

COME CONTARE I CASI?

Concetti epidemiologici di base per comprendere l'epidemia di COVID-19

EDIZIONE ITALIANA A CURA DI:

B. Frascella, V. Gianfredi, M. Curci, F. Pennisi, C. Pasquarella, A. Odone, C. Signorelli



Marzo 2021
Seconda edizione

Associazione delle Scuole di Sanità Pubblica nella Regione Europea
(ASPHER)

PRESENTAZIONE

**PUBLIC
HEALTH
MATTERS**



Scuola di Specializzazione
Igiene e Medicina Preventiva

Esistono tante definizioni di epidemiologia: "lo studio delle malattie nelle popolazioni" è la più semplice e facile da ricordare. Gli epidemiologi probabilmente si chiederanno se è la più corretta anche nel contesto della pandemia da COVID-19; ma quel che più conta è che non c'è mai stato un così grande interesse per i metodi epidemiologici come in questi mesi.

Nell'ultimo anno tutti hanno parlato di epidemiologia: matematici, statistici, geografi, filosofi, programmatori di computer, persino ragionieri e geometri che con i loro tweet contano i casi ed esprimono concetti, anche se non sempre in modo appropriato. Ci sono oggi alcuni modi di presentare i dati che speriamo ci aiutino a maturare nuove conoscenze per proteggere le persone e contenere la diffusione di questo terribile virus.

I principali quotidiani hanno creato ampi archivi di dati spesso condivisi gratuitamente, talvolta pubblicati prima rispetto alle istituzioni. Chi avrebbe immaginato, un anno fa, che così tante persone avrebbero parlato di epidemiologia, di R_0 , di prevalenza e letalità, di valore predittivo e molti altri termini.

Oggi i cultori dell'epidemiologia hanno il dovere di incoraggiare politici, giornalisti e altri stakeholder ad andare oltre la comprensione superficiale dei termini che stanno usando e riconoscere alcune delle insidie, delle idee sbagliate e dei potenziali errori inerenti i metodi utilizzati. È necessario capire bene cosa intendiamo e cosa esprimiamo con questi termini.

I colleghi dell'Associazione delle Scuole di Sanità Pubblica della Regione Europea (ASPHER) - la più antica associazione di sanità pubblica continentale di cui fa parte la Scuola di Igiene e Medicina Preventiva dell'Università Vita-Salute San Raffaele, che, con le Scuole di Pavia e di Parma, ha curato la traduzione italiana - rappresentano i grandi motori di insegnamento della salute pubblica e dell'epidemiologia, non solo in Europa. In tempi brevi, questo sintetico compendio è stato promosso e redatto al fine di aiutare il personale sanitario, i giornalisti, i consulenti aziendali e altri, inclusi i cittadini, a sviluppare meglio le loro conoscenze e ad espandere il potere della scienza. Siamo tutti cittadini del mondo e dobbiamo fare la nostra parte nel controllare e prevenire l'ulteriore diffusione di questa pandemia. A riguardo, raccomandiamo la lettura e la consultazione "al bisogno" di questo agile glossario, tradotto in ben dieci lingue.

Carlo Signorelli, Anna Odone, John Middleton

INDICE EDIZIONE ITALIANA

| | | |
|---|---|----|
| 1. Numero di eventi, proporzioni, rapporti e tassi | C. Signorelli, J.M. Martin-Moreno, B. Frascella | 4 |
| 2. Misure epidemiologiche grezze e standardizzate | C. Signorelli, J.M. Martin-Moreno, B. Frascella | 7 |
| 3. Prevalenza puntuale e periodale di una malattia | C. Signorelli, J.M. Martin-Moreno, B. Frascella | 8 |
| 4. Incidenza di una malattia (cumulativa, persona-tempo e tasso di attacco) | C. Signorelli, J.M. Martin-Moreno, B. Frascella | 9 |
| 5. Tasso di letalità | J. Pinto Da Costa | 10 |
| 6. Tasso di guarigione | C. Signorelli, B. Frascella | 12 |
| 7. Tasso di mortalità ed eccesso di mortalità | J.M. Martin-Moreno, A. Wong | 13 |
| 8. Tasso di mortalità standardizzato | J.M. Martin-Moreno, A. Wong | 16 |
| 9. Sensibilità e specificità di un test | A. Wong | 18 |
| 10. Valore predittivo di un test e programmi di screening | T. Weitzel, M. Bertin | 21 |
| 11. Campionamento, bias ed effetto “iceberg” | T. Weitzel | 24 |
| 12. Indici di riproduzione R_0, R_t e curve epidemiche | C. Signorelli, M. Bertin, T. Weitzel, B. Frascella | 26 |
| 13. Sorveglianza epidemiologica | M. Sheek-Hussein | 30 |
| 14. Trend epidemiologici | M. Sheek-Hussein | 33 |
| 15. Immunità di gregge (herd immunity) | J. Pinto Da Costa | 36 |

SENIOR BOARD: C Signorelli (Italy), M Bertin (France), L Chambaud (France) , K Czabanowska (The Netherlands), N Davidovitch (Israel), A Fernandez (Spain), M Green (Israel), H Lopes (Portugal), JM Martin-Moreno (Spain), A Mason-Jones (United Kingdom), John Middleton (United Kingdom), A Odone (Italy), J Reid (United Kingdom), M Sheek-Hussein (United Arab Emirates) | **YOUNG BOARD:** B Frascella (Italy), J Pinto Da Costa (Portugal), T Weitzel (Denmark), A Wong (Hong Kong) | **ASPHER SECRETARIAT:** R Otok, L Leighton, N Nathan

EDIZIONE ITALIANA A CURA DI: B Frascella*, V Gianfredi*, M Curci*, F Pennisi*, C Pasquarella[^], A Odone^o, C Signorelli* (Scuole di Igiene e Medicina Preventiva, *Università Vita-Salute San Raffaele, Milano – ^oUniversità di Pavia – [^]Università di Parma)

1. Numero di eventi, proporzioni, rapporti e tassi

Definizioni:

NUMERO (ASSOLUTO) DI EVENTI: Quantificazione di un fenomeno che non dipende da altre componenti (cioè un semplice conteggio).

NUMERO RELATIVO: Valore che è dipendente da altre componenti o numeri; cioè messo in relazione con altra componente (es. numero di casi per 1.000 abitanti, morti per 1.000 malati). I numeri relativi sono espressi come proporzioni, rapporti o tassi.

PROPORZIONE: Frazione in cui il numeratore è incluso nel denominatore. Il valore di una proporzione è sempre compreso tra 0 e 1, e può anche essere espresso in decimali o percentuale (es. 5 maschi su 15 soggetti, 33,3%).

RAPPORTO: Frazione in cui il numeratore non è incluso nel denominatore (es. rapporto maschi: femmine 3:2). Esprime la relazione fra due quantità indipendenti.

TASSO: Misura della frequenza di un fenomeno in una popolazione, in un determinato periodo di tempo. Un tasso è composto dal numeratore (numero di casi), dal denominatore (che riflette la popolazione definita – avente un luogo, una regione o una nazione di appartenenza, implicita o esplicita – e l'intervallo di tempo specifico in cui gli eventi si sono verificati), e di norma un moltiplicatore (come 100, 1.000, 100.000, indicato con 10^n nella formula).

$$Tasso = \frac{\text{Numero di eventi in un dato periodo di tempo}}{\text{Popolazione}} \times 10^n$$

Sviluppo dei concetti ed esempi:

I numeri assoluti di eventi soddisfano generalmente esigenze solo amministrative, come il numero di nati e morti, di ospedalizzazioni e di decessi. Per analizzare meglio un fenomeno di sanità pubblica, il numero di casi dovrebbe essere sempre diviso per la popolazione di riferimento. L'esempio della Tabella 1 si riferisce al numero di casi notificati di COVID-19 in cinque nazioni che hanno popolazioni differenti. Paesi con numeri di casi più bassi possono avere tassi (casi per abitanti per unità di tempo) più elevati.

Tabella 1. Casi di COVID-19 aggiornati al 16 marzo 2021

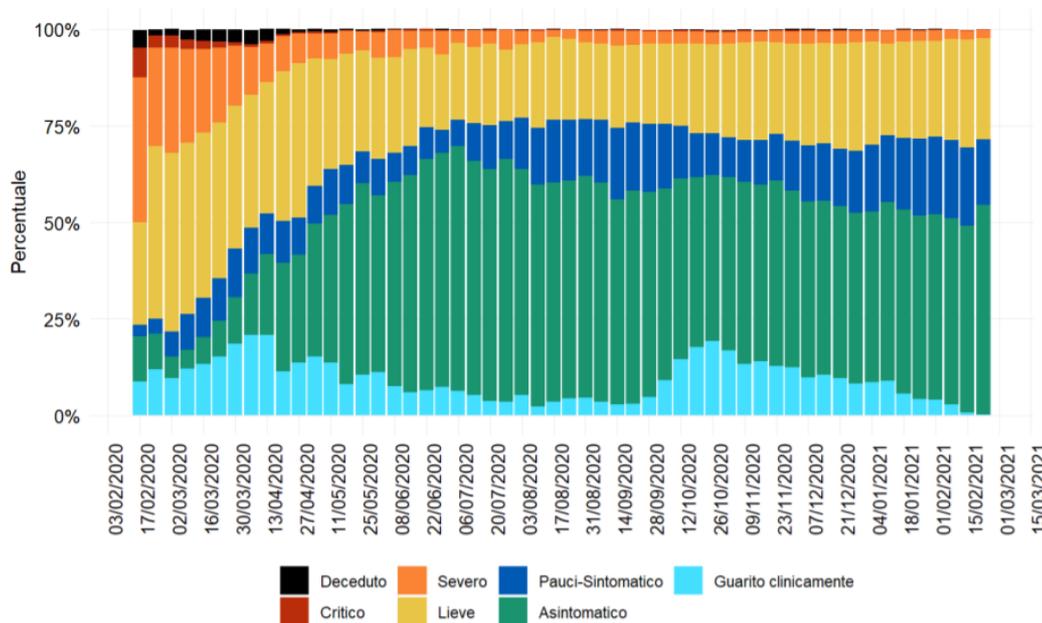
| <i>Nazione</i> | Numero assoluto di casi | Popolazione totale (milioni di abitanti) | Numero di casi per 10.000 abitanti |
|--------------------|--------------------------------|---|---|
| <i>U.S.A.</i> | 53.040.381 | 328.200.000 | 926 |
| <i>Italia</i> | 3.067.486 | 60.400.000 | 538 |
| <i>Regno Unito</i> | 4.258.442 | 66.600.000 | 650 |
| <i>Islanda</i> | 6.083 | 360.000 | 182 |
| <i>Andorra</i> | 11.289 | 77.000 | 1.465 |

(Fonte: <https://www.who.int/>; Data di accesso 16 marzo 2021)

Un esempio di **rapporto** è quello riferito alla mortalità maschi/femmine. Attualmente in Italia per il COVID-19 equivale a 1,7, ma col tempo questa differenza sta diminuendo e si avvicina a 1 (50,2% maschi vs 49,8% femmine; dati riferiti al periodo: 22 febbraio – 7 marzo 2021; fonte: Epicentro, ISS). La **proporzione** dei casi asintomatici di infezione da SARS-CoV-2 corrisponde al numero di soggetti asintomatici risultati positivi al test diviso per il numero totale di soggetti risultati positivi al test.

La Figura 1 mostra le caratteristiche cliniche di tutti i casi di COVID-19 in Italia, con la proporzione di casi critici, severi, lievi, paucisintomatici, asintomatici, deceduti e guariti clinicamente, aggiornati al 3 marzo 2021.

Figura 1. Caratteristiche cliniche dei casi di COVID-19 in Italia



(Fonte: ISS; Aggiornato al 3 marzo 2021. Disponibile presso: www.epicentro.iss.it)

Il **tasso**, come detto, introduce la variabile “tempo”. La Tabella 2 riporta il tasso di mortalità cumulativa per COVID-19 di sei nazioni. Tale tasso consiste nel numero di soggetti deceduti, in una popolazione, in un dato periodo di tempo (in questo caso dall'inizio dell'epidemia fino a febbraio 2021).

Tabella 2. Tassi di mortalità cumulativa per COVID-19 (dati aggiornati a marzo 2021)

| Nazione | Morti confermate da COVID-19 | Popolazione (milioni) | Tasso di mortalità da COVID-19 (morti per milioni) |
|-------------|------------------------------|-----------------------|--|
| Belgio | 21.124 | 11,46 | 1.843 |
| Francia | 88.800 | 66,99 | 1.325 |
| Italia | 99.785 | 60,43 | 1.651 |
| Spagna | 71.436 | 46,94 | 1.521 |
| Svezia | 11.815 | 10,23 | 1.155 |
| Regno Unito | 125.516 | 66,65 | 1.883 |

(Fonte: Ministero della Salute; Aggiornato al 16 marzo 2021; Disponibile presso www.salute.gov.it)

2. Misure epidemiologiche grezze e standardizzate

Definizione

MISURA GREZZA: Rappresenta un dato non elaborato (cioè tutti i casi divisi per il numero di abitanti), non “aggiustato” per fattori che possono interferire con l’interpretazione finale del dato.

MISURA SPECIFICA: Rappresenta un dato riferito a un sottogruppo (es. morti per fascia d’età, malati per una determinata malattia).

