

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Scenari di diffusione e controllo di una pandemia influenzale in Italia

Gruppo di lavoro EPICO*

*Componenti del gruppo di lavoro EPICO:

Marta Luisa Ciofi degli Atti (a), Caterina Rizzo (a), Antonino Bella (a),
Marco Massari (a), Mimmo Iannelli (b), Antonella Lunelli (b),
Andrea Pugliese (b), Jordi Ripoll (b), Piero Manfredi (c),
Gianpaolo Scalia Tomba (d), Stefano Merler (e),
Giuseppe Jurman (e), Cesare Furlanello (e)

(a) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Dipartimento di Matematica, Università degli Studi di Trento, Trento*

(c) *Dipartimento di Statistica e Matematica Applicata all'Economia,
Università degli Studi di Pisa, Pisa*

(d) *Dipartimento di Matematica, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*

(e) *Istituto Trentino di Cultura,
Istituto per la ricerca scientifica e tecnologica, Trento*

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN
06/33

Istituto Superiore di Sanità

Scenari di diffusione e controllo di una pandemia influenzale in Italia.

Gruppo di lavoro EPICO: Marta Luisa Ciofi degli Atti, Caterina Rizzo, Antonino Bella, Marco Massari, Mimmo Iannelli, Antonella Lunelli, Andrea Pugliese, Jordi Ripoll, Piero Manfredi, Gianpaolo Scalia Tomba, Stefano Merler, Giuseppe Jurman, Cesare Furlanello
2006, 41 p. Rapporti ISTISAN 06/33

Per stimare l'andamento nazionale di una eventuale pandemia influenzale e l'impatto delle possibili misure di controllo, è stato messo a punto un modello matematico di tipo SEIR, con una componente stocastica di simulazione. È stato assunto un R_0 (numero riproduttivo di base) della influenza pandemica pari ad 1,8 e un tasso di attacco complessivo del 35%. Le misure preventive considerate hanno incluso la vaccinazione (due dosi di vaccino pandemico, o una dose di un vaccino antigenicamente simile pre-pandemico seguito da una dose di vaccino pandemico), la profilassi con antivirali e la riduzione delle distanze sociali attraverso la chiusura di scuole, luoghi di lavoro, altri luoghi di ritrovo. In assenza di interventi, il picco epidemico verrebbe raggiunto in Italia dopo circa quattro mesi dalla importazione dei primi casi, estinguendosi nell'arco di circa 7 mesi. Nessun intervento attuato singolarmente è in grado di ridurre il tasso di attacco cumulativo a valori inferiori al 24%. L'uso di vaccino pre-pandemico e pandemico, associato a tutti gli altri interventi, permette invece di ridurre il tasso di attacco cumulativo al 10% circa. In accordo con quanto descritto nella letteratura internazionale, tali risultati evidenziano la necessità di mettere a punto un modello organizzativo per attuare in corso di pandemia gli interventi medici e sociali necessari a fronteggiare l'emergenza.

Parole chiave: Pandemia influenzale, Modelli matematici, Prevenzione e controllo, Vaccinazione, Profilassi antivirale, Misure di quarantena

Istituto Superiore di Sanità

Scenarios of diffusion and control of influenza pandemic in Italy.

EPICO Working Group: Marta Luisa Ciofi degli Atti, Caterina Rizzo, Antonino Bella, Marco Massari, Mimmo Iannelli, Antonella Lunelli, Andrea Pugliese, Jordi Ripoll, Piero Manfredi, Gianpaolo Scalia Tomba, Stefano Merler, Giuseppe Jurman, Cesare Furlanello
2006, 41 p. Rapporti ISTISAN 06/33 (in Italian)

To investigate the spread of a pandemic strain of influenza virus through Italy and the impact of control measures, we introduce a SEIR deterministic model, with a stochastic simulation component. We assume for the pandemic an R_0 (the basic reproductive number) of 1.8, with an average attack rate of 35%. We modelled the impact of control measures as vaccination (two doses of pandemic vaccine, or one dose of vaccine antigenically similar to the pandemic virus pre-pandemic followed by a dose of pandemic vaccine), antiviral prophylaxis and social distancing including school closure, and different type of quarantine measures. In absence of control measures, the epidemic threshold will be reached approximately 4 months after the importation of first cases, and the epidemic will be over in 7 months. The considered interventions, when independently implemented, reduce the cumulative attack rate to approximately 24%, at their best. Multiple interventions involving pre-pandemic vaccination, antiviral prophylaxis and social distancing measures, reduce the overall attack rate to 10%. In accordance with international findings, our results highlight the need of respond to pandemic with various preventive measures. Preparedness is therefore crucial, in order to organise all the control measures necessary to face emergency.

Key words: Influenza pandemic, Mathematical modelling, Prevention and control, Vaccination, Antiviral prophylaxis, Quarantine measures

La presente ricerca è stata finanziata dalla Provincia Autonoma di Trento sul "Fondo per i progetti di ricerca anno 2004"

Per informazioni su questo documento scrivere a: marta.ciofi@iss; antonino.bella@iss.it.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2006

INDICE

Introduzione	1
Materiali e metodi	3
Modelli matematici	3
Modello SEIR semplice	4
Modello SEIR con struttura d'età e mobilità regionale.....	5
Struttura della matrice dei contatti	6
Aspetti stocastici del modello.....	7
Modellizzazione degli interventi	8
Vaccinazione.....	8
Uso profilattico degli antivirali	9
Misure di quarantena.....	10
Risultati	11
Misure di contenimento valutate singolarmente.....	14
Vaccinazione: vaccino pandemico	14
Vaccinazione: uso associato di vaccino pre-pandemico e pandemico	15
Uso profilattico degli antivirali	16
Misure di quarantena.....	17
Misure di contenimento combinate	17
Associazione della vaccinazione con antivirali o quarantena	18
Associazione dei tre interventi	19
Conclusioni	22
Bibliografia	25
Appendice A	
Fasi pandemiche.....	27
Appendice B	
Costruzione della matrice dei contatti	31

INTRODUZIONE

L'influenza rappresenta un importante problema di sanità pubblica, perché ogni anno causa epidemie stagionali, che colpiscono il 5-10% della popolazione (1). I virus influenzali subiscono infatti continue piccole variazioni degli antigeni di superficie (*drift* antigenico), per cui l'immunità acquisita durante una stagione influenzale è solo parzialmente protettiva nei confronti dei virus dell'influenza circolanti negli anni successivi. Oltre alle variazioni minori, osservate di anno in anno, i virus dell'influenza possono andare incontro a variazioni antigeniche maggiori (*shift* antigenico). In questo caso, la popolazione sarà tutta suscettibile nei confronti del nuovo virus, che sarà in grado di causare epidemie di vaste dimensioni, diffuse in tutto il mondo e definite per questo pandemie.

Nel 20° secolo tre sono state le pandemie, causate dall'emergere di nuovi stipiti virali influenzali, che hanno causato nel mondo gravi conseguenze in termini di eccesso di mortalità: nel 1918-1920, nel 1957-1960 e nel 1968-1970. Tali pandemie sono state causate rispettivamente dai sottotipi virali A(H1N1) (2), A(H2N2) (3) e A(H3N2) (4).

In Italia, si stima che nel 1918-1920 l'influenza abbia causato circa 300.000 morti, con una mortalità più alta che nel resto d'Europa (5). Per gli anni 1957-1960 e 1968-1970 non è disponibile il numero assoluto di decessi attribuibili ad influenza; è stato però stimato l'eccesso di mortalità attribuibile a cause respiratorie durante la pandemia del 1957-1958, e a Polmonite e Influenza (P&I), e tutte le cause per la pandemia del 1969-1970. Nel 1957-1958, si stima che i decessi in eccesso per cause respiratorie siano stati circa 5.000 (6;7), mentre nel 1969-1970 si è osservata una mortalità in eccesso di 20.000 morti per P&I e di 57.000 morti per tutte le cause (dati non pubblicati). L'impatto delle pandemie è ancor più evidente se si confrontano le stime dell'eccesso di mortalità nella pandemia del 1969-70 con quelli delle epidemie influenzali dal 1970 al 2001. In questi anni, infatti, il numero medio delle morti in eccesso attribuibili all'influenza è stato di 8.000 decessi per anno, rispetto ai 20.000 della stagione pandemica. Inoltre, mentre durante le epidemie stagionali l'eccesso di mortalità si osserva soprattutto negli anziani, con una media di 6.000 decessi per anno nelle persone ≥ 65 anni, durante la stagione pandemica, l'eccesso di mortalità più rilevante è stato osservato tra i giovani. In particolare, confrontando la pandemia del 1969-1970 con l'epidemia influenzale 1974-1975, cioè la stagione con il maggiore eccesso di mortalità osservato negli anni 1970-2001, si osserva che durante la pandemia l'eccesso di mortalità è stato 7 volte più elevato nella fascia di età 0-14 anni, 4 volte maggiore nelle persone di 15-64 anni, e 2 volte maggiore negli anziani ≥ 65 anni.

È chiaro quindi come le pandemie influenzali rappresentino una potenziale emergenza sanitaria, che necessita di essere fronteggiata con importanti misure di sanità pubblica.

La comparsa dei virus influenzali con variazioni antigeniche maggiori, responsabili di pandemie, può avvenire attraverso due distinti meccanismi: il passaggio diretto di un virus influenzale da animale a uomo, o il riassortimento tra il genoma di virus animali e umani, in un ospite comune, quale una terza specie animale (8). In entrambi i meccanismi, i virus influenzali aviari giocano un ruolo di primo piano (9;10).

Nel 1997 l'emergere di un ceppo di influenza aviaria A(H5N1), che ha la capacità di infettare l'uomo in caso di contatto diretto con animali infetti (11), e la sua diffusione fino in Europa, nel 2005, con casi umani descritti in Turchia (12), ha quindi aperto la discussione riguardo la possibilità di una nuova pandemia.

I modelli matematici sono uno strumento fondamentale per analizzare la diffusione delle malattie infettive e le loro possibili misure di contenimento, che sono stati largamente usati anche a livello nazionale (13). Per quanto riguarda l'influenza, solo recentemente l'applicazione

di questi modelli ha permesso di valutare i possibili scenari di intervento, sia negli Stati Uniti (14) che a livello mondiale (15). Tali simulazioni si possono basare su modelli di tipo deterministico, come ‘suscettibili, infetti, rimossi’ (SIR) (16) o stocastico, come ‘modelli su base individuale’ (IBM). Recentemente, i modelli IBM sono stati utilizzati per costruire scenari pandemici nel Sud Est Asiatico, negli Stati Uniti e in Gran Bretagna (17;18). Altri paesi europei come l’Olanda (19) e la Francia (20) hanno valutato l’impatto dei principali interventi di sanità pubblica in caso di pandemia, applicando metodi di simulazione di tipo Montecarlo (21).

Obiettivo del nostro lavoro è stato quello di sviluppare un modello matematico per una possibile pandemia in Italia. Si tratta di un modello deterministico, che ha tenuto in considerazione la mobilità tra le varie regioni italiane, ed è stato integrato da una componente stocastica. Il modello è in grado di approfondire gli aspetti legati alla eventuale diffusione di una nuova pandemia non solo in termini di casi attesi, ma anche valutando l’impatto degli interventi delineati nel nuovo “Piano Nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale” (22). Sono stati dapprima simulati gli effetti di una pandemia in assenza di qualsiasi misura di prevenzione, in seguito sono state applicate tutte le misure di prevenzione a partire dalla fase di allerta pandemica (fasi 3-5; Appendice A), corrispondente alla presenza di trasmissione interumana in cluster più o meno grandi a livello nazionale.

Gli interventi modellizzati rappresentano delle specifiche misure di controllo adottabili in caso di pandemia. In particolare è stato simulato l’uso profilattico degli antivirali per i familiari dei casi di infezione accertati, l’uso del vaccino pandemico secondo l’ordine di priorità delle categorie di soggetti a cui somministrarlo (personale sanitario, personale dei servizi essenziali legati alla sicurezza e all’emergenza, personale dei servizi di pubblica utilità, gruppi di soggetti a rischio di complicanze, bambini e adolescenti sani e infine adulti sani), il possibile utilizzo di un vaccino verso virus influenzali antigenicamente simili al ceppo pandemico, e l’adozione di misure di quarantena nelle fasi iniziali di allerta pandemica. Tali misure sono state valutate in termini di impatto, sia singolarmente che in maniera combinata, in modo da stimarne l’effetto in termini di riduzione del numero di casi e di numero di persone trattate.

MATERIALI E METODI

Modelli matematici

I modelli matematici di diffusione delle malattie infettive, sviluppati lungo tutto il corso del ventesimo secolo, si sono dimostrati efficaci nella comprensione dei loro meccanismi di trasmissione e nella pianificazione del controllo di malattie nell'uomo (23;24).

L'approccio matematico alla descrizione di un'epidemia, mirato alla simulazione di scenari possibili che permettano previsioni e misure di controllo, si basa essenzialmente su due strumenti con diverse potenzialità. Da una parte, l'uso di modelli cosiddetti "semplici", basati sulla suddivisione della popolazione in "comparti" epidemiologici e sull'uso di equazioni differenziali, permette calcoli rapidi e una comprensione globale del fenomeno; dall'altra i metodi di simulazione su base individuale prendono in considerazione in maniera più dettagliata le caratteristiche degli individui e le reti relazionali tra questi, ma richiedono informazioni di base dettagliate e maggiori potenzialità di calcolo. La scelta metodologica di usare il primo approccio ci permette di descrivere semplicemente la struttura del fenomeno e di eseguire rapide simulazioni.

Il modello base utilizzato comunemente per descrivere la dinamica dell'influenza in caso di pandemia è un modello SIR. In tale modello la popolazione è divisa, ad ogni istante del tempo, in tre compartimenti: i *suscettibili* (S), cioè coloro che possono contrarre l'infezione, gli *infettivi* (I) cioè coloro che hanno contratto l'infezione e possono trasmetterla ad altri, e gli *immuni* o *rimossi* (R), cioè coloro che hanno contratto l'infezione, non sono più contagiosi, né rischiano di infettarsi nuovamente (perché guariti, o, nel caso di malattie gravi, perché morti). Nel modello SIR si assume, infatti, che una volta guarito, l'individuo mantenga una immunità permanente all'infezione in questione. In questo caso lo schema dello stato di un individuo nel corso della vita sarà:

$$S \rightarrow I \rightarrow R$$

Naturalmente è possibile immaginare situazioni più complesse, ad esempio che lo stato di infetto non coincida con quello di infettivo, per cui si considera la classe degli *esposti* (E), coloro che pur incubando la malattia non sono ancora in grado di trasmetterla. In tal caso lo schema precedente si modifica nel seguente:

$$S \rightarrow E \rightarrow I \rightarrow R$$

Ancora, si può considerare il caso in cui l'immunità conferita sia solo temporanea, per cui si ha:

$$S \rightarrow I \rightarrow R \rightarrow S$$

Questo è ad esempio il caso delle epidemie stagionali di influenza, per le quali il virus muta di anno in anno, e l'acquisizione dell'immunità, essendo virus-specifica, non dura tutta la vita.

Il modello SIR è sostanzialmente adeguato a descrivere una pandemia influenzale, perché la durata dell'incubazione senza contagiosità è breve, e, dato che l'epidemia è causata da un nuovo virus, tutti gli individui sono inizialmente suscettibili. Volendo però studiare l'effetto di strategie (come la vaccinazione) che si rendano disponibili soltanto durante il corso dell'epidemia, anche un breve periodo di incubazione ritarda il decorso dell'epidemia in modo

non irrilevante. Pertanto lo schema utilizzato come base della nostra analisi è quello tipico del modello SEIR, strutturato, come vedremo in seguito, per tener conto delle differenze di età degli individui e della loro collocazione geografica.

