COVID-19: Attività del Centro Health Emergencies (HE) della Fondazione Bruno Kessler (FBK) a supporto di sorveglianza e risposta

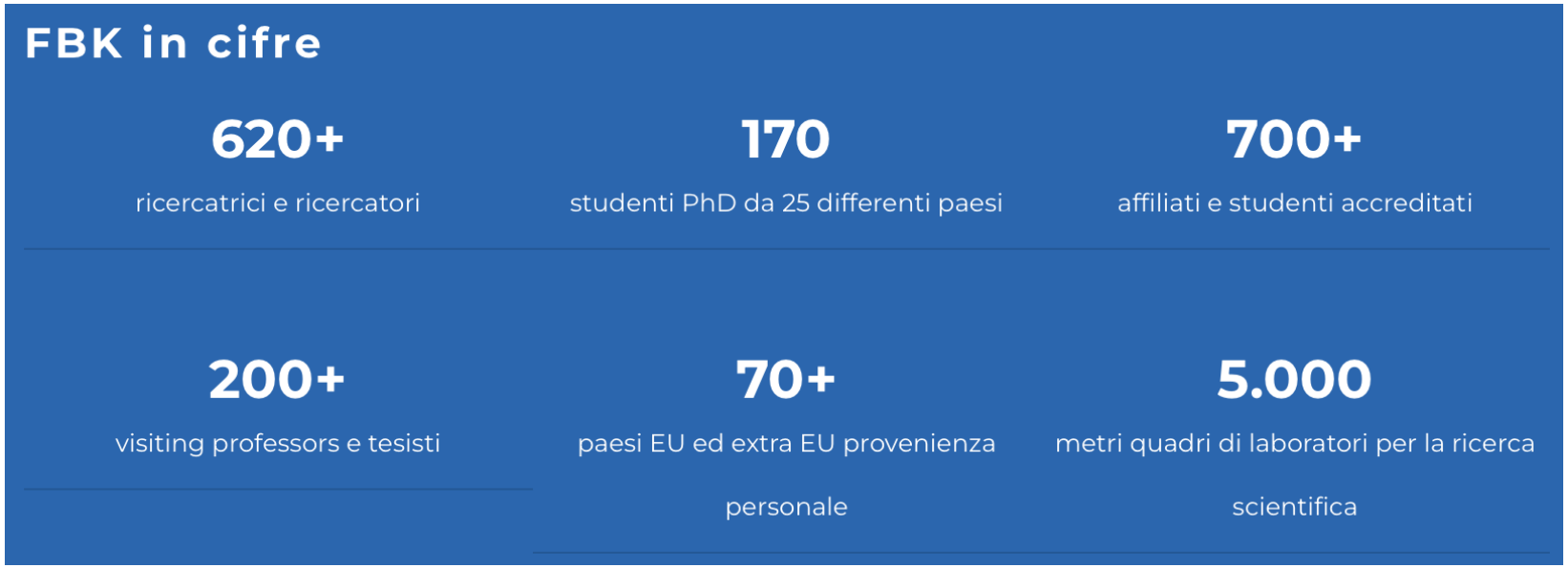
Periodo: gennaio – marzo 2020

Stefano Merler, Fondazione Bruno Kessler

FONDAZIONE BRUNO KESSLER
CENTER FOR HEALTH EMERGENCIES

FBK in breve

- Erede dell'Istituto Trentino di Cultura, ente funzionale della Provincia Autonoma di Trento fondato nel 1962.
- Istituita con legge provinciale 14/2005 (legge provinciale sulla ricerca) quale ente di interesse pubblico senza fini di lucro, cui è riconosciuta la personalità giuridica di diritto privato.
- Unico **Fondatore è la Provincia Autonoma di Trento .**
- Ente strumentale della Provincia autonoma di Trento e soggetta al relativo **controllo, indirizzo e vigilanza**.
- Organismo di ricerca e trasferimento tecnologico ai sensi della normativa europea.
- Organismo di diritto pubblico.
- Ente di diritto privato in controllo pubblico.
- Inserita nell'elenco ISTAT delle **Amministrazioni Pubbliche** (AP).
- Inserita nell'Indice delle Pubbliche Amministrazioni (IPA).
- Rientra nel perimetro di consolidamento del bilancio della Provincia autonoma di Trento.

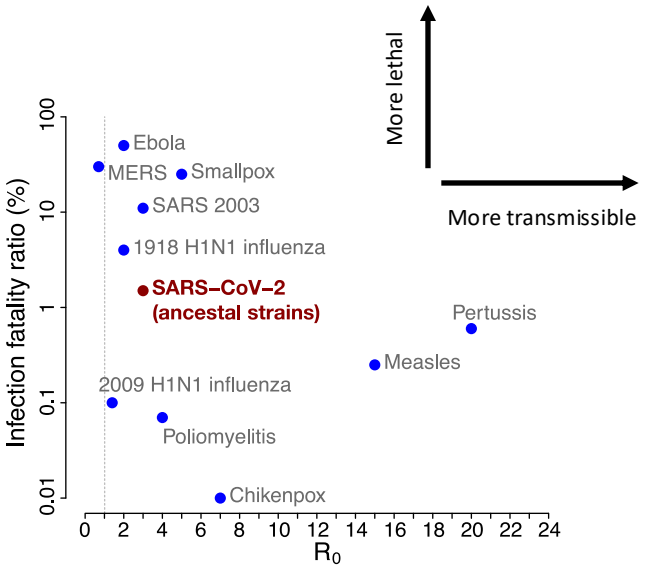


- Due poli di ricerca: uno dedicato alle **tecnologie** e **all'innovazione**, uno dedicato alle å **scienze umane e sociali**
- I due poli ospitano un ecosistema formato da **12 centri di ricerca**, 7 laboratori e 2 biblioteche.

Competenze del Centro HE: epidemiologia delle malattie infettive

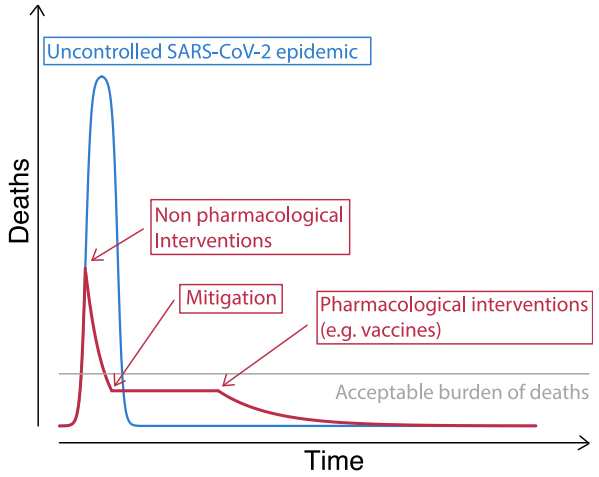
1. Caratterizzazione epidemiologica e clinica

- Tempi chiave: periodo di incubazione, tempo di generazione, ritardi (notifica, ospedalizzazione, morte, ecc.)
- Suscettibilità all'infezione
- Trasmissibilità: R_0, R_t (complessiva, nelle scuole, nelle famiglie)
- Decorso clinico e fattori di rischio: probabilità di sviluppare sintomi clinici, malattia grave, critica, morte
- Diffusione spaziale
- Contatti sociali



2. Modelli di trasmissione (matematici, statistici, computazionali)

- Modelli compartimentali
- Modelli di microsimulazione (anche detti ad agenti individuali)
- Ricostruzione delle catene di trasmissione



- Stima di parametri (tasso di attacco, sottonotifica, ecc.)
- Analisi di scenario e proiezioni
- Valutazione dell'efficacia di strategie di contenimento e/o mitigazione, sia farmacologici (vaccini, antivirali) che non farmacologici (isolamento e quarantena, misure restrittive)

La storia del Centro HE

- 1996– **Malattie trasmesse dalla zecca**: TBE, Lyme disease
  [mappe di rischio]
- 2005– **Influenza**: stagionale, pandemia H1N1 del 2009
  [dinamica di trasmissione, strategie di contenimento e/o mitigazione]
- 2011– **Arbovirosi**: chikungunya, Zika, dengue, West Nile
  [dinamica del vettore, dinamica di trasmissione, mappe di rischio, strategie di contenimento e/o mitigazione]
- 2011–2015 **Tubercolosi**
  [dinamica di trasmissione, strategie di contenimento o mitigazione]
- 2014– **Malattie infantili**: morbillo, varicella – herpes zoster, RSV
  [dinamica di trasmissione, strategie di contenimento e/o mitigazione]
- 2014– **Filovirus**: ebola Zaire, Sudan, Marburg
  [dinamica di trasmissione, strategie di contenimento e/o mitigazione]
- 2018– **Antimicrobico resistenza**: MRSA, CRKP
  [dinamica di trasmissione]
- 2019– **Meningococco**
  [dinamica di trasmissione, strategie di contenimento e/o mitigazione]
- 2020– **SARS-CoV-2**
  [dinamica di trasmissione, strategie di contenimento e/o mitigazione]
- 2022– **Vaiolo delle scimmie**
  [dinamica di trasmissione, strategie di contenimento e/o mitigazione]
- 2025- **HIV**
  [dinamica di trasmissione, impatto di terapie farmacologiche]

Prima della pandemia: produzione scientifica del Centro HE

- **Fino al 2019, 135 pubblicazioni scientifiche**

- **Le 10 pubblicazioni più rilevanti nei 5 anni precedenti alla pandemia COVID-19:**

1. S. Lanini et al., *Non-inferiority versus superiority trial design for new antibiotics in an era of high antimicrobial resistance: the case for post-marketing, adaptive randomised controlled trials*, **The Lancet Infectious Diseases**, 2019.
2. F. Di Ruscio et al., *Quantifying the transmission dynamics of MRSA in the community and healthcare settings in a low-prevalence country*, **PNAS**, 2019.
3. Q-H Liu et al., *Measurability of the epidemic reproduction number in data-driven contact networks*, **PNAS**, 2018.
4. G. Guzzetta et al., *Quantifying the spatial spread of dengue in a non-endemic Brazilian metropolis via transmission chain reconstruction*, **Nature Communications**, 2018.
5. M. Manica et al. *Transmission dynamics of the ongoing chikungunya outbreak in Central Italy: from coastal areas to the metropolitan city of Rome, summer 2017*, **Eurosurveillance**, 2017.
6. Q Zhang et al., *Spread of Zika virus in the Americas*, **PNAS**, 2017.
7. F. Trentini et al., *Measles immunity gaps and the progress towards elimination: a multi-country modelling analysis*, **The Lancet Infectious Diseases**, 2017.
8. M. Brisson et al., *Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models*, **The Lancet Public Health**, 2016.
9. S. Merler et al., *Spatiotemporal spread of the 2014 outbreak of Ebola virus disease in Liberia and the effectiveness of non-pharmaceutical interventions: a computational modelling analysis*, **The Lancet Infectious Diseases**, 2015.
10. M. Ajelli et al., *The 2014 Ebola virus disease outbreak in Pujehun, Sierra Leone: epidemiology and impact of interventions*, **BMC Medicine**, 2015.

THE LANCET Infectious Diseases

THE LANCET Public Health

nature communications

Eurosurveillance

BMC Medicine

PNAS

La pandemia A/H1N1 del 2009 – attività di preparazione e risposta

Con CNESPS-ISS:

- Pandemia del 2009: **analisi di scenario per l'Unità di Crisi del Ministero della Salute**, assumendo sorveglianza attiva con i) isolamento dei casi, ii) trattamento antivirale dei casi e profilassi dei contatti stretti, iii) vaccinazione (5 scenari)

- Numerosi lavori dal 2006 al 2013 per **valutare l'impatto di una pandemia influenzale (analisi di scenario) e l'efficacia di interventi**, come chiusura delle scuole e dei posti di lavoro non essenziali, restrizioni della mobilita`.

- Progetti Europei: FLUMODCONT – 2008-2011, sviluppare modelli matematici per stimare l'impatto delle misure di contenimento e mitigazione, al fine di **elaborare scenari comparabili tra i Paesi dell'Unione Europea e supportare così la pianificazione sanitaria e le decisioni di salute pubblica**.

