

**Scenari di diffusione di 2019-NCOV in Italia e impatto sul servizio sanitario, in caso il virus non possa essere contenuto localmente**

Stefano Merler

Fondazione Bruno Kessler, Trento, Italia

## Background

- All'11 febbraio 2020 sono stati confermati 43103 casi di 2019-nCoV, di cui 42708 in Cina, 395 fuori dalla Cina (dati OMS).
- Sono solo 84 i casi di possibile o probabile trasmissione locale fuori dalla Cina, di cui 23 a Singapore e 12 in Corea e Germania.
- Il numero di riproduzione di base ( $R_0$ , il numero medio di casi secondari generati da un caso indice) di 2019-nCoV è stimato consistentemente in molti studi indipendenti tra 1.5 e 3, simile ai valori osservati per la SARS (2.7)
- L'intervallo seriale (il tempo medio che passa tra l'emergere dei sintomi in un caso indice e i sintomi nei casi secondari) di 2019-nCoV è stimato essere intorno ai 6-8 giorni, simile ai valori osservati per la SARS (8.4 giorni)

## Contenimento possibile?

- Ad oggi, non è possibile valutare quale possa essere il livello di trasmissibilità fuori dalla Cina. Sulla base di queste similarità, comunque, è plausibile pensare che anche 2019-nCoV possa essere contenuto localmente isolando i casi, identificando e monitorando i contatti dei casi, e considerando anche la quarantena dei contatti, dove appropriato.
- Il fatto che, ad oggi, non siano state osservate al di fuori della Cina catene di trasmissione non controllata, sembra supportare questa ipotesi.
- La SARS è una malattia estremamente sintomatica in cui la trasmissione asintomatica è estremamente rara. Questo facilita notevolmente le strategie di contenimento basate sull'individuazione dei casi e dei contatti dei casi.
- Per quanto riguarda 2019-nCoV, non esistono ad oggi studi che permettano di quantificare il possibile livello di trasmissibilità da parte di individui asintomatici, e nemmeno di quantificare il livello dell'eventuale trasmissibilità pre-sintomatica.
- È però del tutto evidente che il contenimento di 2019-nCoV dipenderà molto dall'esistenza o meno di una rilevante trasmissione da parte di individui asintomatici o in fase pre-sintomatica.

## Scenari

- Scenario 1: è possibile contenere localmente eventuali focolai generati da casi importati prevalentemente dalla Cina con misure basate sull'isolamento dei casi e la quarantena dei contatti dei casi.
- Scenario 2: non è possibile contenere del tutto i focolai di trasmissione locale ma si riesce comunque a limitare del 33% il numero di riproduzione (evitare 1 infezione su 3) rispetto ad un'epidemia non controllata (come in Cina nella fase iniziale)
- Scenario 3: non è possibile contenere del tutto i focolai di trasmissione locale ma si riesce comunque a limitare del 50% il numero di riproduzione (evitare 1 infezione su 2) rispetto ad un'epidemia non controllata (come in Cina nella fase iniziale)

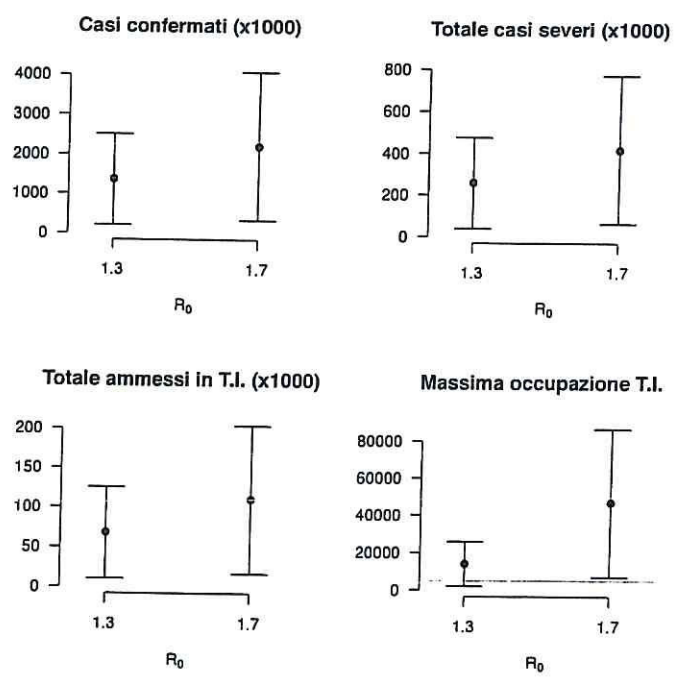
## Suscettibilità all'infezione dei bambini