Inoltre, visto che il periodo di tempo d'interesse è relativamente breve (in questo caso qualche mese), il modello non ha componenti demografiche (nascite, morti, altri meccanismi di ricambio di individui quali le migrazioni). È sufficiente supporre che gli individui della popolazione, con le loro caratteristiche di età e collocazione geografica, siano un insieme costante durante lo svolgersi dell'epidemia.

Modello SEIR semplice

Il modello SEIR semplice descrive la variazione nel tempo del numero di individui appartenenti alle classi principali S, E, I e R, e dipende dai seguenti parametri:

- β tasso di contatto,
- ω tasso di comparsa dell'infettività ($1/\omega$ = durata media del periodo di incubazione)
- γ tasso di scomparsa dell'infettività ($1/\gamma$ = durata media del periodo di contagiosità)
- N numero totale di individui della popolazione

Dall'analisi del modello si ricavano due nuovi parametri che sono considerate molto rilevanti per descrivere le caratteristiche di un'epidemia, R_0 , il numero riproduttivo di base (ossia il numero medio di individui contagiati da un singolo individuo infetto, durante il suo intero periodo di contagiosità, assumendo che la popolazione sia totalmente suscettibile), e r , il tasso di crescita iniziale degli infetti. Queste due quantità sono date dalle formule:

$$R_0 = \beta / \gamma \quad \text{numero riproduttivo di base}$$

$$r = \frac{2\gamma\omega(R_0 - 1)}{\gamma + \omega + \sqrt{(\gamma + \omega)^2 + 4\gamma\omega(R_0 - 1)}} \quad \text{tasso iniziale di crescita}$$

La formula precedente di r si approssima a $\gamma(R_0 - 1)$, che rappresenta il tasso di crescita iniziale degli infetti nel modello SIR, quando la fase di incubazione non infettiva è molto breve.

Il parametro r fornisce la velocità relativa di crescita del numero degli infetti al passare del tempo nella fase iniziale dell'epidemia tramite la formula:

$$I(t) \approx ce^{rt}.$$

L'output del modello consiste nelle funzioni $S(t)$, $E(t)$, $I(t)$, $R(t)$ che descrivono l'andamento temporale dei numeri di individui nelle varie classi S , E , I , R . La calibrazione e validazione di un modello si effettua in genere confrontando i dati di incidenza della malattia con quella prevista dal modello stesso, ottenuta tramite la formula:

$$\sigma(t) = S(t)\beta \frac{I(t)}{N} \quad \text{incidenza al tempo } t$$

Sommando su tutti i tempi, si ottiene il numero totale cumulativo di individui colpiti dalla pandemia, da cui è possibile ricavare il rispettivo tasso di incidenza (o tasso di attacco) cumulativo.

Per effettuare delle simulazioni del modello vanno anzitutto fissati i valori dei parametri che in genere vengono valutati a priori, sulla base della conoscenza della malattia. Poiché, però, la storia naturale della futura pandemia non è, al momento, nota e non sarà possibile descriverla finché non si verificherà, per definire ω e γ ci siamo rifatti alle stime esistenti in letteratura. Per il periodo di incubazione Ferguson *et al.* (17) stimano $1,48 \pm 0,47$ giorni; per quello di infettività

si varia da un minimo di 2,49 giorni (25) a un massimo di 5,4 (Gavrilov E.M., comunicazione personale 2006). Nelle simulazioni abbiamo utilizzato un tempo medio di incubazione di 1 giorno e una durata del periodo di contagiosità di 3,9 giorni.

Per quanto riguarda il tasso di contatto β , se ne può stimare il valore usando le stime esistenti per R_0 , tramite la formula inversa:

$$\beta = R_0 \gamma.$$

Le stime di R_0 in letteratura, ottenute analizzando i dati esistenti sulle pandemie del 1918, 1957 e 1968-1969, ovvero quelli su alcune epidemie stagionali, variano grandemente, a seconda dei dati utilizzati e del metodo di stima. Per le grandi pandemie R_0 è stimato fra un minimo di 1,5 (26) e un massimo di 3,1 (27), mentre per singole epidemie stagionali, ci sono in letteratura stime fra 1,3 (Gavrilov E.M., comunicazione personale 2006) e 15 (28). In quanto segue, ci atterremo a un valore di R_0 intorno a 1,8, che è comunemente usato nei modelli di pandemia in letteratura (17).

Il numero totale N di individui nella popolazione è stato invece desunto dai dati del censimento ISTAT del 2001 e i relativi aggiornamenti sulla distribuzione della popolazione al 1° gennaio 2005.

Infine, notiamo che, oltre alla definizione dei parametri, per eseguire le simulazioni vanno poi definite le condizioni iniziali, ossia il numero degli individui nelle varie classi al tempo 0, inizio delle simulazioni, inteso come il momento in cui l'infezione entra nel paese. In genere, per simulare un'epidemia, si parte con un numero molto basso di individui nella classe degli infetti e/o degli esposti.

Modello SEIR con struttura d'età e mobilità regionale

Il modello SEIR semplice ipotizza che tutti gli individui che compongono la popolazione interagiscano tra di loro in modo uniforme, e non tiene quindi conto di molti fattori di disomogeneità che possono influenzare la propagazione dell'epidemia. Il più ovvio fra questi è la distribuzione geografica della popolazione, visto che certamente sarà più probabile essere infettati da un individuo residente nella stessa città (o che lavora nella stessa azienda) piuttosto che da uno residente in una diversa regione. D'altra parte, se suddividiamo la popolazione in n compartimenti geografici, non è più sufficiente stimare un singolo tasso di contatto β , ma dobbiamo prendere in considerazione un'intera matrice $n \times n$ dei tassi di contatto fra i residenti di tutte le aree. Abbiamo scelto di suddividere la popolazione (e quindi anche le classi dei suscettibili, infetti, ecc.) a seconda della regione di residenza. Tale scelta è anche coerente con il sistema di sorveglianza delle epidemie stagionali di influenza, che fornisce dati aggregati per regione.

Un'altra caratteristica che influenza la propagazione di un'epidemia è l'età degli individui della popolazione, i cui contatti non sono distribuiti uniformemente tra le varie fasce di età, come dimostrato dal fatto che varie malattie infettive si diffondono in particolare fra gli individui in età scolare. D'altra parte, le stesse strategie di controllo tengono conto dell'età degli individui come ad esempio nel caso degli interventi vaccinali che in generale sono mirati su specifiche classi di età. Per queste ragioni abbiamo adottato una suddivisione della popolazione italiana in 6 classi di età (0-2 anni, 3-14 anni, 15-18 anni, 19-39 anni, 40-64 anni, ≥ 65 anni) per ogni regione, permettendo la modellizzazione dei contatti e la simulazione degli interventi di controllo.

Infine, abbiamo operato una ulteriore suddivisione supponendo che ogni classe di età sia formata da un gruppo di individui socialmente più attivi (cioè con maggiori contatti interpersonali) e da un gruppo comprendente gli individui meno attivi. Infatti, l'esperienza nella

modellizzazione mostra che, per tenere conto di tutte le altre differenze (sociali, di comportamento, ecc.) esistenti in una popolazione, è opportuno considerare questa divisione basata sul livello di attività, che permette di riprodurre con un modello deterministico molte caratteristiche di epidemie reali (un valore elevato di R_0 insieme ad un moderato tasso cumulativo di attacco).

In conclusione, le 4 classi del modello SEIR diventano adesso:

$S_p^i(t)$: numero di suscettibili della classe di età i residenti in p

$E_p^i(t)$: numero di esposti di classe i residenti in p

$I_p^i(t)$: numero di infetti di classe i residenti in p

$R_p^i(t)$: numero di immuni di classe i residenti in p

dove l'indice i indica la classe di età e attività, mentre l'indice p rappresenta la regione (i dettagli sulla codifica sono in Appendice e dove questi indici possono assumere i valori, $i=1,...,12$ e $p=1,...,20$).

L'incidenza al tempo t , per la classe di età i nella regione p , si esprime come:

$$\sigma_i^p(t) = S_i^p(t) \sum_{j,q} \beta_{i,j}^{p,q} \frac{I_j^q(t)}{N_j^q}$$

$\beta_{i,j}^{p,q}$ rappresenta il tasso al quale gli individui della classe i , residenti in p , entrano in contatto con gli individui della classe j , residenti in q , e ne vengono infettati, qualora l'individuo contattato sia infetto.

Struttura della matrice dei contatti

Molti dettagli dell'epidemia dipendono dalla scelta dei coefficienti $\beta_{i,j}^{p,q}$ che costituiscono la matrice dei contatti. La scelta della matrice dei contatti risulta quindi cruciale, almeno dal punto di vista quantitativo. Si tratta però di assegnare $(12 \times 20)^2$ parametri visto che abbiamo 20 regioni e 12 classi di età/attività. Si è perciò scelto (seguendo uno schema usuale nei modelli di epidemie Dikmann) di definire a priori una struttura della matrice, riducendo di molto il numero di parametri da stimare.

Abbiamo supposto che la struttura per età dei contatti sia la stessa per ogni regione e per ciò che riguarda i contatti tra regioni differenti, si è supposto che siano limitati agli individui adulti maggiormente attivi (classi di età 19-39 anni e 40-64 anni). La matrice dei contatti inter-regionali è stata ipotizzata essere la somma di una matrice di mobilità a corto raggio (regioni limitrofe) e di una a lungo raggio (regioni non limitrofe). Per quanto riguarda i contatti a breve raggio, i dati del censimento 2001 forniscono una stima delle percentuali di lavoratori e studenti che si recano giornalmente fuori regione per motivi di studio (1,15%) o lavoro (0,7%). Poiché tale dato non tiene conto degli spostamenti extra-regionali per lavoro su base settimanale o irregolare, né degli spostamenti extra-regionali per altri motivi, abbiamo ritenuto di aumentare tale stima al 2%.

I contatti a lungo raggio sono invece stati stimati sulla base del numero dei voli passeggeri settimanali esistenti tra le varie regioni. Il numero dei voli viene moltiplicato per un parametro δ , calibrato in modo tale che la trasmissione tra individui di regioni geograficamente vicine

abbia un peso doppio rispetto alla trasmissione a lungo raggio; il valore appropriato per δ è risultato quindi essere 0,0017.

La matrice per età dei contatti intra-regionali è stata costruita, secondo la procedura descritta in Appendice, come la somma dei contatti familiari, quelli scolastico-lavorativi, infine quelli per altri motivi. La matrice dei contatti familiari è stata costruita sulla base dei dati ISTAT sulla composizione dei nuclei familiari, quella dei contatti scolastico/lavorativi sulla base del tasso di occupazione o di frequenza agli studi nelle varie classi di età.

Infine, la calibrazione finale della matrice dei contatti è stata effettuata per avere R_0 circa uguale a 1,8, e il tasso cumulativo di attacco pari a circa il 35%.

Aspetti stocastici del modello

Il modello descritto prevede un approccio puramente deterministico per simulare una pandemia. Un tale modello, mantenendo inalterati i parametri e le condizioni iniziali, produce sempre gli stessi risultati riuscendo a descrivere la dinamica di un'epidemia tanto più precisamente quanto più grande è il numero di soggetti che risulta infetto. Nella realtà tuttavia ogni epidemia presenta una variabilità intrinseca legata a numerosi aspetti non considerati nel modello, che rendono difficile ottenere stime attendibili, soprattutto in presenza di uno scarso numero di casi, come avviene nelle fasi iniziali e terminali di diffusione di una infezione nella popolazione.

Tale condizione può essere valutata introducendo nel modello una componente stocastica.

L'analisi di modelli stocastici di epidemie ha mostrato, infatti, che essi sono approssimati estremamente bene da un modello deterministico, appena il numero di individui infetti supera una soglia minima. Ciò che è interamente stocastico è il periodo iniziale di un'epidemia (dal primo caso al raggiungimento di una soglia critica), così come la sua coda (gli ultimi casi che si verificano) (29).

Quindi, poiché la durata del periodo iniziale può esser critica per l'implementazione di strategie di controllo, abbiamo ritenuto di integrare il modello deterministico con una fase parzialmente stocastica, durante il periodo iniziale, quando il numero di casi è basso. Abbiamo scelto di introdurre la stocasticità nel modello con una lieve modifica del modello deterministico: ad ogni passo temporale, abbiamo controllato se la somma del numero di individui esposti E e del numero di individui infettivi I previsti (dal modello deterministico) in ogni classe era sotto una soglia minima (10 individui): in tal caso, abbiamo assegnato agli esposti una variabile casuale di Poisson con media E , e agli infettivi una variabile casuale di Poisson con media I .

L'introduzione di questa stocasticità fa sì che ogni simulazione sia diversa dalle altre. Poiché le simulazioni sono fatte partire con un numero ridotto di infettivi è anche possibile che l'epidemia si estingua dando luogo a un numero molto limitato di nuovi casi. Nei risultati ci limitiamo a considerare le simulazioni che danno luogo ad un'epidemia, mostrandone la media e i percentili 5% e 95%.

Modellizzazione degli interventi

Il modello base, nel quale sono assenti interventi, è stato successivamente modificato introducendo tre differenti misure preventive e di controllo: vaccinazione, uso profilattico degli antivirali e misure di quarantena.

In ogni simulazione numerica eseguita abbiamo supposto che l'epidemia originasse dall'introduzione di 5 individui adulti infetti nella regione Lazio. Tale scenario è stato ipotizzato sulla base di una possibile importazione dall'estero del nuovo virus pandemico influenzale. Considerato che tale virus emergerà con tutta probabilità nel sud-est Asiatico (17), si suppone che i primi individui contagiati arriveranno in Italia per via aerea, presumibilmente in persone che viaggiano per lavoro o vacanza. Visto che Malpensa (Milano) e Fiumicino (Roma) sono i soli due aeroporti intercontinentali, abbiamo considerato ragionevole che i primi infetti arrivino a Roma.

Inoltre, visti gli elementi di stocasticità introdotti nel modello, come descritto nel paragrafo precedente, per ogni scenario di intervento abbiamo eseguito 200 simulazioni di cui abbiamo riportato la media. In questo modo è stato possibile calcolare, per fascia d'età e per singolo intervento, il tasso d'attacco con la relativa settimana di picco dell'epidemia, il numero dei casi evitati e le persone trattate per singolo intervento.

Le misure sono state applicate in tempi e a gruppi di popolazione differenti a seconda delle caratteristiche dell'intervento stesso e delle indicazioni descritte sul Piano di preparazione e risposta alla pandemia a seconda delle fasi di allerta (22). Gli scenari di interventi ipotizzati sono stati applicati al modello singolarmente o combinati.

Vaccinazione

La vaccinazione è stata modellizzata ipotizzando due diversi sottoscenari sulla base della possibilità di utilizzo di:

– *Vaccino pandemico*

Dopo il rilascio del ceppo indicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come responsabile di pandemia, si utilizza il prodotto messo a punto dalle aziende produttrici di vaccino influenzale.

Si assume che:

- la commercializzazione del vaccino pandemico dopo le indicazioni dell'OMS, a seguito dell'isolamento del nuovo ceppo di virus influenzale, prevede un tempo minimo di tre mesi secondo le aziende produttrici (30).
- la somministrazione di due dosi conferisce un'immunità del 70% dopo 15 giorni dalla seconda dose.

Visto che questo modello non considera l'intervallo di tempo tra il primo caso mondiale e la comparsa del primo caso in Italia, abbiamo ipotizzato che:

- la prima dose venga somministrata 12 settimane dopo la comparsa del primo caso in Italia;
- la seconda dose sia somministrata dopo 4 settimane dalla prima;
- l'effetto protettivo della vaccinazione sia raggiunto a partire da 6 settimane dopo la somministrazione della prima dose.