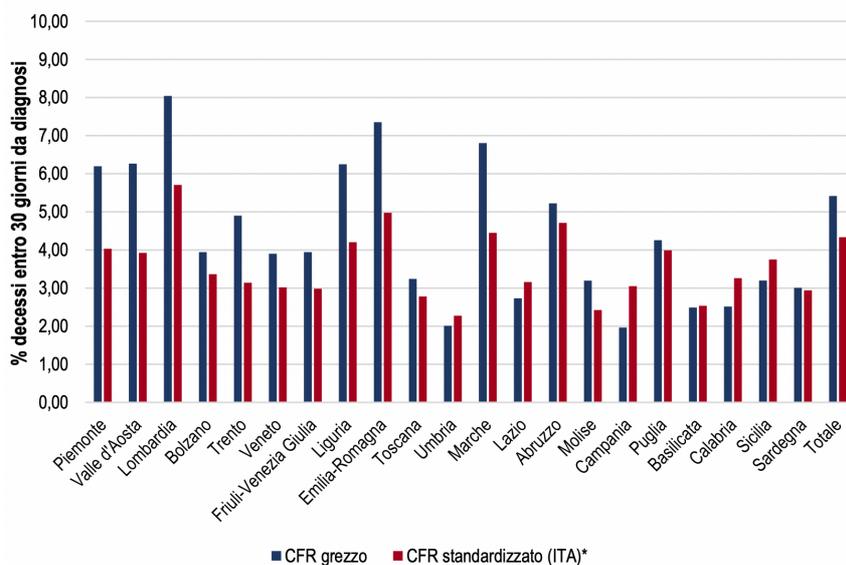
MISURA STANDARDIZZATA (STANDARDIZED): Essa è valutata prendendo in considerazione alcuni fattori che potrebbero influire sui risultati, e di conseguenza distorcerne l’interpretazione. Si potrebbe avere necessità di standardizzare per età, sesso, etnia o qualunque altro fattore confondente rilevante.

Sviluppo dei concetti ed esempi:

Il tasso **grezzo** di mortalità (illustrato in seguito) è la proporzione del numero dei decessi avvenuti nel corso dell’anno rispetto alla popolazione media in quell’anno. Di conseguenza, più elevata è l’età media di una popolazione, più elevato sarà il tasso grezzo di mortalità. Per ovviare a questo si possono calcolare i tassi specifici (per sesso, fascia d’età, etnia, ecc.) oppure le misure possono essere **standardizzate** ad esempio per età (in questo esempio, il tasso di mortalità) prendendo in considerazione la distribuzione per età delle popolazioni in esame.

In Figura 2, c’è una differenza marcata tra i tassi di letalità grezzi per COVID-19 tra le Regioni italiane; tale differenza si riduce in seguito “all’aggiustamento” (standardizzazione) per sesso e classi di età.

Figura 2. Tassi di letalità grezzi (in blu) e standardizzati (in rosso) da COVID-19



* Incidenza e CFR standardizzati per sesso e classe di età utilizzando la popolazione residente in Italia al 1° gennaio 2020 come riferimento standard (Fonte: ISTAT)

(Fonte: Rapporto ISS COVID-19 n1/2021)

3. Prevalenza puntuale e periodale di una malattia

Definizione

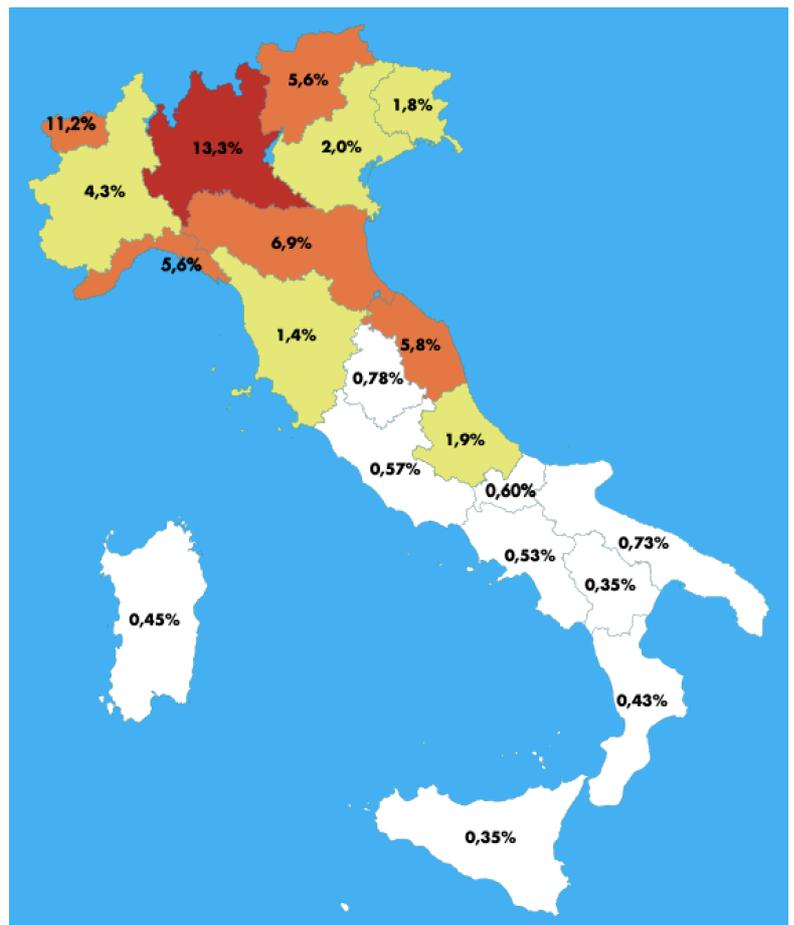
PREVALENZA: Numero totale di individui affetti da una malattia (o altra condizione) in un preciso momento, diviso per la popolazione nello stesso momento. Fornisce dunque una fotografia della popolazione in esame in un preciso istante (detta anche **prevalenza puntuale**).

PREVALENZA PERIODALE: Proporzione di individui affetti da una malattia durante un definito periodo di tempo. Per calcolare la prevalenza periodale bisogna identificare il denominatore più appropriato per il periodo preso in considerazione. La prevalenza differisce dall'incidenza poiché include tutti i casi, sia nuovi che preesistenti, presenti nella popolazione al momento specificato; al contrario, l'incidenza include solamente i nuovi casi.

Sviluppo dei concetti ed esempi:

Spesso è più logico calcolare la prevalenza **puntuale** (in un dato momento), come il numero di persone affette da una malattia (ad esempio, il 5% della popolazione europea è affetta dal diabete). Tuttavia nel caso di una nuova malattia come il COVID-19, potrebbe rivelarsi utile calcolare la prevalenza **periodale** (quante persone sono state contagiate dall'inizio dell'epidemia ad una certa data, nell'esempio della Figura 3 al 7 aprile 2020). Bisogna considerare che la prevalenza delle malattie non trasmissibili è più stabile rispetto a quella delle malattie infettive, dove la guarigione (o i decessi) possono essere rapidi.

Figura 3. Stima della prevalenza periodale di COVID-19 in Italia



(Fonte: Signorelli C. et al., 2020)

4. Incidenza di una malattia (cumulativa, persona-tempo e tassi di attacco)

Definizione

INCIDENZA: Numero di nuovi casi di una malattia che si verificano durante un dato periodo di tempo in una popolazione specifica. Può essere misurata come **proporzione d'incidenza o incidenza cumulativa** (quanto i nuovi casi di malattia, numeratore, provengono dalla popolazione a rischio, che si assume costante durante tutto il periodo di osservazione), oppure come **tasso d'incidenza o incidenza persona-tempo** (quanto si assume che la popolazione osservata, nell'unità di tempo, possa essere soggetta a fluttuazioni, come ad esempio soggetti che migrano o muoiono. In questo caso, non tutti i soggetti appartenenti alla popolazione sono osservati per la stessa durata temporale. Ecco perché si ricorre alla misura persona-tempo, che indica quanto tempo le persone siano state osservate).

INCIDENZA CUMULATIVA: Proporzione della popolazione a rischio che sviluppa la malattia in un determinato intervallo di tempo.

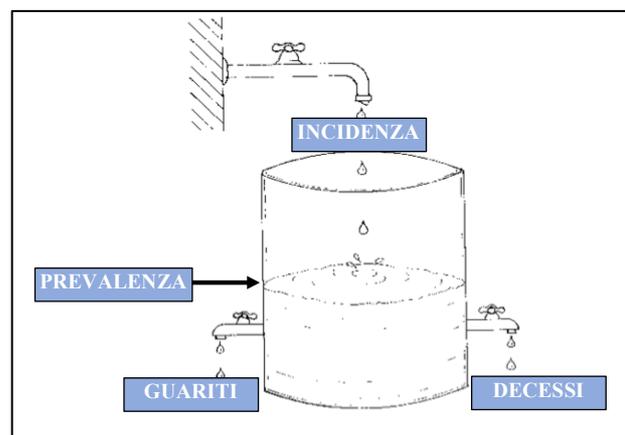
INCIDENZA PERSONA/TEMPO: Detta anche densità di incidenza. È il rapporto tra numero di casi che si riscontrano e i singoli periodi di osservazione per tutti gli individui nella popolazione.

TASSO DI ATTACCO: Incidenza (cumulativa) riferita a un periodo di tempo generalmente molto breve (ad esempio, il periodo di incubazione durante un'epidemia).

Sviluppo dei concetti ed esempi:

Normalmente, l'incidenza è calcolata per anno per 1.000 o 100.000 abitanti, in base alla frequenza della malattia. Nel caso di un'epidemia di una nuova malattia come il COVID-19 è più sensato, quantomeno inizialmente, analizzare i dati relativi all'incidenza cumulativa. I concetti alla base dell'incidenza e della prevalenza sono collegati tra loro. La prevalenza misura quando sia diffusa una malattia in una popolazione in un dato momento, ed è in funzione dell'incidenza e della durata media della malattia. In conclusione, l'incidenza fornisce informazioni sul rischio di contrarre la malattia, mentre la prevalenza indica quanto essa sia diffusa in un determinato istante (Figura 4).

Figura 4. La relazione tra l'incidenza e la prevalenza



(Fonte: Signorelli C, Elementi di metodologia epidemiologica, SEU, Roma, 7° edizione)

5. Tasso di letalità

Definizioni

TASSO DI LETALITÀ: Proporzione di soggetti malati (casi effettivi diagnosticati) che muore a causa della malattia. Il numeratore include il numero di decessi per la malattia mentre il denominatore corrisponde al numero di casi diagnosticati. È una misura della gravità di una malattia. Alcuni esempi di tassi di letalità di malattie note:

- *Rabbia:* 100%
- *Carcinoma del pancreas:* 90%
- *Malattia meningococcica:* 10%
- *Influenza:* 0,1%

La formula del tasso di letalità grezzo è la seguente:

$$\text{TASSO DI LETALITÀ}(\%) = \frac{\text{Numero di decessi dopo diagnosi di una determinata malattia}}{\text{Numero di casi diagnosticati della stessa malattia}} \times 100$$

e si ritrova espresso talvolta anche come **TASSO DI LETALITÀ DELL'INFEZIONE**. Durante una epidemia, in cui si analizzano solo i casi effettivi diagnosticati, il tasso di letalità dell'infezione non è molto significativo. Si rivelerà più utile in seguito all'esecuzione di studi sierologici di massa sulla popolazione.

TASSO DI LETALITÀ SPECIFICO O STANDARDIZZATO: Il tasso di letalità potrebbe utilmente essere riferito a classi di età o condizioni personali (portatori di malattia). Talvolta il tasso di letalità viene "aggiustato" tenendo in considerazione fattori confondenti che potrebbero alterare i risultati, ad esempio l'età, la sottotifica e l'intervallo di tempo che intercorre tra l'ospedalizzazione e il decesso. Sono disponibili metodi statistici per l'aggiustamento dei tassi delle popolazioni poste a confronto (metodi diretti e metodi indiretti).

TASSO DI LETALITÀ STIMATO: Quando il numero totale di casi non è noto, può essere ad esempio stimato a partire dal numero di decessi. Se un alto numero di casi non è diagnosticato, il tasso di letalità sarà infatti sovrastimato, come avviene per il tasso di letalità (**grezzo**) per COVID-19 che varia tra 1,6% e 11% (Green MS et al., 2020) in relazione al numero di tamponi effettuati (capacità diagnostiche) mentre il tasso di letalità reale (**stimato**) varia tra 0,5% e 1,1% sulla base di studi e modelli matematici (Russel TW et al., 2020).

Sviluppo dei concetti ed esempi:

Il tasso di letalità è una proporzione in cui il numeratore corrisponde ai decessi tra i casi che sono inclusi nel denominatore. Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, dall'inizio dell'epidemia al 16 marzo 2021, si sono verificati 120.164.106 casi globalmente e 2.660.442 decessi.

Dunque, il tasso di letalità (grezzo o non corretto) risulterebbe essere:

$$\text{TASSO DI LETALITÀ PER COVID - 19} = \frac{2.660.442}{120.164.106} \times 100 = 2,2\%$$

Il tasso di letalità è un indicatore debole del rischio di mortalità in una pandemia come quelle per influenza o COVID-19, dal momento che il denominatore si riferisce solo ad una parte dei casi (quelli diagnosticati e notificati) mentre è più stabile per malattie sempre diagnosticate e notificate (come ebola, rabbia o anche tumori maligni). L'attendibilità del tasso di letalità dipende dunque dalla definizione di caso usata, dai criteri per l'esecuzione dei test diagnostici e dalla capacità di esecuzione dei test delle diverse realtà considerate, rendendo di fatto difficile la comparazione dei dati.

Dal momento che per COVID-19 i tamponi sono limitati ed effettuati prioritariamente in presenza di indicazioni significative, o fattori di rischio specifici, e considerando che un notevole numero di infezioni da SARS-CoV-2 si manifesta con malattie lievi o ha un decorso asintomatico, è molto probabile che il tasso di letalità reale risulti significativamente minore rispetto al tasso di letalità grezzo.

