi, espresso per 100.000). Dati cronologici sulle varianti COVID-19, V0 = ceppo di Wuhan, V1 = Alpha, V2 = Delta, V3 = Omicron BA.1, V4 = Omicron BA.2, V5 = Omicron BA.5 e V6 = Omicron BQ.1, provenienti da GISAID, tramite CoVariants.org accessibile il 1° novembre 2023. I dati COVID-19 che coprono il periodo dal 1 marzo 2020 al 6 maggio 2023 sono stati presi da "Our World in Data" (<https://ourworldindata.org/coronavirus>; accesso 5 luglio 2023 [69]). I dati settimanali sul beta-coronavirus (HCoV-OC43 e -HKU1) (dal 1 gennaio 2010 al 2 aprile 2020) sono stati registrati dall'ospedale universitario di Stoccolma, in Svezia [45].

Sottolineiamo che le due serie di grafici sono derivate da periodi di tempo completamente diversi e dati biologicamente distinti. Le incidenze del beta-coronavirus svedese (linee tratteggiate in rosso) sono le medie per il periodo 2010-2020 prima dell'inizio della pandemia di COVID-19 e sono le incidenze di beta-coronavirus non-SARS-CoV-2. Pertanto, eventuali somiglianze tra le due trame probabilmente derivano dal contributo della stagionalità preesistente dei beta-coronavirus alla progressione della pandemia di COVID-19.

Con questo in mente, è sorprendente che, per tutti e sei i paesi, sembra esserci una chiara concomitanza tra i due complotti. In particolare, gli inverni sono stati accompagnati da onde pronunciate e le estati sono state accompagnate da incidenze molto basse di COVID-19 (Figura 7). I tempi dei picchi invernali e dei minimi estivi sono spesso sorprendentemente simili a quelli che ci si aspetterebbe per i beta-coronavirus endemici (Figura 7). Questo può anche essere visto in una certa misura per i casi, i tassi di positività, l'ospedalizzazione e l'occupazione in terapia intensiva (Materiali supplementari Figura S4a-d).

Detto questo, sottolineiamo che la stagionalità non può spiegare tutti gli aspetti della pandemia per nessuno dei paesi del Nord Europa. Più

specificamente, si nota che l'inizio della prima ondata nel marzo 2020 è stato "non stagionale" in quanto è sorto diversi mesi dopo il previsto picco invernale a fine dicembre/inizio gennaio [45,48]. Allo stesso modo, il picco di decessi all'inizio del 2022 per Danimarca, Norvegia e Finlandia si è verificato dopo il previsto picco invernale. Pertanto, alcune delle prime critiche al possibile ruolo della stagionalità [54,55,56] potrebbero aver avuto qualche giustificazione.

Tuttavia, a differenza degli NPI e dei tassi di vaccinazione, già da questo confronto visivo, la stagionalità dei beta-coronavirus (derivati da 10 anni di osservazioni pre-pandemia) sembra aver fortemente influenzato la progressione della pandemia.

Ora, consideriamo le correlazioni statistiche (positive o negative) tra i casi medi settimanali di beta-coronavirus umano a Stoccolma (2010-2020) e la corrispondente progressione settimanale della pandemia (Figura 8). I dettagli delle correlazioni sono disponibili nel file Excel dei materiali supplementari S1. Le correlazioni di Pearson tra i casi medi settimanali di beta-coronavirus umano a Stoccolma (2010-2020) e (a) casi o (b) decessi sono tracciate per ciascun paese. Ancora una volta, mostriamo anche l'effetto del ritardo dei casi settimanali medi di beta-coronavirus umano a Stoccolma (2010-2020) serie temporali all'indietro fino a 8 settimane e in avanti fino a 4 settimane.

Figura 8. Test di correlazione Pearson dei casi medi settimanali di beta-coronavirus umano a Stoccolma rispetto alla progressione della pandemia di COVID-19. Progressione della pandemia misurata da (a) casi di COVID-19 (casi per 100.000) e (b) decessi (di 3 settimane di ritardo, espresso per 100.000). I dati che coprono il periodo dal 1o marzo 2020 al 6 maggio 2023 sono stati presi da "Our World in Data" <https://ourworldindata.org/coronavirus>; accessibile il 5 maggio 2022 [69] e casi settimanali di beta-coronavirus (HCoV OC43 e HCoV HKU1) (1 gennaio 2010 al 2 aprile 2020) dall'ospedale universitario di Stoccolma, Svezia [45].

Ancora una volta, l'asse x in ogni grafico indica l'entità di questo ritardo. Un ritardo positivo indica che i (a) casi o (b) i decessi si verificano dopo la settimana corrispondente per i casi medi di beta-coronavirus umano a Stoccolma (2010-2020). Ci sono due differenze chiave da considerare tra questo fattore naturale (stagionalità) e i due precedenti interventi sociali (NPI e tassi di vaccinazione). In primo luogo, per i fattori precedenti, ci aspetteremmo correlazioni negative per una forte influenza. Cioè, ci aspetteremmo che man mano che gli interventi vengono implementati, la diffusione del virus diminuisca. Qui, ci aspetteremmo correlazioni positive per una forte influenza. Cioè, se la SARS-CoV-2 è fortemente stagionale come gli altri beta-coronavirus, allora ci aspetteremmo che l'incidenza del COVID-19 aumenti e scenda all'incirca nel tempo con la media 2010-2011 per il decennio precedente.

In secondo luogo, per i fattori precedenti, un ritardo negativo sarebbe fisicamente irrealistico per un intervento efficace, poiché implicherebbe che gli "effetti" degli interventi sul progresso della pandemia si sono verificati diverse settimane prima dell'attuazione degli interventi. Tuttavia, per la stagionalità, stiamo confrontando le tendenze COVID-19 osservate per il 2020-2023 con la media di 10 anni del decennio precedente (2010-2020). Dalla Figura 1, possiamo vedere che c'è una certa variabilità nei tempi dei picchi per ogni anno. Pertanto, non dovremmo essere sorpresi se i picchi per un anno si verificano diverse settimane prima o dopo la media decennale.

In sintesi, ci aspetteremmo che un aumento dei casi o dei decessi segua l'aumento dei casi medi settimanali di beta-coronavirus umano a Stoccolma (2010-2020). Ci aspetteremmo anche che le morti sono in ritardo rispetto ai casi di almeno diverse settimane. Un ritardo zero confronta i casi medi settimanali di beta-coronavirus umano a Stoccolma (2010-2020) direttamente con il numero di (a) casi e (b) decessi per quella settimana in ciascuno dei sei paesi del Nord Europa. Come accennato in precedenza, un ritardo negativo significherebbe che l'aumento dei casi e dei decessi per uno dei sei paesi del Nord Europa si

sarebbe verificato prima di quello della media decennale per i casi di beta-coronavirus umano a Stoccolma del decennio precedente (2010-2020). Tuttavia, come spiegato nella Figura 1, anche i picchi stagionali per i casi di beta-coronavirus umano a Stoccolma sono noti per avere una variazione interannuale, che può estendersi su diverse settimane (Figura 1b).

Una delle prime cose che notiamo sulla relazione tra i casi medi settimanali di beta-coronavirus umano a Stoccolma (2010-2020) e la progressione della pandemia di COVID-19 misurata dai casi è che tutte le correlazioni erano positive e hanno seguito tendenze molto simili (Figura 8a). Queste correlazioni positive hanno raggiunto il picco dopo 2 settimane per l'Irlanda e il Regno Unito, 4 settimane per la Svezia e la Finlandia e 6 settimane per la Danimarca e la Norvegia (Figura 8a). Se guardiamo le corrispondenti correlazioni per i decessi, vediamo che per molti paesi questi valori sono in dista di 2 o 3 settimane in più rispetto ai casi, tranne che per una leggera variazione con la Norvegia e la Finlandia. Ad esempio, la correlazione massima per l'Irlanda e il Regno Unito è rimasta indietro di un periodo di 3 o 4 settimane (Figura 8b).

È chiaro da questa analisi che ci sono forti correlazioni stagionali tra l'incidenza del beta-coronavirus e la progressione della pandemia di COVID-19. Notiamo che il ritardo con la più alta correlazione si è verificato poche settimane prima per i due paesi delle isole britanniche (Irlanda e Regno Unito) rispetto ai quattro paesi scandinavi (Svezia, Finlandia, Danimarca e Norvegia). Una possibilità potrebbero essere le differenze climatiche tra le regioni. Queste variazioni latitudinali sono state notate per altri virus stagionali in studi più ampi sull'influenza A e sul virus respiratorio sinciziale (RSV) [119]. Forse studi futuri potrebbero esplorare questa possibilità confrontando i dati stagionali sul coronavirus di altri paesi del Nord Europa per vedere come variano le stagioni del coronavirus tra i paesi.

Un'analisi simile al nostro studio è stata condotta da Hoogeveen e Hoogeveen (2021) utilizzando la serie temporale media annuale per le

malattie simil-influenzali (ILI) basata sui dati di incidenza dal 2016 al 2019 nei Paesi Bassi [60]. Questo studio ha rilevato che le serie temporali del COVID-19 e delle malattie simil-influenzali hanno modelli stagionali molto simili [60]. Un altro studio di Wiemken et al., che ha coperto gli Stati Uniti, l'Europa e il Regno Unito utilizzando i dati di Our World in Data, uno studio di Fontal et al. nelle città europee e uno studio di Townsend et al. di Inghilterra e Galles sono arrivati a conclusioni simili, cioè che il COVID-19 aveva una forte componente stagionale [52,61,68]. Infine, uno studio di Shamsa et al., che ha coperto gli Stati Uniti, ha anche confermato che le ondate di COVID-19 sembravano essere stagionali [62]. Tuttavia, le segnalazioni di stagionalità non sono state limitate solo ai paesi del nord. Gli studi sull'incidenza del COVID-19 nella Repubblica Democratica del Congo, in Nigeria, in Senegal e in Uganda mostrano tendenze stagionali [64,65]. Questo riflette forse studi precedenti su altri virus respiratori, che hanno dimostrato che il 50-80% dei siti tropicali ha sperimentato ondate stagionali di virus respiratori [119].

Può darsi che molti degli studi che hanno respinto la forte influenza della stagionalità sulla progressione della pandemia di COVID-19 avessero accesso solo a set di dati limitati nel tempo e quindi le loro ipotesi di modellazione si basavano su un periodo di tempo molto limitato. Inoltre, molti di questi modelli presumevano che i cambiamenti nelle dinamiche della pandemia provenissero da qualche tipo di intervento, NPI o vaccinazioni, ma non da stagionalità. Al contrario, i nostri studi hanno il vantaggio di tre anni di dati empirici che suggeriscono che nel caso di questi sei paesi del Nord Europa, la progressione della pandemia di COVID-19 è positivamente correlata con la stagionalità media dei beta-coronavirus umani (HCoV-OC-43 e HCoV-HKU-1) registrati in Svezia. Inoltre, non siamo riusciti a trovare un segnale altrettanto coerente per gli altri due fattori che abbiamo considerato (NPI e tassi di vaccinazione) in questa area geografica. Pertanto, di questi tre fattori, la stagionalità sembra essere stata il motore dominante della pandemia di COVID-19 per questi sei paesi del Nord Europa. Abbiamo discusso la necessità di

ricerche future per svelare le molte complessità e incertezze nella stagionalità del COVID-19, che sono discusse nella Sezione 4. Limitazioni e future direzioni di ricerca.