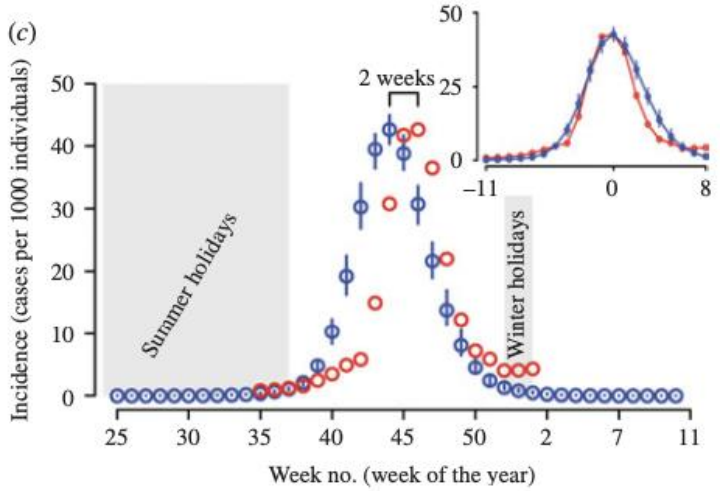
ISTITVTO SVPERIORE DI SANITA

CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA,
SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE
VIALE REGINA ELENA, 299 - 00161 ROMA
TEL. 0649904011/12 - FAX 0649904110

Scenari decisionali basati su simulazioni matematiche della diffusione del nuovo virus influenzale di tipo A/H1N1 in Italia

15 Luglio 2009

Fondazione Bruno Kessler – Reparto Malattie Infettive, CNESPS, ISS



Ciofi degli Atti et al.,Eurosurveillance, 2007
Ciofi degli Atti et al., Plos One, 2008
Merler et al., BMC Infectious Diseases, 2009
Merler and Ajelli, Proceedings of the Royal Society B, 2010
Merler et al., PLoS Computational Biology, 2011
Ajelli et al., Epidemiology & Infection, 2011
Merler et al., Plos One, 2013
Fumanelli et al., PLoS Computational Biology, 2016

Pandemic Influenza Risk Management

WHO Interim Guidance

© World Health Organization 2013

Annex 2. Planning assumptions

A2.2 Incubation period and infectivity of pandemic influenza

Assumptions

- Incubation period: 1–3 days.
- Latent period: 0.5–2 days.
- Duration of infectiousness: about 5 days in adults and possibly longer in children.
- Basic reproduction number (R0): 1.1–2.0.

Annex 7. Containment measures

Before the presence of human infection with a new influenza subtype is identified, the clinical syndrome associated with a new influenza subtype is likely to be similar to that caused by currently circulating seasonal viruses. It will therefore be very difficult to recognize an emerging pandemic sufficiently early to achieve containment at source, given current capacities for detection and intervention (51). Evidence supporting containment at source is extremely limited, with theoretical evidence only. Modelling studies suggest that containment may be possible in certain near-ideal scenarios characterized by low to moderate transmissibility (basic reproduction number, R_0 ≤1.7); very early detection of initial cluster/outbreak (within 15–21 days); a non-urban pandemic epicentre with limited size (52), density and mobility; access to well-trained response workers within a highly organized response infrastructure; a short period of communicability and low rate of asymptomatic illness; and antiviral drug susceptibility.

Annex 6. Representative parameters for core severity indicators

Indicator	Representative parameters
Transmissibility	**From initial investigations** • Number of symptomatic cases of influenza/influenza-like illness per week • Basic reproduction number (R0): the average number of secondary cases generated from one case at the start of the epidemic • Generation time: the mean delay between the time of infection of an index case and the times of infection of secondary cases infected by the index case • Serial interval: the average length of time between symptom onset of individual cases and the persons they infect

Table 3. Characteristics of the past four influenza pandemics (*26*)

Pandemic year of emergence and common name	Area of origin	Influenza A virus sub-type (type of animal genetic introduction/ recombination event)	Estimated reproductive number (*27, 28*)	Estimated case fatality	Estimated attributable excess mortality worldwide	Age groups most affected (*29*)
1918 "Spanish flu"	Unclear	H1N1 (unknown)	1.2–3.0	2–3% (*30*)	20–50 million	Young adults
1957–1958 "Asian flu"	Southern China	H2N2 (avian)	1.5	<0.2%	1–4 million	All age groups
1968–1969 "Hong Kong flu"	Southern China	H3N2 (avian)	1.3–1.6	<0.2%	1–4 million	All age groups
2009–2010 "influenza A(H1N1) 2009"	North America	H1N1 (swine)	1.1–1.8 (*31*)	0.02% (*32*)	100 000–400 000 (*33*)	Children and young adults

Parametri chiave della trasmissione di patogeni e implicazioni

1. Stime del tempo di generazione (tempo tra l'infezione di un caso indice e l'infezione dei contatti) o intervallo seriale generazione (tempo tra i sintomi in un caso indice e i sintomi nei contatti),

2. Stime del numero di riproduzione (numero di infezioni generate in media da un caso indice), R0, Rt

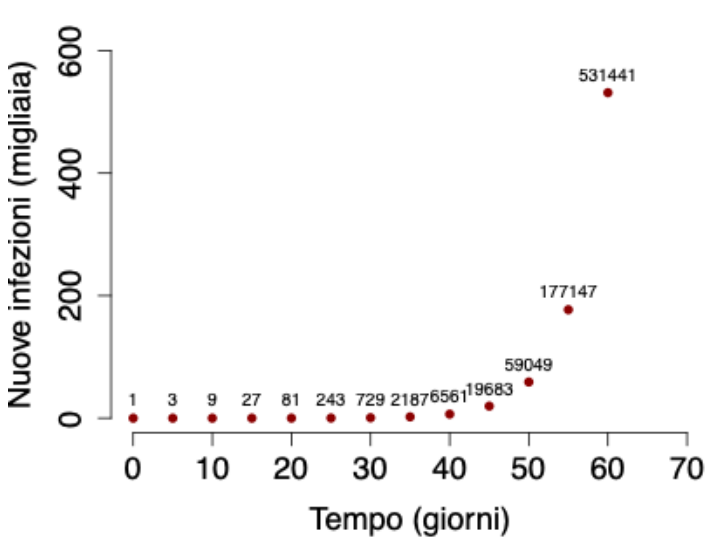
→ **Stima della crescita (esponenziale) del numero di infezioni**
R0=3, Tg=5 giorni: circa 800.000 infezioni in 2 mesi

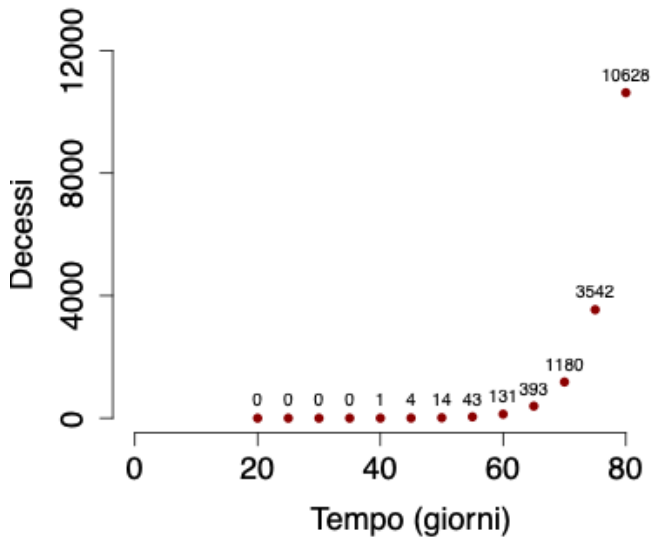
3. Stime della gravità clinica (percentuale di casi che sviluppano sintomi clinici, casi che richiedono ospedalizzazione o ricovero in terapia intensiva, casi fatali)

→ **Stima dell'impatto clinico**
Tasso di letalità: circa 2% [Poletti et al. Eurosurv, 2020]

4. Proporzione di trasmissione presintomatica o asintomatica

→ Un patogeno si può **contenere** con isolamento dei casi e quarantena dei contatti solo se il numero di riproduzione è «basso» e se la proporzione di trasmissione "non vista" è «bassa»





SARS 2003: R0 circa 3, no evidenza di trasmissione asintomatica

SARS-CoV-2: R0 circa 3, circa 50% di trasmissione "non vista"

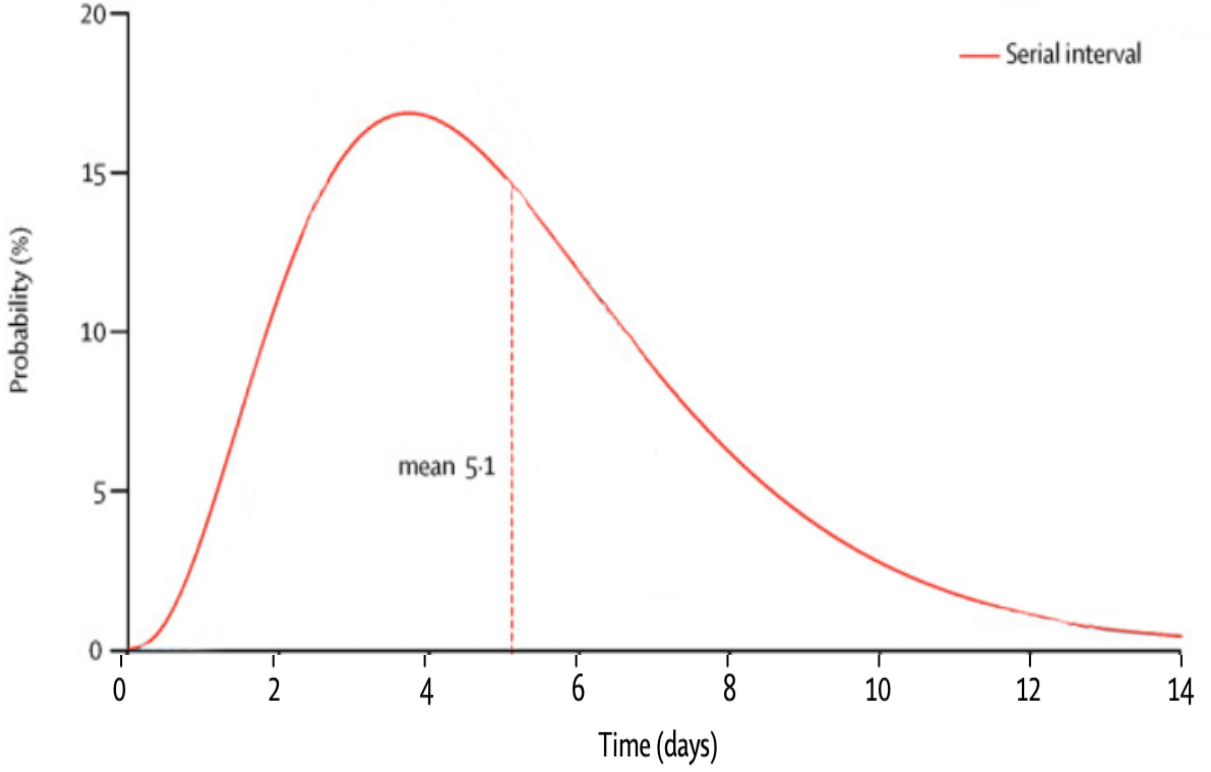
COVID-19: collaborazioni scientifiche istituzionali del Centro HE

Collaborazioni istituzionali:

➢ Istituto Superiore di Sanità	Accordo di collaborazione scientifica
➢ Ministero della Salute	Nessun incarico formale
➢ Comitato Tecnico Scientifico	Nessun incarico formale
➢ Struttura commissariale del Generale Francesco Figliuolo	Accordo di collaborazione scientifica
➢ Regione Lombardia	Accordo di collaborazione scientifica
➢ Provincia Autonoma di Trento	Unico socio di FBK
➢ Regione Veneto (membro della task force dal 3 al 9 marzo 2020)	Membro della task force dal 3 al 9 marzo 2020

- **Nessun ruolo decisionale**
- **Il nostro lavoro si è sempre svolto gratuitamente per l'intera durata dell'emergenza nazionale**, come espressione di un dovere civico e scientifico verso la collettività.
- Coerentemente con il mio ruolo, discuterò ora solo di **risultati scientifici e della loro interpretazione.**

Trasmissibilità in Cina – stime del Centro HE



Hongjie Yu, Fudan Univ, Shanghai: è stato vice direttore esecutivo del Laboratorio chiave per il Monitoraggio e l'Allerta delle Malattie Infettive del CCDC (Chinese Center for Disease Control and Prevention) e direttore della Sezione di Prevenzione e Controllo delle Malattie Infettive del CCDC.