6. Tasso di guarigione

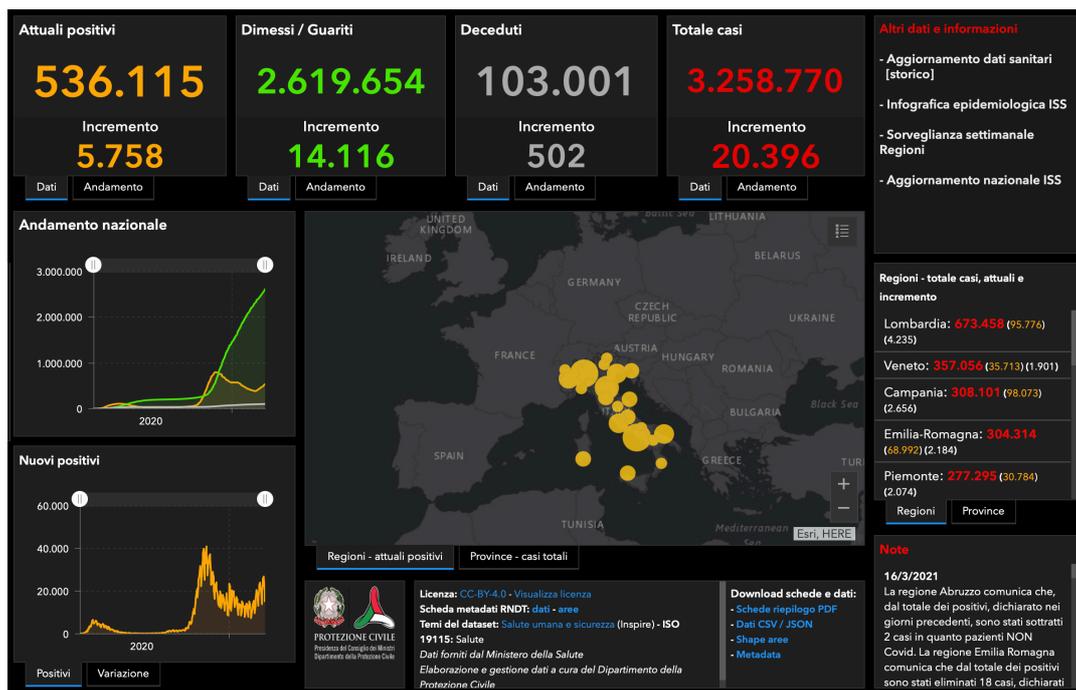
Definizione

TASSO DI GUARIGIONE: Tasso di transizione dallo stato d'infezione allo stato di assenza della malattia. È dato dal numero di guariti in rapporto al totale dei soggetti positivi notificati (per unità di tempo). Non è una misura utilizzata spesso in epidemiologia, ma può essere utile durante un'epidemia.

Sviluppo dei concetti ed esempi:

Il tasso di guarigione è uno dei dati più incostanti, rispetto al numero dei nuovi infetti durante l'epidemia da COVID-19. Infatti, nella prima fase dell'epidemia, il numero di pazienti guariti era inferiore rispetto ai nuovi casi (tasso di guarigione < tasso d'incidenza), mentre dopo il raggiungimento del picco epidemico, i pazienti che andavano incontro a guarigione risultavano più numerosi rispetto ai nuovi casi registrati.

Figura 5. Dashboard interattiva della Protezione Civile sulla situazione dell'epidemia



(Fonte: www.protezionecivile.gov.it, data di accesso 16 marzo 2021)

La conferma di guarigione dei casi di COVID-19 è spesso problematica, principalmente a causa di due fattori. In primo luogo, le diverse nazioni hanno criteri differenti per definire la guarigione; ad esempio, in seguito alla Circolare del Ministero della Salute del 12 ottobre 2020 in Italia i casi asintomatici (risultati positivi alla ricerca di SARS-CoV-2) possono rientrare in comunità dopo un periodo di isolamento di almeno 10 giorni dalla comparsa della positività ed un test molecolare negativo; i casi sintomatici possono rientrare in comunità dopo un periodo di isolamento di almeno 10 giorni dalla comparsa dei sintomi ed un test molecolare negativo eseguito dopo almeno 3 giorni senza sintomi. In secondo luogo, gli infetti possono rimanere contagiosi e disseminare il virus per lunghi periodi, anche dopo la guarigione clinica dal COVID-19.

7. Tasso di mortalità ed eccesso di mortalità

Definizione

TASSO DI MORTALITÀ: Si tratta della misurazione del numero di decessi (generali, o per una specifica causa) in una particolare popolazione, in relazione alla dimensione di quella popolazione, per unità di tempo.

Il numeratore rappresenta il numero di persone decedute durante il periodo; il denominatore consiste nella popolazione nella quale si verificano i decessi (generalmente la popolazione complessiva a metà anno).

$$\frac{\text{Numero di decessi in un dato periodo}}{\text{Numero di persone a rischio di decesso durante il periodo}} \times 10^n$$

Si può considerare un **tasso di mortalità grezzo** (numero totale di decessi durante un dato intervallo di tempo, diviso per la popolazione a metà anno, moltiplicato per 1.000 o 100.000), o un **tasso di mortalità specifico** (numero di decessi da una specifica causa durante un dato intervallo di tempo o per fascia d'età).

TASSO DI MORTALITÀ CUMULATIVO: Proporzioni di un gruppo che va incontro a decesso nell'arco di uno specifico intervallo di tempo. Consiste nella proporzione incidente dei decessi.

ECESSO DI MORTALITÀ: Mortalità superiore a quella prevista dal tasso di mortalità normale nella popolazione di interesse (cioè in "condizioni normali"). L'eccesso di mortalità è dunque la mortalità attribuibile alle condizioni di crisi.

$$\text{Eccesso di Mortalità} = \text{Mortalità osservata in condizioni di crisi} - \text{Mortalità attesa in condizioni normali}$$

Sviluppo dei concetti ed esempi:

Il tasso di mortalità in una nazione equivale al numero di decessi diviso per la popolazione, generalmente espresso in decessi per milione di abitanti. Durante l'epidemia da COVID-19, la definizione di **death toll** (*bilancio delle vittime*) è stata impiegata, soprattutto negli USA, per indicare il numero di individui deceduti a causa di un evento, come la guerra o un incidente, o una pandemia.

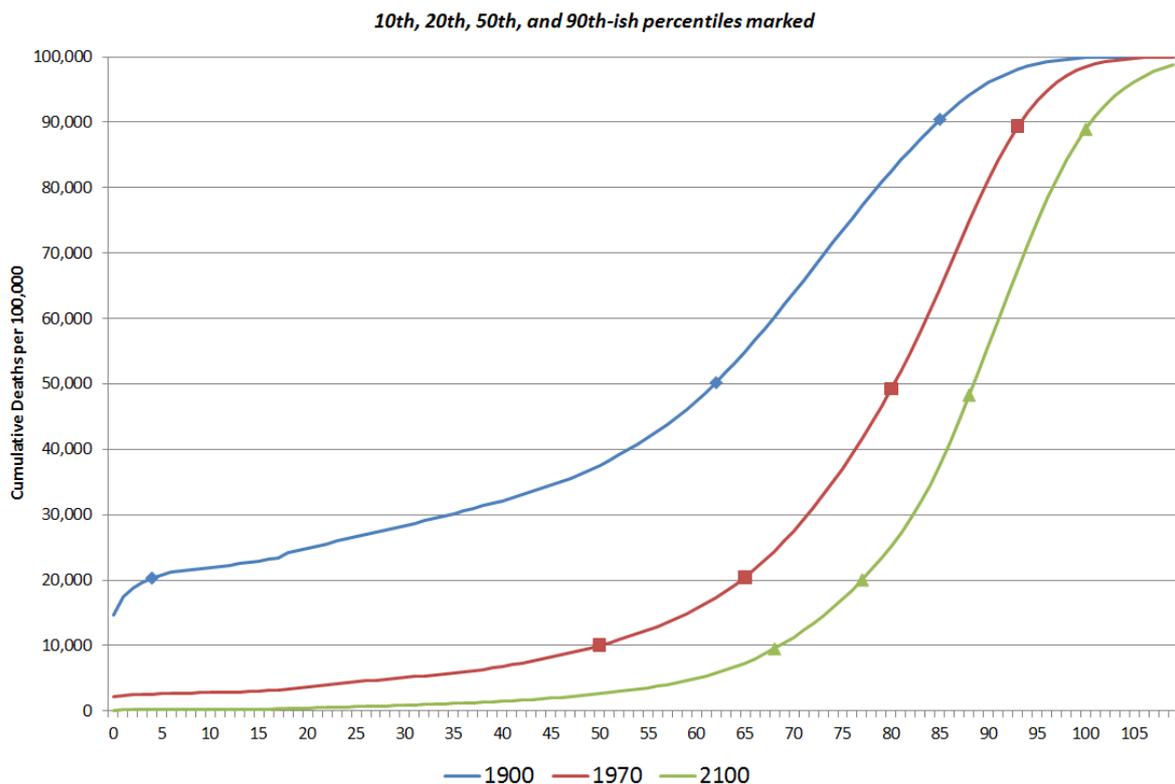
Il tasso di mortalità cumulativo si riferisce alla proporzione di pazienti che va incontro a decesso nell'arco di un periodo di tempo.

Un esempio di tasso di mortalità cumulativo può essere trovato a pagina 6 (Capitolo 1: Numeri assoluti, proporzioni, rapporti e tassi), dove la Tabella 2 mette a paragone i tassi di mortalità cumulativi di alcune nazioni.

Il concetto del tasso di mortalità cumulativo è illustrato anche in Figura 6, che mostra 3 gruppi di persone: i nati nel 1900, nel 1970, e nel 2100 (dati di proiezione). Alla nascita, i decessi su 100.000

abitanti sono bassi per tutti e tre i gruppi. Progressivamente, le persone vanno incontro a decesso e le morti cumulative aumentano. Avvicinandosi ai 100-105 anni di età, i tassi di mortalità cumulativi raggiungono un valore del 100%. Se paragoniamo le curve delle coorti del 1900 e del 1970, notiamo che il tasso di mortalità cumulativo risulta più alto in tutte le età nella coorte del 1900 rispetto a quella del 1970, indicando che nel corso della propria vita, le persone nate nel 1970 sono sopravvissute più a lungo rispetto a quelle nate nel 1900.

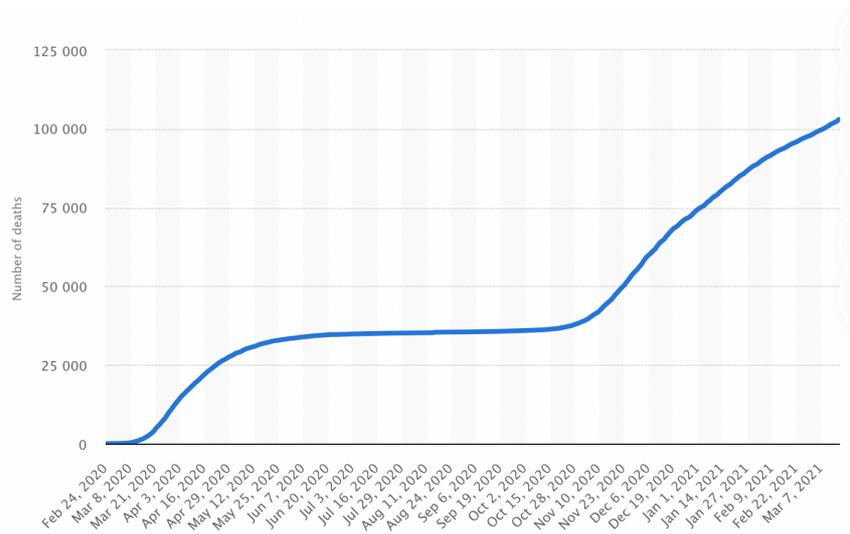
Figura 6. Curve di mortalità cumulativa maschile, per coorte, reali e per proiezione.



(Fonte: Meep. Mortality Monday: How young is “So young to die”?;
Disponibile presso: www.stump.marypat.org)

Il tasso di mortalità cumulativo non è ampiamente impiegato per descrivere l’impatto complessivo (il *burden*) di COVID-19, ma il numero di decessi da COVID-19 è spesso impiegato a fini descrittivi. La Figura 7 presenta un esempio dalla realtà italiana, mentre la Figura 8 illustra i decessi eccedenti stimati a New York City.

Figura 7. Numero cumulativo di decessi da COVID-19 in Italia (aggiornato al 7 marzo 2021)

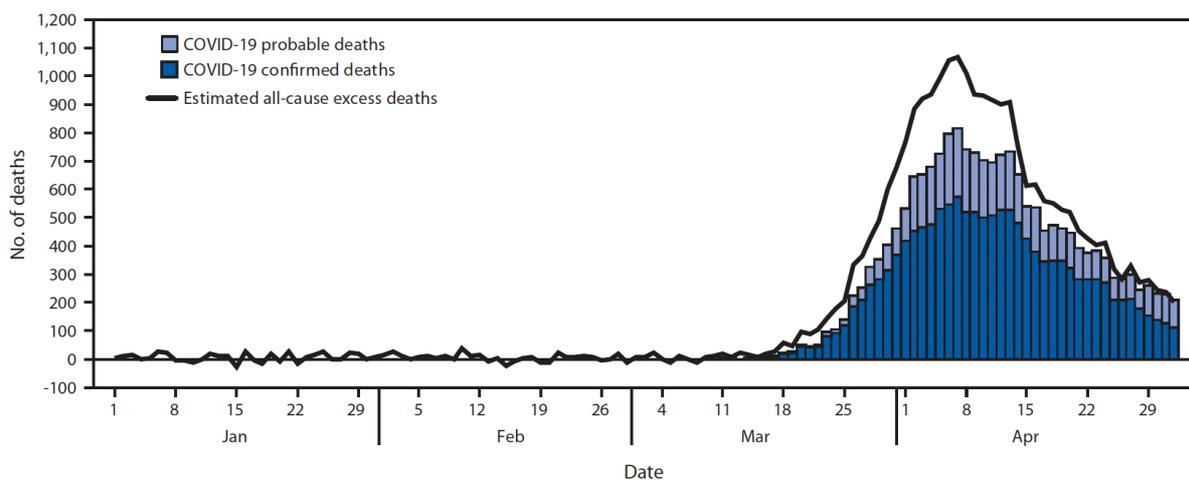


(Fonte: Statista. Cumulative number of coronavirus (COVID-19) deaths in Italy since February 24, 2020; Disponibile presso: www.statista.com; Data di accesso: 16 marzo 2021)

La stima dell'eccesso di mortalità, effettuata sulla base di modelli, dipende ampiamente dal metodo adottato per le proiezioni e le ipotesi di base. Dal momento che l'epidemia di COVID-19 è tuttora in corso e i dati sono in costante evoluzione, modelli attuali potrebbero non essere più validi in futuro, a seguito dell'acquisizione di nuovi dati.