3.4. Influenza di più fattori sulla progressione della pandemia nel Nord Europa

Nelle sezioni precedenti, abbiamo considerato separatamente la potenziale influenza di ciascuno dei fattori proposti sulla progressione della pandemia, tuttavia, questi fattori non sono necessariamente indipendenti l'uno dall'altro. Ad esempio, i governi potrebbero aver scelto di ridurre la severità degli NPI poiché il tasso di vaccino è aumentato assumendo che gli NPI non fossero più così essenziali. Nel frattempo, se ci fosse davvero una forte componente stagionale, i governi avrebbero potuto adattare i loro NPI e le politiche di vaccinazione in risposta alle dinamiche guidate dalla stagionalità della progressione della pandemia [97].

Per esaminare l'influenza di singoli fattori come parte delle influenze complessive sulla progressione della pandemia, abbiamo utilizzato l'analisi multivariabile. Ciò ha comportato la modellazione dei fattori combinati (potenzialmente influenti) allo stesso tempo, vale a dire NPI, vaccinazioni e stagionalità contro la progressione della pandemia misurata da decessi o casi. Abbiamo creato un modello di tutti e tre i fattori sommati insieme per produrre una ragionevole approssimazione dell'effettiva progressione della pandemia misurata da morti o casi. Abbiamo quindi rimosso uno di questi fattori alla volta da questo modello, cioè NPI o stagionalità per valutare quanta influenza o variazione ha causato nel modello originale. Se c'è una grande differenza, allora questo fattore potrebbe essere responsabile di gran parte della variazione nella progressione della pandemia. Se c'è poca differenza, allora dedoviamo che questo fattore ha poca influenza. Se la rimozione di uno di questi fattori si avvicinava a una linea retta, allora si è dedotto che questo fattore

abbia un impatto significativo sulle dinamiche della pandemia.

Abbiamo effettuato un adattamento multivariabile utilizzando tutti e tre i fattori, vale a dire NPI, vaccinazioni e stagionalità (linea rossa) alla progressione della pandemia misurata dalla morte in ritardata (linea tratteggiata nera) (Figura 9). Ciò fornisce una stima di quanto delle dinamiche e della progressione della pandemia per ciascun paese è stata spiegata in termini di somma di tutti e tre i fattori. Abbiamo ripetuto questa analisi multi-regressione per i casi (Figura 10), il tasso di positività (Figura 11), l'ospedalizzazione (Figura 12) e l'occupazione in terapia intensiva (Figura 13). I dati per i raccordi statistici possono essere trovati nel file Excel S1 dei materiali supplementari.

Figura 9. Adattamenti statistici di NPI, vaccinazioni e stagionalità a decessi in ritardo in sei paesi dell'Europa settentrionale. I dati relativi al periodo dal 1 marzo 2020 al 6 maggio 2023 sono stati presi da "Our World in Data", <https://ourworldindata.org/coronavirus>; accessibile il 5 luglio 2023 [69] e beta-coronavirus settimanale (casi HCoV-OC43 e HCoV-HKU1 (dal 1 gennaio 2010 al 2 aprile 2020) dall'ospedale universitario di Stoccolma, in Svezia [45].

Figura 10. Adattamento statistico di NPI, vaccinazioni e stagionalità ai casi di COVID-19 in sei paesi del Nord Europa. I dati che coprono il periodo dal 10 marzo 2020 al 6 maggio 2023 sono stati presi da "Our World in Data", <https://ourworldindata.org/coronavirus>; accessibile il 5 luglio 2023 [69] e casi settimanali di beta-coronavirus (HCoV-OC43 e HCoV-HKU1) (1 gennaio 2010 al 2 aprile 2020) dall'ospedale universitario di Stoccolma, Svezia [45].

Figura 11. Adattamento statistico di NPI, vaccinazioni e stagionalità al tasso di positività in sei paesi dell'Europa settentrionale. I dati che coprono il periodo dal 10 marzo 2020 al 6 maggio 2023 sono stati presi da "Our World in Data", <https://ourworldindata.org/coronavirus>; accessibile il 5 luglio 2023 [69] e casi settimanali di beta-coronavirus (HCoV-OC43 e HCoV-HKU1) (1 gennaio 2010 al 2 aprile 2020) dall'ospedale universitario di Stoccolma, Svezia [45].

Figura 12. Adattamento statistico degli NPI, delle vaccinazioni e della stagionalità ai ricoveri in sei paesi del Nord Europa. I dati che coprono il periodo dal 1o marzo 2020 al 6 maggio 2023 sono stati presi da "Our World in Data", <https://ourworldindata.org/coronavirus>; accessibile il 5 luglio 2023 [69] e casi settimanali di beta-coronavirus (HCoV-OC43 e HCoV-HKU1) (1 gennaio 2010 al 2 aprile 2020) dall'ospedale universitario di Stoccolma, Svezia [45].

Figura 13. Adattamento statistico di NPI, vaccinazioni e stagionalità all'occupazione in terapia intensiva in sei paesi del Nord Europa. I dati che coprono il periodo dal 1o marzo 2020 al 6 maggio 2023 sono stati presi da "Our World in Data", <https://ourworldindata.org/coronavirus>; accessibile il 5 luglio 2023 [69] e casi settimanali di beta-coronavirus (HCoV-OC43 e HCoV-HKU1) (1 gennaio 2010 al 2 aprile 2020) dall'ospedale universitario di Stoccolma, Svezia [45].

Troviamo che per tutti e sei i paesi e per tutte le metriche (decessi in ritardo di tempo, casi, tassi di positività, ricoveri e occupazione in terapia intensiva), questi raccordi multivariabili combinati sono effettivamente in grado di catturare gran parte della progressione osservata della pandemia sia in termini di tempi che di grandezza delle varie ondate. Questo può essere visto confrontando i dati osservati (linee tratteggiate nere) con gli adattamenti statistici di tutti e tre i fattori (linee rosse) in ogni pannello di Figura 9, Figura 10, Figura 11, Figura 12 e Figura 13. Riconosciamo che le misure non sono perfette e che probabilmente ci sono ulteriori fattori che hanno influenzato le dinamiche e la progressione della pandemia nel periodo di studio triennale per tutti e sei i paesi. Tuttavia, pensiamo che i raccordi che utilizzano tutti e tre i fattori possano spiegare collettivamente gran parte del percorso osservato della pandemia.

Nelle sottosezioni precedenti, abbiamo esaminato i contributi relativi di ciascuno dei tre fattori in isolamento valutando quanto ogni fattore potrebbe spiegare individualmente. Ora, valutiamo i contributi relativi di ciascun fattore in modo diverso, rimuovendo ogni fattore a sua volta dalla nostra regressione multivariabile e valutando come cambia l'adattamento

rispetto alla regressione combinata a tre fattori.

I risultati di questa analisi di "trattenuta" sono indicati in ogni pannello nella Figura 9, nella Figura 10, nella Figura 11 e nella Figura 12 con linee colorate diverse. Quando guardiamo all'effetto della severità degli NPI contro il numero di decessi nella Figura 3, non è completamente inequivocabile (da un'ispezione visiva) se questi NPI hanno qualche effetto sulla riduzione o sull'aumento del numero di decessi. In misura minore, questo potrebbe essere vero anche per la Figura 5, in cui tracciamo il rigore degli NPI rispetto al numero totale di vaccinazioni in ciascun paese. Al contrario, possiamo vedere un modello definito quando si esamina il numero di decessi contro la stagionalità nella Figura 7. Nella figura 9, vediamo che se rimuoviamo l'influenza della stagionalità, la variazione nella linea modellata (nera) è molto ridotta. In alcuni paesi come la Svezia, questo contrasto è piuttosto estremo in quanto sembra essere una linea quasi piatta. Al contrario, l'adattamento statistico che esclude gli effetti degli NPI (linea verde) e quelli che escludono la vaccinazione (linea blu) sembra seguire la linea modellata combinata (rosso) suggerendo che non contribuiscono molto alla variazione della linea modellata e quindi non spiegano gran parte della variazione nella progressione della pandemia. Ci possono essere alcune differenze minori, ad esempio, le misure per la Finlandia sono leggermente diverse quando si escludono i tassi di vaccinazione (linee blu), ma sono relativamente modeste.

Questa tendenza varia leggermente con ciascuna delle metriche che abbiamo usato per valutare la progressione della pandemia. Nella Figura 10, che utilizza i casi come metrica, ci sono alcuni casi in cui la linea adattata che descrive la rimozione della stagionalità segue il principale adattamento statistico a tutte e tre le influenze proposte, cioè vaccinazioni, NPI e stagionalità. Ciò significa che è difficile attribuire molta influenza della stagionalità a questa specifica metrica. Tuttavia, va ricordato che la misurazione dei casi non è stata coerente durante l'intera pandemia, dati i cambiamenti nelle definizioni e nei regimi di test nel tempo e in tutti i sei paesi. In casi come l'Irlanda e il Regno Unito, il regime

di test è passato da test RT-PCR confermati a una miscela di test clinici e test antigenici auto-riferiti per la comunità più ampia.

Questo può anche essere simile alle misurazioni della pandemia in base ai tassi di positività. Ad esempio, escludere il contributo della stagionalità non spiega alcune delle variazioni nella progressione della pandemia per Svezia, Danimarca, Finlandia e Norvegia (Figura 11), tuttavia, il contributo della stagionalità sembra essere più chiaro per l'Irlanda e il Regno Unito. I risultati sono sostanzialmente simili quando analizziamo la progressione della pandemia utilizzando una delle altre metriche, cioè i ricoveri (Figura 12) e l'occupazione in terapia intensiva (Figura 13). Tuttavia, la raccolta di questi ultimi dati in alcuni paesi è stata interrotta prima della fine della pandemia.

Nel complesso, pensiamo che questa combinazione di risultati confermi i risultati delle sottosezioni precedenti. Cioè, quando la stagionalità è inclusa come fattore che contribuisce (linee rosse, verdi o blu), la regressione multivariabile può spiegare gran parte delle dinamiche osservate della pandemia nel periodo di studio del 2020-2023 (linee tratteggiate nere). Tuttavia, quando la stagionalità è esclusa come fattore che contribuisce, i migliori si adattano in termini di altri due fattori non sono particolarmente convincenti.

Studi recenti di Shamsa et al., 2023, utilizzando un metodo di studio completamente diverso basato sull'analisi spettrale e sulle frequenze naturali di oscillazione sembrano confermare alcuni dei nostri principali risultati almeno per gli Stati Uniti. Hanno dichiarato che parte della ragione per cui "il COVID-19 sembrava seguire un modello ripetuto di focolai indipendentemente dal distanziamento sociale, dai mandati di mascherina e dalla campagna di vaccinazione" potrebbe essere la prevedibile stagionalità dei focolai di COVID-19 [62].