I record individuali sui casi di COVID-19 confermati in laboratorio sono stati raccolti da due fonti ufficiali pubblicamente disponibili: i siti web delle commissioni sanitarie nazionali, provinciali e municipali e i siti web dei mezzi di informazione del governo nazionale e locale. Le informazioni individuali sono state estratte dal team di raccolta dati (Fudan Univ., 40 membri) comprendenti: caratteristiche demografiche; esposizione e cronologia dei viaggi; e le tempistiche principali, tra cui la cronologia dell'esposizione, la data di insorgenza dei sintomi, la data di ricovero in ospedale e la data della segnalazione ufficiale.

- **Intervallo seriale: 5.1 giorni (1.3-11.6)**
- **Numero di riproduzione: 2.57 (IC 90%: 2.37 – 2.78)**
- **Tempo di raddoppio: 4.2 giorni (IC 90%: 3.8 – 4.7 giorni)**

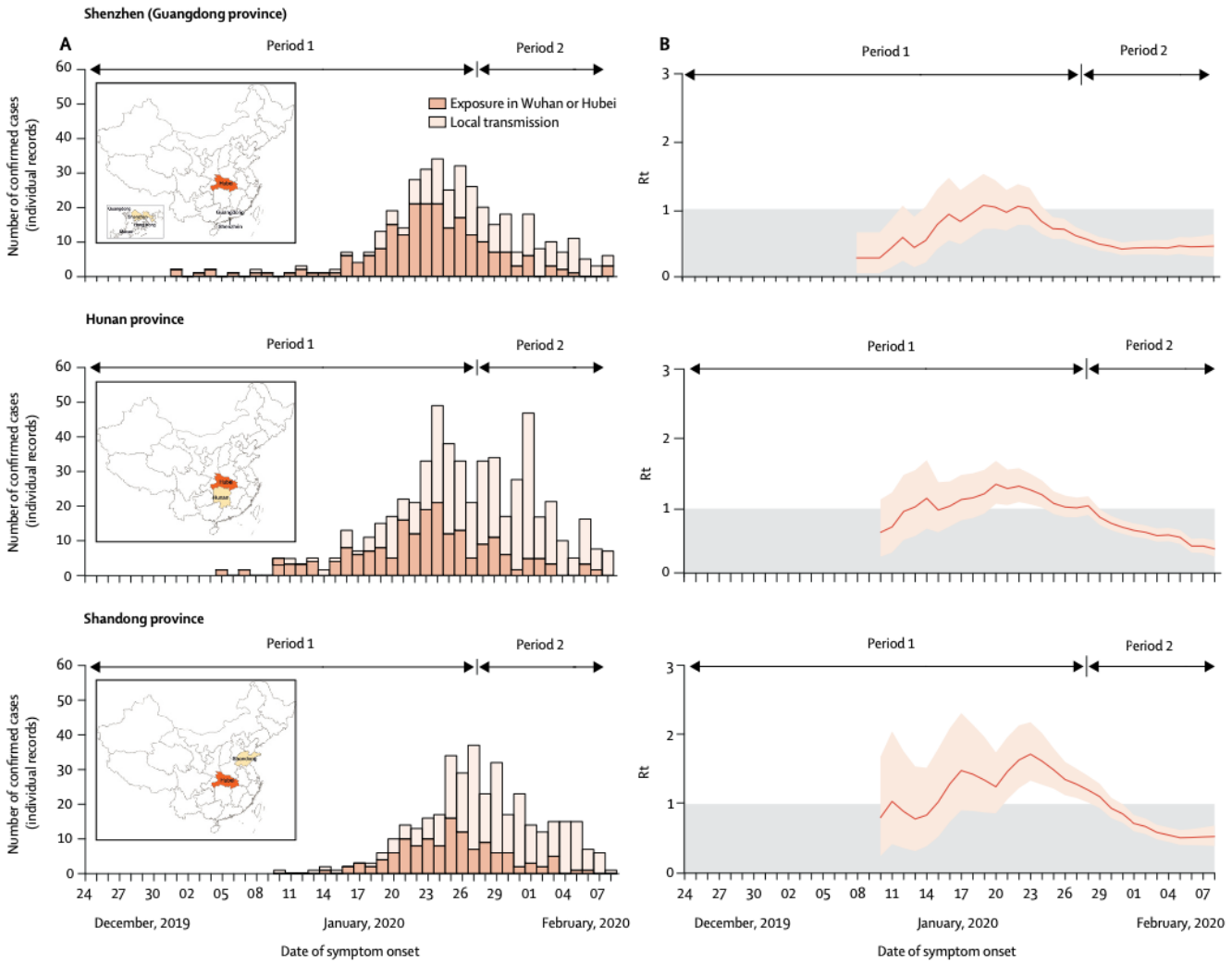
Zhang et al, The Lancet Infectious Diseases, 2020

Inviato alla rivista The Lancet Inf Dis il 4 febbraio 2020 e pubblicato online il 23 febbraio 2020

Chinazzi et al, Science, 2020

Inviato alla rivista Inviato a Science il 20 gennaio 2020 e pubblicato online l'11 febbraio 2020

Impatto degli interventi in Cina – stime del Centro HE

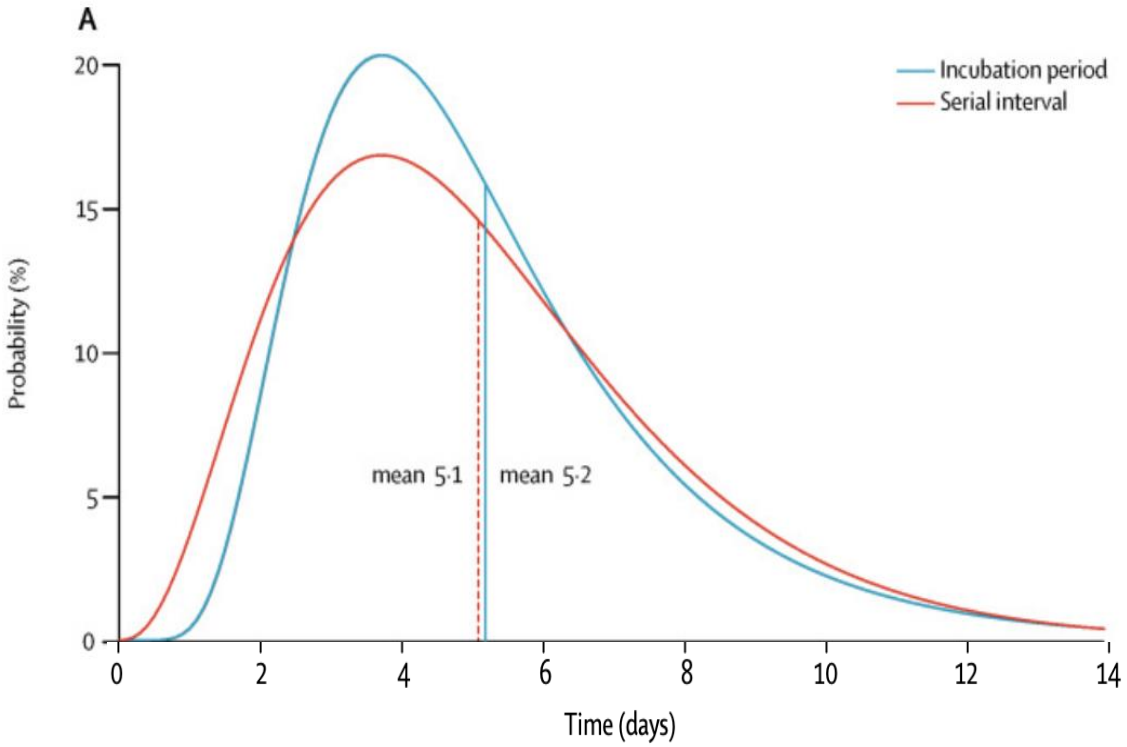


Rigorose misure di distanziamento sociale sono state implementate in tutte le province cinesi analizzate e includevano una stretta gestione della comunità (ad esempio, isolamento dei casi e quarantena domestica dei contatti stretti), sospensione delle attività pubbliche, restrizioni al traffico e chiusura delle scuole.

- **Misure rigorose sono efficaci per portare rapidamente Rt al di sotto di 1**

Zhang et al, The Lancet Infectious Diseases, 2020

Trasmissione presintomatica – stime del Centro HE



- **È possibile la trasmissione pre-sintomatica e, quindi, asintomatica**
- **Dato l'R0 stimato, la trasmissione pre-sintomatica potrebbe ostacolare gli sforzi di controllo (ad esempio con l'isolamento dei casi e la quarantena dei soli contatti)**

Zhang et al, The Lancet Infectious Diseases, 2020

Cosa abbiamo imparato su SARS-CoV-2 in Cina

[Conclusioni della mia relazione del 5 febbraio 2020 in ISS]

Interpretazione

- Caratteristiche demografiche dei casi tendono a diventare piu` simili a quelle classiche di malattie a trasmissione aerea
- Bambini meno suscettibili? Malattia piu` mild? Possibile impatto sulla trasmissibilita` nelle scuole.
- Riduzione dei tempi da sintomi a ospedalizzazione. Maggiore consapevolezza nella popolazione. Possibile impatto sulla trasmissione in comunita`
- Periodo di incubazione come da indagini preliminari. OK periodo di osservazione di 14 giorni.
- Serial interval molto corto. Possibile bias nei dati. Necessita` di studi di viral shedding. Se confermato, rende piu` problematico intervenire con l'isolamentodei casi e contact tracing
- Trasmissibilita` molto alta, in linea con altre stime, R0 tra 2 e il 3.5. Questo significa che bisogna ridurre del 50%-70%  la trasmissibilita` per contenere l'epidemia.
- Chiudere Wuhan il 23 gennaio non dovrebbe aver portato grossi benefici, ne` in Cina, ne` in termini di casi esportati (troppi casi fuori Whuan)
- Chiudere I voli su tutta la Cina, anche limitarli del 90%, sembra risultare solo in un breve ritardo, se non verra` sostanzialmente ridotta  la trasmissibilita` in Cina.

SARS-CoV-2: gravità clinica (febbraio 2020)

7 febbraio 2020

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China

Dawei Wang, MD; Bo Hu, MD; Chang Hu, MD; Fangfang Zhu, MD; Xing Liu, MD; Jing Zhang, MD; Binbin Wang, MD; Hui Xiang, MD; Zhenshun Cheng, MD; Yong Xiong, MD; Yan Zhao, MD; Yirong Li, MD; Xinghuan Wang, MD; Zhiyong Peng, MD

IMPORTANCE In December 2019, novel coronavirus (2019-nCoV)–infected pneumonia (NCIP) occurred in Wuhan, China. The number of cases has increased rapidly but information on the clinical characteristics of affected patients is limited.

OBJECTIVE To describe the epidemiological and clinical characteristics of NCIP.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Retrospective, single-center case series of the 138 consecutive hospitalized patients with confirmed NCIP at Zhongnan Hospital of Wuhan University in Wuhan, China, from January 1 to January 28, 2020; final date of follow-up was February 3, 2020.

EXPOSURES Documented NCIP.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Epidemiological, demographic, clinical, laboratory, radiological, and treatment data were collected and analyzed. Outcomes of critically ill patients and noncritically ill patients were compared. Presumed hospital-related transmission was suspected if a cluster of health professionals or hospitalized patients in the same wards became infected and a possible source of infection could be tracked.