Figura 8. Totale dei decessi eccedenti stimati a NY City (aggiornato al 2 maggio 2020)

FIGURE. Number of laboratory-confirmed* and probable† COVID-19-associated deaths and total estimated excess deaths§ — New York City, March 11–May 2, 2020



* Death in a person with a positive laboratory test for SARS-CoV-2 RNA.

† Death in a person without a positive test for SARS-CoV-2 RNA but for whom COVID-19, SARS-CoV-2, or a related term was listed as an immediate, underlying, or contributing cause of death on the death certificate.

§ Total excess all-cause deaths were calculated as observed deaths minus expected deaths as determined by a seasonal regression model using mortality data from the period January 1, 2015–May 2, 2020.

(Fonte: CDC Morbidity and Mortality Weekly Report, 15 May 2020)

8. Tasso di mortalità standardizzato

Definizione

TASSO DI MORTALITÀ STANDARDIZZATO: Rapporto tra il numero di decessi osservati nella popolazione di studio nell'arco di un dato periodo di tempo e il numero di decessi atteso nello stesso periodo, se la popolazione di studio avesse gli stessi tassi specifici per età di una popolazione standard. Se il rapporto è superiore a uno, si evince un eccesso di mortalità nella popolazione in studio. Se inferiore a uno, la popolazione in studio presenta una mortalità inferiore rispetto a quella attesa. Il rapporto può essere espresso direttamente, oppure moltiplicato per 100.

Sviluppo dei concetti ed esempi:

Durante l'epidemia di COVID-19, il tasso di mortalità standardizzato (con relativo intervallo di confidenza) è stato spesso impiegato per valutare l'eccesso di mortalità delle popolazioni colpite dall'epidemia, tenendo in considerazione la distribuzione per età della popolazione in esame, dal momento che le popolazioni più anziane naturalmente tendono ad avere tassi di mortalità osservata più elevati.

La standardizzazione più usata è la standardizzazione per età, poiché l'età è un importante fattore di rischio per gli outcome di salute. Paragonare la mortalità di due nazioni con anzianità molto differente può essere fuorviante. Per molte malattie, infatti, la mortalità tende ad essere più elevata in una popolazione più anziana. La Tabella 3 pone a confronto la mortalità aggiustata per età di tre nazioni.

Tabella 3. Mortalità e profili d'età in Inghilterra, Belgio e Francia

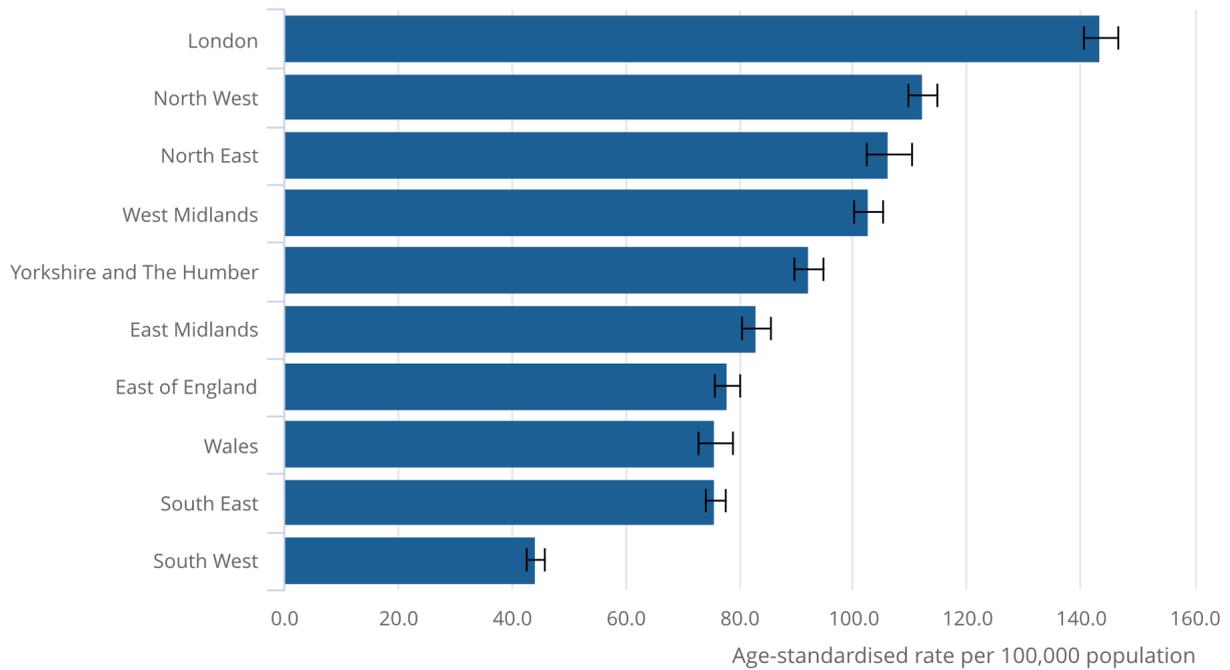
| | ENGLAND | | | | BELGIUM | | | | FRANCE | | |
|-------|---------|------------------|------------------------|-------|---------|------------------|------------------------|------|--------|------------------|------------------------|
| | Deaths | Population (000) | Deaths per million pop | | Deaths | Population (000) | Deaths per million pop | | Deaths | Population (000) | Deaths per million pop |
| 80+ | 533 | 2439 | 219 | 75+ | 534 | 1042 | 512 | 1444 | 6231 | 232 | |
| 60-79 | 261 | 9394 | 28 | 65-74 | 119 | 1190 | 100 | 320 | 7315 | 44 | |
| 40-59 | 271 | 14161 | 19 | 45-64 | 45 | 3102 | 15 | 151 | 16991 | 9 | |
| 20-39 | 66 | 14304 | 5 | 18-44 | 5 | 3642 | 1 | 16 | 19325 | 1 | |
| 0-19 | 1 | 6290 | 0 | 0-17 | 1 | 2615 | 0 | 0 | 15411 | 0 | |

(Fonte: Neil Monnery. Adjusting Covid-19 expectations to the age profile of deaths;
Disponibile presso: www.blogs.lse.ac.uk/businessreview)

La standardizzazione per età fa sì che il tasso di mortalità standardizzato di due nazioni possa essere direttamente posto a confronto. A questo punto, altri fattori demografici come il genere, lo status socioeconomico e le differenze nei servizi sanitari nazionali, potrebbero influire sulle differenze nei tassi di mortalità standardizzati.

La Figura 9 mostra un paragone tra il tasso di mortalità standardizzato per COVID-19 in diverse regioni del Regno Unito.

Figura 9. Tassi di mortalità standardizzati relativi ai decessi da COVID-19, per 100.000 abitanti, in Inghilterra e Galles, per regione (1 marzo - 31 luglio 2020)



(Fonte: Office for National Statistics. Deaths involving COVID-19 by local area and socioeconomic deprivation: deaths occurring between 1 March and 17 April 2020; Disponibile presso: www.ons.gov.uk)

9. Sensibilità e specificità di un test

Definizione

SENSIBILITÀ DI UN TEST: La proporzione di persone positive al test tra quelle realmente malate.

SPECIFICITÀ DI UN TEST: La proporzione di persone negative al test tra quelle non malate.

Tabella 4. Tabella di contingenza (a doppia entrata o 2x2) usata per calcolare la sensibilità, specificità, valori predittivi positivi e negativi (analizzati in seguito).

| | | Condizione | | Totale |
|---------------------------------|----------|------------|------------|----------------|
| | | Malato | Non malato | |
| Risultati del test di screening | Positivo | <i>a</i> | <i>b</i> | <i>a+b</i> |
| | Negativo | <i>c</i> | <i>d</i> | <i>c+d</i> |
| Totale | | <i>a+c</i> | <i>b+d</i> | <i>a+b+c+d</i> |

a. Positivi al test e malati (veri positivi)

b. Positivi al test e non malati (falsi positivi)

c. Negativi al test e malati (falsi negativi)

d. Negativi al test e non malati (veri negativi)

$$\text{Sensibilità} = \frac{a}{a+c} \quad \text{Specificità} = \frac{d}{b+d}$$

Sviluppo dei concetti ed esempi:

Nessun test è perfetto, e spesso bisogna raggiungere un compromesso tra la performance di un test, i tempi di esecuzione ed i costi. È importante sapere quale test usare al momento opportuno. Vari test di screening vengono usati per il COVID-19, ed il modo in cui un test è effettuato ha un effetto sulla sua sensibilità e specificità. Lo scopo di uno screening di massa è quello di sottoporre a test una grande popolazione, in seguito chi risultasse positivo al test verrebbe sottoposto ad un ulteriore test di conferma; quindi è importante utilizzare un test molto sensibile per ridurre la probabilità di non diagnosticare qualche caso, mentre non sarebbe un grande problema avere dei falsi positivi in questa fase. Per il test di conferma, invece, si preferirà un test altamente specifico, affinché i soggetti sani risultino negativi.

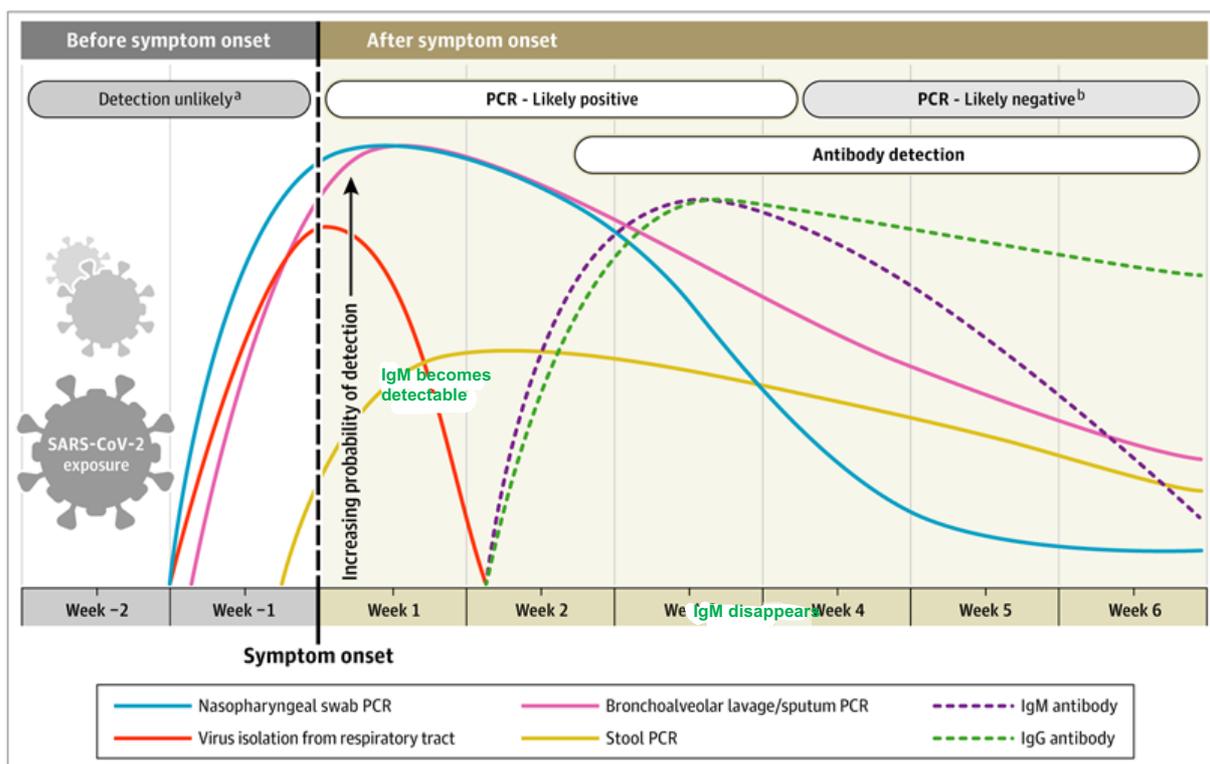
Per il COVID-19 al momento vengono impiegati test che rilevano RNA virale nel naso-faringe, e test che rilevano la presenza nel plasma di anticorpi diretti contro il virus.

Il test per la rilevazione di RNA virale è altamente specifico, ed è usato in molte nazioni come test di conferma per il COVID-19. Tuttavia, il tempismo di esecuzione del test e la raccolta del campione possono influenzare la sua sensibilità. La strategia migliore consisterebbe nel testare un individuo all'esordio dei sintomi, quando la concentrazione del virus si reputa essere maggiore. È consigliato l'impiego di tamponi naso-faringei poiché in molti pazienti queste aree sono interessate da una

maggiore concentrazione del virus, mentre altri tamponi o test sulla saliva avrebbero una sensibilità minore. In virtù di questo, se un soggetto venisse sottoposto al test troppo presto (prima dell'esordio dei sintomi), o se il campione non venisse raccolto nella maniera migliore, la probabilità di falsi negativi aumenterebbe, e quindi la probabilità di non identificare alcuni casi.

In seguito all'esposizione al SARS-CoV-2, i primi anticorpi che vengono prodotti sono IgM, seguiti da un gran numero di IgG. Sono necessari dai 3 ai 7 giorni perché un individuo contagiato da SARS-CoV-2 produca IgM a livelli rilevabili, e la maggior parte dei pazienti hanno livelli rilevabili di IgG solo 14 giorni dopo la comparsa dei sintomi (Figura 10). Per questo motivo, la sensibilità di questi test è bassa nelle fasi precoci dell'infezione. A causa di questo ritardo, il test per rilevare gli anticorpi (*sierologia*) non ha lo scopo di identificare i casi da porre in isolamento e trattare, ma può rivelarsi utile per effettuare screening di massa, per conoscere l'entità di una malattia a livello regionale o nazionale, includendo i casi asintomatici. Inoltre, gli anticorpi persistono nel sangue, e possono essere usati come indicatori di infezione passata.

Figura 10. Analisi dell'andamento di SARS-CoV-2 RNA, antigeni e anticorpi



(Fonte: Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA.2020;323(22):2249–2251. doi:10.1001/jama.2020.8259)

Test sierologici prodotti da aziende diverse possono avere sensibilità e specificità differenti, come illustrato nella Tabella 5.