Riconosciamo che questa analisi si applica solo alla specifica località geografica di questi sei paesi per questo set di dati, pertanto i risultati

dovrebbero essere interpretati con cautela quando si estrapolano ad altre regioni e periodi di tempo.

4. Limitazioni dello studio e direzioni di ricerca future

L'indice di rigore NPI utilizzato in questo studio è stato sviluppato da Hale et al., 2021 [4] e comporta una notevole soggettività. Tuttavia, questo set di dati è stato utilizzato in molte pubblicazioni peer-reviewed ed è stato sottoposto a più valutazioni indipendenti, vedi Hale et al., 2021 [4] per i dettagli. Anche se la nostra analisi è stata limitata a sei paesi vicini, alcuni studi hanno suggerito che gli effetti degli NPI possono differire tra i paesi [95]. In particolare, misurare le differenze nel grado di conformità agli NPI per ciascun paese e nel tempo può essere difficile e c'è la possibilità che alcune differenze tra i sei paesi del Nord Europa possano essere state potenzialmente trascurate nella costruzione della serie da parte di Hale et al. a causa delle limitazioni dei dati pubblicamente disponibili.

Ci sono anche preoccupazioni per la natura eterogenea della raccolta di dati COVID-19 dall'inizio della pandemia, dati i cambiamenti nelle definizioni, nella demografia della popolazione testata e le incongruenze di queste misurazioni tra i paesi nel tempo [22]. Abbiamo tentato di superare alcune di queste preoccupazioni considerando una serie di metriche tra cui tassi di positività, casi, ospedalizzazione e occupazione in terapia intensiva quando si cercano segnali forti da potenziali influenze. Altri ricercatori come Bjørnskov et al. hanno aggirato la natura eterogenea della segnalazione del COVID-19 utilizzando le statistiche settimanali sulla morte piuttosto che sui decessi con COVID-19 [38]. Al contrario, il nostro studio presuppone esplicitamente che la registrazione della "morte con COVID-19" nel set di dati pubblico sia accurata.

Per descrivere la stagionalità del coronavirus, abbiamo utilizzato la media di 10 anni di dati empirici da una registrazione dei coronavirus umani

endemici a Stoccolma. Tuttavia, come si può vedere (Figura 1b), l'esatta stagionalità per i beta-coronavirus OC43 e HKU1 varia di anno in anno. Pertanto, la ricerca futura potrebbe tentare di migliorare un adattamento statistico tenendo conto della variabilità interannuale. Il lavoro futuro potrebbe anche cercare di integrare la nostra analisi empirica statistica con valutazioni basate su modelli, ad esempio stimando i cambiamenti nel numero teorico di riproduzione istantanea come metrica aggiuntiva per la progressione della pandemia.

Notiamo anche che gli studi futuri possono potenzialmente essere costruiti sui punti di forza del nostro studio, che includono l'uso del set di dati empirico completo per il COVID-19 e un recente set di dati per l'incidenza delle infezioni endemiche da beta-coronavirus nel Nord Europa. Sarebbe anche utile espandere la nostra analisi ad altre regioni e climi o a studi che incorporano ulteriori variabili che potrebbero influenzare la stagionalità. Una parte fondamentale di questo sarebbe trovare un proxy equivalente per la stagionalità. Abbiamo identificato gli Stati Uniti come una potenziale regione in cui una tale estensione potrebbe essere promettente poiché Kissler et al. [46] hanno già approssimato l'incidenza storica del beta-coronavirus negli Stati Uniti. Tuttavia, mentre la nostra area di studio era più geograficamente confinata, gli Stati Uniti coprono un'area geografica molto più grande con più regimi climatici (dalle aree subtropicali e tropicali alle aree polari), quindi potrebbe essere necessario prima suddividere le statistiche statunitensi in zone climatiche simili.

Infine, questo studio è limitato a sei paesi del Nord Europa. Sebbene questi risultati abbiano importanti implicazioni per le future risposte globali, si dovrebbe prestare attenzione quando si estrapola l'analisi ad altri paesi. Inoltre, potrebbero esserci altre variabili confondenti che potrebbero essere importanti nelle dinamiche del COVID-19 ma che non abbiamo considerato in questo manoscritto.

5. Conclusioni e raccomandazioni

Gli autori hanno cercato di esaminare la progressione della pandemia di COVID-19 (SARS-CoV-2) in sei paesi del Nord Europa (Irlanda, Regno Unito, Danimarca, Norvegia, Svezia e Finlandia) per tutta la durata della pandemia (da marzo 2020 a maggio 2023) e valutare quanto (della progressione della pandemia) potrebbe essere spiegato in termini di tre diversi fattori, vale a dire:

- Il rigore degli NPI, ad esempio, restrizioni di viaggio, misure di "stare a casa", i mandati di maschera e il distanziamento sociale;
- La percentuale della popolazione completamente vaccinata con i vaccini COVID-19 (definita in termini di numero di dosi originali raccomandate per ciascun vaccino);
- La stagionalità prevista dei beta-coronavirus umani (poiché SARS-CoV-2 è un beta-coronavirus umano), utilizzando come proxy la media decennale delle incidenze di beta-coronavirus umani in Svezia sulla base dei dati clinici svedesi (2010-2020) registrati prima dell'inizio della pandemia di COVID-19.

Abbiamo creato due semplici tabelle per riassumere i principali risultati della nostra analisi di questi sei paesi: Tabella 1 e Tabella 2.

Tabella 1. Influenza sulla progressione della pandemia in termini di morti in ritardo.

Tabella 2. Influenza sulla progressione della pandemia in termini di casi.

Diversi studi di alto profilo, alcuni dei quali hanno avuto una grande influenza sulla politica sanitaria durante la pandemia, hanno proposto che i vari NPI implementati dai governi sono stati i principali fattori (in corso) che hanno alterato la progressione della pandemia e che la pandemia si sarebbe svolta in modo molto diverso in assenza di questi NPI

[2,3,40,120]. Questo inizialmente sembra contraddire le nostre scoperte. Tuttavia, notiamo che nessuno di questi studi che trova un ruolo forte per gli NPI nella progressione della pandemia sembra aver considerato la stagionalità del virus. Inoltre, la maggior parte di questi studi ha limitato la loro analisi alla prima ondata [2,3,18,19,20,21] o alla seconda ondata [40] della pandemia.

In effetti, i dati dei sei paesi del Nord Europa rivelano che i cambiamenti nella severità degli NPI hanno generalmente seguito la progressione della pandemia, piuttosto che il contrario. Se gli NPI fossero efficaci nell'alterare la progressione della pandemia come affermato, dovremmo aspettarci una correlazione negativa uniforme per i sei paesi del Nord Europa, ma abbiamo notato che le correlazioni erano spesso positive. Inoltre, quando sono state identificate le correlazioni negative previste, erano tipicamente più forti se gli interventi erano in ritardo rispetto alla progressione della pandemia, cioè l'opposto di quanto previsto.

Nel frattempo, diversi studi hanno proposto che, se una grande frazione della popolazione di un paese ha ricevuto uno dei quattro vaccini COVID-19 approvati [5,6,7,8], questo avrebbe dovuto alterare drasticamente la progressione della pandemia [11,23,24]. I nostri risultati sembrano anche contraddire questo, poiché, sebbene un diffuso programma di vaccinazione a livello di popolazione in tutti e sei i paesi sia riuscito a vaccinare la maggior parte della popolazione (tutte le età) [121], la nostra analisi non è stata in grado di identificare alcuna prova di questo effetto sperato. Ancora una volta, tuttavia, notiamo che quegli studi che propongono una forte influenza dei programmi di vaccinazione sulla progressione della pandemia non sembrano aver considerato la stagionalità del virus.

In contrasto con i primi due fattori, la nostra analisi ha rivelato una sorprendente somiglianza tra i massimi invernali e i minimi estivi della pandemia di COVID-19 e quelli delle medie decennali dei beta-

coronavirus registrate in Svezia nel decennio precedente (2010-2020), anche se questi erano dati biologicamente distinti. Questi dati hanno mostrato una chiara forte correlazione stagionale positiva, seguendo tendenze simili per tutti i paesi. Pertanto, di tutti questi tre fattori, la stagionalità sembra essere stata il motore dominante della pandemia di COVID-19 in questi sei paesi del Nord Europa.

Per questi motivi, ipotizziamo che gran parte dell'apparente successo degli NPI e della vaccinazione nel tenere sotto controllo la pandemia potrebbe effettivamente essere stato un effetto di stagionalità. Cioè, la crescente severità degli NPI nella primavera 2020 e l'implementazione dei programmi di vaccinazione nella primavera 2021 potrebbero aver coinciso con il calo dell'incidenza del virus a causa dell'inizio dell'estate.

Gli autori osservano che gli attuali approcci alla modellazione matematica delle epidemie in genere non considerano la stagionalità [63]. Ciò include studi di modellazione che hanno (prematuramente) concluso che gli NPI [2,3,21,40] o le vaccinazioni [11] hanno sostanzialmente alterato la progressione della pandemia di COVID-19. Pertanto, suggeriamo che è tempo che la comunità di modellazione epidemica rivisiti le attuali tecniche di modellazione per tenere esplicitamente conto dell'influenza stagionale. Questo dovrebbe essere considerato anche per future epidemie/pandemie da virus noti per mostrare stagionalità, compresa l'influenza [47]. Inoltre, raccomandiamo vivamente che i responsabili politici che si sono affidati a NPI e/o programmi di vaccinazione per le loro politiche di risposta al COVID-19 rivisitino le loro ipotesi passate sull'efficacia di queste politiche per la pandemia di COVID-19. Raccomandiamo di prendere in considerazione questi risultati anche se vengono prese in considerazione politiche simili durante le future emergenze di salute pubblica su larga scala, soprattutto considerando che sono state documentate conseguenze non intenzionali per gli NPI [66] e le vaccinazioni [121] durante la pandemia di COVID-19.

Detto questo, come menzionato nell'introduzione, avvertiamo che la nostra analisi è uno studio basato sulla popolazione, osservazionale, ecologico che valuta la progressione della pandemia solo a livello di popolazione, a differenza di uno studio basato su esperimenti. Pertanto, i nostri risultati dovrebbero essere interpretati alla luce della possibilità della cosiddetta "fallacia ecologica". Cioè, i risultati a livello di popolazione per ciascuno dei sei paesi potrebbero potenzialmente mascherare effetti significativi a livello individuale. Tuttavia, crediamo che i risultati del nostro attuale studio potrebbero ancora aiutare i decisori della sanità pubblica a prepararsi per focolai simili di COVID-19 e informarli sui tipi di politiche che sono state efficaci nel controllare la sua progressione. Si dovrebbe anche prestare grande attenzione quando si estrapolano questi risultati a diverse aree geografiche e condizioni socio-economiche.