– *Vaccino pre-pandemico associato a quello pandemico*

La disponibilità di un vaccino, che contenga un ceppo influenzale simile al ceppo pandemico (basato ad esempio sul ceppo H5N1 e di seguito definito come "pre-pandemico"), potrebbe consentire di anticipare la vaccinazione, somministrando inizialmente una dose di vaccino pre-pandemico, e, non appena disponibile, il vaccino pandemico. Con questa modalità, quindi, si ipotizza che:

- 8 settimane dopo la comparsa del primo caso in Italia la prima dose venga somministrata una dose di vaccino pre-pandemico. L'intervallo di 8 settimane è stato

desunto dalla letteratura (14), ed è considerato ragionevole sia per i tempi richiesti per identificare e confermare i primi casi, che per l'organizzazione della vaccinazione. Inoltre, questo intervallo tiene in considerazione i tempi di produzione del vaccino pandemico, in modo da somministrare i due vaccini ad una distanza di quattro settimane.

- a distanza di quattro settimane dalla vaccinazione con il prodotto pre-pandemico, venga somministrata una dose di vaccino pandemico
- l'effetto protettivo della vaccinazione sia raggiunto a partire da 6 settimane dopo la somministrazione del vaccino pre-pandemico.

In entrambi i sottoscenari, consideriamo di vaccinare il 60% della popolazione target, con un'efficacia vaccinale del 70%. La vaccinazione è stata modellizzata ipotizzando la vaccinazione delle categorie di popolazione definite dal Piano nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale (20), cioè:

- Categoria I: lavoratori dei servizi essenziali (rappresentati dal 15% popolazione tra i 25-60 anni);*
- Categoria II: soggetti di età ≥ 65 anni, e altri individui con patologie di base;
- Categoria III: bambini e adolescenti sani tra i 2 e i 18 anni;
- Categoria IV: adulti sani tra i 40 e 65 anni.

Visto che la categoria I rappresenta una quota modesta di popolazione, nel modello le categorie I e II sono state considerate insieme. In ognuna delle categorie soprariportate (I + II; III; IV), il tempo necessario per organizzare l'offerta della vaccinazione e raggiungere la copertura vaccinale del 60% è stato stimato essere di due settimane.

Uso profilattico degli antivirali

L'effetto di sanità pubblica dell'uso profilattico degli antivirali è rappresentato dalla riduzione del tasso di contagiosità. Si stima, infatti, che la profilassi antivirale riduca la suscettibilità degli individui trattati del 30%, e l'infettività dei soggetti che si dovessero invece ammalare del 70% (31). Per stimare l'impatto di tale misura, il modello ha previsto l'uso degli antivirali nei contatti stretti (definiti come i familiari) dei casi. Secondo quanto previsto dal Piano nazionale di preparazione alla pandemia, l'uso profilattico degli antivirali è utile nelle fasi iniziali della pandemia, in presenza dei primi cluster di casi, quando non sia ancora disponibile il vaccino. Al contrario, la profilassi antivirale non è raccomandata durante la pandemia conclamata, quando la quantità di dosi di antivirale sarebbe estremamente elevata, e l'uso di tali farmaci andrebbe invece riservato al trattamento dei casi. Per questo, sono stati ipotizzati tre diversi scenari, in cui la profilassi antivirale dei familiari è stata utilizzata rispettivamente per 2, 4 e 8 settimane a partire dai primi casi osservati in Italia.

Misure di quarantena

Tali misure prevedono l'incremento delle distanze sociali e rappresentano una componente importante nelle attività di contenimento della futura pandemia (22).

* Secondo l'ISTAT, nella pubblicazione 'La condizione professionale e il mercato del lavoro in Italia al 21 ottobre 2001' del 4 aprile 2005, il totale della popolazione delle categorie indicate nel Piano di Preparazione alla pandemia è del 30%. Pertanto abbiamo stimato che vaccinandone la metà si garantiscono comunque i servizi essenziali (sanità, sicurezza, servizi di pubblica utilità).

Il modello ha previsto l'introduzione di tali misure attraverso:

- chiusura delle scuole per 3 settimane, con una riduzione del 75% dei contatti tra bambini e ragazzi della stessa età;
- chiusura degli uffici pubblici non legati ai servizi essenziali e di pubblica utilità per 4 settimane, con una riduzione del 16% dei contatti tra persone in età lavorativa (19-64 anni);
- introduzione di misure di restrizione per cinema, teatri, palestre, chiese e altri luoghi di culto per 8 settimane, con una riduzione del 50% dei contatti al di fuori dell'ambiente scolastico o lavorativo.

È stato ipotizzato che le tre misure di quarantena sopra descritte vengano attivate contemporaneamente, stimando il loro effetto a seconda che siano avviate rispettivamente dalla seconda, quarta o ottava settimana a partire dalla comparsa dei primi casi in Italia.

RISULTATI

In assenza di intervento, supponendo che l'epidemia origini dall'introduzione di 5 individui infetti nella regione Lazio, il numero di infetti raggiunge i 1000 individui circa alla quinta settimana, per poi raggiungere un picco di incidenza del 5% tra la 16^a e la 17^a, pari a circa 3.000.000 di persone malate durante la settimana di picco (Figura 1; Tabella 1 e 2). I tassi di incidenza vanno poi progressivamente diminuendo, per raggiungere valori inferiori allo 0,1% alla 27^a settimana, ed esaurirsi alla 35^a.

L'andamento settimanale è simile in tutte le fasce di età, tuttavia le incidenze mostrano grandi differenze a seconda della fascia di popolazione considerata. Se si considerano i tassi di incidenza, la fascia di età più colpita risulta essere quella dei ragazzi tra 15 e 18 anni, che raggiungono un picco dell'8% alla 16^a settimana, e un tasso di attacco cumulativo del 54%. Tuttavia, se si considera il numero di casi attesi, la maggioranza di individui malati si riscontra tra gli adulti delle fasce di età 19-39 e 40-64 anni (Tabella 2).

Va notato che la componente stocastica del modello fa sì che solo 113 su 200 simulazioni esitino in epidemie. Nei restanti casi, il modello non dà luogo nelle sue fasi iniziali ad un numero di individui infettivi sufficiente a mantenere la trasmissione dell'infezione nella popolazione.

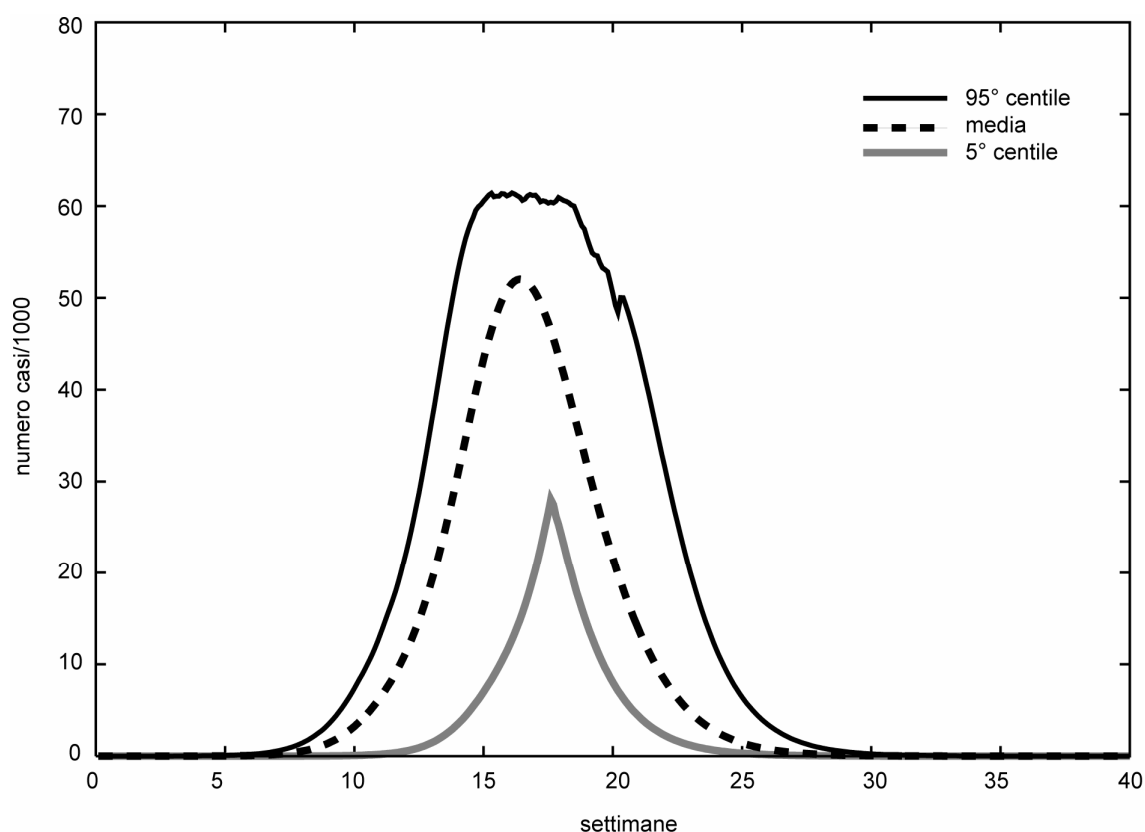


Figura 1. Numero settimanale di casi di influenza per 1000 individui, in assenza di interventi preventivi

Tabella 1. Tassi di attacco settimanali (per 100 abitanti) in assenza di intervento per fascia di età

Settimana	0-2 anni	3-14 anni	15-18 anni	19-39 anni	40-64 anni	≥65 anni	Totale
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,01
7	0,01	0,03	0,03	0,01	0,01	0,00	0,01
8	0,03	0,09	0,07	0,04	0,03	0,01	0,04
9	0,07	0,22	0,18	0,10	0,08	0,03	0,10
10	0,17	0,51	0,44	0,24	0,20	0,08	0,23
11	0,36	1,00	0,90	0,51	0,43	0,17	0,48
12	0,67	1,75	1,61	0,96	0,81	0,33	0,89
13	1,16	2,97	2,75	1,65	1,39	0,58	1,53
14	1,93	4,81	4,51	2,72	2,31	0,97	2,53
15	2,94	6,80	6,64	4,11	3,52	1,51	3,78
16	3,84	7,94	8,17	5,34	4,64	2,05	4,83
17	4,21	7,64	8,27	5,80	5,11	2,36	5,16
18	3,89	6,23	7,03	5,31	4,76	2,29	4,67
19	3,12	4,48	5,20	4,21	3,83	1,92	3,68
20	2,25	2,95	3,48	3,00	2,76	1,43	2,61
21	1,49	1,83	2,18	1,97	1,83	0,98	1,71
22	0,93	1,07	1,29	1,22	1,14	0,63	1,06
23	0,55	0,60	0,73	0,72	0,68	0,38	0,62
24	0,31	0,33	0,40	0,41	0,39	0,22	0,35
25	0,17	0,17	0,21	0,22	0,21	0,12	0,19
26	0,09	0,09	0,11	0,12	0,11	0,07	0,10
27	0,05	0,05	0,06	0,06	0,06	0,04	0,05
28	0,03	0,02	0,03	0,03	0,03	0,02	0,03
29	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01
30	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
31	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
32	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
34	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
35	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
36	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
37	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
38	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
39	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
40	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Totale	28,30	51,60	54,30	38,80	34,40	16,20	34,70

I risultati fanno riferimento a 113 simulazioni in cui l'epidemia ha luogo

Tabella 2. Numero di casi settimanali per fascia di età, in assenza di intervento

Settimana	0-2 anni	1-4 anni	15-18 anni	19-39 anni	40-64 anni	≥65 anni	Totale
1	0	1	0	9	3	1	14
2	1	9	3	15	13	2	43
3	3	30	9	36	34	8	119
4	7	90	24	100	92	20	334
5	17	258	70	283	259	57	944
6	52	735	200	800	735	163	2.685
7	151	2.074	564	2.260	2.072	465	7.586
8	418	5.668	1.561	6.278	5.764	1.296	20.985
9	1.107	14.521	4.106	16.700	15.392	3.489	55.314
10	2.698	33.019	9.748	40.660	37.763	8.668	132.557
11	5.743	64.488	19.991	86.568	81.253	19.047	277.089
12	10.731	113.157	36.045	161.267	152.755	36.616	510.570
13	18.611	192.275	61.460	277.990	264.484	64.401	879.222
14	30.928	311.442	100.873	458.612	437.950	108.033	1.447.837
15	47.087	440.530	148.380	693.160	667.789	168.353	2.165.298
16	61.613	514.396	182.596	899.829	879.165	229.287	2.766.886
17	67.477	494.832	184.837	976.369	969.655	263.574	2.956.744
18	62.413	403.447	157.034	893.710	901.944	255.982	2.674.531
19	50.096	290.033	116.152	709.610	726.408	214.683	2.106.981
20	36.041	190.947	77.798	505.352	523.356	160.167	1.493.661
21	23.926	118.156	48.674	332.562	347.552	109.420	980.289
22	14.942	69.449	28.881	206.171	217.071	69.945	606.458
23	8.866	38.966	16.337	121.537	128.810	42.359	356.875
24	5.034	21.054	8.872	68.578	73.109	24.487	201.133
25	2.758	11.089	4.678	37.366	40.026	13.617	109.535
26	1.472	5.754	2.427	19.862	21.350	7.352	58.216
27	770	2.963	1.246	10.390	11.194	3.886	30.450
28	402	1.519	635	5.381	5.809	2.028	15.775
29	206	775	325	2.773	2.998	1.053	8.131
30	106	397	167	1.425	1.544	544	4.183
31	55	203	86	730	791	281	2.146
32	29	105	45	374	403	144	1.098
33	16	55	22	191	209	70	563
34	9	29	12	96	104	39	289
35	4	15	7	48	51	20	146
36	1	8	3	24	25	9	71
37	1	4	2	12	13	5	35
38	0	2	1	6	6	2	17
39	0	1	0	3	3	1	8
40	0	0	0	2	1	1	5
Totale	453.791	3.342.496	1.213.871	6.537.139	6.517.955	1.809.575	19.874.823

I risultati fanno riferimento a 113 simulazioni in cui l'epidemia ha luogo

Misure di contenimento valutate singolarmente

L'impatto delle diverse misure di contenimento, valutate singolarmente, è riassunto in Tabella 3.

Tabella 3. Risultati complessivi dei singoli interventi

Interventi	Tasso d'attacco (%)		Casi evitati	Persone trattate
	senza intervento	con intervento		
Vaccinazione pandemica				
Categoria I e II ⁽¹⁾		33,0	974.151	12.076.619
Categorie I, II, III ⁽¹⁾	34,7	32,6	1.203.363	17.006.817
Categorie I, II, III, IV ⁽¹⁾		32,5	1.260.666	25.542.092
Vaccinazione pre-pandemica				
Categoria I e II ⁽¹⁾		28,9	3.323.574	12.076.619
Categorie I, II, III ⁽¹⁾	34,7	25,3	5.386.482	17.279.633
Categorie I, II, III, IV ⁽¹⁾		24,4	5.902.209	25.814.908
Antivirali				
2 settimane ⁽²⁾		34,7	0	50
4 settimane ⁽³⁾	34,7	34,7	0	355
8 settimane ⁽³⁾		34,7	0	12.389
Quarantena				
2 settimane ⁽³⁾		34,7	0	n.a.
4 settimane ⁽⁴⁾	34,7	34,7	0	n.a.
8 settimane ⁽¹⁾		34,1	343.818	n.a.

⁽¹⁾ I risultati fanno riferimento a 113 simulazioni in cui l'epidemia ha luogo.