RESULTS Of 138 hospitalized patients with NCIP, the median age was 56 years (interquartile range, 42-68; range, 22-92 years) and 75 (54.3%) were men. Hospital-associated transmission was suspected as the presumed mechanism of infection for affected health professionals (40 [29%]) and hospitalized patients (17 [12.3%]). Common symptoms included fever (136 [98.6%]), fatigue (96 [69.6%]), and dry cough (82 [59.4%]). Lymphopenia (lymphocyte count, 0.8 × 10^9/L [interquartile range {IQR}, 0.6-1.1]) occurred in 97 patients (70.3%), prolonged prothrombin time (13.0 seconds [IQR, 12.3-13.7]) in 80 patients (58%), and elevated lactate dehydrogenase (261 U/L [IQR, 182-403]) in 55 patients (39.9%). Chest computed tomographic scans showed bilateral patchy shadows or ground glass opacity in the lungs of all patients. Most patients received antiviral therapy (oseltamivir, 124 [89.9%]), and many received antibacterial therapy (moxifloxacin, 89 [64.4%]; ceftriaxone, 34 [24.6%]; azithromycin, 25 [18.1%]) and glucocorticoid therapy (62 [44.9%]). Thirty-six patients (26.1%) were transferred to the intensive care unit (ICU) because of complications, including acute respiratory distress syndrome (22 [61.1%]), arrhythmia (16 [44.4%]), and shock (11 [30.6%]). The median time from first symptom to dyspnea was 5.0 days, to hospital admission was 7.0 days, and to ARDS was 8.0 days. Patients treated in the ICU (n = 36), compared with patients not treated in the ICU (n = 102), were older (median age, 66 years vs 51 years), were more likely to have underlying comorbidities (26 [72.2%] vs 38 [37.3%]), and were more likely to have dyspnea (23 [63.9%] vs 20 [19.6%]), and anorexia (24 [66.7%] vs 31 [30.4%]). Of the 36 cases in the ICU, 4 (11.1%) received high-flow oxygen therapy, 15 (41.7%) received noninvasive ventilation, and 17 (47.2%) received invasive ventilation (4 were switched to extracorporeal membrane oxygenation). As of February 3, 47 patients (34.1%) were discharged and 6 died (overall mortality, 4.3%), but the remaining patients are still hospitalized. Among those discharged alive (n = 47), the median hospital stay was 10 days (IQR, 7.0-14.0).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE In this single-center case series of 138 hospitalized patients with confirmed NCIP in Wuhan, China, presumed hospital-related transmission of 2019-nCoV was suspected in 41% of patients, 26% of patients received ICU care, and mortality was 4.3%.

Viewpoint
Related article
Audio

138 pazienti

26.1% in terapia intensiva

4.3% deceduti

28 febbraio 2020

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China

W. Guan, Z. Ni, Yu Hu, W. Liang, C. Ou, J. He, L. Liu, H. Shan, C. Lei, D.S.C. Hui, B. Du, L. Li, G. Zeng, K.-Y. Yuen, R. Chen, C. Tang, T. Wang, P. Chen, J. Xiang, S. Li, Jin-lin Wang, Z. Liang, Y. Peng, L. Wei, Y. Liu, Ya-hua Hu, P. Peng, Jian-ming Wang, J. Liu, Z. Chen, G. Li, Z. Zheng, S. Qiu, J. Luo, C. Ye, S. Zhu, and N. Zhong, for the China Medical Treatment Expert Group for Covid-19*

ABSTRACT

BACKGROUND
Since December 2019, when coronavirus disease 2019 (Covid-19) emerged in Wuhan city and rapidly spread throughout China, data have been needed on the clinical characteristics of the affected patients.

METHODS
We extracted data regarding 1099 patients with laboratory-confirmed Covid-19 from 552 hospitals in 30 provinces, autonomous regions, and municipalities in mainland China through January 29, 2020. The primary composite end point was admission to an intensive care unit (ICU), the use of mechanical ventilation, or death.

RESULTS
The median age of the patients was 47 years; 41.9% of the patients were female. The primary composite end point occurred in 67 patients (6.1%), including 5.0% who were admitted to the ICU, 2.3% who underwent invasive mechanical ventilation, and 1.4% who died. Only 1.9% of the patients had a history of direct contact with wildlife. Among nonresidents of Wuhan, 72.3% had contact with residents of Wuhan, including 31.3% who had visited the city. The most common symptoms were fever (43.8% on admission and 88.7% during hospitalization) and cough (67.8%). Diarrhea was uncommon (3.8%). The median incubation period was 4 days (interquartile range, 2 to 7). On admission, ground-glass opacity was the most common radiologic finding on chest computed tomography (CT) (56.4%). No radiographic or CT abnormality was found in 157 of 877 patients (17.9%) with nonsevere disease and in 5 of 173 patients (2.9%) with severe disease. Lymphocytopenia was present in 83.2% of the patients on admission.

CONCLUSIONS
During the first 2 months of the current outbreak, Covid-19 spread rapidly throughout China and caused varying degrees of illness. Patients often presented without fever, and many did not have abnormal radiologic findings. (Funded by the National Health Commission of China and others.)

1099 pazienti

5% in terapia intensiva
2.3% ventilazione meccanica
1.4% deceduti

Piano COVID-19: scenari di impatto

Modello per l'Italia basato sulle nostre stime epidemiologiche in Cina e informazioni sulla progressione clinica provenienti da studi cinesi

THE LANCET
Infectious Diseases

Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study

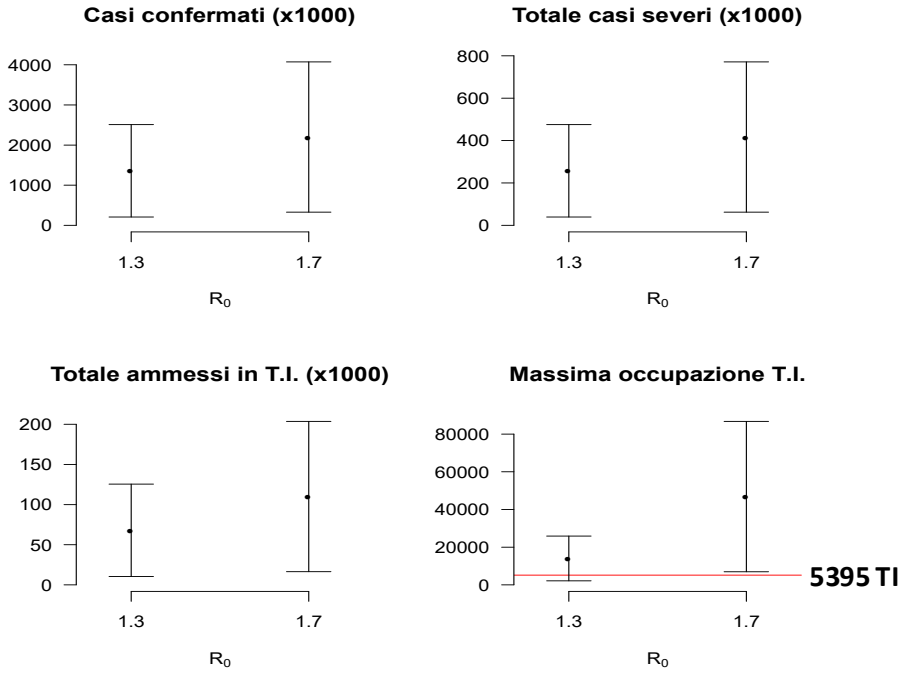
Juanjuan Zhang*, Maria Litvinova*, Wei Wang*, Yan Wang, Xiaowei Deng, Xinghui Chen, Mei Li, Wen Zheng, Lan Yi, Xinhua Chen, Qianhui Wu, Yuxia Liang, Xiling Wang, Juan Yang, Kaiyuan Sun, Ira M Longini Jr, M Elizabeth Halloran, Peng Wu, Benjamin J Cowling, Stefano Merler, Cecile Viboud, Alessandro Vespignani, Marco Ajelli†, Hongjie Yu†

Science

The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak

Matteo Chinazzi, Jessica T. Davis, Marco Ajelli, Corrado Gioannini, Maria Litvinova, Stefano Merler, Ana Pastore y Piontti, Kunpeng Mu, Luca Rossi, Kaiyuan Sun, Cécile Viboud, Xinyue Xiong, Hongjie Yu, M. Elizabeth Halloran, Ira M. Longini Jr. and Alessandro Vespignani

Scenari (12 febbraio 2020)



CTS, 12 febbraio 2020

Sulla base di questi elementi è stato dato mandato ad un gruppo di lavoro interno al CTS di produrre, entro una settimana, una prima ipotesi di piano operativo di preparazione e risposta ai diversi scenari di possibile sviluppo di un'epidemia da 2019 nCoV.

1. Occorreva adottare **misure straordinarie** per contenere la trasmissione di SARS-CoV-2 e **mantenere l'R0 intorno, o appena sopra, il valore 1.**

2. NON SONO PREVISIONI!!!
Gli scenari danno indicazioni sul livello di trasmissibilità (poi misurabile dai dati) che permette di gestire l'epidemia.
Non sono «solamente» un'allerta. Gli scenari forniscono un criterio operativo.

Piano COVID-19: scenario con R0=2

Scenario 3 bis. Diffusione dell'epidemia con R0= 2. Studio degli effetti nel periodo dei 12 mesi successivi dal caso indice; assumendo una percentuale di casi confermati al 9,2% dei totale dei casi che risulterebbero positivi ad un'indagine sierologica			
Descrizione	**Media**	**Note**	**Azioni**
Casi confermati (casi clinicamente sintomatici che hanno avuto contati con il SSN)	2.973.651	Casi confermati nell'intero periodo di 12 mesi	Introdurre nuove rigorose misure di prevenzione e sanità pubblica: sorveglianza epidemiologica, isolamento, interventi sistematici di igiene ambientale. Se il livello di trasmissibilità (R0=2) non fosse raggiunto e mantenuto, sarà necessario prendere in considerazione misure straordinarie, come la chiusura delle scuole, misure aggiuntive di quarantena, restrizioni sulla mobilità.
Casi di Terapia Intensiva	586.889	Casi complessivi che manifestano condizioni cliniche gravi tali da richiedere supporto intensivo	Adattamento a scopo di ricovero e assistenza sanitaria di strutture ordinariamente non adibite a tale utilizzo; attivazione dei PMA di secondo livello da collocare in aree geografiche nazionali (in prossimità di complessi ospedalieri) per aumentare il numero di PL disponibili, con particolare riferimento alla terapia intensive
Casi di ventilazione meccanica	148.683	Casi complessivi di paziente che nell'arco del biennio richiedono il supporto di ventilazione meccanica	Incremento della fornitura di ventilatori meccanici, attrezzature e dispositivi; potenziamento della Rete ReSPIRA; Rafforzamento della Centrale unica di coordinamento logistico dei trasporti interregionali che richiedono ECMO.
Occupazione max Terapia Intensiva	125.653	Numero massimo di pazienti in condizioni critiche che al picco richiedono l'ospedalizzazione in strutture intensive, considerando una degenza media di 20 giorni	Identificazione dei presidi ospedalieri e delle strutture destinate all'isolamento per coorte; coordinamento dei trasferimenti di pazienti intra e interregionali; reclutamento di personale sanitario e non sanitario (militari, soccorritori e protezione civile) da formare e riequipaggiare per rispondere a bisogni assistenziali aumentati.
Numero max di pazienti in ventilazione meccanica	33.801	Numero massimo di pazienti in condizioni critiche che al picco richiedono la ventilazione meccanica, considerando una degenza media di 20 giorni	Identificazione di nuove strutture di terapia intensiva che devono essere attrezzate e massimamente dedicate all'assistenza di pazienti ventilati; piena attivazione Rete ReSPIRA
Tempo di picco (dal caso indice)	96	I giorni che intercorrono tra il primo caso accertato e il picco dell'epidemia	Riprogrammazione dei tempi necessari a realizzare le azioni previste dal Piano in una logica di preparazione operativa e di definizione anticipata degli interventi da realizzare per far fronte in modo adeguato alla possibile evoluzione degli scenari (emergency preparedness).
Tempo per 1000 casi notificati (dal caso indice)	38	I giorni che intercorrono tra il primo caso notificato e i successivi mille	Riprogrammazione dei tempi necessari per intensificare la sorveglianza epidemiologica, il monitoraggio della capacità assistenziale dei SSR e degli altri Enti e Strutture non sanitarie
Tempo per occupazione del 75% dei posti in T.I. (dal caso indice)	64	I giorni, dal primo caso accertato, che decorrono per la saturazione del 75% dell'attuale dotazione di PL di Terapia Intensiva	Riprogrammazione dei tempi necessari per la riconversione e il potenziamento dell'assistenza ospedaliera intensiva e la riorganizzazione del mandato degli ospedali e delle altre strutture di ricovero
Tempo per occupazione del 120% dei posti in T.I (dal caso indice)	67	I giorni, dal primo caso accertato, che decorrono per la saturazione del 120% dell'attuale dotazione di PL di Terapia Intensiva	Valutazione continua del livello di rischio da parte del Coordinatore degli interventi, d'intesa con il Ministero della salute e con le Regioni e Province Autonome, sulla base della capacità di risposta del SSN alle necessità assistenziali.
Tempo per la prima notifica (dal caso indice)	2	I giorni che decorrono dalla iniziale comparsa dell'infezione virale nella popolazione alla prima notifica	Potenziamento della sorveglianza epidemiologica e delle capacità diagnostiche dei centri di riferimento

