

EVOLUZIONE DELLA DIFFUSIONE DELLA SARS E POSSIBILI SCENARI EPIDEMIOLOGICI

Documento del Sottogruppo: Rezza G.(Coordinatore),Greco D., Icardi G., Ippolito G., Salmaso S. e Vellucci L.

Fino ad ora, come si è detto, si è principalmente assistito all'esplosione e successivo contenimento, a seguito della messa in atto di idonee misure di controllo, di focolai epidemici in diverse località. In assenza di epidemia generalizzata e di dati sull'eventuale esistenza di portatori asintomatici o di eventuali serbatoi animali recettivi è estremamente difficile prevedere gli sviluppi a livello internazionale ivi compresa la possibilità di eradicazione dell'infezione.

Priorità per lo sviluppo di modelli relativi a scenari epidemiologici

- 1) E' importante, al fine di prefigurare i possibili scenari epidemiologici, l'acquisizione di informazioni sui parametri che sono alla base dei modelli. E' quindi opportuno sviluppare studi tesi ad aumentare le conoscenze su: tempo di incubazione della SARS, intervallo di tempo che intercorre fra la comparsa dei sintomi ed il ricovero ospedaliero, definizione dello spettro clinico e, in particolare, individuazione della parte sommersa dell'iceberg (eventuali infetti non malati), definizione dei parametri di R_0 (durata della contagiosità, frequenza di acquisizione di nuovi contatti, probabilità di trasmissione per singolo contatto).
- 2) E' importante prevedere lo sviluppo di un modello che sia in grado di valutare gli effetti di interventi di prevenzione, singoli o combinati, in modo da guidare l'applicazione degli stessi. A tal fine è necessario procedere con l'acquisizione di informazioni da esperienze fatte nei paesi colpiti ed in base ad assunzioni formulate da esperti.
- 3) Studi su altri *Coronavirus* (ivi compresi i *Coronavirus* animali) potranno essere di utile complemento per lo sviluppo di modelli in grado di simulare gli effetti di un'epidemia e di valutare specifici interventi.
- 4) Sarà importante disporre di dati di sorveglianza epidemiologica attendibili che ci permettano di misurare l'incidenza di malattie respiratorie severe durante la prossima stagione influenzale ed eventualmente monitorare la frequenza di identificazione di casi clinicamente compatibili con SARS

Possibili previsioni di evoluzione

A: Stagionalità: assunzione di similitudine con altre infezioni da *Coronavirus* umani

Le informazioni disponibili sugli andamenti delle infezioni da *Coronavirus* umani noti (229E e OC43) limitate, in parte a causa della banalità dei sintomi clinici ad esse attribuibili (per lo più raffreddori stagionali ma anche, in minor misura, sindromi a carico dell'apparato gastroenterico). Sebbene il nuovo *Coronavirus* umano in causa nella SARS sia completamente diverso dagli altri *Coronavirus* umani e animali (nell'albero filogenetico il virus cambia la sua posizione fra il gruppo 2 ed il gruppo 3 e l'1 o il 2, a seconda della porzione di RNA che viene sequenziata), si può assumere che esso non differisca sensibilmente, in termini di trasmissibilità, dagli altri due.

Studi effettuati negli anni '60 hanno mostrato un'ampia variabilità, da anno ad anno, nell'incidenza di infezioni da virus 229E (da un minimo dell'1% nel 1964-65 ad un massimo del 35% nel 1966-67). L'incidenza annuale media era di 15 per 100 anni-persona. Circa il 97% delle infezioni si verificava fra gennaio e maggio. La stagionalità si confermava anche in uno studio sul virus OC43, più frequentemente isolato in inverno e primavera.

Il tempo di incubazione di questi virus è piuttosto breve (da 3,2 a 3,5 giorni, range: 2-4 giorni), e l'escrezione del virus inizia ad essere rilevabile dal momento in cui iniziano i sintomi e dura per 1-4 giorni. Sono riportati alti tassi di reinfezione.

Sebbene i *Coronavirus* animali siano trasmessi per via fecale-orale, la via di trasmissione dei due virus umani precedentemente noti è prevalentemente quella respiratoria. Come i Rhinovirus, possono essere trasmessi tramite i *droplet* più grandi e, probabilmente, via *fomites*. Alcuni episodi in cui si è verificata un'epidemia su ampia scala fanno ipotizzare una possibile trasmissione via *aerosol*, che ricorda quella dell'influenza (per via aerea a distanza tramite *droplet nuclei*).

Se il nuovo *Coronavirus* umano si comportasse analogamente a quelli già noti, dovremmo aspettarci *outbreak* di diversa ampiezza, e tendenza ad una stagionalità, con picchi di incidenza nel periodo inverno-primavera.

B: Incremento di frequenza attesa: adattamento di curve esponenziali e lineari al numero di nuovi casi

Le aree maggiormente interessate dall'epidemia di SARS in Asia sono state la provincia cinese del Guandong, Hong Kong, Pechino, Singapore, Taiwan. Il Canada è l'unico Paese occidentale pesantemente colpito. Il focolaio di Hanoi sembra essere ormai eradicato.

L'analisi dei *trend*, sulla base dei dati dell'OMS, suggerisce che il picco dell'epidemia è stato ormai raggiunto e superato oltre che ad Hong Kong e Singapore, dove l'epidemia tende ad esaurirsi, anche a

Pechino e a Toronto, città nella quale si osserva una inquietante coda di casi. Si osserva inoltre una tendenza alla diminuzione a Taiwan, che ha rappresentato l'ultimo serio focolaio di infezione.