⁽²⁾ I risultati fanno riferimento a 100 simulazioni in cui l'epidemia ha luogo.

⁽³⁾ I risultati fanno riferimento a 95 simulazioni in cui l'epidemia ha luogo.

⁽⁴⁾ I risultati fanno riferimento a 109 simulazioni in cui l'epidemia ha luogo; n.a.= non applicabile. La categoria I corrisponde ai lavoratori dei servizi essenziali; la categoria II alle persone > 65 anni di età, e altri individui con patologie di base; la categoria III ai bambini e adolescenti sani tra 2 e 18 anni di età; la categoria IV agli adulti sani tra 40 e 65 anni di età.

Va notato che in tutti gli scenari che hanno considerato le singole misure (vaccinazione, antivirali, quarantena), il numero di simulazioni in cui si verifica l'epidemia diminuisce da 113 a 98-109.

Come riportato di seguito in dettaglio, la vaccinazione rappresenta la misura che presa singolarmente risulta più efficace per ridurre l'impatto della pandemia. Tali effetti sono particolarmente evidenti con l'uso del vaccino pre-pandemico, che può essere somministrato rapidamente, e consente, rispetto agli scenari basati esclusivamente sul vaccino pandemico, di proteggere la popolazione già alla 14^a settimana, prima che sia raggiunto il picco di incidenza.

Vaccinazione: vaccino pandemico

Applicando questa misura di contenimento la settimana di picco rimane invariata (Figura 2). Questo è dovuto al fatto che, dopo l'individuazione del primo caso in Italia, è necessario un tempo di dodici settimane per la produzione del vaccino e di sei settimane per la somministrazione delle due dosi e l'induzione della risposta immune. Pertanto il vaccino risulta efficace a partire dalla diciottesima settimana, ovvero già dopo il picco dell'epidemia.

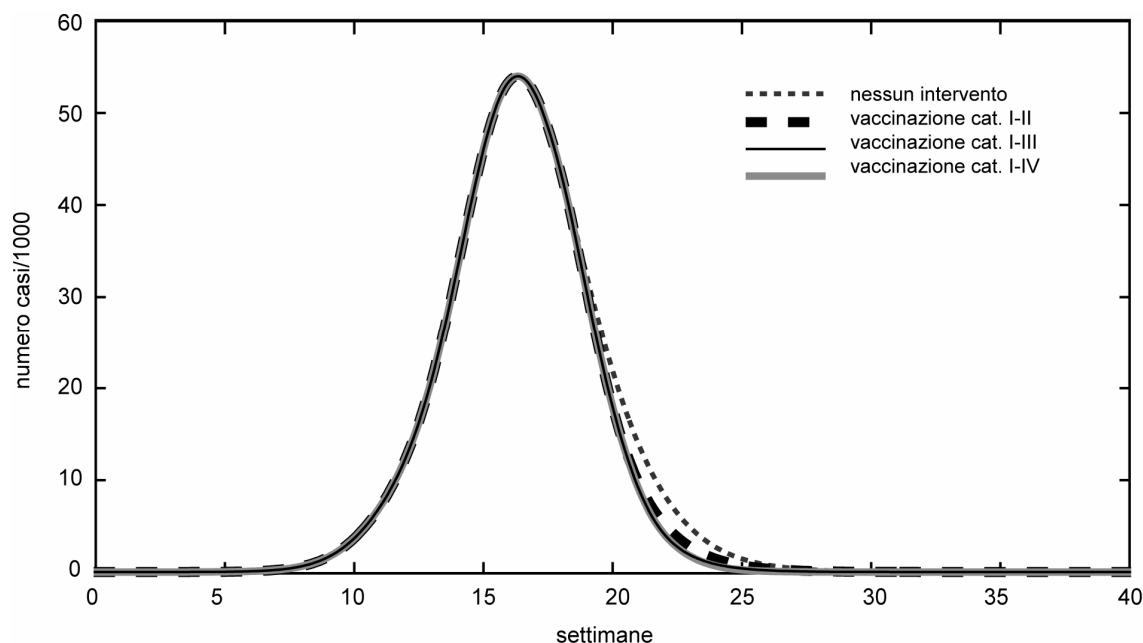


Figura 2. Impatto del vaccino pandemico

Complessivamente, la riduzione del tasso di attacco è pari a 1,7 punti percentuali (da 34,7% a 33,0%) quando si vaccinano i soggetti della categoria I e II, passa a 2,1 punti percentuali (il tasso scende a 32,6%) vaccinando anche la categoria III per aumentare a 2,2 punti percentuali (il tasso scende a 32,5%) con la vaccinazione della categoria IV (vedi Tabella 3). Tutto questo evitando circa 1.000.000 di casi, e vaccinando un numero di individui che varia fra 12.000.000 e 25.000.000. Va notato che vaccinando oltre alle categorie I e II anche i bambini e adolescenti della categoria III, il numero di vaccinati aumenta di 1,5 volte, (da 12 a 17 milioni circa), con un incremento dei casi evitati di 1,2 volte (da 970.000 a 1.200.000). La vaccinazione degli adulti, invece, comporta rispetto alla vaccinazione delle sole categorie I e II un raddoppio dei vaccinati (da 12 a 25 milioni), a fronte di un incremento dei casi evitati pressoché nullo rispetto alla vaccinazione di bambini e adolescenti. La vaccinazione delle fasce di età 2-18 anni comporta infatti una riduzione di casi anche tra gli adulti, confrontabile a quanto ottenuto con una loro diretta vaccinazione.

Vaccinazione: uso associato di vaccino pre-pandemico e pandemico

L'uso del vaccino pre-pandemico determina un effetto maggiore sulla riduzione del tasso di attacco della malattia, rispetto all'uso di un vaccino pandemico (Figura 3). Infatti, vaccinando i soggetti delle categorie I e II, si ottiene una riduzione totale di 5,8 punti percentuali (il tasso scende da 34,7% a 28,9%), con un numero di casi evitati stimati attorno a 3.300.000 a fronte di 12.000.000 di persone vaccinate. Vaccinando anche la categoria III la riduzione del tasso di attacco aumenta a 9,4 punti percentuali (il tasso scende da 34,7% a 25,3%) con 5.400.000 casi evitati a fronte di 17.300.000 persone trattate. Analogamente a quanto osservato per la vaccinazione pandemica, l'immunizzazione degli adulti (categoria IV) non modifica sostanzialmente il tasso di attacco, stimato essere del 24,4% (5.900.000 casi evitati), nonostante l'elevato numero delle persone trattate (circa 25.800.000).

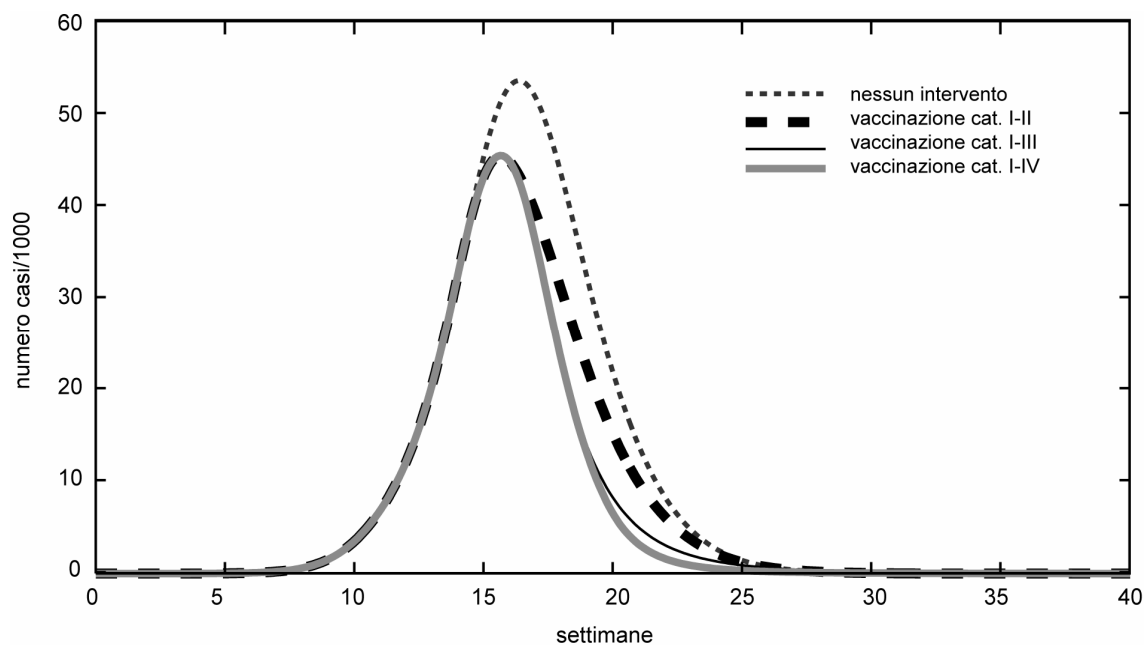


Figura 3. Impatto del vaccino pre-pandemico

Uso profilattico degli antivirali

L'uso degli antivirali non determina una riduzione del tasso di attacco in nessuno degli scenari considerati (Figura 4).

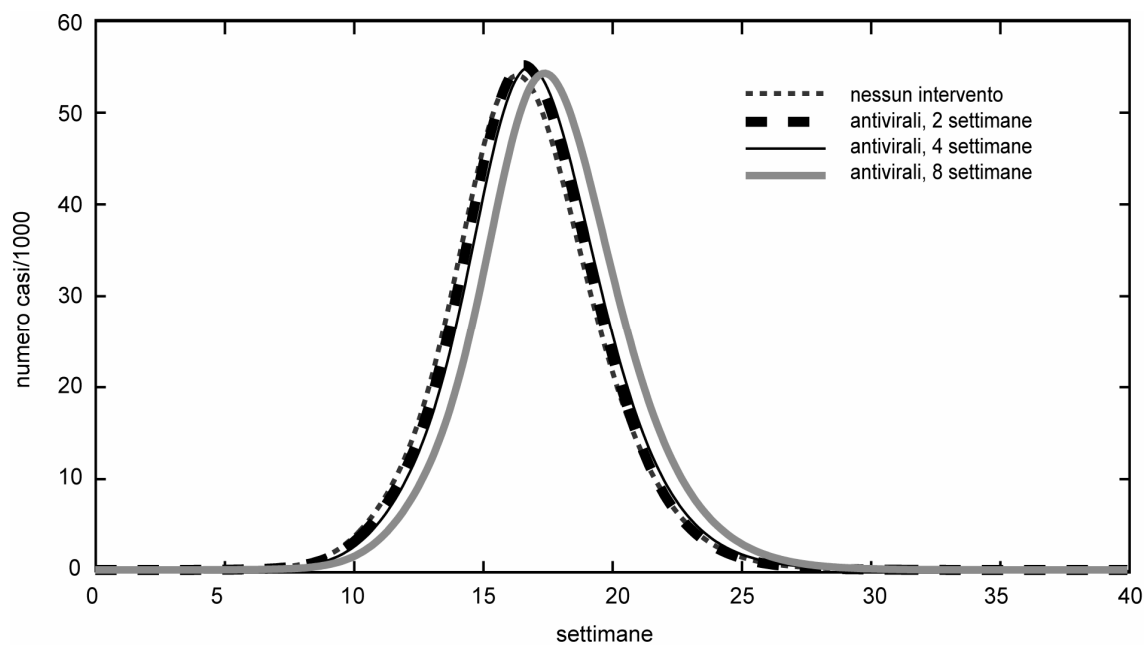


Figura 4. Impatto dell'uso di antivirali

L'effetto osservato di tale misura riguarda invece l'andamento nel tempo dell'epidemia. Infatti, protraendo l'uso della profilassi con antivirali per 8 settimane a partire dai primi casi nazionali, il picco dell'epidemia si sposta dalla 17^a alla 18^a settimana. Nessun effetto è invece evidente utilizzando la profilassi per periodi più brevi (2 o 4 settimane).

Misure di quarantena

L'efficacia delle misure di contumacia e quarantena è stata valutata considerando diversi momenti di attuazione delle stesse; in particolare abbiamo supposto di far partire l'intervento alla 2^a, 4^a, o 8^a settimana dall'inizio della epidemia. In tutti i casi considerati non è stata osservata una riduzione del tasso di attacco (Figura 5). Osserviamo invece che le misure di quarantena, indipendentemente dalla settimana in cui vengono avviate, hanno l'effetto di posticipare il picco epidemico di 3 settimane (dalla 17^a alla 20^a).

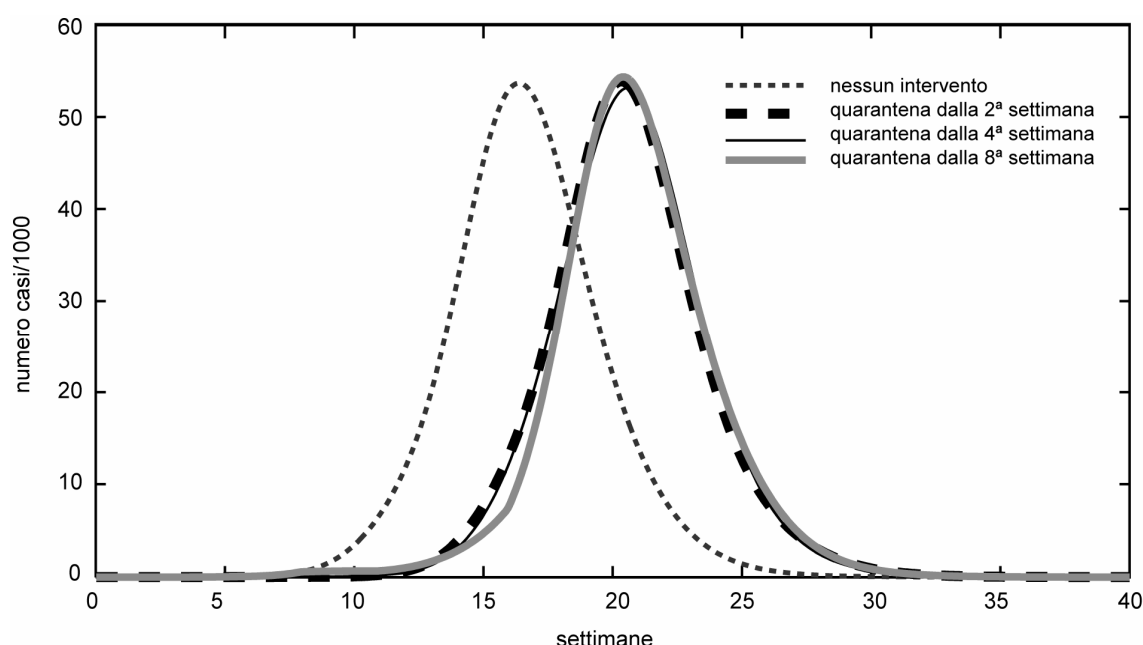


Figura 5. Impatto delle misure di quarantena

Misure di contenimento combinate

Come si può evincere dai risultati descritti nelle Tabelle 4-6, la combinazione di più interventi permette un controllo della pandemia molto maggiore rispetto ai singoli interventi. In tutti questi scenari, è stato assunto che la vaccinazione venga somministrata a tutte le categorie considerate finora.

Associazione della vaccinazione con antivirali o quarantena

Come riportato per gli scenari che hanno considerato i singoli interventi, nella metà circa di queste simulazioni il modello non dà luogo nelle sue fasi iniziali ad un numero di individui infettivi sufficiente a mantenere la trasmissione dell'infezione nella popolazione.

Nella Tabella 4 sono descritti i risultati dell'azione combinata dell'antivirale con la vaccinazione pandemica e pre-pandemica.