Tabella 5. Sensibilità e specificità di alcuni test disponibili in commercio

| <i>TEST</i> | <i>SENSIBILITÀ</i> | <i>SPECIFICITÀ</i> |
|---------------------------|--------------------|--------------------|
| ARTON LABORATORIES | 42,2% | 97,9% |
| ACRO BIOTECH | 83,3% | 100% |
| AUTOBIO DIAGNOSTIC | 93,3% | 100% |
| DYNAMIKER | 90,0% | 100% |
| CTK BIOTECH | 90,0% | 100% |

(Fonte: Riccò M. et al., 2020)

10. Valori predittivi dei test e programmi di screening

Definizione

SCREENING: L'impiego di test, esami o altri metodi rapidi per identificare la presenza di una malattia o altra condizione. In un gruppo di soggetti apparentemente sani, i test di screening servono a distinguere chi potrebbe essere malato da chi è probabilmente sano. L'intento di un test di screening non è quello di formulare una diagnosi. I soggetti con risultati positivi o sospetti al test vengono indirizzati al proprio medico per ricevere una diagnosi ed essere trattati. Le caratteristiche di un test di screening sono: accuratezza, precisione, riproducibilità, sensibilità, specificità, valori predittivi, validità.

ACCURATEZZA: La capacità di un test diagnostico di classificare correttamente la presenza o assenza di una malattia. L'accuratezza diagnostica di un test si esprime con la sensibilità e la specificità.

VALORE PREDITTIVO DI UN TEST DI SCREENING: La probabilità di avere una malattia, noto il risultato di un test. Il valore predittivo di un test è determinato dalla sensibilità e specificità del test e dalla prevalenza della condizione per cui veniva effettuato il test.

VALORE PREDITTIVO POSITIVO (VPP): La probabilità che un soggetto risultato positivo a un test sia un vero positivo (cioè abbia veramente la malattia).

VALORE PREDITTIVO NEGATIVO (VPN): La probabilità che un soggetto risultato negativo ad un test sia un vero negativo (cioè non abbia la malattia).

Considerando la Tabella 4, le formule per il VPP e VPN sono le seguenti:

$$VPP = \frac{a}{a + b} \quad VPN = \frac{d}{c + d}$$

PRECISIONE: L'assenza di errore casuale.

RIPRODUCIBILITÀ: Un test che dia risultati identici o simili ad ogni ripetizione.

VALIDITÀ: Assenza relativa di bias o errore sistematico.

ADESIONE: Si esprime come la proporzione dei soggetti che partecipano ad una campagna di screening rispetto a tutta la popolazione target; è una misura di partecipazione al programma di screening.

Sviluppo dei concetti ed esempi:

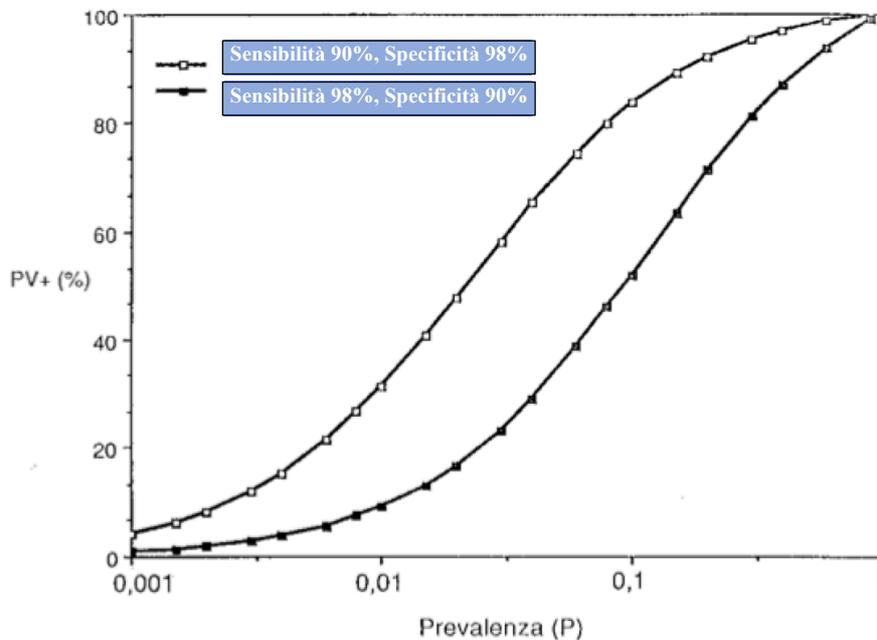
Una parte importante di casi di COVID-19 è il risultato della trasmissione del virus da parte di soggetti asintomatici o presintomatici. Le campagne di **screening** della popolazione sono impiegate per identificare questi casi di infezioni non riconosciute. Lo scopo consiste nell'identificare quanti più casi possibili e fare una stima della diffusione nella popolazione; per fare ciò è cruciale che l'adesione alla campagna sia alta.

Un test di screening deve rispettare dei criteri di qualità per essere efficace: deve essere in grado di rilevare correttamente la presenza del virus, identificare accuratamente i casi ed essere abbastanza preciso da ridurre al minimo l'errore. Inoltre, il test deve essere riproducibile, deve cioè dare risultati coerenti ogni volta che viene ripetuto.

Anche un test accurato, può creare dei *falsi positivi*, cioè dare un risultato positivo in individui sani, o *falsi negativi*, cioè dare un risultato negativo in individui malati. La probabilità di ottenere falsi positivi e falsi negativi si calcola attraverso i **valori predittivi**. I valori predittivi vengono determinati a partire dalla specificità e sensibilità del test (cfr. Capitolo 9), ma sono influenzati dalla prevalenza della condizione nella popolazione di studio (Figura 11).

Dall'inizio della pandemia si sono sviluppati molti test di ricerca virale e sierologici per il SARS-CoV-2. Questi test hanno qualità e valori predittivi diversi, che cambiano in base alle popolazioni di studio e influenzano l'efficacia delle campagne di screening.

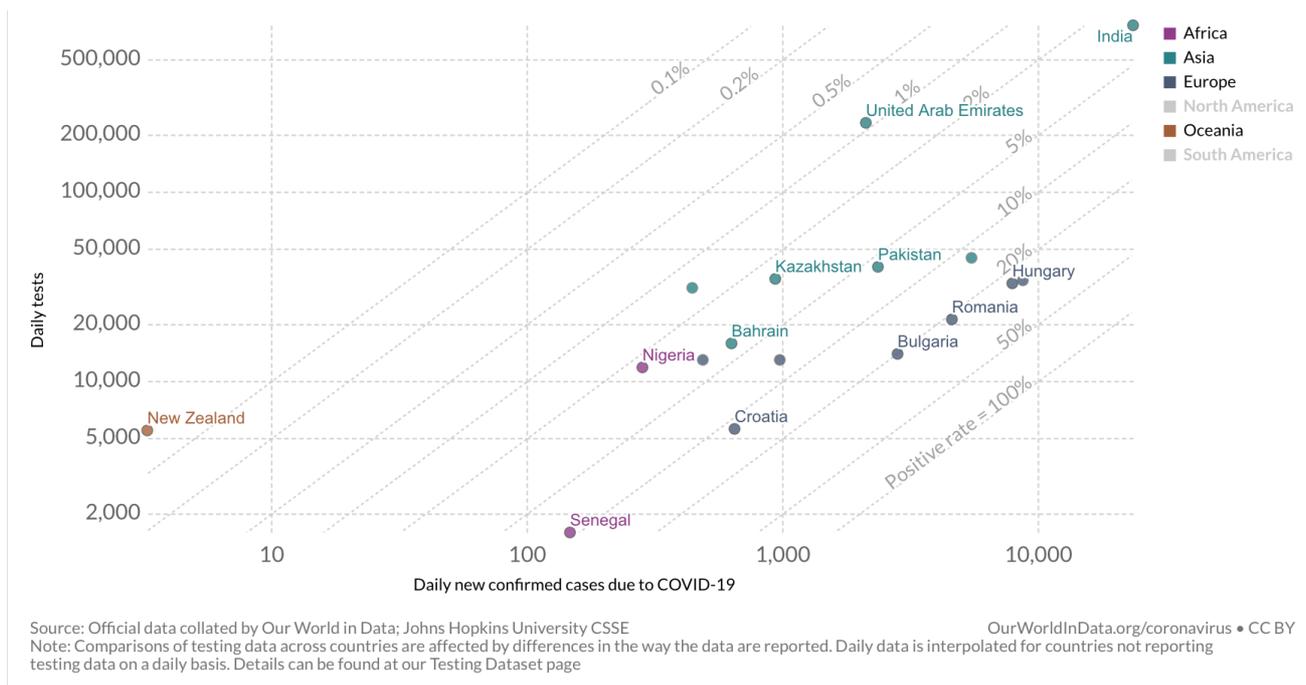
Figura 11. Rapporto tra il valore predittivo positivo e la prevalenza (scala log₁₀) di una malattia in una popolazione oggetto di screening



(Fonte: Signorelli C, Elementi di metodologia epidemiologia, Società Editrice Universo, 2011)

Per interpretare correttamente i dati relativi al numero dei casi, è importante prendere in considerazione anche il numero complessivo dei test effettuati e la porzione della popolazione che è stata sottoposta ai test. Come osservato durante la pandemia di COVID-19, le capacità di screening possono variare significativamente tra Paesi e nelle diverse fasi dell'evoluzione epidemica (Figura 12).

Figura 12. Rapporto tra il numero di test effettuati, il numero di test positivi e percentuale di test positivi tra quelli effettuati.



(Fonte: COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University; disponibile su: www.ourworldindata.org)

11. Campionamento, bias ed effetto "iceberg"

Definizione

ERRORE CASUALE (RANDOM ERROR): Errore causato da variazioni casuali nell'osservazione o nella misurazione.

BIAS: Errore sistematico. I risultati sono sistematicamente sbagliati a causa di un errore del disegno di studio (o nella raccolta, analisi, interpretazione, presentazione, pubblicazione o revisione dei dati).

BIAS DI SELEZIONE: Bias relativo alla modalità di selezione del campione. Ad esempio, quando il campione non è rappresentativo della popolazione perché alcune caratteristiche sono presenti in eccesso o in difetto.

BIAS DI INFORMAZIONE: Bias causato da errori di classificazione dello stato dei soggetti inclusi in uno studio, ad esempio in riferimento a sintomi o esposizione a fattori di rischio.

CAMPIONE: Il sottoinsieme della popolazione incluso nello studio.

FENOMENO ICEBERG: La parte sommersa dell'iceberg rappresenta la parte dei casi che non viene riconosciuta e diagnosticata nonostante i consulti medici e le campagne di screening. Il numero di casi diagnosticati rappresenta solo la punta dell'iceberg. La parte sommersa dell'iceberg ha dimensione maggiore poiché include casi non sottoposti a visita medica, casi sottoposti a visita ma che non hanno ricevuto una diagnosi accurata, e casi diagnosticati ma non notificati.

Sviluppo dei concetti ed esempi:

Per la conduzione di studi sul COVID-19, i ricercatori hanno scelto una **popolazione**, cioè un gruppo di persone da studiare. Da questa popolazione si seleziona un gruppo di soggetti da includere nello studio, che costituisce il **campione**. Il campione dovrebbe essere rappresentativo della popolazione, da cui il campione deriva, con lo scopo di poter trarre conclusioni valide per tutta la popolazione.

L'errore casuale si verifica a causa di variazioni sconosciute e inaspettate nelle osservazioni e nelle misurazioni. Allargare il campione è un modo per diminuire gli effetti dell'errore casuale sui risultati di uno studio.

Il bias è un errore sistematico che genera distorsioni nei risultati dello studio.

1. Il bias di selezione deriva dalla modalità di selezione del campione di studio, che risulta non essere rappresentativo della popolazione. Le differenze osservate negli studi sui decessi da COVID-19 in vari Paesi sono un esempio di bias di selezione, poiché ogni Paese ha criteri diversi di notifica dei decessi da COVID-19.

Un bias di selezione è presente quando analizzando i tassi di COVID-19 si utilizza il numero di casi notificati come denominatore. Se vengono sottoposti al test soltanto coloro che manifestano sintomi più gravi, questo si rifletterà sul denominatore del tasso di incidenza e del tasso di letalità. Quindi questo sarà strettamente dipendente dalla strategia di effettuazione dei test di ogni Paese. Se anche i casi meno gravi venissero sottoposti al test, l'incidenza e il tasso di letalità diminuirebbero.

Il bias di selezione potrebbe intaccare il numeratore nel caso in cui venissero considerati solo i decessi avvenuti negli ospedali.

2. **Il bias d'informazione** nasce da un'errata classificazione dei sintomi o dei fattori di rischio a cui sono esposti i partecipanti. Ciò spesso deriva da documentazione clinica incompleta, errori nella conduzione dei test o una errata interpretazione dei risultati. Nel caso degli studi sul COVID-19, ciò vorrebbe dire che soggetti esposti o infetti verrebbero classificati come non esposti o non infetti, e viceversa.

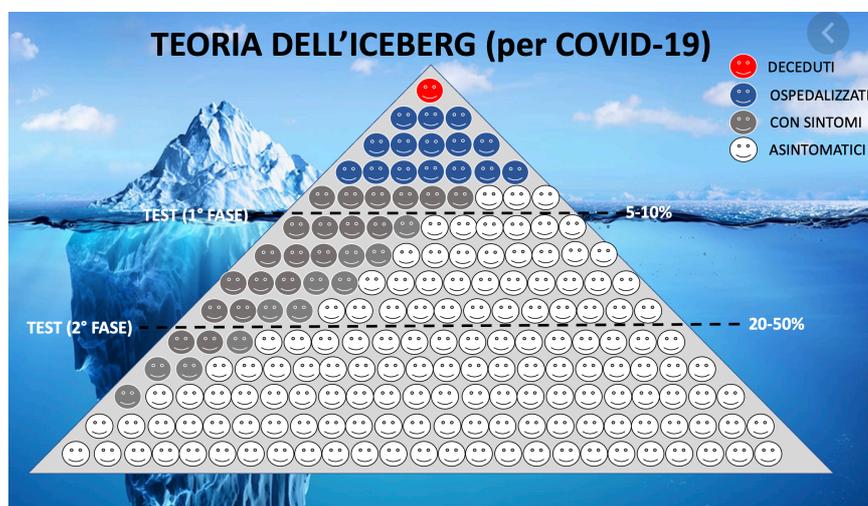
In base al modo in cui la causa di decesso venga notificata, il bias d'informazione potrebbe intaccare il numeratore dei tassi di incidenza e letalità del COVID-19. Ciò rappresenterebbe un problema sostanziale quando si analizzassero dati riguardanti gli anziani con patologie concomitanti, in cui è difficile individuare la vera causa che ha portato al decesso.