Come recentemente riportato sul Lancet (2 Maggio 2003), una grossolana analisi di un giornale tedesco, adattando una curva esponenziale al numero cumulativo di casi probabili di SARS segnalati ad Hong Kong, arrivava a prevedere un incremento crescente del numero di casi di SARS. Come è noto, però, la curva esponenziale si adatta alle dinamiche di un'epidemia in una popolazione chiusa con un elevato numero riproduttivo di base R_0 , corrispondente al numero medio atteso di nuovi casi prodotto da ogni paziente infettivo. Sotto tali condizioni, praticamente tutti si infetteranno durante l'epidemia. Comunque, si può anche 'fittare' una curva lineare agli stessi dati, ed il numero di casi previsti a 60 giorni scenderà da oltre 70.000 a poco più di 2400. Probabilmente, il secondo scenario è più realistico, dal momento che una semplice analisi descrittiva è in grado di mostrare come non ci sia stato un rilevante incremento nel numero giornaliero di nuovi casi nelle ultime settimane, e che l'*outbreak* verificatosi in un palazzo di Hong Kong non ha prodotto un picco pronunciato di casi secondari.

Produrre predizioni nelle fasi precoci di un'epidemia adattando semplici curve è comunque fallace, e non tiene in considerazione gli interventi tesi a ridurre il tasso di contatto e la probabilità di trasmissione, nonché la comparsa dell'*herd immunity* (anche se il livello anticorpale nei confronti di altri *Coronavirus* tende a diminuire rapidamente).

I dati di Hong Kong sono quindi compatibili con l'ipotesi di modalità di trasmissione non comuni ma efficaci, compatibili con un R_0 non particolarmente elevato. Data la possibilità di una immunità di non lunga durata, i dati sono anche consistenti con una situazione epidemica emergente in cui una parte della popolazione sarà colpita stagionalmente.

C) Alcuni scenari possibili

Gli scenari possibili nel nostro Paese dipendono in larga misura dalle possibilità di contenimento dell'epidemia in Cina e dalle misure di controllo attuate negli aeroporti e a livello territoriale.

Si possono comunque prevedere diversi scenari epidemiologici:

1) scenario internazionale 'migliore' - l'epidemia in Cina viene contenuta e l'importazione di casi è limitata:

1°- (scenario nazionale migliore): arriva nel nostro Paese un numero estremamente limitato di casi; questi vengono immediatamente individuati e isolati con conseguente assenza di trasmissione locale.

1b- (scenario nazionale intermedio): si determinano alcuni (1 o 2) casi di trasmissione locale confinati in un unico *setting*. La quarantena dei contatti può ridurre in tempi ragionevoli il rischio ulteriore trasmissione locale (es.: USA, Londra)

1c- (scenario nazionale peggiore): le misure non scattano immediatamente e si formano alcuni ponti fra diversi nuclei (es.: un caso secondario di un gruppo trasmette l'infezione ad un componente di un altro gruppo). Le misure quarantenarie possono, con maggior difficoltà, contenere la formazione di altri focolai (es.: Toronto, Hanoi). Tale scenario deve essere EVITABILE.

Nello scenario 1) si prevede che l'applicazione delle misure preventive su scala internazionale abbia una durata non eccessivamente lunga. Tali misure dovrebbero consistere nell'adozione/persistenza di screening aeroportuali e misure di controllo (isolamento di eventuali casi, contact tracing e sorveglianza sanitaria delle persone esposte) a livello territoriale. Il livello 1c pone problemi relativi ad analisi costi/benefici di misure quarantenarie coattive.

2) scenario internazionale 'intermedio' - l'epidemia in Cina non viene contenuta ma l'epidemia non si estende ad altri paesi e l'importazione di casi rimane limitata.

Per lo scenario nazionale vale quanto per il punto 1), con l'eccezione di un allungamento dei tempi di sorveglianza e controllo dei voli internazionali. Ciò alla lunga diviene scarsamente sostenibile per problemi diplomatici, finanziari e di rilassamento dei sistemi di allarme. Questo scenario richiede, come (e d a maggior ragione che) per 1c, la permanenza di misure di screening aeroportuale e di controllo a livello territoriale, con eventuale instaurazione di misure quarantenarie.

3) scenario internazionale 'peggiore' (fase pandemica seguita da successiva endemia) – l'epidemia in Cina non viene contenuta e si diffonde (per contiguità e/o attraverso collegamenti a distanza) in altri paesi con strutture sanitarie fragili.

In questo caso, a livello nazionale, diviene difficile, a lungo termine, il controllo dell'importazione di casi e divengono probabili lo scenario 1b o 1c, unitamente alle considerazioni svolte nello scenario 2. In più, l'estensione dell'epidemia a paesi in via di sviluppo renderebbe difficile il suo controllo su scala mondiale.

Valgono le misure di controllo internazionale e territoriale; qualora si verificasse lo scenario endemico occorrono modelli di simulazione di interventi diversi da quelli sinora previsti).

Purtroppo, la mancanza di informazioni sulla possibilità che esistano portatori cronici o asintomatici, sulla recettività di eventuali serbatoi animali, e sulla eventuale stagionalità dell'infezione, impedisce di fare previsioni sugli sviluppi futuri o sulla possibilità di eradicazione della SARS.