Tabella 4. Vaccinazione pre-pandemica e pandemica con l'uso di antivirali: risultati complessivi di due interventi combinati in presenza di un tasso di attacco senza intervento pari a 34,7%

Interventi	Tasso di attacco con intervento (%)	Casi evitati	Persone trattate	
			con vaccino	con antivirale
Vaccinazione pandemica				
Con antivirali per 2 settimane				
Categorie I, II ⁽¹⁾	32,9	1.031.454	12.076.619	50
Categorie I, II, III ⁽¹⁾	32,5	1.260.666	17.061.511	50
Categorie I, II, III, IV ⁽¹⁾	32,5	1.260.666	25.596.787	50
Con antivirali per 4 settimane				
Categorie I, II ⁽²⁾	32,7	1.146.060	12.076.619	355
Categorie I, II, III ⁽²⁾	32,2	1.432.575	17.100.445	355
Categorie I, II, III, IV ⁽²⁾	32,1	1.489.878	25.635.720	355
Con antivirali per 8 settimane				
Categorie I, II ⁽²⁾	32,0	1.547.181	12.076.619	12.388
Categorie I, II, III ⁽²⁾	31,3	1.948.302	17.162.792	12.388
Categorie I, II, III, IV ⁽²⁾	31,1	2.062.908	25.698.067	12.388
Vaccinazione pre-pandemica				
Con antivirali per 2 settimane				
Categorie I, II ⁽¹⁾	28,7	3.438.180	12.076.619	50
Categorie I, II, III ⁽¹⁾	24,9	5.615.694	17.284.875	50
Categorie I, II, III, IV ⁽¹⁾	24,0	6.131.421	25.820.150	50
Con antivirali per 4 settimane				
Categorie I, II ⁽²⁾	28,5	3.552.786	12.076.619	355
Categorie I, II, III ⁽²⁾	24,3	5.959.512	17.289.295	355
Categorie I, II, III, IV ⁽²⁾	23,1	6.647.148	25.824.571	355
Con antivirali per 8 settimane				
Categorie I, II ⁽²⁾	28,1	3.781.998	12.076.619	12.388
Categorie I, II, III ⁽²⁾	22,8	6.819.057	17.296.390	12.388
Categorie I, II, III, IV ⁽²⁾	21,1	7.793.208	25.831.665	12.388

⁽¹⁾ I risultati fanno riferimento a 100 simulazioni in cui l'epidemia ha luogo.

⁽²⁾ I risultati fanno riferimento a 95 simulazioni in cui l'epidemia ha luogo. La categoria I corrisponde ai lavoratori dei servizi essenziali; la categoria II alle persone ≥65 anni di età, e altri individui con patologie di base; la categoria III ai bambini e adolescenti sani tra 2 e 18 anni di età; la categoria IV agli adulti sani tra 40 e 65 anni di età.

Nell'associazione tra vaccino pandemico e antivirale si ha una leggera riduzione del tasso di attacco, ma il numero di casi evitati è esiguo rispetto al numero di persone trattate. L'intervento combinato vaccinazione pre-pandemica con profilassi antivirale per 2 settimane, invece, risulta essere conveniente in termini di riduzione del tasso di attacco, che scende al 28,7% dopo aver vaccinato i soggetti delle categorie I e II, al 24,9% trattando anche la categoria III e al 24,0% con la vaccinazione di tutte le categorie. Prolungando la profilassi antivirale si ottiene un'ulteriore, seppur lieve, riduzione del tasso d'attacco (il trattamento con antivirali per 8

settimane, associato alla vaccinazione pre-pandemica di tutte le categorie riduce il tasso d'attacco fino al 21,1%, prevedendo però il trattamento di circa 26.000.000 di persone con il vaccino e di 12.000 con l'antivirale).

Associando le misure di quarantena alla vaccinazione pandemica otteniamo una riduzione del tasso di attacco analoga a quella ottenuta associando la vaccinazione pre-pandemica agli antivirali, assistendo, inoltre, ad un posticipo del picco epidemico di circa 3 settimane.

Se invece prendiamo in considerazione la vaccinazione pre-pandemica i risultati migliorano notevolmente: oltre al posticipo del picco epidemico di 4 settimane, si ha una riduzione del tasso di attacco tanto maggiore quante più sono le persone vaccinate, indipendentemente dalla settimana in cui partono le misure di quarantena. In particolare, vaccinando tutte le categorie si arriva ad un tasso di attacco attorno al 12,5%, evitando così quasi 13.000.000 di casi (Tabella 5).

Tabella 5. Vaccinazione pre-pandemica e pandemica con misure di quarantena: risultati complessivi di due interventi combinati in presenza di un tasso di attacco senza intervento pari a 34,7%

Interventi	Tasso di attacco con intervento (%)	Casi evitati	Persone trattate
Vaccinazione pandemica			
<i>Con quarantena per 2 settimane</i>			
Categorie I, II ⁽¹⁾	29,0 %	3.266.271	12.076.619
Categorie I, II, III ⁽¹⁾	25,6 %	5.214.573	17.279.010
Categorie I, II, III, IV ⁽¹⁾	24,7 %	5.730.300	25.814.285
<i>Con quarantena per 4 settimane</i>			
Categorie I, II ⁽²⁾	28,9 %	3.323.574	12.076.619
Categorie I, II, III ⁽²⁾	25,2 %	5.443.785	17.284.425
Categorie I, II, III, IV ⁽²⁾	24,3 %	5.959.512	25.819.700
Vaccinazione pre-pandemica			
<i>Con quarantena per 2 settimane</i>			
Categorie I, II ⁽¹⁾	27,1 %	4.355.028	12.076.619
Categorie I, II, III ⁽¹⁾	17,8 %	9.684.207	17.302.650
Categorie I, II, III, IV ⁽¹⁾	12,8 %	12.549.357	25.837.925
<i>Con quarantena per 4 settimane</i>			
Categorie I, II ⁽²⁾	27,0 %	4.412.331	12.076.619
Categorie I, II, III ⁽²⁾	17,6 %	9.798.813	17.302.652
Categorie I, II, III, IV ⁽²⁾	12,5 %	12.721.266	25.837.928

⁽¹⁾ I risultati fanno riferimento a 95 simulazioni in cui l'epidemia ha luogo. ⁽²⁾ I risultati fanno riferimento a 109 simulazioni in cui l'epidemia ha luogo. La categoria I corrisponde ai lavoratori dei servizi essenziali; la categoria II alle persone > 65 anni di età, e altri individui con patologie di base; la categoria III ai bambini e adolescenti sani tra 2 e 18 anni di età; la categoria IV agli adulti sani tra 40 e 65 anni di età.

Associazione dei tre interventi

La Tabella 6 illustra l'impatto di tutte le tre strategie combinate, assumendo di vaccinare tutte le categorie target. È evidente come l'associazione della vaccinazione pandemica con antivirali e quarantena produce una riduzione del tasso di attacco simile a quanto osservato con l'associazione del vaccino e di una sola delle altre due misure (antivirali o quarantena). Al contrario, utilizzando la vaccinazione pre-pandemica si ottiene il massimo un effetto di riduzione del tasso di attacco, che diminuisce fino al 10%. Sia per la vaccinazione pandemica che per quella pre-pandemica, la riduzione più marcata del tasso di attacco si ottiene avviando le misure di quarantena a partire dalla quarta settimana, e protraendo l'uso profilattico di antivirali per 8 settimane.

Tabella 6. Vaccinazione pre-pandemica e pandemica rivolte alle categorie I-IV: risultati complessivi dei tre interventi combinati nelle tre categorie di popolazione considerate in presenza di un tasso di attacco senza intervento pari a 34,7%

Interventi	Tasso d'attacco con intervento (%)	Casi evitati	Persone trattate	
			con vaccino	con antivirale
Vaccinazione pandemica				
Con quarantena per 2 settimane e:				
antivirale per 2 settimane ⁽¹⁾	24,6	5.787.603	25.821.426	55
antivirale per 4 settimane ⁽²⁾	23,6	6.360.633	25.825.375	182
antivirale per 8 settimane ⁽³⁾	22,1	7.220.178	25.831.314	717
Con quarantena per 4 settimane e:				
antivirale per 2 settimane ⁽⁴⁾	23,7	6.303.330	25.824.246	51
antivirale per 4 settimane ⁽⁵⁾	22,7	6.876.360	25.828.371	373
antivirale per 8 settimane ⁽⁶⁾	20,5	8.137.026	25.835.232	1690
Vaccinazione pre-pandemica				
Con quarantena per 2 settimane e:				
antivirale per 2 settimane ⁽¹⁾	12,6	12.663.963	25.837.928	55
antivirale per 4 settimane ⁽²⁾	11,9	13.065.084	25.837.928	182
antivirale per 8 settimane ⁽³⁾	10,9	13.638.114	25.837.928	717
Con quarantena per 4 settimane e:				
antivirale per 2 settimane ⁽⁴⁾	12,0	13.007.781	25.837.928	51
antivirale per 4 settimane ⁽⁵⁾	11,5	13.294.296	25.837.928	373
antivirale per 8 settimane ⁽⁶⁾	10,1	14.096.538	25.837.928	1690

⁽¹⁾ I risultati fanno riferimento a 73 simulazioni in cui l'epidemia ha luogo. ⁽²⁾ I risultati fanno riferimento a 72 simulazioni in cui l'epidemia ha luogo. ⁽³⁾ I risultati fanno riferimento a 61 simulazioni in cui l'epidemia ha luogo. ⁽⁴⁾ I risultati fanno riferimento a 97 simulazioni in cui l'epidemia ha luogo. ⁽⁵⁾ I risultati fanno riferimento a 89 simulazioni in cui l'epidemia ha luogo. ⁽⁶⁾ I risultati fanno riferimento a 87 simulazioni in cui l'epidemia ha luogo.

Le Figure 6 e 7 illustrano i tassi di attacco settimanali sotto queste assunzioni, considerando le diverse categorie target della vaccinazione.

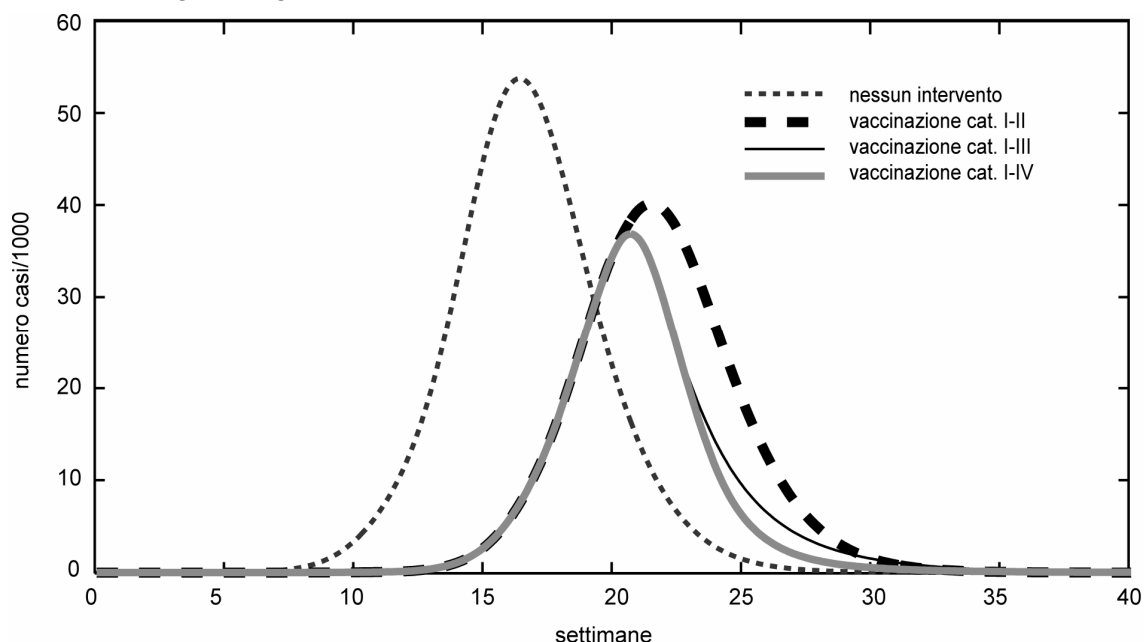


Figura 6. Impatto dell'uso associato di vaccino pandemico, profilassi con antivirali per 8 settimane, e quarantena a partire dalla quarta settimana

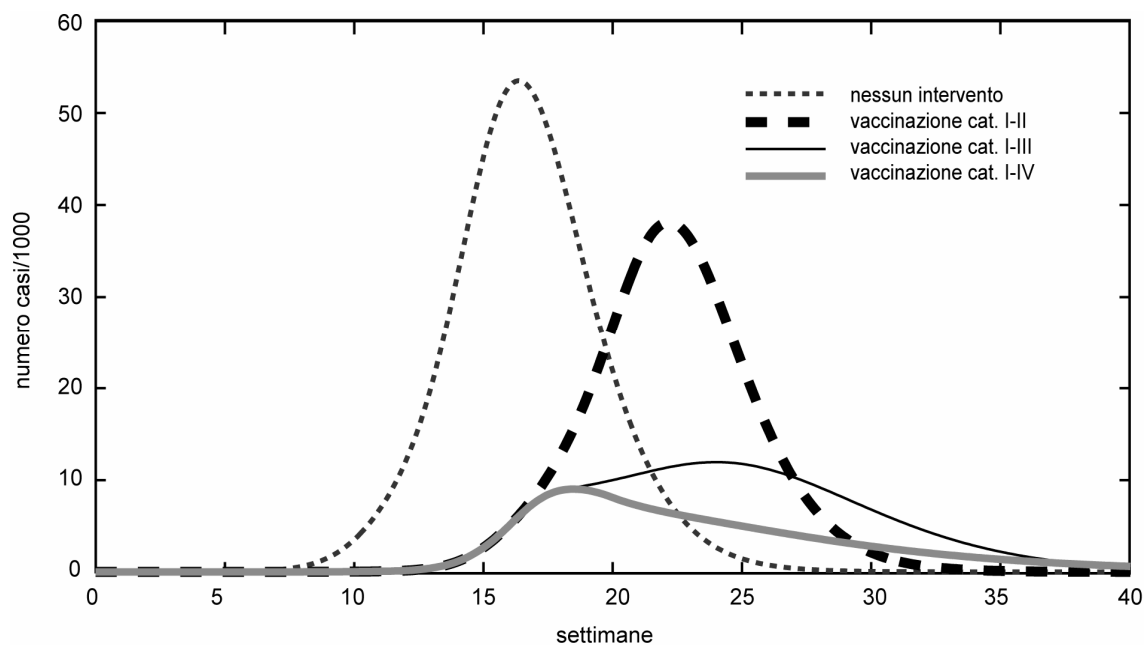


Figura 7. Impatto dell'uso associato di vaccino pre-pandemico, profilassi con antivirali per 8 settimane, e quarantena a partire dalla quarta settimana

Inoltre, associando i tre interventi aumenta il numero di simulazioni in cui il modello non dà luogo nelle sue fasi iniziali ad un numero di individui infettivi sufficiente a mantenere la trasmissione dell'infezione nella popolazione.