- Abbiamo infine considerato gli stessi scenari (2 e 3) descritti sopra ma dove assumiamo che i bambini ed i giovani siano meno suscettibili all'infezione, per ottenere risultati confrontabili con quelli cinesi in cui solo il 3% dei casi notificati ha età compresa tra 0 e 17 anni.
- Abbiamo stimato che i bambini e ragazzi tra 0 e 17 anni hanno una suscettibilità all'infezione di circa il 6% rispetto agli adulti. Assumiamo inoltre che i bambini ed i ragazzi non vengano ammessi in terapia intensiva in quanto la malattia in questi gruppi di età è in genere lieve.

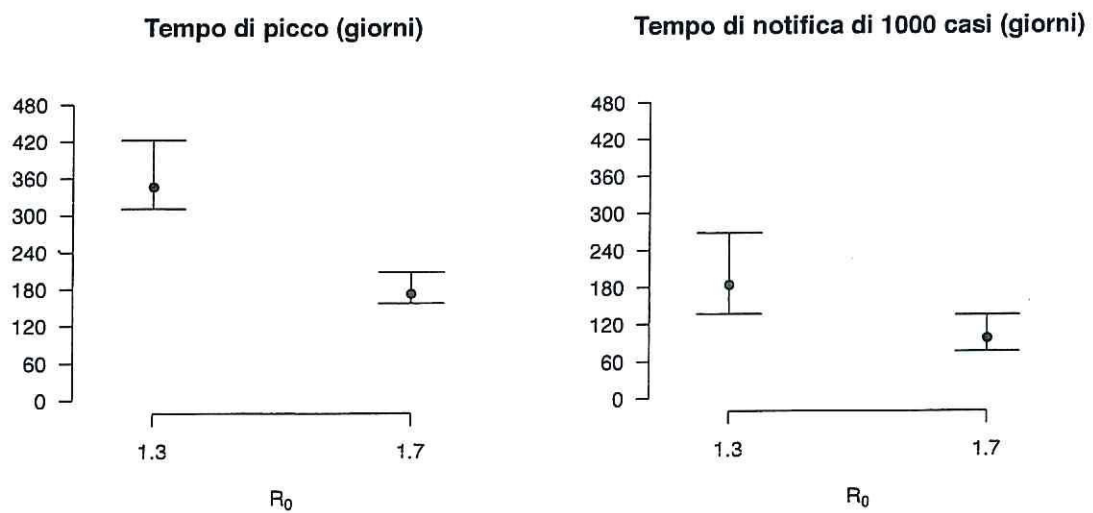
## Assunzioni/stime da dati Cinesi

- Scenario senza controllo ( $R_0=2.6$ , come in Cina a inizio epidemia)
- Scenario 2:  $R_0=1.7$ ; scenario 3:  $R_0=1.3$
- Tempo di generazione: 6.6 giorni
- Percentuale di casi confermati in Cina: 2.9% (range: 0.5% e 9.8%).
- Probabilità (per i casi confermati) di sviluppare sintomi severi (terapia intensiva senza ventilazione meccanica invasiva e/o ECMO?): 18.75%
- il 5% dei casi confermati (pari al  $5/18.74=26.7\%$  dei casi severi) sviluppi sintomi così gravi da richiedere ammissione in terapia intensiva con ventilazione meccanica invasiva / ECMO
- I pazienti in terapia intensiva vi restano per 20 giorni
- Bambini meno suscettibili degli adulti (6%).