Materiali supplementari

Le seguenti informazioni di supporto possono essere scaricate all'indirizzo: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm13020334/s1>, Tabella S1. Periodo di tempo stimato in settimane tra i picchi di decessi e casi durante le 3 ondate della pandemia di COVID-19 nei paesi del Nord Europa. Figura S1. Sviluppo delle principali varianti di SARS-CoV2 nel corso della pandemia di COVID-19. Dati relativi al periodo dal 1o marzo 2020 all'8 maggio 2023. Figura S2a. Cambiamenti nella severitezza dell'NPI rispetto alla progressione della pandemia di COVID-19 nel Nord Europa misurati da nuovi casi. Figura S2b. Cambiamenti nella severità dell'NPI rispetto alla progressione della pandemia di COVID-19 nel Nord Europa misurati dal tasso di positività. Figura S2c. Cambiamenti nella severità dell'NPI rispetto alla progressione della pandemia di COVID-19 nel Nord Europa, misurata dal ricovero in ospedale. Figura S2d. Cambiamenti nella severitezza dell'NPI rispetto alla progressione della pandemia di COVID-19 nel Nord Europa, misurata dall'occupazione della terapia intensiva. Figura S3a. Programma di vaccinazione a livello di popolazione rispetto alla progressione della pandemia di COVID-19 nel

Nord Europa, misurata da nuovi casi. Figura S3b. Programma di vaccinazione a livello di popolazione rispetto alla progressione della pandemia di COVID-19 nel Nord Europa misurata dal tasso di positività. Figura S3c. Programma di vaccinazione a livello di popolazione rispetto alla progressione della pandemia di COVID-19 nel Nord Europa misurata dal ricovero in ospedale. Figura S3d. Programma di vaccinazione a livello di popolazione rispetto alla progressione della pandemia di COVID-19 nel Nord Europa, misurata dall'occupazione in terapia intensiva. Figura S4a. Confronto dei casi medi di beta-coronavirus umano a Stoccolma su un periodo di dieci anni con la progressione della pandemia di COVID-19 nei paesi del Nord Europa misurata da nuovi casi. Figura S4b. Confronto dei casi medi di beta-coronavirus umano a Stoccolma per un periodo di dieci anni con la progressione della pandemia di COVID-19 nei paesi del Nord Europa, misurata dal tasso di positività. Figura S4c. Confronto dei casi medi di beta-coronavirus umano a Stoccolma su un periodo di dieci anni con la progressione della pandemia di COVID-19 nei paesi del Nord Europa misurata dal ricovero in ospedale. Figura S4d. Confronto dei casi medi di beta-coronavirus umano a Stoccolma su un periodo di dieci anni con la progressione della pandemia di COVID-19 nei paesi del Nord Europa misurata dall'occupazione in terapia intensiva. File Excel S1. Dati epidemiologici COVID-19 per sei paesi del Nord Europa. Metriche epidemiologiche utilizzate durante la pandemia di COVID-19 e correlazioni di questi dati.

Contributi dell'autore

Concettualizzazione, G.A.Q., R.C., C.Ó. e P.H.; scrittura—preparazione della bozza originale, G.A.Q., M.C., N.E.F., S.J.H., P.H., C.Ó., K.S., W.S. e R.C.; scrittura—revisione e modifica, G.A.Q., R.C., C.Ó. e P.H.; scrittura—curazione dei dati, R.C. e G.A.Q.; supervisione, R.C. e G.A.Q.; metodologia, G.A.Q., R.C., C.Ó., P.H., W.S. e N.E.F. Tutti gli autori hanno letto e accettato la versione pubblicata del manoscritto.

Finanziamento

I contributi di G.A.Q., R.C. e W.S. sono stati in parte finanziati dal Center for Environmental Research and Earth Sciences (CERES). Lo scopo del CERES è promuovere un'indagine scientifica aperta e indipendente. Per questo motivo, i donatori del CERES sono strettamente tenuti a non tentare di influenzare né le direzioni di ricerca né i risultati del CERES. I lettori interessati a sostenere il CERES possono trovare i dettagli su <https://ceres-science.com/> (consultato il 1° gennaio 2024).

Dichiarazione del comitato di revisione istituzionale

Non applicabile.

Dichiarazione di consenso informato

Non applicabile.

Dichiarazione di disponibilità dei dati

I dati di origine per questo manoscritto sono pubblicamente disponibili da "Our World in Data", <https://ourworldindata.org/coronavirus>; accessibile il 5 luglio 2023. I dati sui casi di beta-coronavirus (HCoV-OC43 e HCoV-HKU1) (dal 1 gennaio 2010 al 2 aprile 2020) sono descritti nel riferimento [45] e ci sono stati gentilmente forniti da Dyrdak e Albert. Altri dati generati da questi sono disponibili nel file Excel supplementare S1.

Ringraziamenti

Gli autori vorrebbero ringraziare Robert Dyrdak e Jan Albert del Karolinska Institute, Svezia, per i loro dati sui beta-coronavirus risolti in totali settimanali.

Conflitti di interesse

G.A.Q., N.E.F. e K.S. sono tutti membri volontari del Health and Recovery Team (HART) con sede nel Regno Unito. I part-funders di questo studio non hanno avuto alcun ruolo nella progettazione dello studio; nella raccolta, analisi o interpretazione dei dati; nella scrittura del manoscritto; o nella decisione di pubblicare i risultati.

Appendice A

Glossario

- **Caso confermato:** la maggior parte dei paesi del Nord Europa (Irlanda, Norvegia, Finlandia e Svezia) ha utilizzato un test RT-PCR positivo come conferma di un caso di COVID-19 indipendentemente dal fatto che i sintomi fossero evidenti o meno, per la maggior parte della pandemia, ad eccezione dei primi mesi mentre la capacità di test era ancora in fase di costruzione. Il Regno Unito ha utilizzato una combinazione di RT-PCR e test dell'antigene (dispositivo di flusso laterale) per confermare i casi positivi. Secondo Our World in Data, la definizione del caso per la Danimarca è rimasta poco chiara, ma è stata definita dal Danish State Serum Institute (SSI) come una persona risultata positiva all'antigene COVID-19 che è stata registrata entro la data di campionamento [89.122]. Le cifre dei casi segnalati in una determinata data non mostrano necessariamente il numero di nuovi casi in quel giorno - ciò è dovuto a ritardi nella segnalazione, inoltre, è probabile che il numero effettivo di casi sia molto più alto del numero di casi confermati, a causa di test limitati [89].
- **Morte:** la definizione di morte COVID-19 variava tra i paesi del Nord Europa, ad esempio, nel Regno Unito, i decessi sono stati pubblicati per le persone che sono morte fino a 28 giorni dopo aver avuto un test COVID positivo o se il COVID-19 è stato registrato sul loro certificato di morte [90]. In Irlanda "i decessi per COVID-19 includono

i decessi in tutti i casi di COVID-19 possibili, probabili e confermati (come da definizione del caso COVID-19), a meno che non vi sia una chiara causa di morte alternativa che non possa essere correlata all'infezione da COVID-19 (ad esempio, trauma). Non ci dovrebbe essere alcun periodo di completo recupero dal COVID-19 tra la malattia e la morte" [123]. In Danimarca, Svezia e Norvegia, un decesso con COVID-19 è stato definito come un decesso che si è verificato ≤ 30 giorni dopo un test SARS-CoV-2 positivo, indipendentemente dalla causa di morte segnalata [122,124]. Tuttavia, in generale, queste definizioni si riferiscono a "decessi con COVID-19" [89,90]. Stabilire quale sottoinsieme di questi decessi fossero "morti per COVID-19" o anche morti in cui il COVID-19 era un fattore importante è ancora oggetto di dibattito [75,91].

- Tasso di positività: la percentuale di test RT-PCR segnalati che hanno restituito un risultato positivo [89].
- Indice di rigore: l'indice di rigore è una misura composta di nove metriche: chiusure di scuole; chiusure di luoghi di lavoro; cancellazione di eventi pubblici; restrizioni sulle riunioni pubbliche; chiusure di trasporti pubblici; requisiti di soggiorno a casa; campagne di informazione pubblica; restrizioni sui movimenti interni; e controlli dei viaggi internazionali. L'indice è su una scala da 0 a 100 (100 = più rigoroso). Per ulteriori dettagli sulla sua costruzione, vedi Hale et al., 2021 [4].
- Individui completamente vaccinati: definiti come la frazione della popolazione che ha ricevuto tutte le dosi prescritte dal protocollo di vaccinazione iniziale. Ciò equivale a una dose per il vaccino Johnson & Johnson DNA [8]; due dosi per il vaccino Oxford/AstraZeneca DNA [7] e due dosi per i vaccini Pfizer/BioNTech [5] o Moderna mRNA [6]. Questa definizione non considera "booster". In genere, le persone non sono considerate vaccinate fino a 14 giorni dopo la dose finale.

- Morte in ritardo nel tempo: una misurazione in ritardo del decesso a causa del COVID-19 (per 100.000 della popolazione) è stata utilizzata per stimare il probabile periodo di tempo tra l'infezione e la morte. Questa è una metrica particolarmente utile perché è perché è un proxy per un sottoinsieme di infezioni. Anche se ci sono un'ampia varietà di stime del tempo medio dall'infezione alla morte (nei casi che finiscono con la morte), abbiamo scelto un periodo di 3 settimane, che è comunemente usato in altre analisi [2,37,86].
- Pazienti ospedalizzati: numero medio di pazienti in ospedale a causa del COVID-19 in una determinata settimana per 100.000 della popolazione [89]. In Danimarca, l'ospedalizzazione con COVID-19 è stata definita come un paziente ricoverato in ospedale per almeno 12 ore o qualsiasi periodo di tempo in terapia intensiva durante i 14 giorni successivi alla data di campionamento di un test SARS-CoV-2 positivo o come un paziente risultato positivo durante il ricovero [122].
- Occupazione dell'unità di terapia intensiva (ICU): numero mediano di pazienti in terapia intensiva a causa del COVID-19 in una determinata settimana [89].