CONCLUSIONI

In caso di emergenza di un virus influenzale pandemico, sono ipotizzabili molti scenari di diffusione, che dipendono da una serie di fattori imprevedibili (stagionalità, trasmissibilità del virus e origine geografica della pandemia); pertanto un'accurata e dettagliata previsione di quello che potrà accadere in corso di pandemia risulta essere molto complessa. D'altra parte, i modelli matematici sono largamente usati per prevedere l'impatto di una possibile pandemia e dipendono strettamente dai parametri adottati. La maggioranza degli studi condotti finora hanno utilizzato stime di R_0 e tassi di attacco cumulativi derivati dalle tre pandemie verificatesi durante il ventesimo secolo; in accordo con la letteratura, abbiamo quindi ipotizzato un R_0 di 1.8, e un tasso di attacco cumulativo del 35% (32). Come atteso, l'andamento temporale della pandemia da noi ottenuto è simile a quanto ottenuto da altri studi basati su modelli SEIR a livello mondiale (15) o di singole nazioni (14;31), nonché a modelli su base individuale (17;18). Va inoltre sottolineato che la maggioranza dei modelli SEIR di diffusione pandemica messi a punto finora non tengono conto della componente stocastica, che costituisce un ulteriore punto di forza del modello. L'aver introdotto l'approccio stocastico per introdurre l'effetto della variabilità nel modello, rappresenta, infatti, un fattore del tutto innovativo che permette di predire la variabilità del fenomeno, e consente di calcolare anche i percentili, che aiutano a consolidare le conoscenze acquisite. Va osservato che la stocasticità introdotta nel modello è quella intrinseca dovuta alle fluttuazioni casuali del numero di nuove infezioni avvenute. Non abbiamo considerato invece diverse ipotesi sul valore dei parametri, che aggiungerebbero una notevole variabilità alle previsioni sull'andamento di una futura pandemia.

In assenza di interventi, il picco epidemico verrebbe raggiunto in Italia dopo circa quattro mesi dalla importazione dei primi casi, e, ipotizzando che la diffusione avvenga in un'unica ondata, l'epidemia si estinguerrebbe nell'arco di circa 7 mesi. Di fatto, l'esperienza europea e nazionale delle precedenti pandemie mostra che l'influenza si è diffusa in due ondate, che hanno interessato due stagioni invernali, con il maggiore impatto durante la seconda (33). Tale effetto è probabilmente il risultato dell'applicazione di una quarantena naturale legata alla chiusura delle scuole alla fine di maggio 1968. Quindi, lo scenario di diffusione ottenuto con questo modello, in cui non ci sono interruzioni, rappresenta il caso peggiore (*worst case*), e ben consente di valutare l'impatto dei possibili interventi (14).

Questo modello rappresenta, infatti, la prima valutazione nazionale di intervento; un precedente studio aveva, infatti, previsto la situazione italiana esclusivamente in termini di impatto (stima dei casi attesi, dei decessi correlati, dei ricoveri ospedalieri e delle visite mediche richieste) (34), ipotizzando che l'andamento temporale della pandemia fosse uguale a quello della stagione influenzale 2004-2005, con una durata complessiva di circa 3 mesi.

Per quel che riguarda le possibilità di prevenzione, abbiamo applicato al modello gli interventi previsti dal Piano nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale (22). Abbiamo inoltre preso in considerazione l'utilizzo di un vaccino basato su un ceppo influenzale antigenicamente simile al pandemico, disponibile in tempi più rapidi e in grado di conferire una protezione verso quest'ultimo.

Il risultato principale scaturito dalle simulazioni è la necessità di combinare tra di loro le diverse strategie. Infatti, nessuno degli interventi utilizzati individualmente è risultato davvero efficace nel contenere la pandemia, visto che il tasso di attacco cumulativo diminuisce, nella migliore delle ipotesi (cioè l'associazione del vaccino pre-pandemico e pandemico), dal 35% al 24%. Al contrario, associando tutte le misure e utilizzando il vaccino pre-pandemico, il tasso di attacco si riduce al 10%, simile, quindi, a quanto osservato durante le epidemie stagionali.

Inoltre, il numero di simulazioni esitano in una epidemia si riduce da 113 in assenza di intervento, a 87. Tale risultato scaturisce ipotizzando la vaccinazione con il vaccino pre-pandemico a partire da 8 settimane dall'importazione in Italia dei primi casi, e assumendo che il vaccino pandemico non sia disponibile prima di 12 settimane. Tale ipotesi, tuttavia, non tiene conto dell'intervallo tra l'insorgenza del primo caso mondiale e l'importazione dei primi casi in Italia, che potrebbe essere di circa un mese (15;18). Se così fosse, il vaccino pandemico potrebbe essere disponibile in Italia più precocemente, consentendo di ottenere risultati analoghi agli scenari di utilizzo del pre-pandemico. Inoltre, in questo caso il vaccino pre-pandemico potrebbe essere somministrato prima dell'ottava settimana, consentendo un ancor migliore contenimento.

Va però sottolineato che il successo di tale strategia dipende strettamente dalla disponibilità di un vaccino basato su un ceppo con struttura antigenica simile a quella del virus pandemico, condizione che non può in alcun modo essere verificata a priori.

Un altro aspetto importante è l'effetto raggiunto a seconda della fascia di popolazione vaccinata, secondo le categorie previste dal Piano Nazionale (22). Va sottolineato, infatti, che le capacità produttive dei vaccini sono comunque limitate, e non è realistico considerare che siano disponibili dosi per l'intera popolazione italiana. Per questo, il Piano nazionale identifica come prioritaria la vaccinazione dei lavoratori che garantiscono l'assistenza ai malati (operatori sanitari), e lo svolgimento delle attività essenziali per il Paese, seguiti dalle persone ad elevato rischio di complicanze, dai bambini e ragazzi sani, e solo per ultimi dagli adulti. I risultati ottenuti mostrano che la vaccinazione di bambini e ragazzi appare determinante per ridurre la diffusione dell'infezione anche in altre fasce di età, con un effetto di *herd immunity* attribuibile all'importante ruolo che questa fascia di età ha nella diffusione dell'influenza, come accade durante i periodi inter-pandemici (35).

Nel considerare l'intervento con la vaccinazione abbiamo anche valutato le problematiche relative agli aspetti organizzativi per la pianificazione della campagna vaccinale della popolazione target, stimando per ogni fascia di età un tempo di due settimane. Anche per quanto riguarda questo punto, l'offerta della vaccinazione a bambini e ragazzi è presumibilmente più facile rispetto agli adulti, vista la presenza di una solida struttura organizzativa per le vaccinazioni di questa fascia di età, e la possibilità dell'invito alla vaccinazione attraverso le scuole.

La necessità di associare più interventi emerge chiaramente anche dall'applicazione del modello SEIR al livello mondiale (15), infatti, solo con la combinazione delle quattro misure di controllo previste (vaccinazione, profilassi antivirale, quarantena, restrizione del traffico aereo) si ottiene una riduzione importante del numero dei casi. Anche in questo modello, infatti, l'utilizzo delle misure di restrizione della mobilità e dell'antivirale (60% di restrizione di tutti gli spostamenti aerei dal giorno 1 di isolamento del caso; isolamento del 10% degli individui contagiosi in tutte le 52 città considerate, trattamento antivirale per 5 giorni dei soggetti sintomatici, che sono il 60% dei sintomatici) ritardano la diffusione dell'epidemia, che in assenza di interventi si diffonde in tutto il mondo dopo 151 giorni dall'isolamento del primo caso ad Hong Kong. Tale ritardo consente di guadagnare tempo per la produzione e la somministrazione del vaccino. Recentemente anche gli Stati Uniti (14) hanno sviluppato un modello simile mettendo in evidenza come per raggiungere un tasso di attacco del 10%, in corso di pandemia, l'antivirale da solo richiederebbe un numero troppo elevato di scorte (10 milioni per $R_0=1,7$; 51 milioni per $R_0=1,8$ e 181 milioni quando $R_0=1,9$), mentre la combinazione di più interventi (vaccinazione con vaccino preparato con antigeni del potenziale virus pandemico, antivirale e quarantena) rappresenta la strategia migliore per mitigare l'impatto di una eventuale pandemia.

Tenendo conto del fatto che negli ultimi anni il traffico aereo con le zone individuate come a rischio dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è notevolmente incrementato, e che una drastica restrizione degli spostamenti aerei appare difficilmente attuabile, il nuovo virus influenzale potrà diffondersi molto velocemente nel mondo. Una volta raggiunta l'Italia, il picco della pandemia nel paese avverrebbe dopo 17 settimane circa dall'ingresso dei primi casi. Le simulazioni effettuate indicano che è possibile mitigare l'effetto della pandemia con le misure descritte, ma solo ed esclusivamente in presenza di una precisa organizzazione al livello territoriale e regionale, poiché tempistica e qualità degli interventi risultano essenziali. La necessità di essere preparati e di agire in maniera mirata è, infatti, essenziale per essere pronti ad intervenire garantendo la disponibilità dei servizi essenziali ai livelli regionali rendendo più facile l'attuazione delle misure di sanità pubblica durante le fasi di allerta della pandemia. Considerato che alcune di queste misure non sono di tipo medico (quarantena), e possono creare disagi nella popolazione, sarà inoltre cruciale comunicare in modo adeguato il loro razionale, in modo da facilitare l'adesione.

BIBLIOGRAFIA

1. Bella A, De Mei B, Giannitelli S, et al. *FLU-ISS: Sistema di sorveglianza sentinella dell'influenza basata su medici di medicina generale e pediatri di libera scelta. Rapporto sulla stagione influenzale 2004-2005*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005 (Rapporti ISTISAN 05/22).
2. Reid AH, Fanning TG, Janczewski TA, Lourens RM, Taubenberger JK. Novel origin of the 1918 pandemic influenza virus nucleoprotein gene. *J Virol* 2004;78(22):12462-70.
3. Chu CM, Shao C, Hou CC. Studies of strains of influenza viruses isolated during the epidemic in 1957 in Changchun. *Vopr Virusol* 1957;2(5):278-81.
4. Chang WK. National influenza experience in Hong Kong, 1968. *Bull World Health Organ* 1969;41(3):349-51.
5. Pinnelli A, Mancini P. Mortality peaks in Italy in the late 19th and early 20th centuries: trends by age and sex. *Eur J Popul* 1999;14(4):333-65.
6. Rocchi G, Ragona G, de Felici A, Muzzi A. Epidemiological evaluation of influenza in Italy. *Bull World Health Organ* 1974;50(5):401-6.
7. Ragona G, Giunchi G, Rocchi G, Muzzi A, de Felici A. Excess mortality from influenza in a large urban population, Rome, Italy, 1956--76. *J Hyg* 1978;80(2):249-57.
8. Simonsen L, Reichert TA, Miller MA. The virtues of antigenic sin: consequences of pandemic recycling on influenza-associated mortality. In: (Ed.). *Option V: Control of Influenza*. Proceedings of Option V: Conference for the Control of Influenza. Okinawa (Japan), October 7-11, 2003. New York: Elsevier Science B.B. International Congress Series. p. 791-4.
9. Dowdle WR. Influenza pandemic periodicity, virus recycling, and the art of risk assessment. *Emerg Infect Dis* 2006;12(1):34-9.
10. Nguyen-Van-Tam JS, Hampson AW. The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine* 2003; 21(16):1762-8.
11. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998;351(9101):467-71.
12. Outbreak news. Avian influenza, Turkey--update. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81(5):42-3.
13. Manfredi P, Williams JR, Ciofi degli Atti ML, Salmaso S. Measles elimination in Italy: projected impact of the National Elimination Plan. *Epidemiol Infect* 2005;133(1):87-97.
14. Germann TC, Kadau K, Longini IM, Jr., Macken CA. Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(15):5935-40.
15. Flahault A, Vergu E, Coudeville L, Grais RF. Strategies for containing a global influenza pandemic. *Vaccine* 2006 ;24(44-46):6751-5.
16. Nokes DJ, Anderson RM. The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in the design of mass immunization programmes. *Epidemiol Infect* 1988;101(1):1-20.
17. Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature*;437(7056):209-14.
18. Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 2006;442(7101):448-52.
19. van Genugten ML, Heijnen ML, Jager JC. Pandemic influenza and healthcare demand in the Netherlands: scenario analysis. *Emerg Infect Dis* 2003;9(5):531-8.
20. Doyle A, Bonmarin I, Levy-Bruhl D, Strat YL, Desenclos JC. Influenza pandemic preparedness in France: modelling the impact of interventions. *J Epidemiol Community Health* 2006;60(5):399-404.

21. Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerg Infect Dis* 1999;5(5):659-71.
22. Ministero della Salute. *Piano nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale*. Roma: Ministero della Salute; 2006.
23. Hethcote HW, van den DP. An SIS epidemic model with variable population size and a delay. *J Math Biol* 1995;34(2):177-94.
24. Anderson RM, May RM. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford, New York: Oxford University Press; 1992. (Oxford Science Publications).
25. Flahault A, Letrait S, Blin P, Hazout S, Menares J, Valleron AJ. Modelling the 1985 influenza epidemic in France. *Stat Med* 1988;7(11):1147-55.
26. Chowell G, Ammon CE, Hengartner NW, Hyman JM. Estimation of the reproductive number of the Spanish flu epidemic in Geneva, Switzerland. *Vaccine* 2006;24(44-46):6747-50.
27. Monto AS, Koopman JS, Longini IM. Tecumseh study of illness. XIII. Influenza infection and disease, 1976-1981. *Am J Epidemiol* 1985;121(6):811-22.
28. Fraser C, Riley S, Anderson RM, Ferguson NM. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(16):6146-51.
29. Barbour AD. The duration of the closed stochastic epidemic. *Biometrika* 1975;62:477-82.
30. Daems R, Del GG, Rappuoli R. Anticipating crisis: towards a pandemic flu vaccination strategy through alignment of public health and industrial policy. *Vaccine* 2005;23(50):5732-42.
31. Longini IM, Nizam A, Xu S, *et al*. Containing pandemic influenza at the source. *Science* 2005;309(5737):1083-7.
32. Glezen WP. Emerging infections: pandemic influenza. *Epidemiol Rev* 1996;18(1):64-76.
33. Viboud C, Boelle PY, Pakdaman K, Carrat F, Valleron AJ, Flahault A. Influenza epidemics in the United States, France, and Australia, 1972-1997. *Emerg Infect Dis* 2004;10(1):32-9.
34. Greco D, Rizzuto E, Paramatti D. A possible scenario of pandemic influenza in Italy. *Ig Sanità Pubbl* 2006;62:201-14.
35. Brownstein JS, Kleinman KP, Mandl KD. Identifying pediatric age groups for influenza vaccination using a real-time regional surveillance system. *Am J Epidemiol* 2005;162(7):686-93.
36. Cauchemez S, Carrat F, Viboud C, Valleron AJ, Boelle PY. A Bayesian MCMC approach to study transmission of influenza: application to household longitudinal data. *Stat Med* 2004;23(22):3469-87.

APPENDICE A

Fasi pandemiche

Il *Piano nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale* del Ministero della Salute (2006) riporta le fasi pandemiche elaborate dell'OMS, così come segue:

- **Periodo interpandemico**

- *Fase 1*

Nessun nuovo sottotipo virale isolato nell'uomo. Un sottotipo di virus influenzale che ha causato infezioni nell'uomo può essere presente negli animali. Se presente negli animali, il rischio di infezione o malattia nell'uomo è considerato basso.

- *Fase 2*

Nessun nuovo sottotipo virale è stato isolato nell'uomo. Comunque, la circolazione negli animali di sottotipi virali influenzali pone un rischio sostanziale di malattia per l'uomo:

- Livello 0: assenza di rischio nel Paese
 - Livello 1: rischio nel Paese o presenza di intensi collegamenti o scambi commerciali con Paesi a rischio.