	Totale Posti Letto 2019	%	*di cui solvenza*	PL Malattie infettive	*di cui solvenza*	PL Terapia intensiva	*di cui solvenza*
ITALIA	220.916		*9.221*	2.978	*4*	5.395	*71*

PL Geriatria	*di cui solvenza*	PL Medicina Interna	*di cui solvenza*	PL Pneumo.	*di cui solvenza*	PL altre discipline	*di cui solvenza*
4.106	*32*	684	*1*	3.571	*38*	204.182	*9.075*

- Da sorveglianza integrata COVID-19 ISS del 31 dicembre 2021:

  - primo caso: 28 gennaio 2020
  - millesimo caso: 18 febbraio 2020, cioè **21 giorni** dopo.

- Da dati di Protezione Civile:

  - 75% occupazione terapia intensiva (4046 pazienti)
  - Occupazione del 75% raggiunta il 3 aprile 2020 (4068 pazienti), cioè **66 giorni** dopo

Complessivamente si può affermare che lo scenario che assumeva R0=2 era ragionevolmente coerente con quanto poi osservato durante la primissima parte dell'epidemia.

Piano COVID-19: interventi

Risposta

Livello di rischio 1: sostenuta ma sporadica trasmissione e diffusione locale dell'infezione e dalla capacità del SSN di rispondere attraverso una gestione straordinaria e preordinata di interventi preventivi.

È necessario **contenere localmente eventuali focolai** generati da infezioni importate e sviluppati da nuovi casi a diffusione locale con le seguenti **misure di contenimento epidemico**:

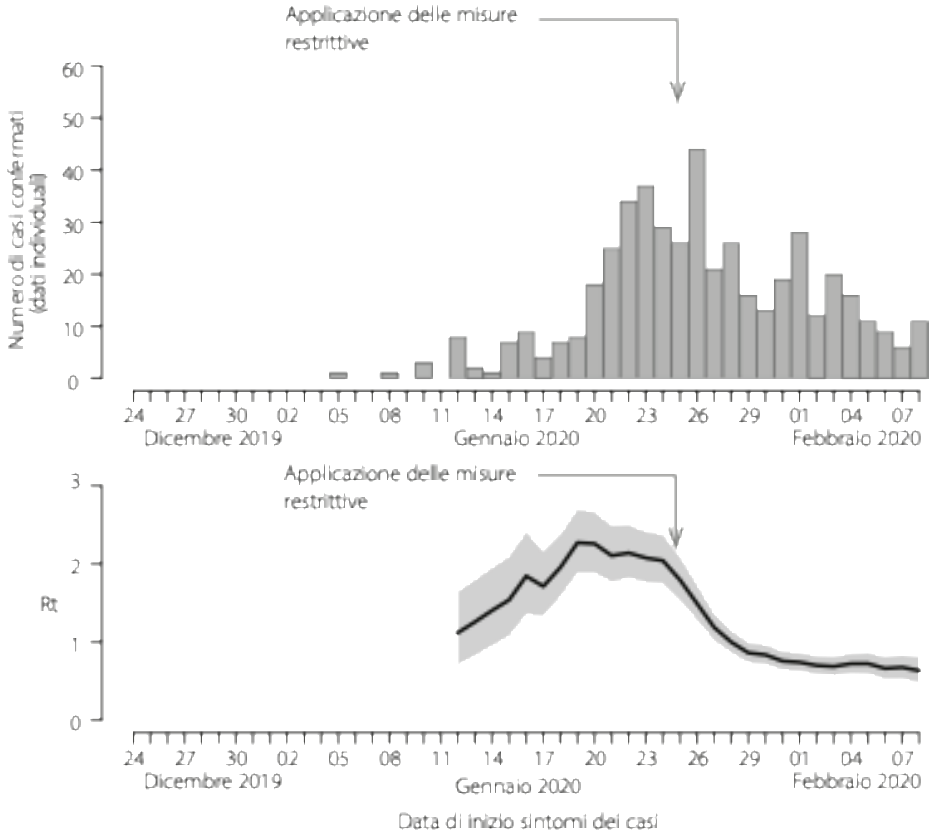
- la quarantena con sorveglianza attiva, per quattordici giorni, per gli individui che abbiano avuto contatti stretti con casi confermati di malattia infettiva diffusiva COVID-19;
- la permanenza domiciliare fiduciaria con sorveglianza attiva per gli individui che siano rientrati negli ultimi quattordici giorni da zone identificate dall'OMS come "potenzialmente a rischio".

Per mantenere nel tempo questo livello di trasmissibilità potrebbe essere necessario prendere in considerazione **misure di intervento straordinarie (reattive, su base geografica)**, attuabili con modalità scalabili, come:

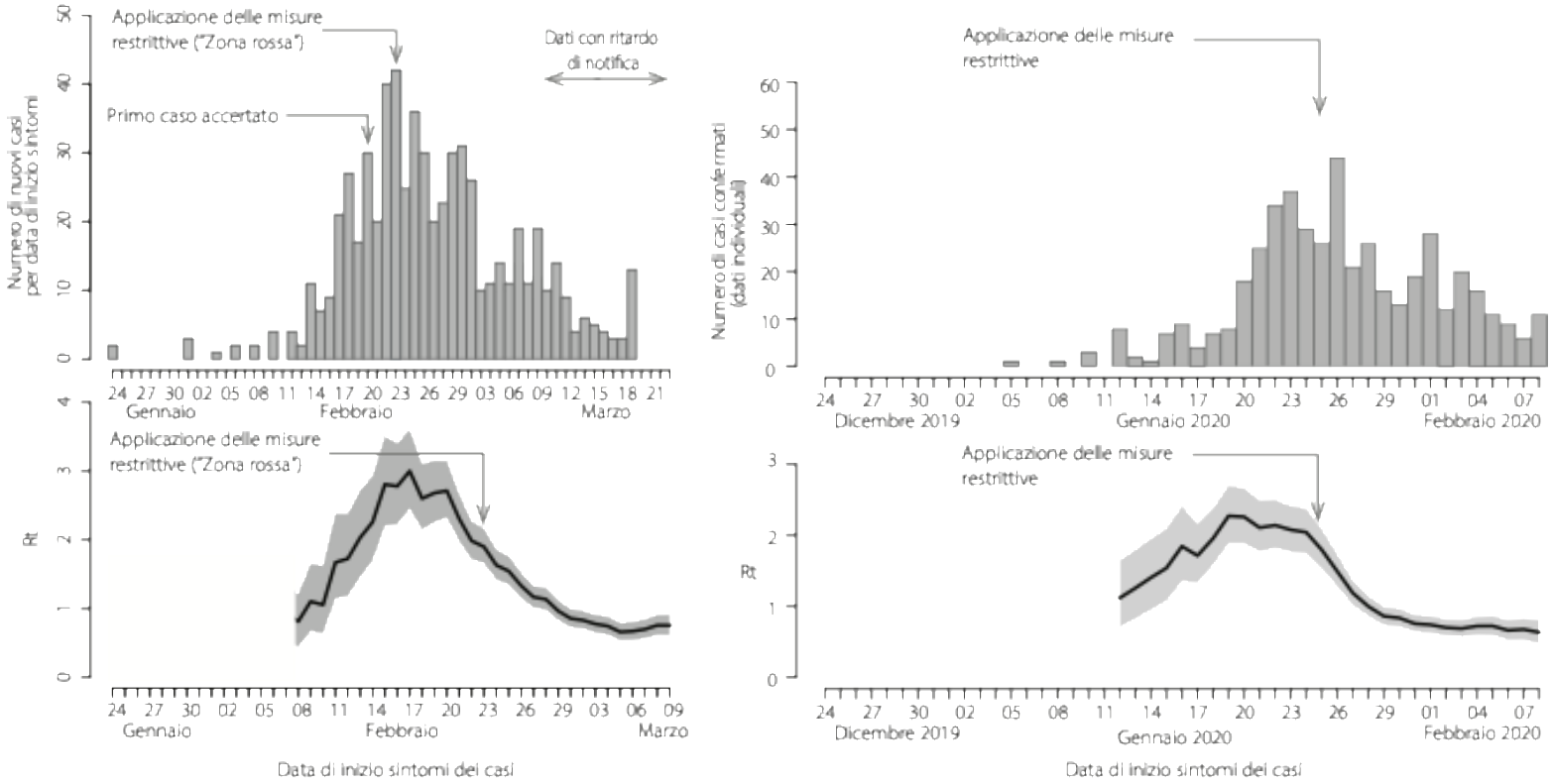
- misure di restrizione sulla mobilità, ad es.:
  - divieto di allontanamento o di accesso al Comune o all'area interessata;
  - sospensione dei servizi di trasporto terrestre, aereo, marittimo, ferroviario su rete nazionale o di trasporto pubblico locale;
- misure di distanziamento sociale, ad es.:
  - sospensione di manifestazioni in luoghi pubblici o privati;
  - chiusura delle scuole e delle università;
  - chiusura di luoghi di aggregazione come cinema e teatro;
  - chiusura di tutte le attività commerciali, ad esclusione di quelle di pubblica utilità e dei servizi pubblici essenziali;
  - sospensione delle attività lavorative per le imprese, ad esclusione di quelle che erogano servizi essenziali e di pubblica utilità;
  - sospensione dello svolgimento delle attività lavorative per i lavoratori residenti nel comune o nell'area interessata ecc.;
- la quarantena di aree geografiche in cui la trasmissione di COVID-19 sia fuori controllo.

Atteso

Distretto di Jiangxi, in Cina, come da Piano COVID



La «zona rossa» di Codogno – confronto col Piano COVID-19



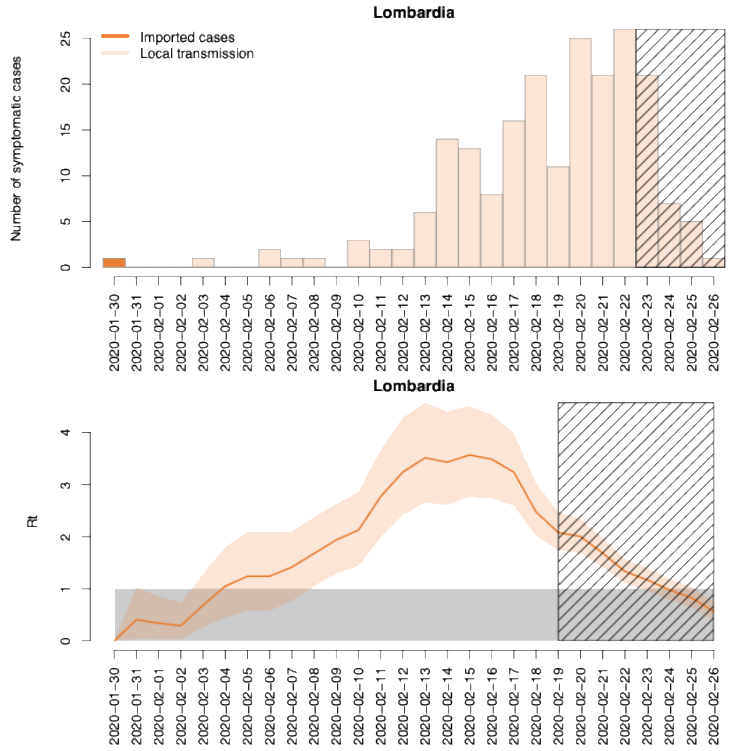
Numero di casi giornalieri nella zona rossa di Codogno (pannello in alto a sinistra) e relativa stima della trasmissibilità nel tempo (Rt, pannello in basso a sinistra). Nei pannelli di destra sono riportate le stesse grandezze per il distretto di Jiangxi, in Cina, come da Piano COVID.