Un bias d'informazione può essere presente anche nel denominatore dell'incidenza e nel tasso di letalità. Ciò deriverebbe dal fatto che l'inclusione o esclusione di casi di COVID-19 dipende dalla sensibilità e specificità dei test diagnostici.

3. **Il bias di latenza** si verifica a causa del ritardo che intercorre tra la notifica del caso e la notifica del decesso, che può avvenire anche alcune settimane dopo. Nei report dei diversi Paesi, il numero dei casi e dei decessi viene riportato solo in seguito a notifica, quindi il numero di casi incluso nel denominatore può essere sovrastimato, potendo includere decessi non ancora notificati. Ciò diviene ancora più evidente quando il numero di casi aumenta rapidamente.

La teoria (o metafora) dell'“iceberg” viene usata in epidemiologia per rappresentare il fenomeno dei casi (o delle infezioni) che non giungono all'osservazione clinica o alla notifica. Per il COVID-19 ciò è particolarmente evidente, poiché solo una parte dei casi viene osservata e notificata (punta dell'iceberg, Figura 13). La parte sommersa comprende tutti i casi asintomatici o pauci-sintomatici, non sottoposti a visita medica o che non hanno ricevuto una diagnosi. Questo valore è maggiore (da 2 a 20 volte) rispetto al numero di casi riportati nelle statistiche ufficiali e dipende fortemente dall'andamento della malattia (molti asintomatici o paucisintomatici che non giungono all'attenzione del medico) e dal numero di test diagnostici eseguiti che, nella prima fase dell'epidemia, è stato molto ridotto comportando un numero ridotto di diagnosi.

Figura 13. La teoria (o metafora) dell'iceberg in epidemiologia

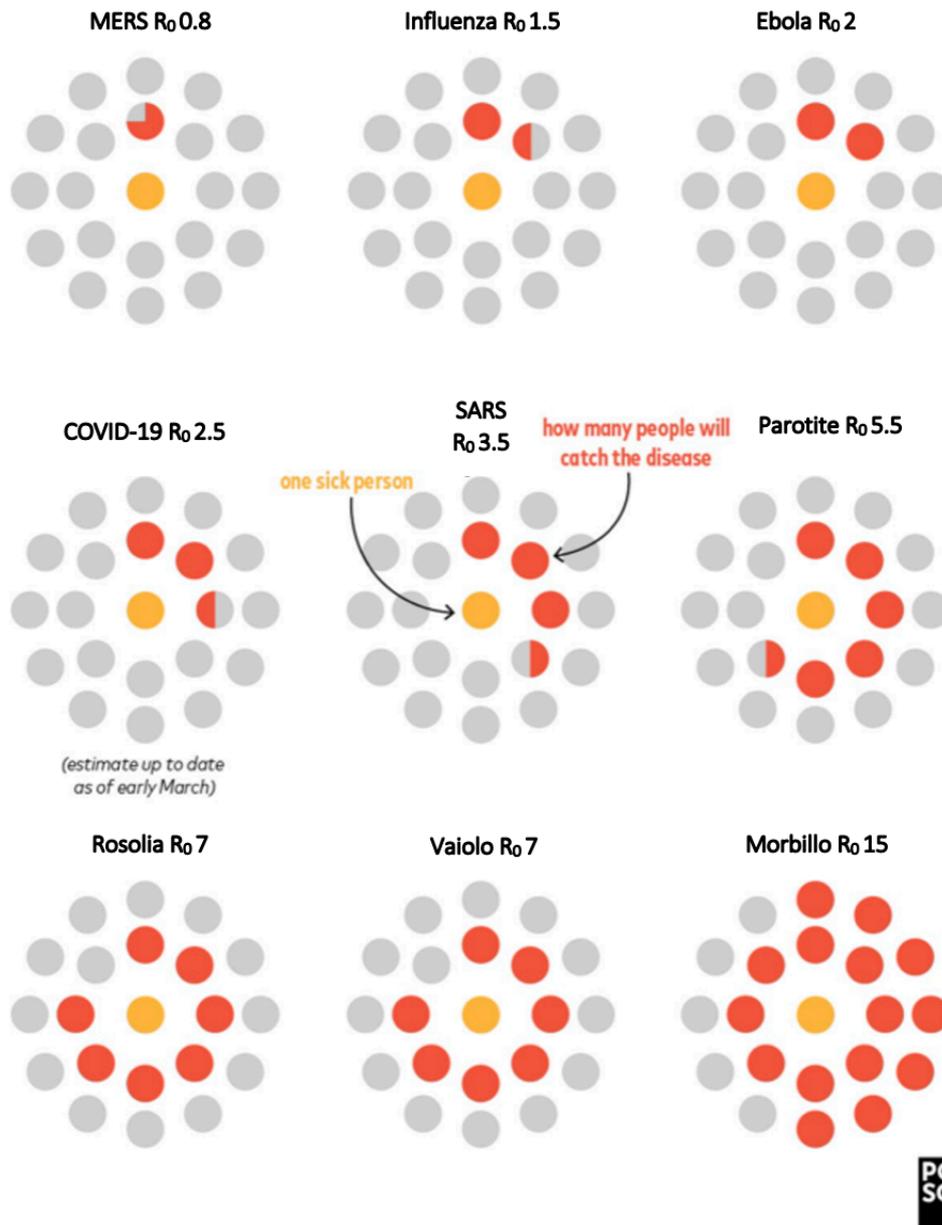


12. Indici di riproduzione R_0 e R_t e curve epidemiche

Definizione

NUMERO DI RIPRODUZIONE DI BASE (R_0): Misura del numero medio di contagi causati da un individuo infetto nella fase iniziale di un'epidemia, in cui teoricamente tutti i soggetti sono suscettibili.

Figura 14. Valori di R_0 di alcune malattie infettive



Coronavirus is on par with SARS in terms of infectiousness. Infographic by Sara Chodosh

(Fonte: Francis MR, Just how contagious is COVID-19? This chart puts it in perspective. Disponibile su: <https://www.popsci.com/story/health/how-diseases-spread>)

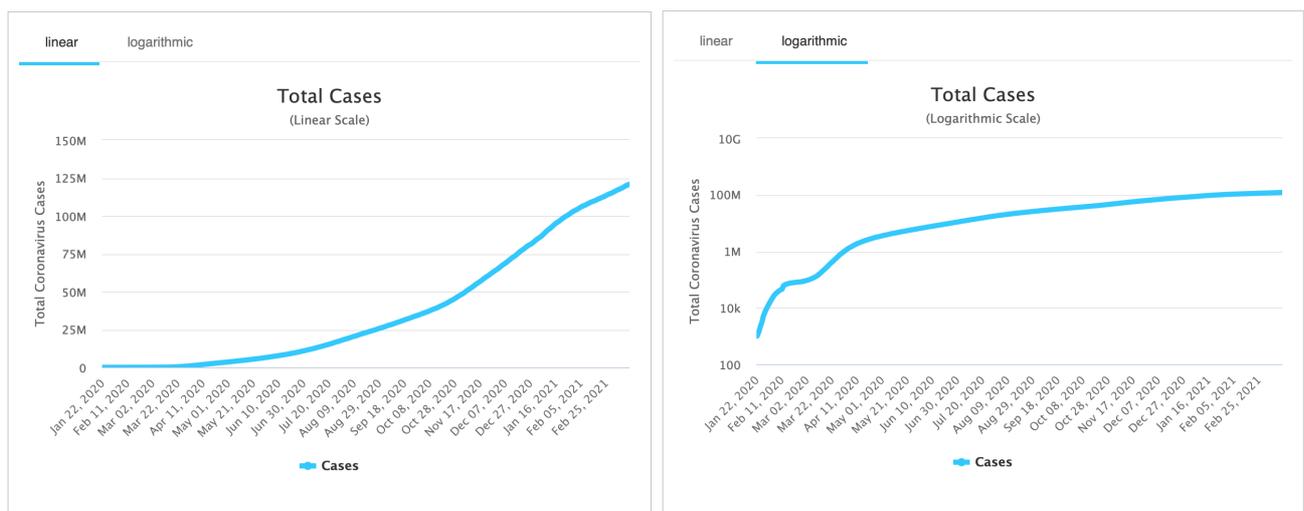
NUMERO DI RIPRODUZIONE EFFETTIVO (R_t): R_0 può variare in seguito all'introduzione di misure preventive (ad esempio distanziamento fisico e uso di mascherine), o in seguito alla diminuzione di soggetti suscettibili, poiché hanno già contratto l'infezione o per l'introduzione di un vaccino. Questo numero di riproduzione è R_t , il tasso di trasmissione di un virus al tempo t , che rappresenta il numero di riproduzione effettiva durante un'epidemia in evoluzione, come quella di COVID-19.

CURVA EPIDEMICA: Grafico che descrive l'andamento del numero dei casi nel tempo. Può essere tracciato su scala lineare o logaritmica. Per descrivere l'andamento di un'epidemia in rapida evoluzione, è preferibile utilizzare la scala logaritmica, per una migliore rappresentazione grafica in caso di grandi numeri.

Sviluppo dei concetti ed esempi:

La Figura 15 rappresenta la curva epidemica globale del COVID-19.

Figura 15. Casi totali di COVID-19 nel mondo in scala lineare (a sinistra) e logaritmica (a destra) (Aggiornamento dati: 25 febbraio 2021)



(Fonte: www.worldometers.info/coronavirus/worldwide-graphs)

La progressione della curva epidemica dipende dal **numero di riproduzione di base R_0** , che misura che possibilità abbia il virus di diffondersi nella popolazione. R_0 può essere definito come il numero medio di nuovi casi generati da un caso infetto in una popolazione che sia completamente suscettibile. Dato che il SARS-CoV-2, il virus che causa il COVID-19, è un virus nuovo, la popolazione mondiale non ne è mai stata esposta, quindi si può considerare completamente suscettibile.

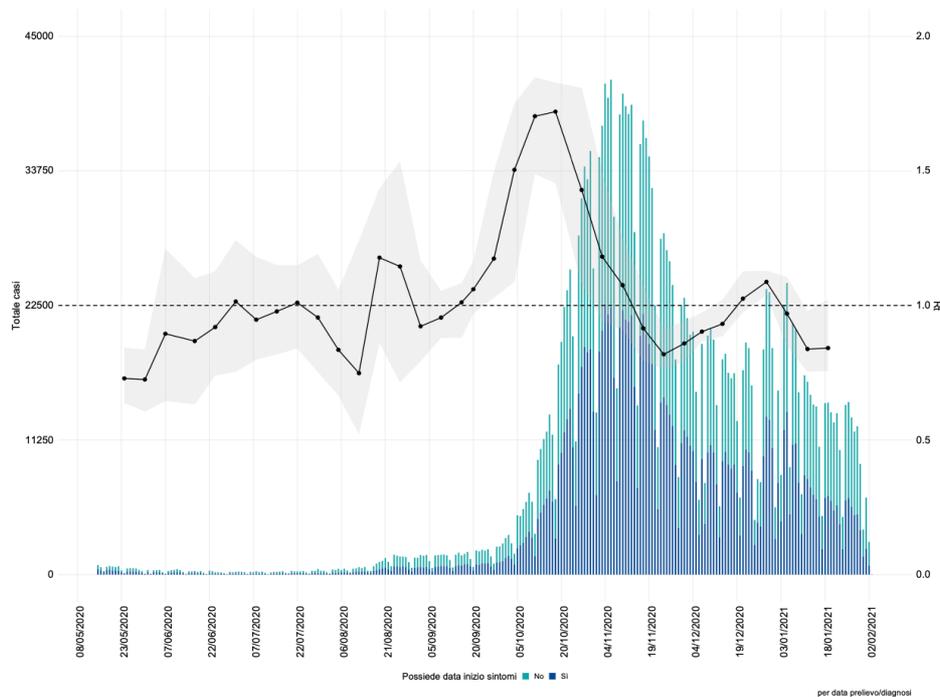
R_0 dipende dal numero di giorni per cui i soggetti sono contagiosi, il numero di soggetti suscettibili con cui essi vengono a contatto e la probabilità di contagio durante il periodo di contatto.

Un'epidemia può svilupparsi solo se R_0 è maggiore di 1. In questo caso ogni persona infetta contagerà in media più di un'altra persona. Modelli statistici hanno stimato un R_0 compreso tra 2 e 3,5 per il COVID-19 prima dell'adozione delle misure preventive di contenimento e mitigazione.

Per calcolare R_0 e R_t è fondamentale avere informazioni affidabili sul numero totale di persone infette nelle varie aree geografiche, e sulla data di infezione ed esordio dei sintomi, dati non facilmente reperibili nel caso della pandemia di COVID-19. Per questo motivo, R_0 e R_t sono stati stimati solamente più tardi. La letteratura scientifica non è unanime nel sostenere l'utilità di R_t per predire l'evoluzione di una pandemia, come era stato invece proposto per la fase 2 del COVID-19, a causa delle frequenti mutazioni delle condizioni esterne (chiusura e riapertura di attività produttive e scuole, misure di mitigazione diverse, ecc.).