# Impatto atteso per gli scenari 2 e 3

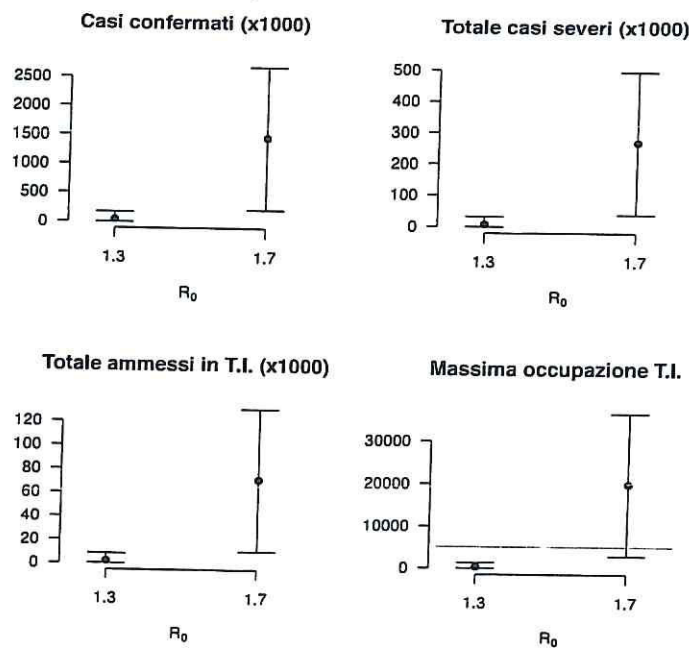


## Tempistica attesa per gli scenari 2 e 3

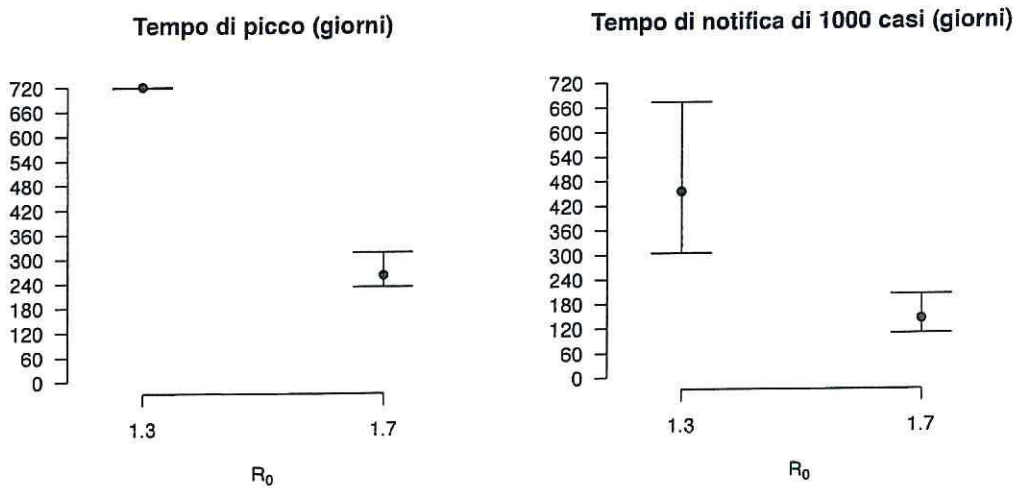




# Impatto atteso per gli scenari 2 e 3 (bambini meno suscettibili)



# Tempistica attesa per gli scenari 2 e 3 (bambini meno suscettibili)



## Caveat: probabilità di identificazione dei casi

- Le stime per il Italia dipendono dal valore stimato della probabilità che un caso venga identificato e confermato che abbiamo stimato per la Cina (tra 0.5% e 9.8%).
- Queste stime sono al momento molto incerte perché non esistono al momento studi che stimino in maniera robusta il numero di persone che hanno contratto l'infezione (incluse le forme lievi o asintomatiche) in Cina.
- Uno studio condotto sui 565 viaggiatori Giapponesi di ritorno dalla Cina suggerisce che questo valore possa essere fra il 5% e il 20% (Nishiura et al, The Rate of Underascertainment of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection: Estimation Using Japanese Passengers Data on Evacuation Flights. Journal of Clinical Medicine).