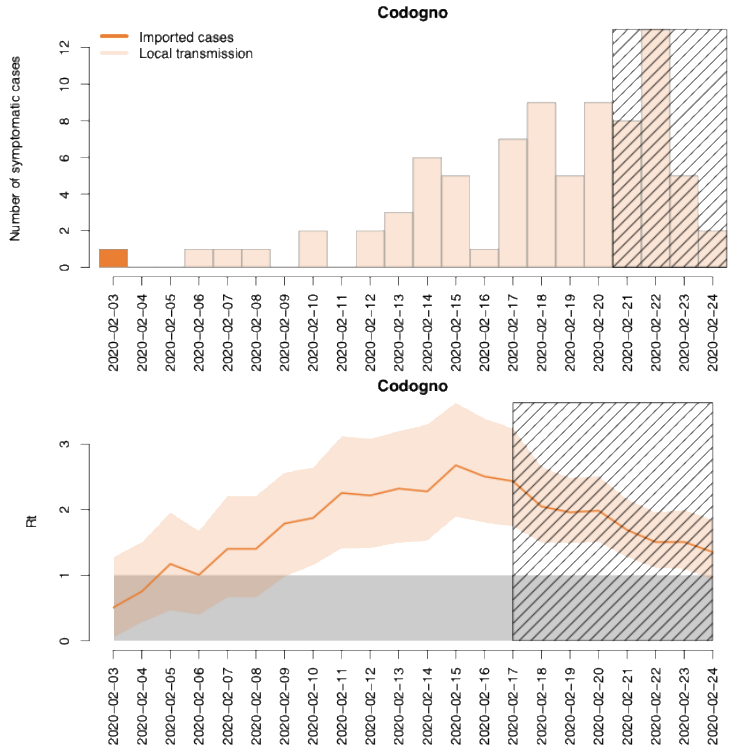
- **Le misure associate alla «zona rossa» sono state molto efficaci nel portare l'epidemia sotto controllo**

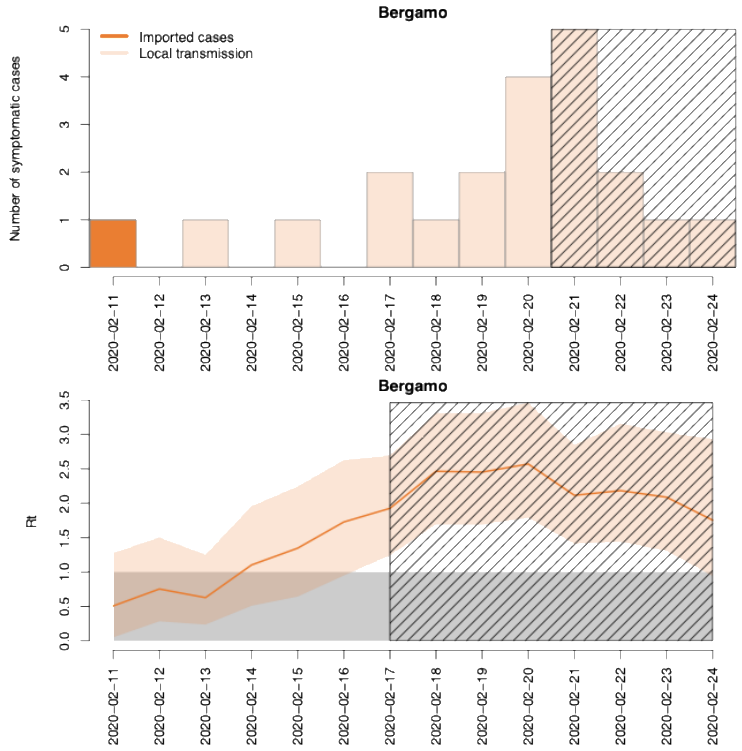
- **Il confronto tra i due focolai evidenzia una forte coerenza**, sia nel numero complessivo di casi sia nelle dinamiche temporali come:

➢ l'andamento temporale dei nuovi casi giornalieri;
➢ la dinamica della trasmissibilità nel tempo (Rt);
➢ la riduzione della trasmissibilità osservata dopo le misure di contenimento.

Lombardia, Codogno e Bergamo – stime Centro HE, 28 febbraio 2020



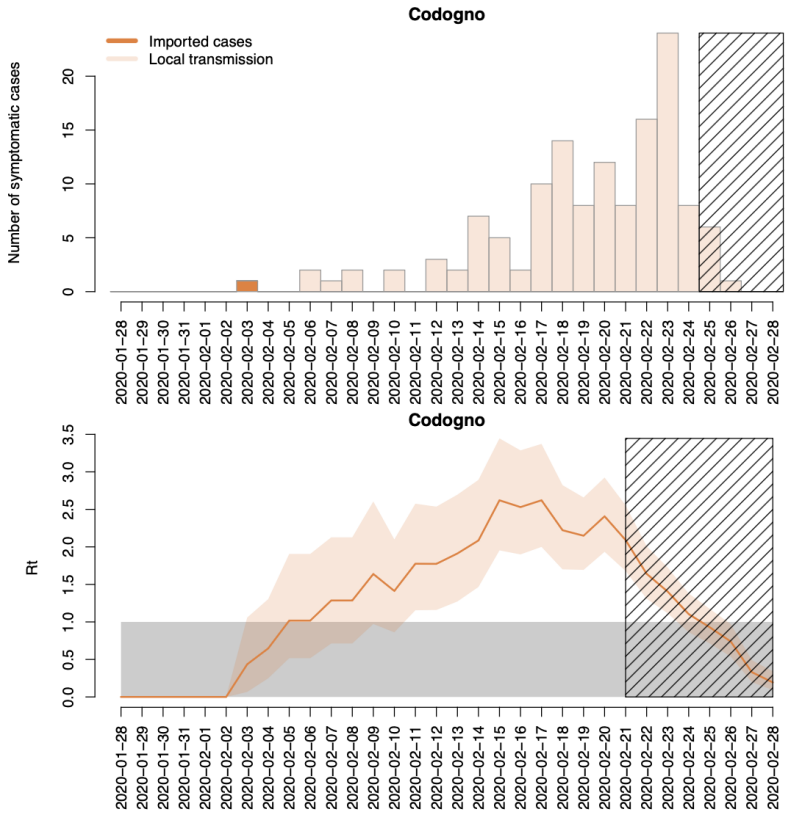


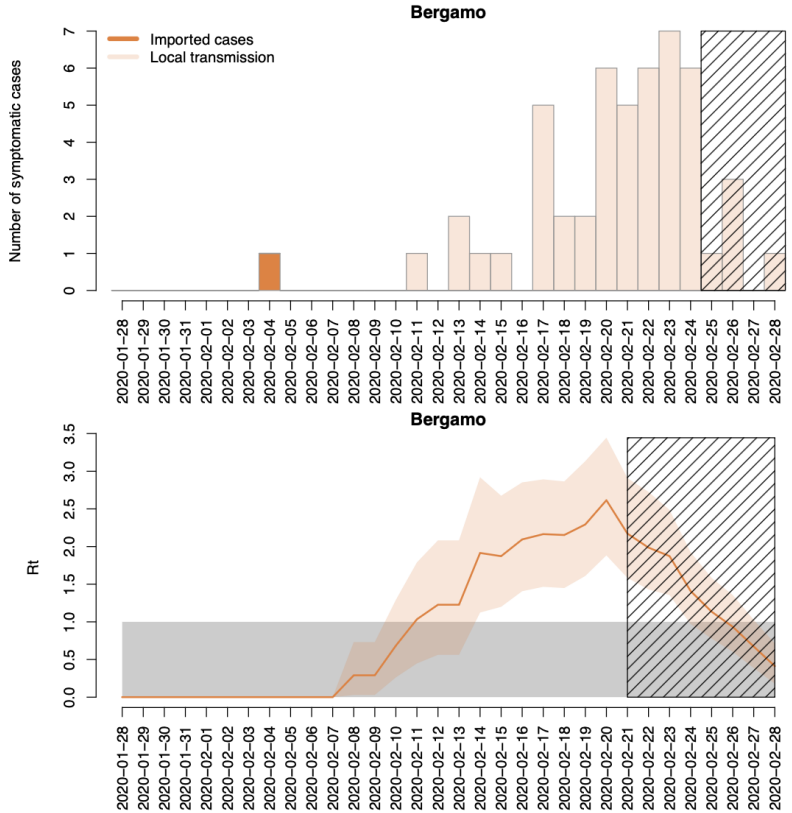


R0 (95%CI)
Bergamo 1.80 (0.85-3.17)
Codogno 1.84 (1.33-2.38)
Cremona 1.18 (0.54-2.14)
Lombardia 2.1 (1.77-2.42)

Stime da interpretare congiuntamente agli scenari “operativi” del Piano COVID

Codogno e Bergamo – stime Centro HE, 2 marzo 2020





Rt medio compreso tra 2 a 3 sia a Codogno che a Bergamo

Stime da interpretare congiuntamente agli scenari “operativi” del Piano COVID

Bergamo e il resto del paese – criterio Centro HE

CTS, 3 marzo 2020

Nel tardo pomeriggio sono giunti all'ISS i dati relativi ai comuni di Alzano Lombardo e Nembro, entrambi situati in provincia di Bergamo, che sono poi esaminati dal CTS.
Al proposito è stato sentito per via telefonica l'assessore Gallera ed il DG Caiazzo della Regione Lombardia, che confermano i dati relativi all'aumento nella regione e nei comuni interessati in particolare.

I due comuni si trovano in stretta prossimità di Bergamo e hanno una popolazione rispettivamente di 13639 e 11522 abitanti. Ciascuno dei due paesi ha fatto registrare attualmente oltre 20 casi, con molta probabilità ascrivibili ad un'unica catena di trasmissione. Ne risulta pertanto che l'R_0 è sicuramente superiore a 1, il che costituisce un indicatore di alto rischio di ulteriore diffusione del contagio.

In merito, il Comitato propone di adottare le opportune misure restrittive già adottate nei comuni della zona rossa anche in questi due comuni, al fine di limitare la diffusione dell'infezione nelle aree contigue. Questo criterio oggettivo potrà, in futuro, essere applicato in contesti analoghi. Per quanto riguarda le città con apparente elevata incidenza di casi va invece considerata la possibilità di multiple catene di trasmissione e verificata la proporzione di casi di origine nosocomiale rispetto alla popolazione residente, dal momento che sono sede di importanti *hub* ospedalieri. L'evoluzione della situazione epidemiologica delle grandi città verrà, certamente, sottoposta a stretto e attento monitoraggio nei prossimi giorni.

Criterio

I risultati di simulazione discussi sopra possono essere cosi interpretati: se in un outbreak si osserva un numero di casi superiore a 21, la probabilità che l'outbreak osservato sia caratterizzato da R0<1 è minore del 5%. Per questo motivo, in presenza di un numero di casi superiore a 21, tutti ascrivibili ad un'unica catena di trasmissione, si può essere ragionevolmente certi che R0>1. Questo indica che le misure adottate possono non essere sufficienti a contenere l'outbreak e si rendono necessarie misure aggiuntive.