- **Periodo di allerta pandemico**

- *Fase 3*

Infezione nell'uomo con un nuovo sottotipo, ma non con trasmissione da uomo a uomo, o tutt'al più rare prove di trasmissione ai contatti stretti:

- Livello 0: assenza di infezioni nel Paese
 - Livello 1: presenza di infezioni nel Paese o presenza di intensi collegamenti o scambi commerciali con Paesi affetti

- *Fase 4*

Piccoli cluster con limitata trasmissione interumana ma con una diffusione altamente localizzata, che indicano che il virus non è ben adattato all'uomo:

- Livello 0: assenza di piccoli cluster nel Paese
 - Livello 1: presenza di piccoli cluster nel Paese o presenza di intensi collegamenti o scambi commerciali con Paesi dove sono stati rilevati cluster di malattia

- *Fase 5*

Grandi cluster ma con diffusione interumana ancora localizzata, indicano che il virus migliora il suo adattamento all'uomo, ma che non è ancora pienamente trasmissibile (concreto rischio pandemico):

- Livello 0: assenza di grandi cluster nel Paese
 - Livello 1: presenza di grandi cluster nel Paese o presenza di intensi collegamenti o scambi commerciali con Paesi dove sono stati rilevati grandi cluster di malattia

- **Periodo pandemico**

- *Fase 6*

Aumentata e prolungata trasmissione nella popolazione in generale:

- Livello 0: assenza di casi nella popolazione del Paese
 - Livello 1: presenza di casi nel Paese o presenza di intensi collegamenti o scambi commerciali con Paesi dove la pandemia è in atto
 - Livello 2: fase di decremento
 - Livello 3: nuova ondata

APPENDICE B
Costruzione della matrice dei contatti

Il modello considerato tiene conto sia dell'età che della distribuzione geografica degli individui; in particolare la popolazione è stata suddivisa in 6 classi d'età ed è stata distribuita in 20 gruppi corrispondenti alle regioni di residenza. Si è inoltre ritenuto opportuno dividere la popolazione in due ulteriori categorie: una più attiva, costituita dagli individui che intrattengono più rapporti sociali e quindi maggiormente responsabili della trasmissione dell'infezione in caso di pandemia, e una meno attiva.

A seguito di queste considerazioni, quindi, la popolazione risulta divisa in due gruppi ciascuno con sei classi di età:

- *Maggiormente attivi*
 1. individui di età 0-2;
 2. individui di età 3-14;
 3. individui di età 15-18;
 4. individui di età 19-39;
 5. individui di età 40-64;
 6. individui di età ≥ 65 ;
- *Meno attivi*
 7. individui di età 0-2;
 8. individui di età 3-14;
 9. individui di età 15-18;
 10. individui di età 19-39;
 11. individui di età 40-64;
 12. individui di età ≥ 65 .

Gli individui di ogni classe sono distribuiti nei 20 gruppi geografici proporzionalmente alla popolazione residente nella regione corrispondente.

La matrice dei contatti è costituita dagli elementi $\beta_{i,j}^{p,q}$ (con $i,j = 1, \dots, 12$ e $p,q = 1, \dots, 20$) che rappresentano la probabilità per unità di tempo per un individuo della classe i residente nella regione p di essere contagiato da un individuo della classe j residente nella regione q .

Gli elementi $\beta_{i,j}^{p,q}$ sono definiti in questo modo:

$$\beta_{i,j}^{p,q} = \begin{cases} \beta_{i,j} & \text{se } p = q \\ 0 & \text{se } p \neq q \text{ e } i,j \text{ non sono entrambe classi di adulti attivi} \\ \beta_{i,j} M^{p,q} & \text{se } p \neq q \text{ e } i,j \text{ sono entrambe classi di adulti attivi} \end{cases}$$

dove $M^{p,q}$ rappresenta la proporzione di contatti efficaci che un adulto attivo della regione p ha con un adulto, anch'esso attivo, della regione q rispetto al numero di contatti che lo stesso individuo ha con un adulto della sua stessa regione (se un individuo della regione p ha un contatto con un adulto della stessa regione ne avrà $M^{p,q}$ con uno della regione q). In particolare abbiamo supposto che, mentre la trasmissione all'interno della stessa regione avviene tra gli individui di tutte le classi, proporzionalmente al loro livello di attività, la trasmissione tra due regioni diverse sia imputabile allo spostamento da una regione all'altra dei soli individui adulti maggiormente attivi, considerando trascurabili gli spostamenti di bambini, adolescenti e anziani e di tutte le persone meno attive.

Assumendo che il numero di contatti efficaci fra individui di regioni diverse dipenda dal numero di voli aerei fra le due regioni (trasmissione "a lungo raggio") e dalla vicinanza fra le due regioni, cioè dalla possibilità di trasferirsi da una regione all'altra in automobile o in treno entro la giornata (trasmissione "a corto raggio"), $M^{p,q}$ assume la forma:

$$M^{p,q} = \varepsilon \left(\delta F^{p,q} + \frac{T^{p,q} N^q}{\sum_r T^{p,r} N^r} \right)$$

dove $F^{p,q}$ rappresenta il numero di voli settimanali tra la regione p e la regione q , $T^{p,q}$ rappresenta la possibilità di viaggiare in giornata dalla regione p alla regione q (vale 1 se ciò è possibile e 0 altrimenti) e N^q è il numero di individui residenti nella regione q . δ è il parametro che regola la rilevanza della trasmissione a lungo raggio; possiamo invece interpretare ε come la proporzione di contatti extraregionali di un individuo adulto rispetto ai contatti interregionali.

I dati ISTAT forniscono una stima della percentuale di lavoratori e studenti che si recano giornalmente fuori regione per motivi di studio o lavoro: queste percentuali sono pari, rispettivamente all'1,15 e allo 0,71%. Poiché, come discusso nel testo, tale percentuale non tiene conto degli spostamenti su base settimanale o aperiodica, né degli spostamenti per altri motivi, abbiamo supposto che circa il 2% dei contatti di un adulto attivo avvenga fuori regione e quindi posto $\varepsilon = 0,02$.

Il parametro δ è stato calibrato in modo tale che la trasmissione tra individui di regioni geograficamente vicine avesse un peso doppio rispetto alla trasmissione a lungo raggio ed è stato posto uguale a 0,0017.

La matrice F dei voli settimanali tra regioni e la matrice T degli spostamenti locali sono riportate, rispettivamente, nelle Tabelle B1 e B2. I numeri riportati nelle Tabelle corrispondono alle seguenti regioni:

- | | |
|--------------------------|----------------|
| 1. Valle d'Aosta | 11. Marche |
| 2. Piemonte | 12. Abruzzo |
| 3. Lombardia | 13. Molise |
| 4. Liguria | 14. Lazio |
| 5. Trentino-Alto Adige | 15. Campania |
| 6. Veneto | 16. Puglia |
| 7. Friuli-Venezia Giulia | 17. Calabria |
| 8. Emilia Romagna | 18. Basilicata |
| 9. Toscana | 19. Sicilia |
| 10. Umbria | 20. Sardegna |

Tabella B1. Voli settimanali tra regioni

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	5	0	0	5	5	7	0	0	6	0	107	38	7	12	0	21	14
3	0	0	0	21	7	14	21	21	42	14	21	12	0	345	98	84	94	0	223	77
4	0	5	21	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	64	12	0	0	0	12	0
5	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24	0	0	0	0	0	0
6	0	0	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	126	38	33	12	0	91	12
7	0	5	21	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	34	0	0	0	0	0	0
8	0	5	21	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	65	7	3	12	0	75	21
9	0	6	42	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	56	0	0	0	0	41	10
10	0	0	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28	0	0	0	0	3	0
12	0	6	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	6	105	355	64	24	121	34	67	56	0	28	10	0	0	29	78	77	0	259	140
15	0	38	108	12	0	32	0	7	0	0	0	0	0	28	0	0	0	0	52	7
16	0	7	99	0	0	33	0	3	0	0	0	0	0	78	0	0	0	0	7	0
17	0	12	52	0	0	12	0	14	0	0	0	0	0	40	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	21	217	12	0	91	0	76	41	0	3	0	0	266	52	7	0	0	6	0
20	0	14	77	0	0	14	0	20	10	0	0	0	0	141	14	0	0	0	2	19

Tabella B2. Matrice degli spostamenti locali

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
5	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
9	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
11	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0
14	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Per la stima dei tassi di trasmissione rimangono ora da definire i parametri $\beta_{i,j}$. Seguendo l'idea di Ferguson *et al.* (17), abbiamo supposto che per un individuo ci siano tre fonti d'infezione: i contatti familiari, i contatti a scuola o al lavoro e gli altri contatti all'interno della comunità (all'interno di cinema, palestre, luoghi di culto o aggregazione). Pertanto possiamo esprimere il tasso di contatto $\beta_{i,j}$ tra un individuo della classe i e uno della classe j come somma di tre componenti:

$$\beta_{i,j} = \theta^f c_{i,j}^f + \theta^s c_{i,j}^s + \theta^a c_{i,j}^a$$

dove $c_{i,j}^f$, $c_{i,j}^s$, $c_{i,j}^a$ rappresentano il numero di contatti che una persona della classe i ha, nell'unità di tempo, con una persona della classe j , rispettivamente in famiglia, a scuola o sul posto di lavoro e all'interno della comunità, mentre θ^f , θ^s e θ^a rappresentano le rispettive probabilità, dato un contatto, che questo risulti nella trasmissione dell'infezione.

Dai risultati ottenuti da Cauchemez *et al.* (36) studiando un'epidemia stagionale di influenza, si può stimare che in media un individuo ha circa la stessa probabilità di infettarsi in famiglia e fuori. Assumiamo quindi che le tre componenti del tasso di contatto $\beta_{i,j}$ siano dello stesso ordine di grandezza:

$$\sum_j \theta^f c_{i,j}^f \approx \sum_j \theta^s c_{i,j}^s \approx \sum_j \theta^a c_{i,j}^a.$$

Per ora consideriamo soltanto il gruppo più attivo all'interno di ogni classe di età, cioè facciamo variare i e j da 1 a 6. Dopo ci occuperemo dei contatti delle classi meno attive.

Stima dei $c_{i,j}^f$

Per stimare il numero medio di contatti che un individuo di età i ha con un familiare di età j abbiamo utilizzato i dati del censimento 2001 sulla composizione dei nuclei familiari (numero di figli per coppia o genitore singolo).

Partendo da questi dati si può stimare la probabilità per un individuo nelle classi d'età 0-2, 3-14, 15-18 di avere n fratelli minorenni (Tabella B3) o un fratello maggiorenne. Per semplicità abbiamo supposto che un ragazzo minorenni non abbia più di un fratello maggiorenne, basandoci sul fatto che, se ne avesse più di uno, i più grandi probabilmente non vivrebbero con la famiglia. Abbiamo inoltre scelto di non differenziare la probabilità di avere un fratello maggiorenne per le varie classi d'età, quindi questa probabilità risulta essere pari a 0,2 indistintamente per ogni individuo.

Per quel che riguarda le probabilità per un individuo della classe 19-39 di avere fratelli minorenni, non avendo a disposizione dati specifici, abbiamo scelto di utilizzare una probabilità calcolata come media delle probabilità stimate per le altre classi.

Tabella B3. Probabilità di avere n fratelli minorenni per ogni classe d'età

Classe d'età	1 fratello	2 fratelli	3 fratelli	4 fratelli	5 fratelli	6 o più fratelli
0-2 anni	0,3730	0,4900	0,1095	0,0200	0,0056	0,0011
3-14 anni	0,2690	0,5270	0,1642	0,0300	0,0084	0,0016
15-18 anni	0,4000	0,4470	0,1231	0,0225	0,0063	0,0012
19-39 anni	0,3130	0,5043	0,1469	0,0269	0,0075	0,0015

Rimane il problema di determinare l'età di questi fratelli. Abbiamo introdotto una distribuzione verosimile della distanza d'età tra due fratelli, e da questo abbiamo ricavato la probabilità, avendo età m , che il proprio fratello abbia età k .

Tabella B4. Probabilità, essendo nella classe i , che il proprio fratello sia nella classe j

Classe d'età	0-2 anni	3-14 anni	15-18 anni	19-39 anni
0-2 anni	0,1116	0,8808	0,0061	0,0014
3-14 anni	0,1360	0,6756	0,1430	0,0454
15-18 anni	0,0025	0,4252	0,1468	0,4256
19-39 anni	0,0001	0,0464	0,1485	0,8047

In seguito abbiamo sintetizzato questo risultato raggruppando gli individui nelle 4 classi d'età definite in precedenza (0-2, 3-14, 15-18, 19-39), ottenendo la probabilità di avere un fratello nella classe j essendo nella classe i (Tabella B4). Data l'ampiezza delle classi, quest'ultima quantità (che è quella effettivamente usata per costruire le matrici di contatto), non è molto influenzata dalla distribuzione (arbitraria) della distanza d'età tra due fratelli che è stata utilizzata.

Combinando questo risultato con la probabilità di avere n fratelli abbiamo ottenuto il numero medio di contatti tra fratelli (Tabella B5).

Tabella B5. Numero medio di fratelli nella classe j per un individuo nella classe i

Classe d'età	0-2 anni	3-14 anni	15-18 anni	19-39 anni
0-2 anni	0,0890	0,7020	0,0049	0,0003
3-14 anni	0,1344	0,6672	0,1413	0,0090
15-18 anni	0,0020	0,3369	0,1164	0,0841
19-39 anni	0,0002	0,0426	0,1361	0,1590

Integrando i dati del censimento 2001 sui nuclei familiari con i dati ISTAT relativi all'età del padre e della madre di un nuovo nato, abbiamo la probabilità per un adulto di convivere con n figli (Tabella B6) e la distribuzione della distanza d'età fra figli e genitori; di conseguenza si calcola la probabilità per un genitore di classe i che il figlio sia nella classe j (Tabella B7). Analogamente a prima, abbiamo supposto che un genitore non abbia più di un figlio maggiorenne convivente.

Tabella B6. Probabilità per un adulto della classe 19-64 di convivere con n figli, minorenni o maggiorenni

Età	0 figli	1 figlio	2 figli	3 figli	4 figli	5 figli	6 o più figli
<18 anni	0,4999	0,1605	0,1344	0,0262	0,0036	0,0008	0,0001
>18 anni	0,5170	0,2201	0,0745	0,0121	0,0014	0,0002	0,0001

Tabella B7. Probabilità che il figlio di un genitore nella classe i sia nella classe j

Classe d'età	0-2 anni	3-14 anni	15-18 anni	19-39 anni
19-39 anni	0,5500	0,4400	0,0100	0,0000
40-64 anni	0,0100	0,2500	0,1600	0,5800

Combinando questi risultati abbiamo calcolato il numero medio di contatti fra figli e genitori (Tabella B8).

Tabella B8. Numero medio di figli nella classe j di un individuo nella classe i

Classe d'età	0-2 anni	3-14 anni	15-18 anni	19-39 anni
19-39 anni	0,2793	0,2235	0,0050	0,0000
40-64 anni	0,0050	0,1269	0,0812	0,2352

Per quel che riguarda i contatti fra adulti conviventi, abbiamo usato nuovamente i dati ISTAT relativi alla composizione dei nuclei familiari, assumendo, per le due classi d'età 19-39, 40-64, che il proprio compagno sia, nel 75% dei casi, della stessa classe di età e per il 25% dell'altra (Tabella B9).

Tabella B9. Numero medio di adulti conviventi nella classe j per un adulto nella classe i

Classe d'età	19-39 anni	40-64 anni
19-39 anni	0,5373	0,1791
40-64 anni	0,1977	0,5931

Infine, sempre utilizzando i dati ISTAT relativi alla composizione dei nuclei familiari (numero di familiari conviventi per un individuo di età superiore a 65 anni) integrati con delle ipotesi realistiche riguardo la fascia d'età di questi conviventi, abbiamo stimato il numero medio di contatti fra gli individui della classe i e i loro familiari (Tabella B10).