Riferimenti

1. Lenharo, M. L'OMS dichiara la fine della fase di emergenza del COVID-19. *Natura* 2023. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Flaxman, S. ; Mishra, S. ; Gandy, A. ; Unwin, H.J.T.; Mellan, T.A. ; Coupland, H. ; Whittaker, C. ; Zhu, H. ; Berah, T.; Eaton, J.W.; et al. Stima degli effetti degli interventi non farmaceutici sul COVID-19 in Europa. *Natura* 2020, 584, 257–261. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Brauner, J.M. ; Mindermann, S. ; Sharma, M. ; Johnston, D. ; Salvatier, J. ; Gavenčiak, T.; Stephenson, A.B. ; Leech, G.; Altman, G.; Mikulik,

- V.; et al. Dedurre l'efficacia degli interventi governativi contro il COVID-19. *Scienza* 2021, 371, eabd9338. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Hale, T.; Angrist, N. ; Goldszmidt, R. ; Kira, B. ; Petherick, A. ; Phillips, T.; Webster, S. ; Cameron-Blake, E. ; Hallas, L. ; Majumdar, S.; et al. Un database globale del panel sulle politiche pandemiche (Oxford COVID-19 Government Response Tracker). *Nat. Hum. Behav.* 2021, 5, 529–538. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 5. Polack, F.P. ; Thomas, S.J. ; Kitchin, N. ; Absalon, J. ; Gurtman, A. ; Lockhart, S. ; Perez, J.L. ; Pérez Marc, G.; Moreira, E.D. ; Zerbini, C.; et al. Sicurezza ed efficacia del vaccino BNT162b2 mRNA COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 2603–2615. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 6. Baden, L.R. ; El Sahly, H.M. ; Essink, B. ; Kotloff, K. ; Frey, S. ; Novak, R. ; Diemert, D. ; Spector, S.A. ; Roupael, N. ; Creech, C.B.; et al. Efficacia e sicurezza del vaccino mRNA-1273 SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 2021, 384, 403–416. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 7. Voysey, M. ; Clemens, S.A.C. ; Madhi, S.A. ; Weckx, L.Y. ; Folegatti, P.M. ; Aley, P.K. ; Angus, B. ; Baillie, V.L. ; Barnabas, S.L. ; Bhorat, Q.E.; et al. Sicurezza ed efficacia del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) contro SARS-CoV-2: un'analisi intermedia di quattro studi controllati randomizzati in Brasile, Sudafrica e Regno Unito. *Lancet* 2021, 397, 99–111. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 8. Sadoff, J. ; Le Gars, M. ; Shukarev, G.; Heerwegh, D. ; Truyers, C.; de Groot, A.M. ; Stoop, J. ; Tete, S. ; Van Damme, W. ; Leroux-Roels, I.; et al. Risultati provvisori di una sperimentazione di fase 1-2a di Ad26. COV2. S Vaccino Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021, 384, 1824–1835. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 9. Korang, S.K.; von Rohden, E. ; Veroniki, A.A. ; Ong, G.; Ngalamika, O.; Siddiqui, F.; Juul, S. ; Nielsen, E.E. ; Feinberg, J.B. ; Petersen, J.J.; et al. Vaccini per prevenire il COVID-19: una revisione sistematica vivente con analisi sequenziale degli studi e meta-analisi di rete di

- studi clinici randomizzati. *PLoS ONE* 2022, 17, e0260733. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
10. Stokel-Walker, C. Cosa sappiamo dei vaccini COVID e della prevenzione della trasmissione? *BMJ* 2022, 376, o298. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 11. Watson, O.J. ; Barnsley, G.; Toor, J. ; Hogan, A.B. ; Winskill, P. ; Ghani, A.C. Impatto globale del primo anno di vaccinazione COVID-19: uno studio di modellazione matematica. *Infezione da Lancet. Dis.* 2022, 22, 1293–1302. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 12. Alrasheedi, A.A. La prevalenza del COVID-19 in Europa entro la fine di novembre 2022: uno studio trasversale. *Cureus* **2023**, 15, e33546. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 13. Cáceres, C.F. Controversie COVID irrisolte: "Scienza normale" e potenziali influenze non scientifiche. *Glob. Salute pubblica* 2022, 17, 622–640. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 14. Ashmore, P. ; Sherwood, E. Una panoramica dell'epidemiologia globale del COVID-19 e una discussione sui potenziali driver di impatti pandemici globali variabili. *J. Antimicrobo. Chemother.* **2023**, 78, ii2–ii11. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 15. Onyeaka, H. ; Anumudu, C.K. ; Al-Sharify, Z.T.; Egele-Godswill, E. ; Mbaegbu, P. Pandemia COVID-19: una revisione del blocco globale e dei suoi effetti di vasta portata. *Sci. Prog.* 2021, 104, 00368504211019854. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 16. Mushtaq, M.Z.; Nasir, N. ; Mahmood, S.F.; Khan, S. ; Kanji, A. ; Nasir, A. ; Syed, M.A. ; Aamir, U.B. ; Hasan, Z. Esplorare la relazione tra le varianti SARS-CoV-2, la gravità della malattia alla presentazione, la mortalità in ospedale e la vaccinazione COVID-19 in un paese a basso reddito medio: uno studio trasversale retrospettivo. *Scienza della salute. Rep.* **2023**, 6, e1703. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 17. Ferguson, N. ; Laydon, D. ; Nedjati Gilani, G.; Imai, N. ; Ainslie, K. ; Baguelin, M. ; Bhatia, S. ; Boonyasiri, A. ; Cucunuba Perez, Z.; Cuomo-Dannenburg, G.; et al. *Rapporto 9: Impatto degli interventi*

non farmaceutici (NPI) per ridurre la mortalità COVID19 e la domanda di assistenza sanitaria; Imperial College: Londra, Regno Unito, 2020.

[\[Google Scholar\]](#)

18. Sebastiani, G.; Massa, M. ; Riboli, E. Epidemia di COVID-19 in Italia: evoluzione, proiezioni e impatto delle misure governative. *Eur. J. Epidemiol.* **2020**, *35*, 341–345. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
19. Valencia, M. ; Becerra, J.E. ; Reyes, J.C. ; Castro, K.G. Valutazione delle misure di mitigazione precoce contro il COVID-19 a Porto Rico: 15 marzo 15 maggio 2020. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0240013. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
20. Hsiang, S. ; Allen, D. ; Annan-Phan, S. ; Bell, K. ; Bolliger, I. ; Chong, T.; Druckenmiller, H. ; Huang, L.Y. ; Hultgren, A. ; Krasovich, E.; et al. L'effetto delle politiche anti-contagio su larga scala sulla pandemia di COVID-19. *Natura* **2020**, *584*, 262–267. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
21. Banholzer, N.; van Weenen, E. ; Lison, A. ; Cenenese, A. ; Seeliger, A. ; Kratzwald, B. ; Tschernutter, D. ; Salles, J.P. ; Bottrighi, P. ; Lehtinen, S.; et al. Stima degli effetti degli interventi non farmaceutici sul numero di nuove infezioni da COVID-19 durante la prima ondata epidemica. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0252827. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
22. Banholzer, N. ; Lison, A. ; Özcelik, D. ; Stadler, T.; Feuerriegel, S. ; Vach, W. Le metodologie per valutare l'efficacia degli interventi non farmaceutici durante il COVID-19: una revisione sistematica. *Eur. J. Epidemiol.* **2022**, *37*, 1003–1024. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Mallapaty, S. I vaccini stanno frenando il COVID: i dati di Israele mostrano un calo delle infezioni. *Natura* **2021**, *590*, 197. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Roghani, A. L'influenza della vaccinazione COVID-19 sui casi giornalieri, sull'ospedalizzazione e sul tasso di mortalità in Tennessee, Stati Uniti: caso di studio. *JMIRx Med.* **2021**, *2*, e29324. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

25. Liu, Y. ; Rocklöv, J. Il numero riproduttivo effettivo della variante Omicron di SARS-CoV-2 è più volte relativo al Delta. *J. Viaggio Med.***2022**, 29, taac037. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Sigal, A. Malattia più lieve con Omicron: è il virus o l'immunità preesistente? *Nat. Rev. Immunol.* 2022, 22, 69–71. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Kampf, G. La rilevanza epidemiologica della popolazione vaccinata COVID-19 è in aumento. *Lancet Reg. Salute Eur.* 2021, 11, 100272. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Marking, U. ; Havervall, S. ; Norin, N.G.; Cristo, W. ; Gordon, M. ; Ng, H. ; Blom, K. ; Phillipson, M. ; Mangsbo, S. ; Sörensen, A.S.; et al. Alto tasso di infezione BA.1, BA.1.1 e BA.2 in triplo vaccinato. *medRxiv* 2022. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
29. Ferdinands, J.M. ; Rao, S. ; Dixon, B.E. ; Mitchell, P.K. ; DeSilva, M.B. ; Irving, S.A. ; Lewis, N. ; Natarajan, K. ; Stenehjem, E. ; Grannis, S.J.; et al. Diminuzione dell'efficacia a 2 e 3 dosi dei vaccini mRNA contro il dipartimento di emergenza associato al COVID-19 e gli incontri e i ricoveri di emergenza tra gli adulti durante i periodi di predominazione della variante Delta e Omicron - VISION Network, 10 Stati, agosto 2021-gennaio 2022. *MMWR Morb. Mortale. Wkly. Rep.* 2022, 71, 255–263. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
30. Herby, J. ; Jonung, L. ; Hanke, S. *Una revisione della letteratura e una meta-analisi degli effetti dei blocchi sulla mortalità COVID-19; Studi in economia applicata; The Johns Hopkins Institute for Applied Economics, Global Health, and the Study of Business Enterprise: Baltimore, MD, USA, 2022.* [[Google Scholar](#)]
31. Fukumoto, K. ; McClean, C.T.; Nakagawa, K. Nessun effetto causale della chiusura delle scuole in Giappone sulla diffusione del COVID-19 nella primavera del 2020. *Nat. Med.***2021**, 27, 2111–2119. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
32. Bundgaard, H. ; Bundgaard, J.S. ; Raaschou-Pedersen, D.E.T.; von Buchwald, C. ; Todsén, T.; Norsk, J.B. ; Pries-Heje, M.M. ; Vissing,

C.R. ; Nielsen, P.B. ; Winsløw, U.C.; et al. Efficacia dell'aggiunta di una raccomandazione di maschera ad altre misure di salute pubblica per prevenire l'infezione da SARS-CoV-2 nei che indossa maschere danesi. *Ann. Stagista. Med.* 2021, 174, 335–343. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

33. Mader, S. ; Rüttenauer, T. Gli effetti degli interventi non farmaceutici sulla mortalità da COVID-19: un approccio di controllo sintetico generalizzato in 169 paesi. *Davanti. Sanità pubblica* 2022, 10, 820642. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Meintrup, D. ; Nowak-Machen, M. ; Borgmann, S. Un confronto tra Germania e Regno Unito indica che una maggiore circolazione di SARS-CoV-2 e meno restrizioni nella stagione calda potrebbero ridurre l'onere complessivo del COVID-19. *Vita* 2022, 12, 953. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Vickers, D.M. ; Baral, S. ; Mishra, S. ; Kwong, J.C. ; Sundaram, M. ; Katz, A. ; Calzavara, A. ; Maheu-Giroux, M. ; Buckeridge, D.L. ; Williamson, T. Stringenza del contenimento e delle chiusure sulla crescita della SARS-CoV-2 in Canada prima del lancio del vaccino accelerato. *Int. J. Infetta. Dis.* 2022,118, 73–82. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
36. Kuhbandner, C. ; Homburg, S. Commento: stima degli effetti degli interventi non farmaceutici sul COVID-19 in Europa. *Davanti. Med.* 2020, 7, 580361. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
37. Wood, S.N. Dedurre le traiettorie di infezione fatale da COVID-19 nel Regno Unito dai dati sulla mortalità giornaliera: le infezioni erano già in declino prima dei blocchi del Regno Unito? *Biometria* 2022, 78, 1127–1140. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Bjørnskov, C. *Il Lockdown ha funzionato? Confronto cross-country di un economista*; Social Science Research Network: Rochester, NY, USA, 2020. [[Google Scholar](#)]
39. Boudou, M. ; ÓhAiseadha, C. ; Garvey, P. ; O'Dwyer, J. ; Hynds, P. Modellazione del punto di rottura delle associazioni temporali tra

interventi non farmaceutici e incidenza sintomatica del COVID-19 nella Repubblica d'Irlanda. *PLoS ONE* 2021, 16, e0255254. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