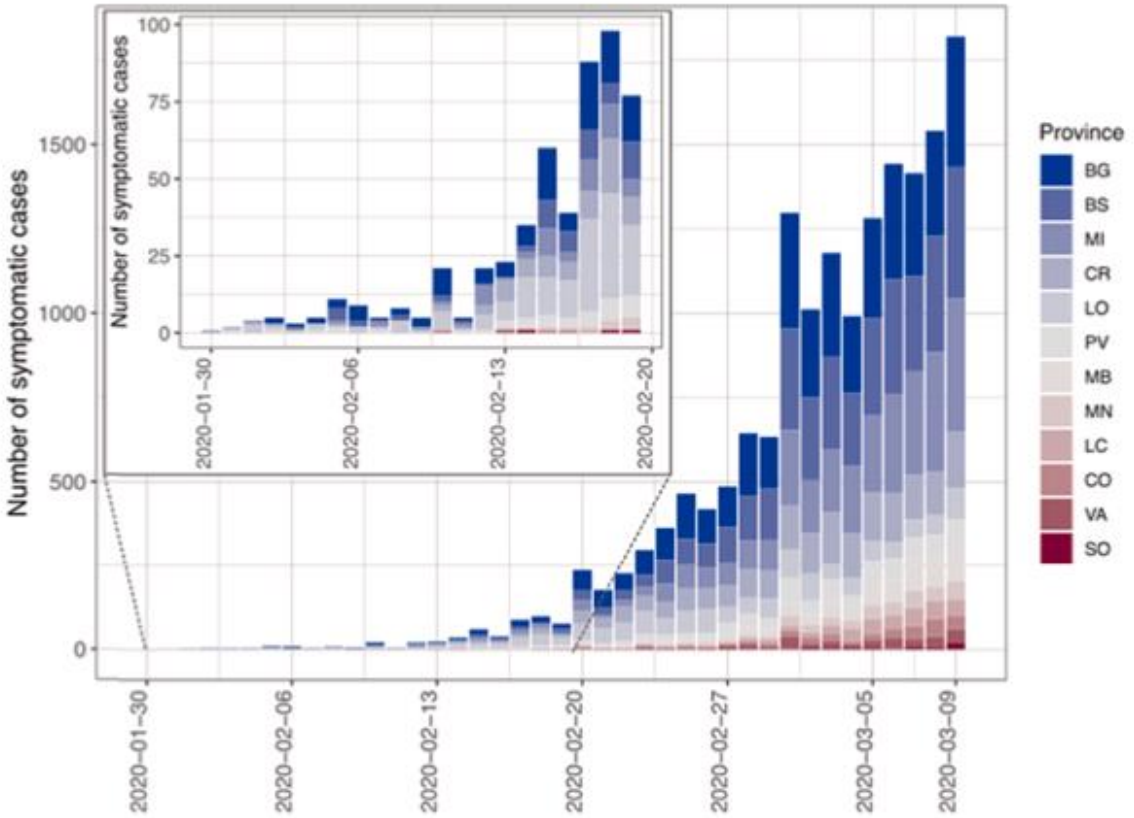
[Estratto dal documento prodotto da FBK per ISS]

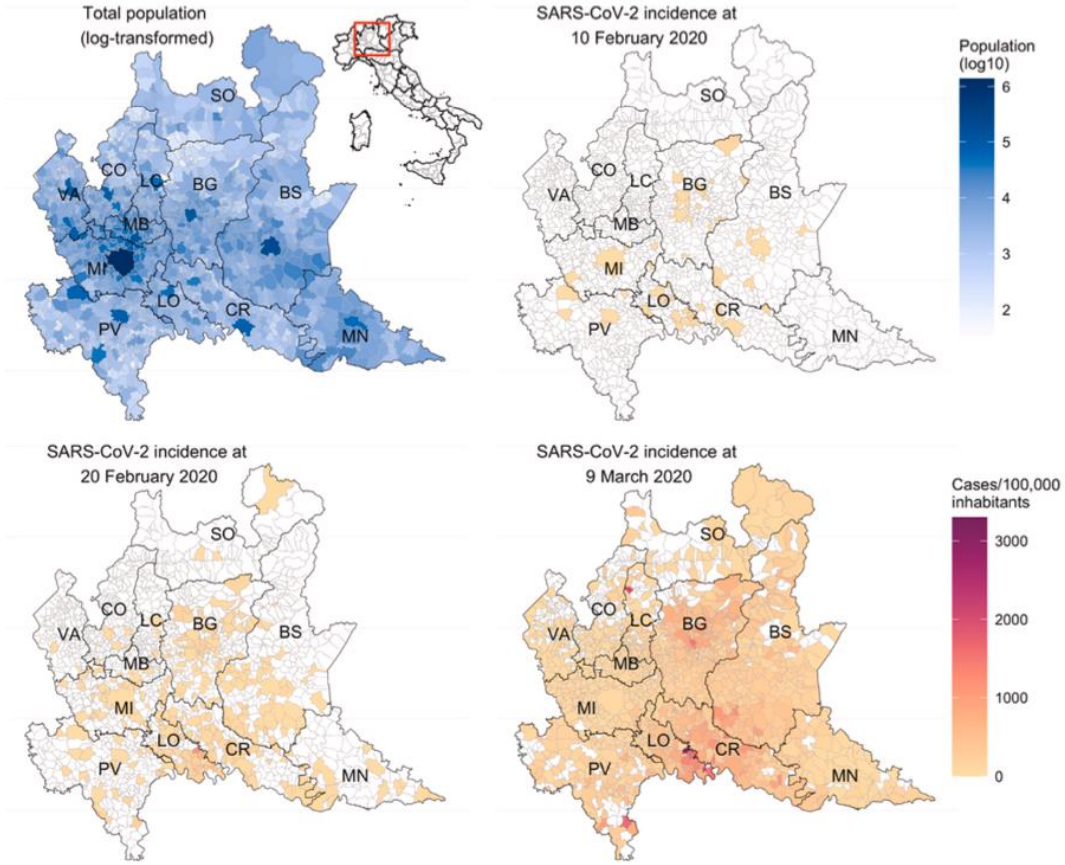
Sulla base di questo criterio, basato su stima della super-diffusione, si sarebbe dovuto intervenire con misure da «zona rossa» non solo in Val Seriana, ma anche in numerosi altri comuni, in Lombardia e altrove.

E` ovviamente un criterio conservativo, per identificare le aree dove era innegabilmente necessario intervenire.

Nulla vietava di essere più aggressivi contro il virus.

Diffusione di COVID-19 in Lombardia – stime Centro HE/Lombardia





- **Moltissimi casi ben prima del 20 febbraio**
- **Trasmissione diffusa su tutto il territorio regionale**

Cereda et al, Epidemics, 2021

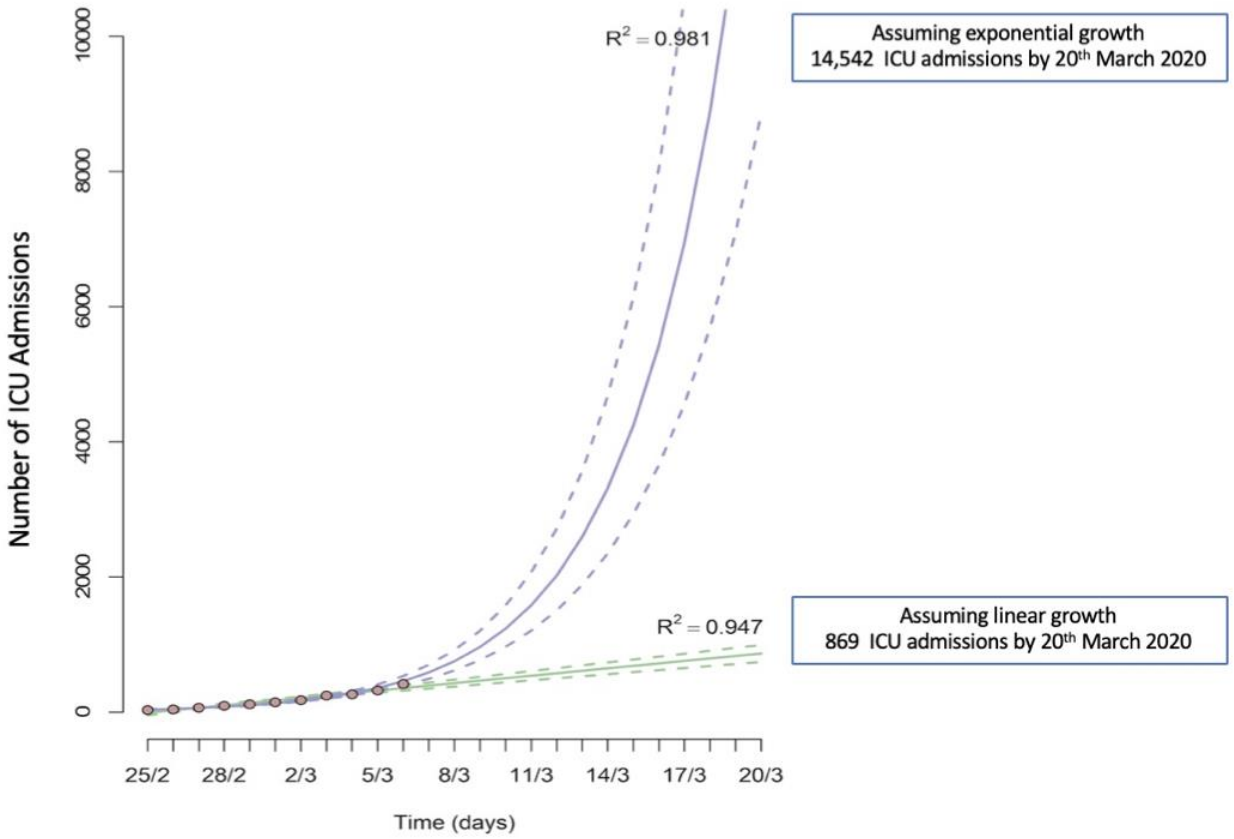
Il lockdown nazionale

Due questioni meritano una riflessione.

1. Era davvero necessario intervenire con misure così stringenti?

2. Sarebbe stato possibile agire in aree più limitate del Paese, intervenendo in modo mirato e locale, esclusivamente nelle zone con focolai accertati?