Tabella B10. Numero medio di familiari nella classe j per un individuo nella classe ≥ 65

Classe d'età	0-2 anni	3-14 anni	15-18 anni	19-39 anni	40-64 anni	≥ 65 anni
≥ 65 anni	0,0000	0,0250	0,0125	0,0125	0,2950	0,3650

Con qualche aggiustamento, per far sì che $N_i c_{i,j}^f \approx N_j c_{j,i}^f$, otteniamo la seguente tabella, la cui entrata $c_{i,j}^f$ indica il numero medio di familiari nella classe j di una persona nella classe i .

Tabella B11. Tassi di contatto $c_{i,j}^f$

Classe d'età	0-2 anni	3-14 anni	15-18 anni	19-39 anni	40-64 anni	≥65 anni
0-2 anni	0,0890	0,7020	0,0040	1,5500	0,3000	0,0000
3-14 anni	0,1340	0,6670	0,1410	1,0000	1,0000	0,0430
15-18 anni	0,0020	0,3370	0,1160	0,3000	1,5500	0,0620
19-39 anni	0,0000	0,0000	0,0000	0,5370	0,9100	0,0080
40-64 anni	0,0000	0,0000	0,0000	0,4330	0,5930	0,1740
≥65 anni	0,0000	0,0250	0,0130	0,0130	0,2950	0,3650

Stima dei $c_{i,j}^s$

Per la stima del numero medio di contatti che un individuo ha a scuola o sul posto di lavoro abbiamo utilizzato i dati ISTAT relativi alla condizione lavorativa, alla frequenza di asili nido, scuole materne e corsi di studi, integrandoli con delle ipotesi verosimili riguardo alle dimensioni delle classi e al numero medio di persone contattate sul posto di lavoro.

La matrice del numero medio di contatti a scuola o al lavoro è riportata in Tabella B12.

Tabella B12. Tassi di contatto $c_{i,j}^s$

Classe d'età	0-2 anni	3-14 anni	15-18 anni	19-39 anni	40-64 anni	≥65 anni
0-2 anni	1,9000	0,0000	0,0000	0,6000	0,1900	0,8000
3-14 anni	0,0000	19,0000	0,0000	1,4250	1,4250	0,0000
15-18 anni	0,0000	0,0000	15,8000	1,3650	1,3650	0,0000
19-39 anni	0,0000	0,0000	0,0000	2,8300	1,8300	0,0000
40-64 anni	0,0000	0,0000	0,0000	1,5900	1,5900	0,0000
≥65 anni	0,1150	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

Stima di $\theta^a c_{i,j}^a$ e θ^s

Nella stima degli “altri contatti” per semplicità assumiamo che i contatti all’interno della comunità di un individuo nella classe i con un individuo della classe j siano proporzionali al numero di individui nella classe j , cioè che

$$\theta^a c_{i,j}^a \approx K N_j$$

dove K è una costante e N_j rappresenta il numero di individui nella classe j .

Sfruttando il fatto che:

$$\sum_j \theta^f c_{i,j}^f \approx \sum_j \theta^a c_{i,j}^a$$

otteniamo:

$$K \approx \theta^f \left(\frac{\sum_j c_{i,j}^f}{\sum_j N_j} \right)$$

dove la barra indica che si calcola il valore medio delle stime ottenute al variare di i .

Analogamente, grazie all’ipotesi:

$$\sum_j \theta^f c_{i,j}^f \approx \sum_j \theta^s c_{i,j}^s$$

possiamo ottenere la relazione:

$$\theta^s \approx \theta^f \frac{\sum_j c_{i,j}^f}{\sum_j c_{i,j}^s}$$

che ci fornisce il modo per calcolare θ^s in funzione di θ^f .

A questo punto, una volta che fissiamo θ^f , la matrice dei contatti fra le prime 6 classi viene univocamente determinata.

Le classi meno attive

Prima di discutere di ciò, consideriamo le classi meno attive, i e j da 7 a 12. Facciamo l'ipotesi che i contatti fra tali classi e con le classi più attive seguano la stessa struttura di quelli fra le classi più attive, soltanto in modo ridotto. Supponiamo quindi

$$\beta_{i+6,j} = \rho \beta_{i,j} \quad \beta_{i,j+6} = \rho \beta_{i,j} \quad \beta_{i+6,j+6} = \frac{1}{2} \rho \beta_{i,j} \quad i,j = 1 \dots 6$$

dove $\rho < 1$ è un parametro che misura la riduzione dei contatti delle classi meno attive.

Per quel che riguarda gli N_j , ossia la ripartizione degli individui nelle 12 classi definite nel modello, il censimento fornisce il numero di individui per classe di età, ma per il modello è necessario suddividerli fra più e meno attivi. A questo scopo, abbiamo considerato alcune simulazioni di epidemie a livello provinciale per la provincia di Trento realizzate con un modello stocastico ad agente individuale. Provando a ricostruire con un modello SIR tali simulazioni, è necessario (per avere un *fit* adeguato dei dati) suddividere la popolazione in due gruppi (quelli che noi abbiamo identificato come più o meno attivi); il *fit* del modello SIR stima la proporzione. Usando questa stima abbiamo diviso il numero di individui di età i fornito dall'ISTAT nei due gruppi corrispondenti, maggiormente attivo e meno attivo e quindi ottenuto tutti gli N_j (Tabella B13).

Tabella B13. Suddivisione degli individui nelle 12 classi definite nel modello
(numero di persone ogni 1000 abitanti in ciascuna classe)

Individui per classe d'età	Numero di persone ogni 1000 abitanti
<i>Maggiormente attivi</i>	
0-2 anni	7,00
3-14 anni	39,55
15-18 anni	19,50
19-39 anni	147,00
40-64 anni	165,50
≥65 anni	48,75
<i>Meno attivi</i>	
0-2 anni	21,00
3-14 anni	73,45
15-18 anni	19,50
19-39 anni	147,00
40-64 anni	165,50
≥65 anni	146,25

Calibrazione della matrice

A questo punto, la matrice dei contatti è definita, eccetto per i due parametri θ^f e ρ da determinare. Non potendosi rifare a dati su cui calibrare il modello, si è scelto di lasciarli come parametri che si possono modificare per ottenere simulazioni di differente ampiezza e comportamento. Nelle simulazioni

mostrate si è scelto di simulare un'epidemia che, in assenza di misure di controllo, avesse un numero riproduttivo di base, R_0 , intorno a 1,8 e un tasso cumulativo di attacco vicino al 35%, come discusso nel testo; si è quindi scelto $\theta^f = 0,445$ e $\rho = 0,1724$. È facile modificare questi due parametri per variare tali quantità.

R_0 è stato calcolato, secondo la definizione di Diekmann e Heesterbeek, come il raggio spettrale della matrice dei contatti $\beta_{i,j}^{p,q}$.

Per calcolare il tasso cumulativo di attacco è necessario invece simulare il modello risultante. Le seguenti tabelle mostrano le matrici dei contatti ottenute.

Tabella B14. Matrice dei contatti $\beta_{i,j}$ $i, j = 1, \dots, 12$

Classe d'età	Classe d'età in anni											
	Maggiorente attivi						Meno attivi					
	0-2	3-14	15-18	19-39	40-64	≥65	0-2	3-14	15-18	19-39	40-64	≥65
Maggiorente attivi												
0-2 anni	0,2625	0,4174	0,0537	1,1449	0,5942	0,2158	0,0453	0,0720	0,0093	0,1974	0,1025	0,0372
3-14 anni	0,0784	2,4450	0,1147	0,9890	1,0383	0,1489	0,0135	0,4215	0,0198	0,1705	0,1790	0,0257
15-18 anni	0,0195	0,2551	1,8026	0,6713	1,2764	0,1573	0,0034	0,0440	0,3108	0,1157	0,2201	0,0271
19-39 anni	0,0867	0,3277	0,0756	0,9344	1,0419	0,1334	0,0149	0,0565	0,0130	0,1611	0,1796	0,0230
40-64 anni	0,0338	0,2114	0,1364	0,7547	0,8751	0,2069	0,0058	0,0364	0,0235	0,1301	0,1509	0,0357
≥65 anni	0,0310	0,1164	0,0574	0,3967	0,5716	0,2920	0,0053	0,0201	0,0099	0,0684	0,0985	0,0503
Meno attivi												
0-2 anni	0,0453	0,0720	0,0093	0,1974	0,1025	0,0372	0,0226	0,0360	0,0046	0,0987	0,0512	0,0186
3-14 anni	0,0135	0,4215	0,0198	0,1705	0,1790	0,0257	0,0068	0,2108	0,0099	0,0853	0,0895	0,0128
15-18 anni	0,0034	0,0440	0,3108	0,1157	0,2201	0,0271	0,0017	0,0220	0,1554	0,0579	0,1100	0,0136
19-39 anni	0,0149	0,0565	0,0130	0,1611	0,1796	0,0230	0,0075	0,0282	0,0065	0,0805	0,0898	0,0115
40-64 anni	0,0058	0,0364	0,0235	0,1301	0,1509	0,0357	0,0029	0,0182	0,0118	0,0651	0,0754	0,0178
≥65 anni	0,0053	0,0201	0,0099	0,0684	0,0985	0,0503	0,0027	0,0100	0,0050	0,0342	0,0493	0,0252

Tabella B15. Matrice dei contatti familiari $\theta^f c_{i,j}^f$ $i, j = 1, \dots, 12$

Classe d'età	Classe d'età in anni											
	Maggiorente attivi						Meno attivi					
	0-2	3-14	15-18	19-39	40-64	≥65	0-2	3-14	15-18	19-39	40-64	≥65
Maggiorente attivi												
0-2 anni	0,0396	0,3121	0,0018	0,6892	0,1334	0,0000	0,0068	0,0538	0,0003	0,1188	0,0230	0,0000
3-14 anni	0,0598	0,2967	0,0628	0,4446	0,4446	0,0191	0,0103	0,0511	0,0108	0,0767	0,0767	0,0033
15-18 anni	0,0009	0,1498	0,0517	0,1334	0,6892	0,0275	0,0002	0,0258	0,0089	0,0230	0,1188	0,0047
19-39 anni	0,0680	0,2224	0,0237	0,2389	0,4047	0,0037	0,0117	0,0384	0,0041	0,0412	0,0698	0,0006
40-64 anni	0,0151	0,1062	0,0845	0,1925	0,2637	0,0772	0,0026	0,0183	0,0146	0,0332	0,0455	0,0133
≥65 anni	0,0000	0,0111	0,0056	0,0056	0,1312	0,1623	0,0000	0,0019	0,0010	0,0010	0,0226	0,0280
Meno attivi												
0-2 anni	0,0068	0,0538	0,0003	0,1188	0,0230	0,0000	0,0034	0,0269	0,0002	0,0594	0,0115	0,0000
3-14 anni	0,0103	0,0511	0,0108	0,0767	0,0767	0,0033	0,0052	0,0256	0,0054	0,0383	0,0383	0,0016
15-18 anni	0,0002	0,0258	0,0089	0,0230	0,1188	0,0047	0,0001	0,0129	0,0045	0,0115	0,0594	0,0024
19-39 anni	0,0117	0,0384	0,0041	0,0412	0,0698	0,0006	0,0059	0,0192	0,0020	0,0206	0,0349	0,0003
40-64 anni	0,0026	0,0183	0,0146	0,0332	0,0455	0,0133	0,0013	0,0092	0,0073	0,0166	0,0227	0,0067
≥65 anni	0,0000	0,0019	0,0010	0,0010	0,0226	0,0280	0,0000	0,0010	0,0005	0,0005	0,0113	0,0140

Tabella B16. Matrice dei contatti scuola-lavoro $\theta^s c_{i,j}^s$ $i, j = 1, \dots, 12$

Classe d'età	Classe d'età in anni											
	Maggiormente attivi						Meno attivi					
	0-2	3-14	15-18	19-39	40-64	≥65	0-2	3-14	15-18	19-39	40-64	≥65
Maggiormente attivi												
0-2 anni	0,2043	0,0000	0,0000	0,0645	0,0204	0,0860	0,0352	0,0000	0,0000	0,0111	0,0035	0,0148
3-14 anni	0,0000	2,0431	0,0000	0,1532	0,1532	0,0000	0,0000	0,3523	0,0000	0,0264	0,0264	0,0000
15-18 anni	0,0000	0,0000	1,6990	0,1468	0,1468	0,0000	0,0000	0,0000	0,2929	0,0253	0,0253	0,0000
19-39 anni	0,0000	0,0000	0,0000	0,3043	0,1968	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0525	0,0339	0,0000
40-64 anni	0,0000	0,0000	0,0000	0,1710	0,1710	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0295	0,0295	0,0000
≥65 anni	0,0124	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0021	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Meno attivi												
0-2 anni	0,0352	0,0000	0,0000	0,0111	0,0035	0,0148	0,0176	0,0000	0,0000	0,0056	0,0018	0,0074
3-14 anni	0,0000	0,3523	0,0000	0,0264	0,0264	0,0000	0,0000	0,1761	0,0000	0,0132	0,0132	0,0000
15-18 anni	0,0000	0,0000	0,2929	0,0253	0,0253	0,0000	0,0000	0,0000	0,1465	0,0127	0,0127	0,0000
19-39 anni	0,0000	0,0000	0,0000	0,0525	0,0339	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0262	0,0170	0,0000
40-64 anni	0,0000	0,0000	0,0000	0,0295	0,0295	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0147	0,0147	0,0000
≥65 anni	0,0021	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0011	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

Tabella B17. Matrice degli altri contatti $\theta^a c_{i,j}^a$ $i, j = 1, \dots, 12$

Classe d'età	Classe d'età in anni											
	Maggiormente attivi						Meno attivi					
	0-2	3-14	15-18	19-39	40-64	≥65	0-2	3-14	15-18	19-39	40-64	≥65
Maggiormente attivi												
0-2 anni	0,0186	0,1052	0,0519	0,3912	0,4404	0,1297	0,0032	0,0181	0,0089	0,0674	0,0759	0,0224
3-14 anni	0,0186	0,1052	0,0519	0,3912	0,4404	0,1297	0,0032	0,0181	0,0089	0,0674	0,0759	0,0224
15-18 anni	0,0186	0,1052	0,0519	0,3912	0,4404	0,1297	0,0032	0,0181	0,0089	0,0674	0,0759	0,0224
19-39 anni	0,0186	0,1052	0,0519	0,3912	0,4404	0,1297	0,0032	0,0181	0,0089	0,0674	0,0759	0,0224
40-64 anni	0,0186	0,1052	0,0519	0,3912	0,4404	0,1297	0,0032	0,0181	0,0089	0,0674	0,0759	0,0224
≥65 anni	0,0186	0,1052	0,0519	0,3912	0,4404	0,1297	0,0032	0,0181	0,0089	0,0674	0,0759	0,0224
Meno attivi												
0-2 anni	0,0032	0,0181	0,0089	0,0674	0,0759	0,0224	0,0016	0,0091	0,0045	0,0337	0,0380	0,0112
3-14 anni	0,0032	0,0181	0,0089	0,0674	0,0759	0,0224	0,0016	0,0091	0,0045	0,0337	0,0380	0,0112
15-18 anni	0,0032	0,0181	0,0089	0,0674	0,0759	0,0224	0,0016	0,0091	0,0045	0,0337	0,0380	0,0112
19-39 anni	0,0032	0,0181	0,0089	0,0674	0,0759	0,0224	0,0016	0,0091	0,0045	0,0337	0,0380	0,0112
40-64 anni	0,0032	0,0181	0,0089	0,0674	0,0759	0,0224	0,0016	0,0091	0,0045	0,0337	0,0380	0,0112
≥65 anni	0,0032	0,0181	0,0089	0,0674	0,0759	0,0224	0,0016	0,0091	0,0045	0,0337	0,0380	0,0112

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, settembre 2006 (n. 3) 17° Suppl.