40. Sharma, M. ; Mindermann, S. ; Rogers-Smith, C. ; Leech, G.; Snodin, B. ; Ahuja, J. ; Sandbrink, J.B. ; Monrad, J.T.; Altman, G.; Dhaliwal, G.; et al. Comprendere l'efficacia degli interventi governativi contro la rinascita del COVID-19 in Europa. *Nat. Comune.* 2021, 12, 5820. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
41. Marabotti, C. Efficacia ed efficacia del vaccino Covid-19: riduzione assoluta rispetto al rischio relativo. *Esperto Rev. Vaccini* 2022, 21, 873–875. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
42. Marrone, R.B. Bias di segnalazione dei risultati negli studi clinici sul vaccino mRNA COVID-19. *Medicina* 2021, 57, 199. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
43. Olliaro, P. ; Torreele, E. ; Vaillant, M. Efficacia ed efficacia del vaccino COVID-19: l'elefante (non) nella stanza. *Lancet Microbe* 2021, 2, e279–e280. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
44. Subramanian, S.V. ; Kumar, A. Gli aumenti del COVID-19 non sono correlati ai livelli di vaccinazione in 68 paesi e 2947 contee degli Stati Uniti. *Eur. J. Epidemiol.* 2021, 36, 1237–1240. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Neher, R.A. ; Dyrdak, R. ; Druelle, V. ; Hodcroft, E.B. ; Albert, J. Potenziale impatto della forzatura stagionale su una pandemia di SARS-CoV-2. *Swiss Med. Wkly.* **2020**, 150, w20224. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Kissler, S.M. ; Tedijanto, C. ; Goldstein, E. ; Grad, Y.H. ; Lipsitch, M. Proiezione della dinamica di trasmissione della SARS-CoV-2 attraverso il periodo postpandemico. *Scienza* 2020, 368, 860–868. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Moriyama, M. ; Hugentobler, W.J. ; Iwasaki, A. Stagionalità delle infezioni virali respiratorie. *Annu. Rev. Virol.* 2020, 7, 83–101. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

48. Dyrdak, R. ; Hodcroft, E.B. ; Wahlund, M. ; Neher, R.A. ; Albert, J. Interazioni tra coronavirus umani stagionali e implicazioni per la pandemia di SARS-CoV-2: uno studio retrospettivo a Stoccolma, Svezia, 2009-2020. *J. Clin. Virol.* 2021, 136, 104754. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Nichols, G.L. ; Gillingham, E.L. ; Macintyre, H.L. ; Vardoulakis, S. ; Hajat, S. ; Sarran, C.E. ; Amankwaah, D. ; Phalkey, R. Coronavirus Stagionalità, Infezioni respiratorie e Meteo. *Infezione da BMC. Dis.* 2021, 21, 1101. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
50. Coccia, M. Pandemia COVID-19 nel 2020 (con lockdown) e 2021 (con vaccinazioni): effetti simili per la stagionalità e i fattori ambientali. *Ambiente. Res.* 2022, 208, 112711. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
51. Stewart, P.D.S. ; Bach, J.L. Tropismo virale dipendente dalla temperatura: comprendere la stagionalità virale e la patogenicità applicate all'evitamento e al trattamento delle malattie respiratorie virali endemiche. *Rev. Med. Virol.* 2022, 32, e2241. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
52. Fontal, A. ; Bouma, M.J. ; San-José, A. ; López, L. ; Pascual, M. ; Rodó, X. Firme climatiche nelle diverse onde della pandemia di COVID-19 in entrambi gli emisferi. *Nat. Comput. Sci.* 2021, 1, 655–665. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
53. Rucinski, S.L. ; Binnicker, M.J. ; Thomas, A.S. ; Patel, R. Stagionalità del Coronavirus 229E, HKU1, NL63 e OC43 Dal 2014 al 2020. *Mayo Clin. Proc.* 2020, 95, 1701–1703. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
54. Jüni, P. ; Rothenbühler, M. ; Bobos, P. ; Thorpe, K.E.; da Costa, B.R. ; Fisman, D.N. ; Slutsky, A.S. ; Gesink, D. Impatto degli interventi climatici e di salute pubblica sulla pandemia di COVID-19: uno studio prospettico di coorte. *Può. Med. Assoc. J.* 2020, 192, E566–E573. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Kanzawa, M. ; Spindler, H. ; Anglemyer, A. ; Rutherford, G.W. La Malattia Da Coronavirus 2019 Diventerà Stagionale? *J. Infetta. Dis.* 2020, 222, 719–721. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

56. Luo, W. ; Majumder, M.S. ; Liu, D. ; Poirier, C. ; Mandl, K.D. ; Lipsitch, M. ; Santillana, M. Il ruolo dell'umidità assoluta sui tassi di trasmissione dell'epidemia di COVID-19. *medRxiv* 2020. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
57. Engelbrecht, F.A. ; Scholes, R.J. Test per la stagionalità del COVID-19 e il rischio di seconde ondate. *One Health* 2021, 12, 100202. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Smit, A.J. ; Fitchett, J.M. ; Engelbrecht, F.A. ; Scholes, R.J. ; Dzhivhuho, G.; Sweijd, N.A. L'inverno sta arrivando: una prospettiva dell'emisfero australe dei driver ambientali della SARS-CoV-2 e della potenziale stagionalità del COVID-19. *Int. J. Ambiente. Res. Salute pubblica* 2020, 17, 5634. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Kifer, D. ; Bugada, D. ; Villar-Garcia, J. ; Gudelj, I. ; Menni, C. ; Sudre, C. ; Vučković, F.; Ugrina, I. ; Lorini, L.F.; Posso, M.; et al. Effetti dei fattori ambientali sulla gravità e sulla mortalità del COVID-19. *Davanti. Med.* 2021, 7, 607786. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
60. Hoogeveen, M.J. ; Hoogeveen, E.K. Modello stagionale comparabile per COVID-19 e malattie simil-influenzali. *One Health* 2021, 13, 100277. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
61. Wiemken, T.L. ; Khan, F.; Puzniak, L. ; Yang, W. ; Simmering, J. ; Polgreen, P. ; Nguyen, J.L. ; Jodar, L. ; McLaughlin, J.M. Tendenze stagionali nei casi di COVID-19, nei ricoveri e nella mortalità negli Stati Uniti e in Europa. *Sci. Rep.* **2023**, 13, 3886. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
62. Shamsa, E.H. ; Shamsa, A. ; Zhang, K. Stagionalità dell'incidenza del COVID-19 negli Stati Uniti. *Davanti. Sanità pubblica* **2023**, 11, 1298593. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
63. Quinn, G.A. ; Connolly, R. ; ÓhAiseadha, C. ; Hynds, P. Una storia di due paradigmi scientifici: opinioni scientifiche contrastanti su cosa significa "seguire la scienza" per la SARS-CoV-2 e la pandemia di COVID-19. *Preparazione OSF.* **2021**. Disponibile online: <https://osf.io/s9z2p/> (consultato il 20 ottobre 2023).

64. Moroh, J.E. ; Innocente, D.C. ; Chukwuocha, U.M. ; Vasavada, A. ; Kumar, R. ; Siddiq, M.A. ; Rais, M.A. ; Rabaan, A.A. ; Alshehri, W.M. ; Alharbi, A.M.; et al. Variazione stagionale e distribuzione geografica del COVID-19 in tutta la Nigeria (marzo 2020-luglio 2021). *Vaccini* **2023**, 11, 298. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Adebowale, A.S. ; Afolabi, R.F.; Bello, S. ; Salawu, M.M. ; Bamgboye, E.A. ; Adeoye, I. ; Dairo, M.D. ; Kivumbi, B. ; Wanyana, I. ; Seck, I.; et al. Diffusione e stagionalità dei casi confermati della pandemia di COVID-19 nell'Africa subsahariana: esperienza dalla Repubblica Democratica del Congo, dalla Nigeria, dal Senegal e dall'Uganda. *Infezione da BMC. Dis.* **2023**, 23, 187. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. ÓhAiseadha, C. ; Quinn, G.A. ; Connolly, R. ; Wilson, A. ; Connolly, M. ; Presto, W. ; Hynds, P. Conseguenze non intenzionali degli interventi non farmaceutici (NPI) del COVID-19 per la salute della popolazione e le disuguaglianze sanitarie. *Int. J. Ambiente. Res. Salute pubblica* **2023**, 20, 5223. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Agenzia per la sicurezza sanitaria del Regno Unito. *Efficacia degli interventi non farmaceutici per ridurre la trasmissione del COVID-19 nel Regno Unito A Rapid Mapping Review 2023*; UK Health Security Agency: Londra, Regno Unito, 2023. [[Google Scholar](#)]
68. Townsend, J.P. ; Hassler, H.B. ; Agnello, D.C. ; Sah, P. ; Nishio, A.A. ; Nguyen, C. ; Tew, A.D. ; Galvani, A.P. ; Dornburg, A. Stagionalità del COVID-19 endemico. *mBio* **2023**, 14, e01426-23. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. Ritchie, H. ; Ortiz-Ospina, E. ; Beltekian, D. ; Mathieu, E. ; Hasell, J. ; Macdonald, B. ; Giattino, C. ; Appel, C. ; Rodés-Guirao, L. ; Roser, M. Il nostro mondo nei dati: pandemia di coronavirus (COVID-19). Disponibile online: <https://ourworldindata.org/coronavirus> (accessibile l'8 ottobre 2021).
70. Brummitt, R.K. *World Geographical Scheme for Recording Plant Distributions*, 2a ed. ; Standard di informazione sulla biodiversità

(TDWG): Sofia, Bulgaria, 2001. [[Google Scholar](#)]