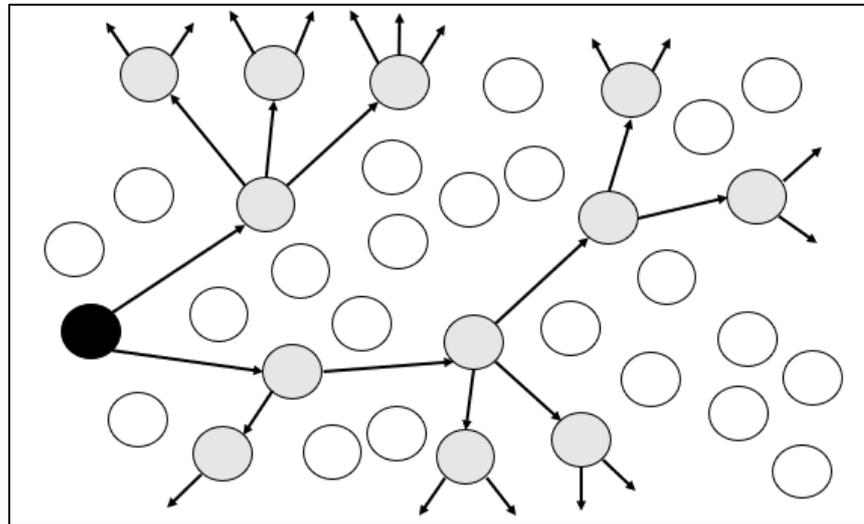
La Figura 16 mostra il calcolo del numero di riproduzione R_t in Italia da maggio 2020 a febbraio 2021 in relazione ai casi notificati. Si noti che un R_t di circa 1 porta a un numero di nuovi casi limitato in presenza di pochi infetti nella popolazione (parte sinistra) e ad un aumento di casi in presenza di un numero maggiore di infetti (parte destra).

Figura 16. Stime dell' R_t medio (linea nera-media di 14 giorni) e numero di casi per data di prelievo o diagnosi, distinti per presenza o assenza della data di inizio sintomi.



(Fonte: Epidemia COVID-19; aggiornamento nazionale 3 febbraio 2021; Disponibile presso: epicentro.iss.it)

Figura 17. Rappresentazione schematica nella diffusione del SARS-CoV-2 nella popolazione



(Fonte: originale ASPHER)

Il cerchio nero nella Figura 17 rappresenta il soggetto che ha introdotto il virus nel gruppo. Infetterà due persone, rappresentate dai cerchi grigi, che a loro volta infetteranno altre cinque persone, e così via.

L'obiettivo delle strategie di contenimento, come il distanziamento, è quello di abbassare R_0 a meno di 1. In questo modo una persona infetta contagerebbe in media meno di un'altra persona, e l'epidemia si spegnerebbe.

Siccome il COVID-19 potrebbe conferire un certo grado di immunità, la capacità del virus di diffondersi cambia con lo svilupparsi dell'epidemia. Una quota maggiore di persone sviluppa immunità a seguito dell'infezione e la popolazione suscettibile diminuisce. Ciò si riflette nel **numero di riproduzione effettivo R_t** .

Tuttavia, è opportuno considerare che diversi fattori contestuali, come il comportamento o le condizioni di vita, possono influenzare la diffusione. Di conseguenza R_t varia in relazione al contesto.

13. Sorveglianza epidemiologica

Definizione

DEFINIZIONE DI CASO: Individuazione di criteri univoci di identificazione di persone, luoghi, periodi e caratteristiche cliniche.

INDAGINE EPIDEMIOLOGICA: Attività volta a individuare e tracciare la catena di contagio a partire da un singolo caso, che si sospetta essere la fonte primaria, con l'obiettivo di limitare la diffusione dell'infezione, tramite misure preventive quali isolamento e quarantena.

RICERCA DEI CONTATTI (Contact Tracing): Vengono ricercati tutti i soggetti a rischio di essere stati infettati poiché entrati in contatto con un soggetto che si trovava nel periodo d'incubazione o nello stadio sintomatico della malattia. Un'importante parte del processo consiste nel raccogliere informazioni sul loro stato di salute sorvegliandone la comparsa dei sintomi nel tempo. Durante la pandemia di COVID-19, alcune nazioni hanno implementato tecnologie digitali per la ricerca dei contatti; nonostante la loro efficienza, questo metodo potrebbe dare adito a importanti problemi di privacy che devono necessariamente essere bilanciati con l'obbligo di tutelare la salute pubblica.

PERIODO DI INCUBAZIONE: Il periodo di incubazione è essenzialmente il lasso di tempo che intercorre tra l'esposizione all'agente patogeno causa di malattia e lo sviluppo dei sintomi della malattia stessa. Per esempio, si ritiene che il periodo di incubazione di COVID-19 sia in grado di estendersi fino a 14 giorni, con un tempo mediano di 5-6 giorni prima dello sviluppo dei sintomi a seguito dell'esposizione.

ISOLAMENTO: Separazione dei soggetti affetti da malattia infettiva dai soggetti sani.

QUARANTENA: Separazione e restrizione della libertà di movimento dei soggetti esposti ad una malattia infettiva per sorvegliare l'eventuale sviluppo dei sintomi.

QUARANTENA DI GRUPPO (Quarantine of groups): Quarantena di soggetti che sono stati esposti alla stessa fonte di infezione (ad esempio un evento pubblico, un volo aereo, una classe scolastica).

QUARANTENA LAVORATIVA (Working quarantine): Soggetti esposti a rischio occupazione di infezione, ad esempio operatori sanitari, che restano in quarantena presso il proprio domicilio o altro luogo durante l'orario non lavorativo.

QUARANTENA DI COMUNITA' (Community-wide quarantine): La chiusura di una comunità attraverso una barriera fisica o virtuale intorno ad un'area geografica circoscritta (Cetron and Landwirth. Public health, ethics, and quarantine, 2005).

Sviluppo dei concetti ed esempi:

DEFINIZIONE CASO COVID-19 secondo la Circolare del Ministero della Salute Italiano del 8 gennaio 2021 "Aggiornamento della definizione di caso COVID-19 e strategie di testing":

Caso possibile: Una persona che soddisfi i criteri clinici.

Caso probabile: Una persona che soddisfi i criteri clinici con un link epidemiologico, oppure una persona che soddisfi i criteri radiologici.

Caso confermato: Una persona che soddisfi il criterio di laboratorio.

Criteri clinici

Presenza di almeno uno dei seguenti sintomi: tosse, febbre, dispnea, esordio acuto di anosmia, ageusia o disgeusia. Altri sintomi meno specifici possono includere cefalea, brividi, mialgia, astenia, vomito e/o diarrea.

Criteri radiologici

Quadro radiologico compatibile con COVID-19.

Criteri di laboratorio

1. Rilevamento di acido nucleico di SARS-CoV-2 in un campione clinico (*tampone molecolare-gold standard*),

OPPURE

2. Rilevamento dell'antigene SARS-CoV-2 in un campione clinico (*tampone antigenico rapido*), in contesti e tempi specifici (test di ultima generazione, contesto di alta prevalenza, contatto di caso confermato con RT-PCR...)

Criteri epidemiologici

Almeno uno dei due seguenti link epidemiologici:

- contatto stretto con un caso confermato COVID-19 nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi; se il caso non presenta sintomi, si definisce contatto una persona che ha avuto contatti con il caso indice in un arco di tempo che va da 48 ore prima della raccolta del campione che ha portato alla conferma e fino a 14 giorni dopo o fino al momento della diagnosi e dell'isolamento del caso;

- essere residente/operatore, nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi, in contesti sanitari (ospedalieri e territoriali) e socioassistenziali/sociosanitari quali RSA, lungodegenze, comunità chiuse o semichiusate (ad es. carceri, centri di accoglienza per migranti), in cui vi sia trasmissione di SARS-CoV-2.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha pubblicato delle linee guida per la **ricerca dei contatti**. Questo processo può rivelarsi efficace solo se le nazioni possiedono un'adeguata capacità di eseguire tempestivamente test diagnostici sui casi sospetti. Diversamente, la ricerca dei contatti e i test diagnostici possono essere limitati a luoghi ad alto rischio, come gli ospedali e le residenze assistenziali, frequentati da soggetti fragili.

I termini **quarantena** ed **isolamento** sono intimamente collegati alla peste e risalgono al 1377. L'ufficiale medico di Ragusa (oggi Dubrovnik in Croazia), Jacobo da Padova, impose la permanenza a bordo delle navi degli appestati (o sospetti di essere tali) per

Figura 18. Illustrazione storica dell'area di quarantena



(Fonte: Malta: panoramica dell'area di quarantena. Incisione di M.A. Benoist, c. 1770, dopo J. Goupy, c. 1725.)

40 giorni prima di sbarcare. Inoltre, nel 1423 Venezia istituì uno dei primi lazzeretti (quartiere di quarantena) su un'isola nei pressi della città, e il sistema veneziano divenne un modello per le altre nazioni europee. (Fonte: Cosmacini G. et al., 2001; Sehdev P.S. et al., 2002)

Detto ciò, la quarantena non dura necessariamente 40 giorni: la sua durata dipende dal periodo massimo d'incubazione della malattia. Ad esempio, il periodo di incubazione del morbillo è compreso fra 9 e 15 giorni; quello di MERS-CoV è di 5-7 giorni; l'influenza ha un periodo di incubazione da poche ore fino a un paio di giorni.

Stimare in modo accurato la durata massima del periodo di incubazione è di fondamentale importanza per la pianificazione di interventi di sanità pubblica, inclusi la sorveglianza attiva, il controllo dell'infezione e lo sviluppo di modelli statistici dell'epidemia.

Per COVID-19 si è stimato che la mediana del tempo di incubazione sia tra 5 e 6 giorni, variabile da 2

Figura 19. Esempio di vita in quarantena nel 2020 durante la pandemia di COVID-19



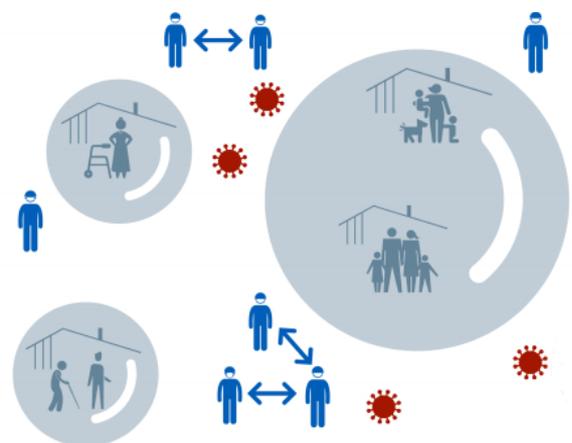
"BOLLA" – Termine tecnico utilizzato durante la pandemia da COVID-19 in riferimento ad un gruppo chiuso di persone apparentemente sane che decidono di avere contatti solamente tra di loro, per evitare la diffusione dell'agente infettivo.

I componenti di una bolla devono seguire delle regole rigide per ridurre al minimo i contatti con l'esterno. Questo garantisce anche una maggiore tracciabilità dei contatti qualora un componente della bolla risultasse positivo all'agente infettivo. Questa strategia è stata proposta anche dalla Commissione Europea per permettere ad alcuni gruppi di interagire tra di loro in un ambiente protetto. E' stata utilizzata da squadre sportive professionistiche per evitare di interrompere le competizioni; nel contesto scolastico, le "bolle" sono state introdotte per ridurre i contatti tra classi diverse e contenere la diffusione del SARS-CoV-2.

a 14. Un recente studio della Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, pubblicato sulla rivista *Annals of Internal Medicine*, ha dimostrato che il 97,5% delle persone sviluppano sintomi entro 11,5 giorni dall'esposizione a SARS-CoV-2; di conseguenza il periodo di isolamento e quarantena è di 14 giorni.

Benché poco utilizzata nel recente passato, la quarantena è una misura prevista dal Regolamento Sanitario Internazionale (adottate dall'OMS) ed è stata impiegata per contenere l'epidemia di COVID-19 dato il suo periodo d'incubazione relativamente lungo.

Figura 20 – "Bolle sociali"



(Fonte: Robert Koch Institut)

14. Trend epidemiologici

Definizione

ANDAMENTO (TREND) EPIDEMIOLOGICO: Analisi delle cause e della distribuzione delle malattie nella popolazione generale nel tempo, per monitorare l'insorgenza di outbreak di una malattia nel mondo. Lo sviluppo di modelli statistici è importante sia per descrivere l'andamento nel presente, sia per fare previsioni sull'evoluzione.

EPIDEMIA: Diffusione rapida di una malattia in una comunità o una regione, con una frequenza maggiore rispetto alla norma.

FOCOLAIO (OUTBREAK): Epidemia in un'area limitata, ad esempio un villaggio o una città.

PANDEMIA: Epidemia diffusa globalmente, o su un'area molto vasta, che supera i confini internazionali, coinvolgendo un gran numero di persone.

SPORADICO: Si dice di malattia infettiva che si presenta in modo non regolare, per alcuni periodi, non frequentemente.

ENDEMICO: Di agente infettivo o malattia infettiva presente costantemente in un'area geografica o una popolazione.

SECONDA ONDATA, TERZA ONDATA: Durante un'epidemia o pandemia, dopo il primo picco dei casi, una malattia infettiva spesso tende a riemergere in gruppi diversi della popolazione e a diffondersi, dando luogo ad una seconda ondata della malattia e talvolta ad ulteriori altre (Figura 22).