## Caveat: trasmissibilita`

- Le stime dipendono inoltre dal fatto che per un'epidemia non controllata in Italia si considera  $R_0=2.6$ , valore stimato nella fase iniziale della diffusione di 2019-nCoV in Cina.
- E' necessario considerare che il valore di  $R_0$  può cambiare a seconda del paese dove lo si misura, in relazione alla diversa struttura socio-demografica e comportamentale delle diverse popolazioni.
- È inoltre necessario considerare che tale valore per la Cina è stato stimato in una condizione particolare, in cui le scuole sono chiuse, prima per il Capodanno cinese, poi per decisione governativa in risposta all'epidemia.
- Non è quindi garantito che il livello di trasmissibilità (senza interventi) sia lo stesso in altri contesti dove le scuole sono aperte.

## Caveat: probabilità di sviluppare sintomi severi

- Le stime sui casi severi dipendono dalla probabilità stimata di sviluppare sintomi severi (18.75%) che è però basata su un numero estremamente ristretto di osservazioni (132 pazienti).
- Ad oggi, 4821 casi sui 31211 confermati in Cina (pari al 15.4%) sono classificati come severi.
- Nei lavori di riferimento questi pazienti sono ammessi in terapia intensiva (ma non è chiaro cosa significhi riportato all'Italia)
- Inoltre, la stima del 18.75% potrebbe non essere del tutto corretta per l'Italia, in quanto dipende fortemente dalla presenza di fattori di rischio (pazienti cardiopatici, immunodepressi, diabetici) che, a livello di popolazione generale, potrebbero essere presenti in proporzioni diverse tra Italia e Cina.

## Caveat: ammissione in terapia intensiva

- Abbiamo assunto che il 5% dei casi confermati abbia bisogno ventilazione meccanica invasiva / ECMO e questi pazienti restano in terapia intensive per 20 giorni.
- Non esistono stime credibili su questi parametri.
- Sono dati forniti da medici cinesi a Giacomo Grasselli (policlinico di Milano)

## Caveat: suscettibilità differenziale all'infezione

- I risultati ottenuti assumendo minor suscettibilità all'infezione nei bambini e ragazzi dipendono dal fatto che in Cina, ad oggi, solo il 3% dei casi notificati ha età compresa tra 0 e 17 anni.
- Se da un lato è plausibile che questo sia effettivamente dovuto a una minor suscettibilità all'infezione, è però doveroso rimarcare che ad oggi non esistono evidenze scientifiche a supporto.

## Caveat: variazioni della trasmissibilita` legate a fattori stagionali

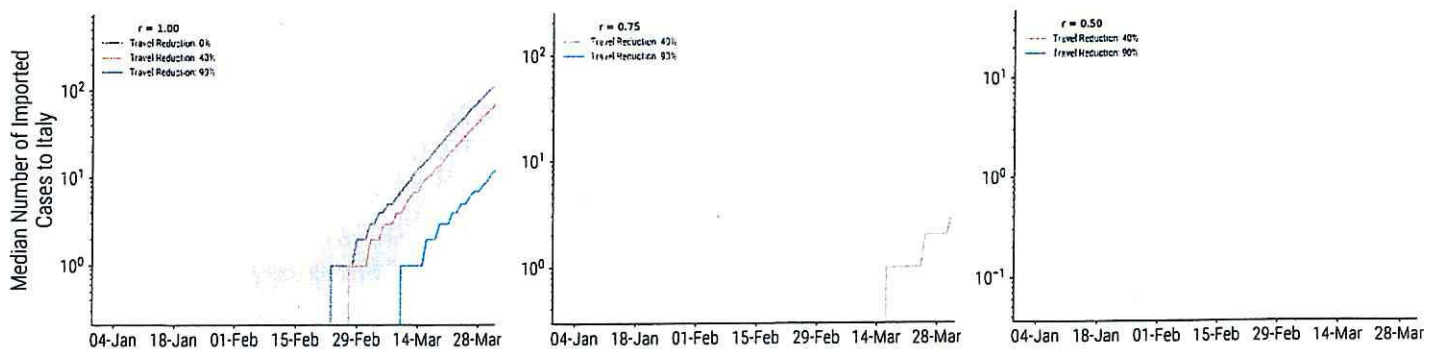
- Le stime non tengono conto che è possibile che l'epidemia possa subire un rallentamento durante i mesi estivi (come per l'influenza e altre malattie a trasmissione aerea) probabilmente ascrivibili ad una minor frequentazione di luoghi chiusi, minor numero di contatti nelle scuole, ed altri fattori socio-comportamentali.