71. Burgess, S. ; Ponsford, M.J. ; Gill, D. Siamo sottovalutando la sieroprevalenza della SARS-CoV-2? *BMJ* 2020, 370, m3364. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
72. Ioannidis, J.P.A. La fine della pandemia di COVID-19. *Eur. J. Clin. Investig.* 2022, 52, e13782. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
73. Rivett, L. ; Sridhar, S. ; Sparkes, D. ; Routledge, M. ; Jones, N.K. ; Forrest, S. ; Young, J. ; Pereira-Dias, J. ; Hamilton, W.L. ; Ferris, M.; et al. Lo screening degli operatori sanitari per la SARS-CoV-2 evidenzia il ruolo del trasporto asintomatico nella trasmissione del COVID-19. *eLife* 2020, 9, e58728. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
74. Onder, G.; Rezza, G.; Brusaferro, S. Tasso di mortalità e caratteristiche dei pazienti che moriono in relazione al COVID-19 in Italia. *JAMA* 2020, 323, 1775–1776. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
75. Ioannidis, J.P.A. Conciliare le stime dei tassi di mortalità di diffusione e infezione globale del COVID-19: una panoramica delle valutazioni sistematiche. *Eur. J. Clin. Investig.* 2021, 51, e13554. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
76. Tsang, T.K. ; Wu, P. ; Lin, Y. ; Lau, E.H.Y. ; Leung, G.M. ; Cowling, B.J. Effetto del cambiamento delle definizioni dei casi per il COVID-19 sulla curva epidemica e sui parametri di trasmissione nella Cina continentale: uno studio di modellazione. *Lancet Public Health* 2020, 5, e289–e296. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
77. Silverman, J.D. ; Hupert, N. ; Washburne, A.D. Utilizzo delle reti di sorveglianza dell'influenza per stimare la prevalenza specifica dello stato della SARS-CoV-2 negli Stati Uniti. *Sci. Traduzione Med.* 2020, 12, eabc1126. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
78. Reese, H. ; Iuliano, A.D. ; Patel, N.N. ; Garg, S. ; Kim, L. ; Seta, B.J. ; Hall, A.J. ; Fry, A. ; Reed, C. Incidenza stimata della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) Malattia e ospedalizzazione-Stati Uniti, febbraio-settembre 2020. *Clin. Infect. Dis.* 2021, 72, e1010–e1017. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

79. Lui, X.; Lau, E.H.Y. ; Wu, P. ; Deng, X.; Wang, J. ; Hao, X.; Lau, Y.C. ; Wong, J.Y. ; Guan, Y. ; Tan, X.; et al. Dinamica temporale nello spargimento virale e trasmissibilità del COVID-19. *Nat. Med.* 2020, 26, 672–675. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
80. Mandavilli, A. Il Tuo Test Per Il Coronavirus È Positivo. Forse Non Dovrebbe Esserlo. *The New York Times*, 29 agosto 2020. [[Google Scholar](#)]
81. Jaafar, R. ; Aherfi, S. ; Wurtz, N. ; Grimaldier, C. ; Van Hoang, T.; Colson, P. ; Raoult, D. ; La Scola, B. Correlazione tra 3790 campioni quantitativi di reazione a catena della polimerasi-positivi e colture cellulari positive, inclusi gli isolati di sindrome respiratoria acuta grave del 1941 Coronavirus 2. *Clin. Infetta. Dis.* 2020, 72, e921. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Jefferson, T.; Spencer, E.A. ; Brassey, J. ; Heneghan, C. Culture virali per la valutazione del potenziale infettivo del COVID-19: una revisione sistematica. *Clin. Infetta. Dis.* 2020, 73, e3884–e3899. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Nuzzo, J.B. Prospettiva | No, più test non spiegano l'aumento dei casi di COVID-19 negli Stati Uniti *Washington Post*, 22 giugno 2020. [[Google Scholar](#)]
84. Begley, S. Trump Ha Detto Che Più Test COVID-19 "crea Più Casi". Abbiamo fatto la matematica. *STAT*, 20 luglio 2020. [[Google Scholar](#)]
85. Feuer, W. Trump incolpa l'aumento dei casi di coronavirus sull'aumento dei test, nonostante le prove di una maggiore diffusione. Disponibile online: <https://www.cnbc.com/2020/06/23/trump-blames-rise-in-coronavirus-cases-on-testing-despite-signs-of-spread.html> (accessibile il 4 giugno 2022).
86. Ward, T.; Johnsen, A. Comprendere una pandemia in evoluzione: un'analisi delle distribuzioni di ritardo clinico del COVID-19 nel Regno Unito. *PLoS ONE* 2021, 16, e0257978. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
87. Ioannidis, J.P.A. ; Axfors, C. ; Contopoulos-Ioannidis, D.G. Seconda

- contro prima ondata di decessi per COVID-19: cambiamenti nella distribuzione dell'età e nei decessi nelle case di cura. *Ambiente. Res.* 2021, 195, 110856. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
88. Polechová, J. ; Johnson, K.D. ; Payne, P. ; Crozier, A. ; Beiglböck, M. ; Plevka, P. ; Schernhammer, E. I test rapidi dell'antigene SARS-CoV-2 forniscono benefici per il controllo delle epidemie - Osservazioni delle scuole austriache. *J. Clin. Epidemiol.* 2022, 145, 14–19. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
89. Mathieu, E. ; Ritchie, H. ; Rodés-Guirao, L. ; Appel, C. ; Giattino, C. ; Hasell, J. ; Macdonald, B. ; Dattani, S. ; Beltekian, D. ; Ortiz-Ospina, E.; et al. Pandemia Di Coronavirus (COVID-19). *Il nostro mondo nei dati.* 2020. Disponibile online: <https://ourworldindata.org/coronavirus#citation> (accessibile il 30 novembre 2023).
90. Dipartimento della Salute e dell'Assistenza Sociale. *Nuova metodologia a livello di Regno Unito ha concordato di registrare i decessi per COVID-19*; Dipartimento della salute e dell'assistenza sociale: Londra, Regno Unito, 2020. [[Google Scholar](#)]
91. Baral, S. ; Chandler, R. ; Prieto, R.G.; Gupta, S. ; Mishra, S. ; Kulldorff, M. Sfruttare i principi epidemiologici per valutare la risposta COVID-19 della Svezia. *Ann. Epidemiol.* 2021, 54, 21-26. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
92. Vu, C. ; Kawaguchi, E.S. ; Torres, C.H. ; Lee, A.H. ; Wald-Dickler, N. ; Holtom, P.D. ; Stafylis, C. ; Klausner, J.D. ; Khan, S. Una misurazione più accurata dell'onere dei ricoveri per malattia da coronavirus 2019. *Apri Forum Infect. Dis.* 2022, 9, ofac332. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
93. Cucinotta, D. ; Vanelli, M. L'OMS dichiara il COVID-19 una pandemia. *Acta Biomed.* 2020, 91, 157-160. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
94. Ioannidis, J.P.A. Malattia da coronavirus 2019: i danni delle informazioni esagerate e delle misure non basate sull'evidenza. *Eur.*

J. Clin. Investig. **2020**, *50*, e13222. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

95. Banholzer, N. ; Feuerriegel, S. ; Vach, W. Stima e spiegazione della variazione transnazionale nell'efficacia degli interventi non farmaceutici durante il COVID-19. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 7526. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
96. Bendavid, E. ; Oh, C. ; Bhattacharya, J. ; Ioannidis, J.P.A. Valutazione degli effetti obbligatori del soggiorno a casa e della chiusura dell'azienda sulla diffusione del COVID-19. *Eur. J. Clin. Investig.* **2021**, *51*, e13484. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
97. Yuan, H.-Y. ; Blakemore, C. L'impatto di molteplici interventi non farmaceutici sul controllo dell'epidemia di COVID-19 senza blocco a Hong Kong: uno studio di modellazione. *Lancet Reg. Salute West Pac.* **2022**, *20*, 100343. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
98. Talic, S. ; Shah, S. ; Selvaggio, H. ; Gasevic, D. ; Maharaj, A. ; Ademi, Z.; Li, X.; Xu, W. ; Mesa-Eguiagaray, I. ; Rostron, J.; et al. Efficacia delle misure di salute pubblica nel ridurre l'incidenza del COVID-19, trasmissione di SARS-CoV-2 e mortalità da COVID-19: revisione sistematica e meta-analisi. *BMJ* **2021**, *375*, e068302. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
99. Howard, J. ; Huang, A. ; Li, Z.; Tufekci, Z.; Zdimal, V.; van der Westhuizen, H.-M.; von Delft, A. ; Prezzo, A. ; Fridman, L. ; Tang, L.-H.; et al. Una revisione delle prove delle maschere per il viso contro il COVID-19. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2021**, *118*, e2014564118. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
100. Lupu, D. ; Tiganasu, R. Le implicazioni della globalizzazione sulla vaccinazione COVID-19 in Europa. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 17474. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
101. Suárez-Álvarez, A. ; López-Menéndez, A.J. La disuguaglianza del vaccino COVID-19 sta minando la ripresa dalla pandemia di COVID-19? *J. Glob. Salute* **2022**, *12*, 05020. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
102. Nyachoti, D.O.; Fwelo, P. ; Springer, A.E. ; Kelder, S.H. Associazione

tra reddito nazionale lordo pro capite e copertura vaccinale COVID-19: uno studio ecologico globale. *BMC Public Health* **2023**, 23, 2415. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

103. Acharya, C.B. ; Schrom, J. ; Mitchell, A.M. ; Bobina, D.A. ; Marquez, C. ; Rojas, S. ; Wang, C.Y. ; Liu, J. ; Pilarowski, G.; Solis, L.; et al. Carica virale tra persone vaccinate e non vaccinate, asintomatiche e sintomatiche infettate dalla variante Delta SARS-CoV-2. *Apri Forum Infect. Dis.* **2022**, 9, ofac135. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
104. Agenzia per la sicurezza sanitaria del Regno Unito. *Rapporto di sorveglianza del vaccino COVID-19. Settimana 9*; Agenzia per la sicurezza sanitaria del Regno Unito: Londra, Regno Unito, 2022. [[Google Scholar](#)]
105. Mulot, M. ; Segalas, C. ; Leyrat, C. ; Besançon, L. Re: Subramanian e Kumar. Tassi di vaccinazione e casi di COVID-19. *Eur. J. Epidemiol.* 2021,36, 1243–1244. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
106. Björk, J. ; Modig, K. ; Kahn, F.; Ahlbom, A. Revival degli studi ecologici durante la pandemia di COVID-19. *Eur. J. Epidemiol.* 2021, 36, 1225–1229. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
107. Nordström, P. ; Ballin, M. ; Nordström, A. Rischio di infezione, ospedalizzazione e morte fino a 9 mesi dopo una seconda dose di vaccino COVID-19: uno studio retrospettivo di coorte della popolazione totale in Svezia. *Lancet* 2022, 399, 814–823. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
108. Andrews, N. ; Stowe, J. ; Kirsebom, F.; Toffa, S. ; Rickeard, T.; Gallagher, E. ; Gower, C. ; Kall, M. ; Groves, N. ; O'Connell, A.-M.; et al. Efficacia del vaccino COVID-19 contro la variante Omicron (B.1.1.529). *N. Engl. J. Med.* 2022, 386, 1532–1546. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
109. Goldberg, Y. ; Mandel, M. ; Bar-On, Y.M. ; Bodenheimer, O.; Freedman, L. ; Haas, E.J. ; Milo, R. ; Alroy-Preis, S. ; Ash, N. ; Huppert, A. Immunità in calo dopo il vaccino BNT162b2 in Israele. *N. Engl. J. Med.* 2021, 385, e85. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