Questione 1: proiezioni a breve termine – stime Centro HE/Lombardia

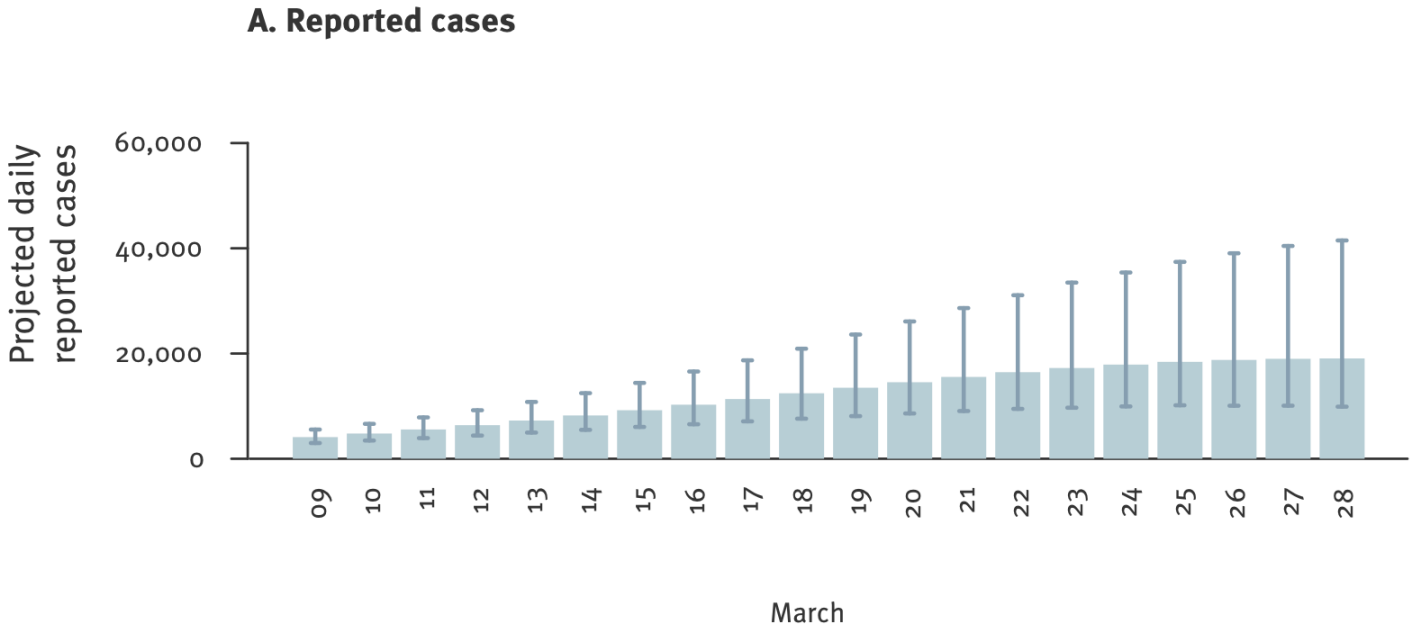


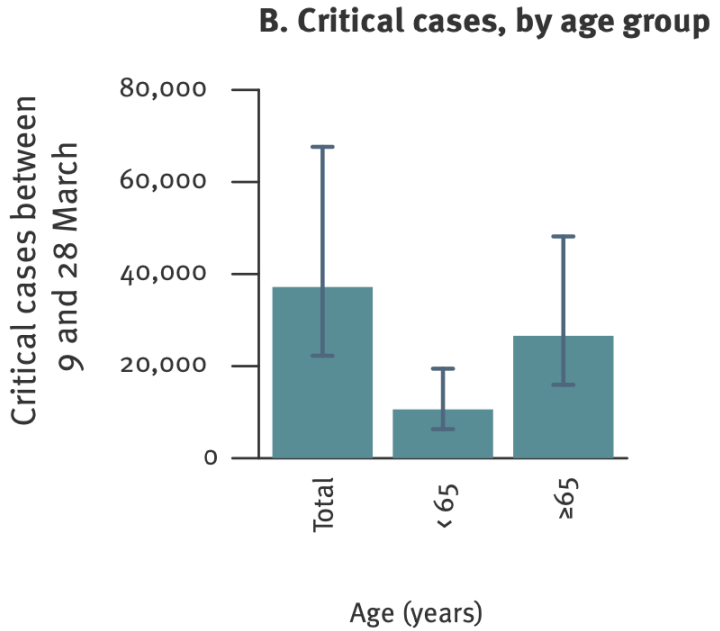
- Ipotizzando una crescita lineare o esponenziale, il numero di unità di terapia intensiva necessarie supererebbe rapidamente la capacità totale delle unità di terapia intensiva

- **Il sistema sanitario non può sostenere un'epidemia incontrollata e misure di contenimento più forti rappresentano ora l'unica opzione realistica per evitare il collasso totale del sistema di terapia intensiva.**

Grasselli et al, JAMA, 2020

Questione 1: proiezioni a breve termine – stime Centro HE/Lombardia





- **I risultati presentati mostrano che in uno scenario di trasmissione incontrollata, il numero di casi gravi e critici diventerà in gran parte insostenibile per il sistema sanitario in brevissimo tempo. Per limitare la trasmissione del Covid-19 ed evitare effetti catastrofici sul sistema sanitario sono necessari interventi governativi drastici e diffusi cambiamenti comportamentali della popolazione.**

Guzzetta et al, Eurosurveillance, 2020

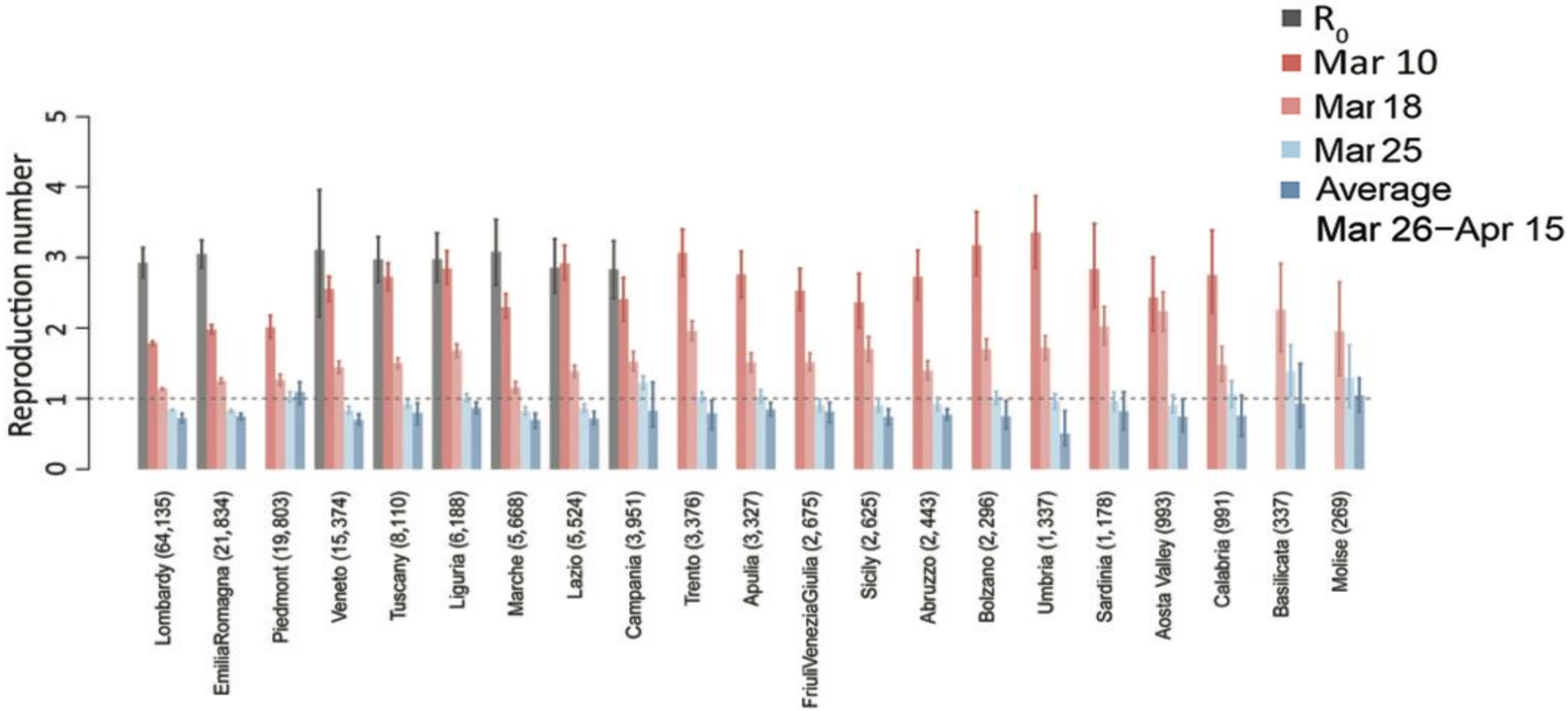
Questione 1 e 2: trasmissibilità in Italia – stime Centro HE/ISS

Region	Adjusted AR classification	Doubling time (days)	95% CI	R_0	95% CI
Lombardy	High	2.7	2.2–3.5	2.96	2.73–3.17
Veneto	Intermediate	3.2	2.5–4.2	2.51	2.18–2.86
Emilia-Romagna	High	2.7	2.3–3.3	2.84	2.57–3.13
Tuscany	Intermediate	3.2	2.3–5.2	2.50	2.18–2.83
Lazio	Intermediate	2.9	2.2–4.3	3.00	2.68–3.33
Apulia	Intermediate	2.9	2.2–4.3	2.61	2.13–3.13

- **Elevata trasmissibilità, necessità di misure stringenti – stime da interpretare congiuntamente agli scenari "operativi" del Piano COVID**
- **Elevata trasmissibilità anche al centro e al sud. Differenze nell'incidenza locale determinate dalla tempistica dell'epidemia**

Riccardo et al, Eurosurveillance, 2020

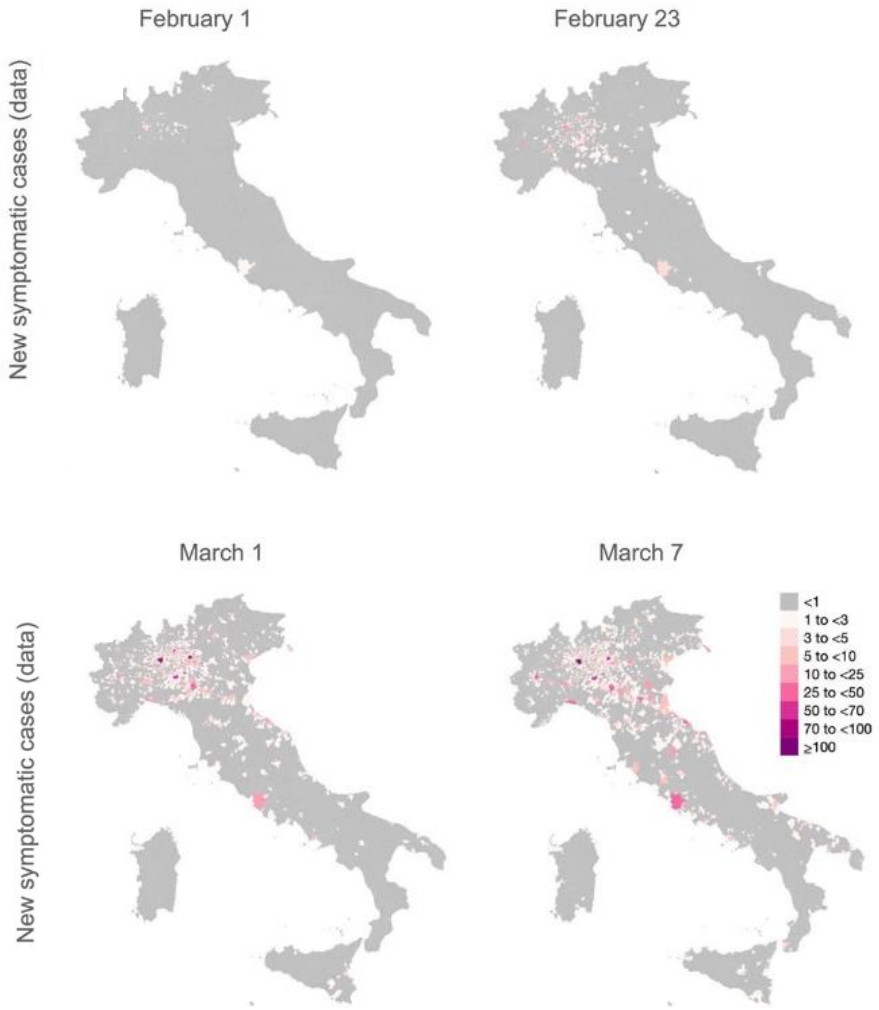
Questione 2: impatto del lockdown nazionale – stime Centro HE/ISS



- **Al 10 marzo 2020, Rt tra 2 e 3 quasi ovunque**.
- Circa 2 settimane per abbassare la trasmissibilità al di sotto della soglia epidemica (come suggerito nel piano COVID)

Guzzetta et al, Emerging Infectious Diseases, 2020

Questione 2: diffusione spaziale – stime Centro HE/ISS



Diffusione spaziale di casi sintomatici da febbraio 1 a marzo 7 2020 a livello di municipalità.

I risultati suggeriscono che, all'inizio di marzo, la diffusione del COVID-19 era principalmente guidata da contatti locali o viaggi a breve distanza.

I comuni senza infezioni accertate contribuivano a oltre il 20% della diffusione spaziale del virus.

Pertanto, politiche mirate a ridurre la trasmissione all'interno di ciascun comune e applicate a livello nazionale erano essenziali per interrompere la diffusione della malattia.

D'Andrea et al, BMC Infectious Diseases, 2024

Il lockdown nazionale

Sulla base delle analisi effettuate:

1. Era davvero necessario intervenire con misure così stringenti?

   Se l'obiettivo era evitare il collasso del sistema sanitario e un altissimo numero di decessi la risposta è si, con pochi margini di incertezza.

2. Sarebbe stato possibile agire in aree più limitate del Paese, intervenendo in modo mirato e locale, esclusivamente nelle zone con focolai accertati?

   Molto probabilmente no, l'epidemia era diffusa e caratterizzata da alta trasmissibilità ovunque e bisogna tener conto della presenza di una quota rilevantissima di asintomatici (non notificati ma trasmettono).

Grazie per l’attenzione