## Caveat: casi importati

- Le stime dipendono anche dal fatto che si assume un unico caso iniziale importato in Italia.
- Se dovessero verificarsi ulteriori importazioni di casi nel corso di un'epidemia locale, non sono attese rilevanti variazioni in termini di numero totale di casi, casi identificati e casi ammessi in terapia intensiva.
- È però probabile che i tempi di diffusione epidemica possano accorciarsi, anche in maniera rilevante in caso di importazione massiccia di casi in un tempo ristretto a inizio epidemia.
- Al momento non è possibile essere più precisi su questo importante punto perché bisognerebbe essere in grado di tener conto delle importazioni dirette dalla Cina e, ancora più importante, delle importazioni da altri paesi europei o del mondo in caso di epidemia globale, cosa che è impensabile fare al momento.

## Stime del numero di casi importati dalla Cina

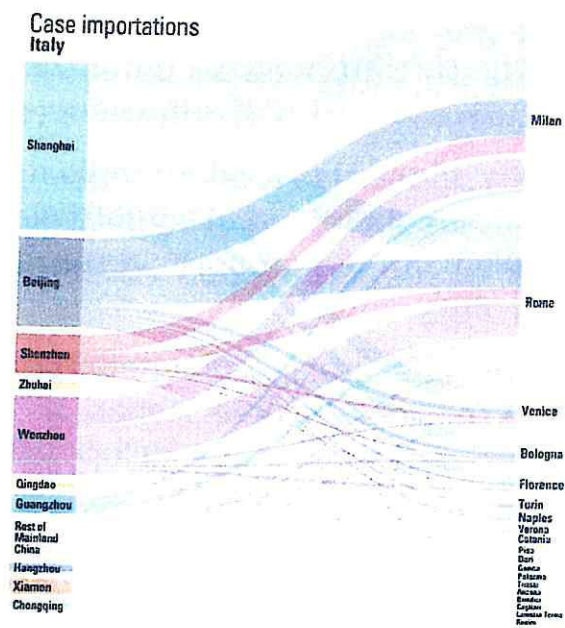


Per diverse riduzioni del numero di riproduzione

- $r=1$ : nessuna riduzione di  $R_0$  in Cina ( $R_0=2.6$ )
- $r=0.75$ : riduzione di  $R_0$  in Cina del 25% ( $R_0=1.8$ )
- $r=0.5$ : riduzione di  $R_0$  in Cina del 50% ( $R_0=1.3$ )

e diverse assunzioni della diminuzione di passeggeri (0%, 40%, 90%)

# Probabile provenienza (Wuhan escluso) e destinazione dei casi



## Caveat: struttura del modello

- Il modello adottato assume una popolazione omogenea. Ovviamente questa è una semplificazione che introduce dei potenziali errori sistematici sia sul numero di casi che sulla tempistica di diffusione epidemica.
- Esistono eterogeneità nella popolazione, ad esempio nel numero di contatti effettuati (basti pensare al numero di contatti giornalieri di uno studente rispetto a quelli di un anziano) oppure presenza di comunità più isolate e meno connesse di altre.
- In generale, è comunque possibile dire che i risultati riportati in questo documento possano essere considerati come scenari di “caso peggiore”, in quanto tutti gli aspetti considerati sopra e non inclusi nel modello tendono a rallentare e limitare la trasmissibilità dell'epidemia.