110. Dolgin, E. L'immunità al vaccino COVID sta calando: quanto conta? *Natura* 2021, 597, 606–607. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
111. Prezzo, R.H.M. ; Graham, C. ; Ramalingam, S. Associazione tra stagionalità virale e fattori meteorologici. *Sci. Rep.* 2019, 9, 929. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
112. Martinez, M.E. Il calendario delle epidemie: cicli stagionali delle malattie infettive. *PLoS Pathog.* 2018, 14, e1007327. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
113. Raiteux, J. ; Eschlimann, M. ; Marangon, A. ; Rogée, S. ; Dadvisard, M. ; Taysse, L. ; Larigauderie, G. Inattivazione della SARS-CoV-2 mediante luce solare simulata su superfici contaminate. *Microbiol. Spectr.* 2021, 9, e0033321. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
114. Dabisch, P. ; Schuit, M. ; Herzog, A. ; Beck, K. ; Legno, S. ; Krause, M. ; Miller, D. ; Weaver, W. ; Freeburger, D. ; Hooper, I.; et al. L'influenza della temperatura, dell'umidità e della luce solare simulata sull'infettività di SARS-CoV-2 negli aerosol. *Sci aerosol. Tecnologia.* 2021, 55, 142–153. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
115. Colston, J.M. ; Hinson, P. ; Nguyen, N.-L.H. ; Chen, Y.T.; Badr, H.S. ; Kerr, G.H. ; Gardner, L.M. ; Martin, D.N. ; Quispe, A.M. ; Schiaffino, F.; et al. Effetti dei fattori idrometeorologici e di altri fattori sul numero di riproduzione della SARS-CoV-2 in tre paesi contigui del Sud America andino tropicale: un'analisi delle serie temporali disaggregata in modo spatio-temporale. *IJID Reg.* **2023**, 6, 29–41. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
116. Pérez-Gilaberte, J.B. ; Martín-Iranzo, N. ; Aguilera, J. ; Almenara-Blasco, M.; de Gálvez, M.V. ; Gilaberte, Y. Correlazione tra indice UV, temperatura e umidità rispetto all'incidenza e alla gravità del COVID 19 in Spagna. *Int. J. Ambiente. Res. Sanità pubblica* **2023**, 20, 1973. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
117. Johnsen, M.G.; Christiansen, L.E. ; Græsbøll, K. La variazione stagionale del tasso di trasmissione del COVID-19 in un clima temperato può essere implementata nei modelli di popolazione

epidemica utilizzando la temperatura media giornaliera come proxy per i cambiamenti stagionali della velocità di trasmissione. *Microb. Rischio anale*. 2022, 22, 100235. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

118. Liu, X.; Huang, J. ; Li, C. ; Zhao, Y. ; Wang, D. ; Huang, Z.; Yang, K. Il ruolo della stagionalità nella diffusione della pandemia di COVID-19. *Ambiente. Res.* **2021**, 195, 110874. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
119. Bloom-Feshbach, K. ; Alonso, W.J. ; Charu, V. ; Tamerius, J. ; Simonsen, L. ; Miller, M.A. ; Viboud, C. Variazioni latitudine nell'attività stagionale dell'influenza e del virus respiratorio sinciziale (RSV): una revisione comparativa globale. *PLoS ONE* 2013, 8, e54445. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
120. Liu, Y. ; Morgenstern, C. ; Kelly, J. ; Lowe, R. ; Munday, J. ; Villabona-Arenas, C.J. ; Gibbs, H. ; Pearson, C.A.B. ; Prem, K. ; Leclerc, Q.J.; et al. L'impatto degli interventi non farmaceutici sulla trasmissione di SARS-CoV-2 in 130 paesi e territori. *BMC Med.* 2021, 19, 40. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
121. Bardosh, K.; de Figueiredo, A. ; Gur-Arie, R. ; Jamrozik, E. ; Doidge, J. ; Lemmens, T.; Keshavjee, S. ; Graham, J.E. ; Baral, S. Le conseguenze non intenzionali della politica sui vaccini COVID-19: perché mandati, passaporti e restrizioni possono causare più danni che bene. *BMJ Glob. Salute* 2022, 7, e008684. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
122. Holmager, T.L. ; Lynge, E. ; Kann, C.E. ; St-Martin, G. Geografia del COVID-19 in Danimarca. *Scansione. J. Sanità Pubblica* 2021, 49, 88-95. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
123. Bianco, P. ; Crowe, C. ; Bowe, A. ; Brennan, A. ; Bruton, O.; O'Sullivan, M.B. ; O'Mahony, M.T.; Sheahan, A. ; Barrett, P. Un audit della segnalazione di decessi per COVID-19 nelle contee di Cork e Kerry, Irlanda, inverno 2021-2022. *Ir. J. Med. Sci.* **2023**, 192, 1589–1594. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

124. Juul, F.E. ; Jodal, H.C. ; Barua, I. ; Rifsum, E. ; Olsvik, Ø. ; Helsingen, L.M. ; Løberg, M. ; Bretthauer, M. ; Kalager, M. ; Emilsson, L. Mortalità in Norvegia e Svezia durante la pandemia di COVID-19. *Scansione. J. Salute pubblica* 2022, 50, 38-45. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Nota dell'editore: le dichiarazioni, le opinioni e i dati contenuti in tutte le pubblicazioni sono esclusivamente quelli dei singoli autori e collaboratori e non di MDPI e/o degli editori. MDPI e/o l'editore/i declinano la responsabilità per qualsiasi danno a persone o proprietà derivante da qualsiasi idea, metodo, istruzione o prodotto a cui si fa riferimento nel contenuto.

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

Condividi e cita

Stile MDPI e ACS

Quinn, G.A. ; Connolly, M. ; Fenton, N.E. ; Hatfill, S.J. ; Hynds, P. ; ÓhAiseadha, C. ; Sikora, K. ; Presto, W. ; Connolly, R. Influenza della stagionalità e degli interventi di sanità pubblica sulla pandemia di COVID-19 nel Nord Europa. *J. Clin. Med.* **2024**, 13, 334.
<https://doi.org/10.3390/jcm13020334>

Stile AMA

Quinn GA, Connolly M, Fenton NE, Hatfill SJ, Hynds P, ÓhAiseadha C, Sikora K, Soon W, Connolly R. Influenza della stagionalità e degli interventi di sanità pubblica sulla pandemia di COVID-19 nel Nord Europa. *Rivista di Medicina Clinica.* 2024; 13(2):334. <https://doi.org/10.3390/jcm13020334>

Chicago/Stile Turabian

Quinn, Gerry A., Michael Connolly, Norman E. Fenton, Steven J. Hatfill, Paul Hynds, Coilín ÓhAiseadha, Karol Sikora, Willie Soon e Ronan Connolly.2024. "Influenza della stagionalità e degli interventi di salute pubblica sulla pandemia di COVID-19 nel Nord Europa" *Journal of Clinical Medicine* 13, n. 2: 334. <https://doi.org/10.3390/jcm13020334>

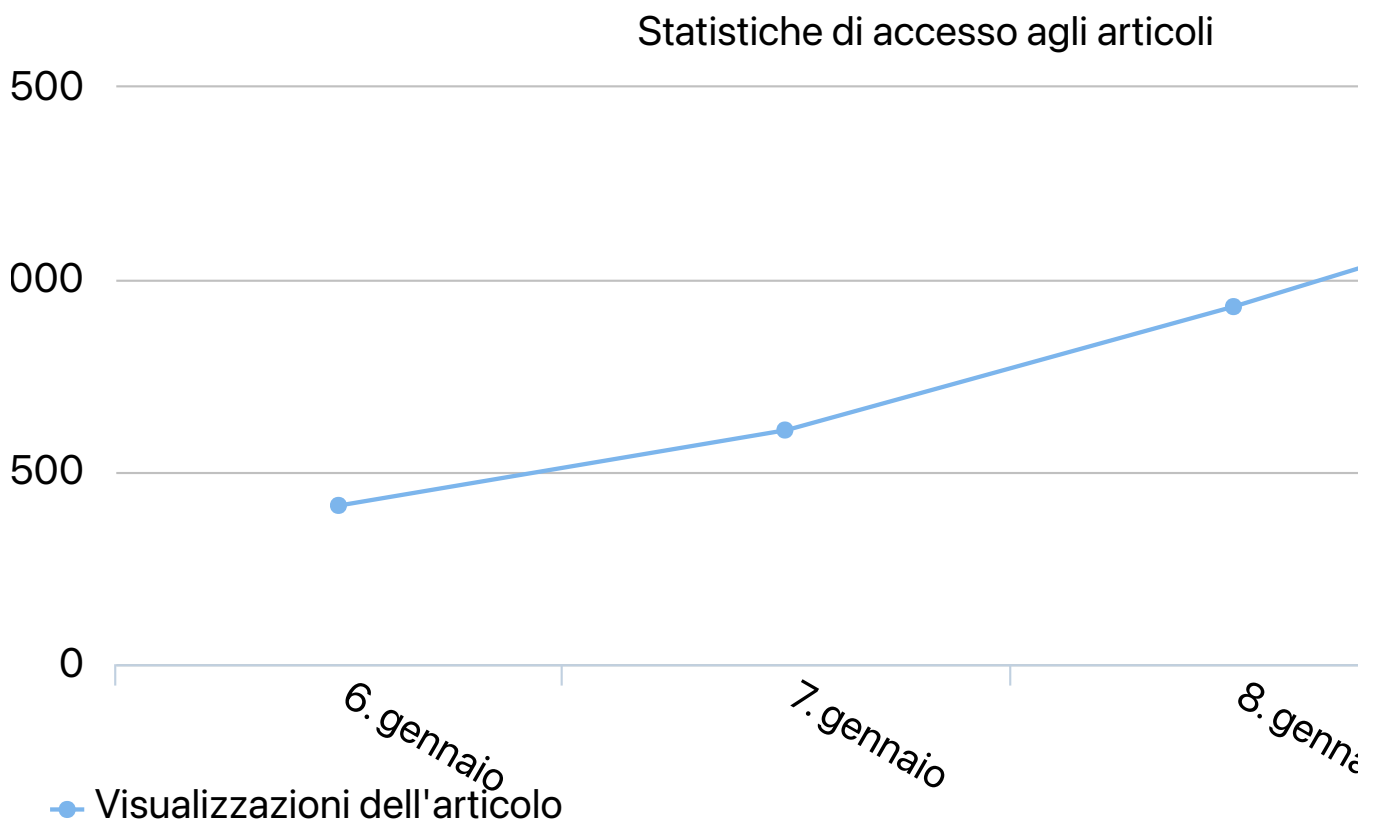
Si noti che dal primo numero del 2016, questa rivista utilizza i numeri degli articoli invece dei numeri di pagina. Vedi ulteriori dettagli [qui](#).

Articolo Metriche

Citazioni

Non sono state trovate citazioni per questo articolo, ma puoi controllare su [Google Scholar](#)

Statistiche di accesso all'articolo



Per ulteriori informazioni sulle statistiche della rivista, clicca [qui](#).

Più richieste dallo stesso indirizzo IP vengono conteggiate come un'unica vista.