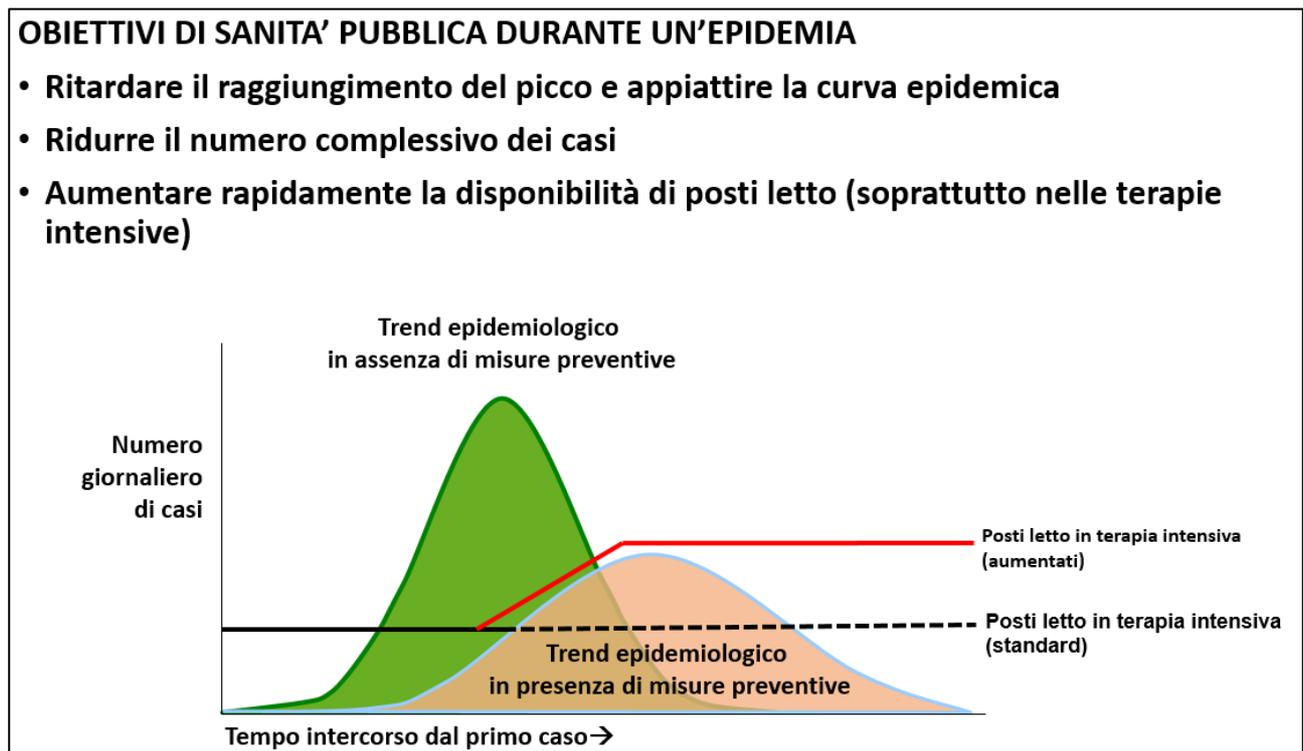
Sviluppo dei concetti ed esempi:

Da quanto è noto, il COVID-19 è emerso come un **outbreak** limitato alla provincia di Wuhan in Cina. Da lì, il numero di casi riportati ha cominciato ad aumentare rapidamente, dando inizio ad un'**epidemia**. Il 30 gennaio 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato lo stato di Emergenza di Sanità Pubblica di Interesse Internazionale (PHEIC) e il giorno 11 marzo 2020, l'OMS ha dichiarato per COVID-19 lo status di **pandemia**, data la diffusione in più continenti.

Appiattare la curva: Si è sentito spesso parlare in questo periodo di strategie di sanità pubblica per "appiattare la curva epidemica" (*flatten the curve*). Esse consistono nel tentare di portare il numero di nuove infezioni a livelli di capacità sostenibili per il sistema sanitario. Ciò diventa particolarmente importante per le unità operative di terapia intensiva, i cui letti sono necessari per i pazienti con malattie gravi (linea rossa nella Figura 21). Quanto più rapida è la crescita della curva epidemica, tanto più rapidamente il sistema sanitario può andare in sovraccarico e arrivare ai limiti di capacità (l'area verde della curva al di sopra della linea rossa nella Figura 21). Per evitare ciò, una curva epidemica più "appiattita" è auspicabile con lo scopo di ritardare il picco e diminuire il numero dei casi. Questo può essere ottenuto tramite vari interventi di sanità pubblica, come le misure di contenimento e mitigazione (distanziamento fisico, uso di mascherine, lockdown, ecc.), che

rallentano la diffusione del virus (curva marrone). Complessivamente il numero di casi risulterà distribuito su un intervallo di tempo più ampio, evitando il sovraccarico delle strutture sanitarie. La Figura 21 illustra due possibili andamenti epidemiologici, con e senza misure di contenimento, in relazione all'incremento dei posti letto messo in atto da molte nazioni durante la prima fase dell'epidemia da COVID-19 (marzo-aprile 2020).

Figura 21. Esempificazione dell'appiattimento della curva epidemica



(Fonte: Signorelli C. et al., 2020.)

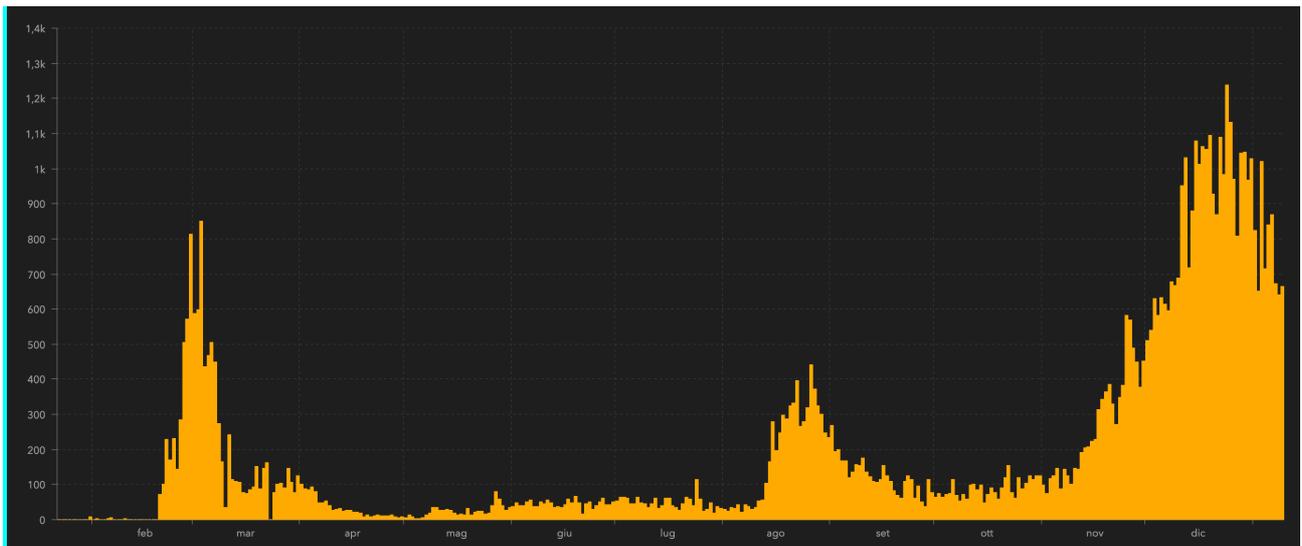
Misure di contenimento: messe in atto per prevenire (o ritardare) la diffusione dell'infezione quando il numero di casi è ancora limitato. Sono incluse le indagini epidemiologiche, l'individuazione di casi importati e trasmissioni "di prima generazione", isolamento, contact tracing, trattamento e quarantena per prevenire la diffusione dell'epidemia e lo stabilimento di aree "chiuso" (anche definite "zone rosse").

Misure di mitigazione: un termine raccomandato dall'OMS per descrivere provvedimenti da introdurre in paesi colpiti dalle fasi 5 e 6 della pandemia; vengono introdotte per minimizzare i contagi e l'impatto di una pandemia, quando nonostante le misure di contenimento la trasmissione è sostenuta. Le misure di mitigazione introdotte durante la pandemia da COVID-19 sono lockdown completi e parziali, e il coprifuoco. L'obiettivo è quello di ridurre il numero globale di persone contagiate, assicurare il mantenimento dell'assistenza sanitaria e proteggere le popolazioni a rischio.

Seconda e terza ondata durante la pandemia da COVID-19: dopo il primo picco di casi nella primavera del 2020, l'incidenza dei casi di COVID-19 è diminuita, in seguito all'introduzione di misure di contenimento e mitigazione. Sfortunatamente, a partire dal luglio-agosto 2020, c'è stato un aumento significativo delle infezioni in Europa, costituendo una minaccia per i servizi sanitari e la sanità pubblica. I tassi di notifica sono aumentati in tutte le fasce d'età. Tuttavia, le due ondate non sono paragonabili, in quanto il numero di test effettuati è aumentato significativamente. I mesi di gennaio-febbraio-marzo 2021 sono considerati come quelli in cui la pandemia è riesplora con grande violenza spinta dalle varianti, molto insidiose (terza ondata). Tuttavia, a differenza delle precedenti, si è osservato un trend in diminuzione del numero di casi negli operatori sanitari e nei soggetti di età maggiore o uguale a 80 anni, verosimilmente ascrivibile alla campagna di vaccinazione in corso.

La situazione epidemiologica corrente, nella maggior parte dei paesi, è causa di preoccupazione, in quanto è indice di un aumentato rischio di trasmissione che richiede un'azione di sanità pubblica mirata e immediata.

Figura 22. Casi giornalieri di COVID-19 nella Corea del Sud: prima, seconda e terza ondata.



(Fonte: COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University, Data di accesso 13 gennaio 2021)

15. Immunità di gregge (herd immunity)

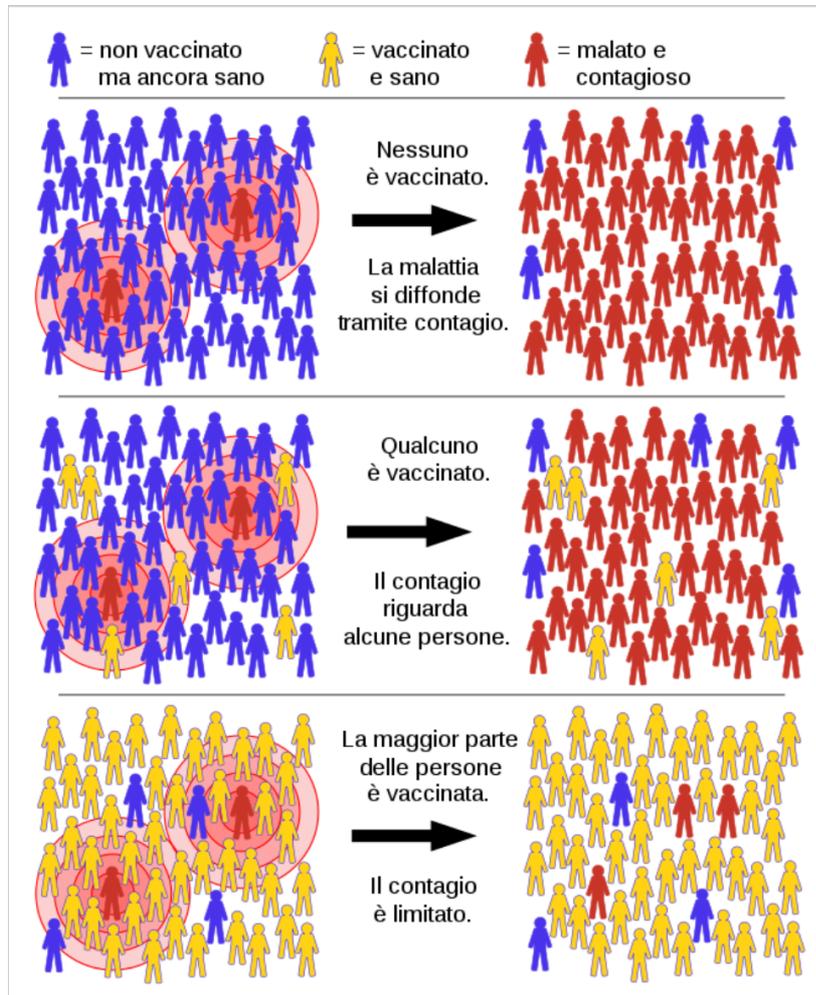
Definizione

IMMUNITÀ DI GREGGE (O DI GRUPPO O DI POPOLAZIONE): Resistenza di una popolazione alla diffusione di un agente infettivo. Quando una parte significativa della popolazione sviluppa l'immunità, la probabilità che una persona infetta venga in contatto con una persona suscettibile diminuisce. Per ottenerla, è necessario raggiungere una certa soglia di popolazione immune, che varia a seconda del patogeno, della modalità di trasmissione, della distribuzione dei soggetti immuni e suscettibili, e di altri fattori, ad esempio ambientali.

Sviluppo dei concetti ed esempi:

L'immunità di gregge può anche essere raggiunta attraverso campagne di vaccinazione. Per esempio, per molte malattie esantematiche dell'infanzia, essa è compresa tra il 90% e il 95%, mentre per il SARS-CoV-2 potrebbe essere inferiore (60-70%) (Randolph HE, et al. 2020). La Figura 23 illustra tre diversi scenari di diffusione di una malattia infettiva, sulla base della proporzione della popolazione immunizzata. Nel novembre 2020, la Task Force covid-19 dell'ASPHER ha pubblicato la dichiarazione *"Getting through the pandemic in Europe in the winter of 2020/21"* sull'utilizzo inappropriato dell'immunità di gregge per il COVID-19. E' stata posta enfasi sull'utilizzo di strategie tempestive di contenimento del virus, attraverso l'introduzione di interventi non farmaceutici nella comunità, utilizzando la vaccinazione dove disponibile e altre innovazioni scientifiche. Per il COVID-19, l'immunità di comunità acquisita tramite l'infezione è diversa dall'immunità di gregge raggiunta tramite i programmi di vaccinazione, e risulterebbe probabilmente in outbreak ricorrenti ed epidemie che costituirebbero un peso inaccettabile per l'economia e i sistemi sanitari. Mettendo in atto un'agenda basata sull'immunità di gregge aumenterebbe le ineguaglianze causate dal COVID-19, poiché le comunità più svantaggiate sono meno protette e potrebbe esserci l'insorgenza di comorbidità e fattori predisponenti più precocemente. Inoltre, ci sono evidenze sull'insorgenza di lunghe sindromi da COVID-19 e post-COVID-19, che sono debilitanti e possono creare ineguaglianze sociali. E' necessario specificare che le politiche basate sull'immunità di gregge (relative a COVID-19) non sono basate sull'evidenza, dato che la letteratura sugli studi di sieroprevalenza del COVID-19 hanno evidenziato un aumento di casi anche in situazioni dove in teoria si era raggiunta l'immunità di gregge (Boadle 2020; Signorelli et al. 2020). Inoltre, non ci sono evidenze sull'andamento nel tempo dell'immunità acquisita naturalmente. In conclusione, è pericoloso e infondato supportare l'impiego dell'immunità di gregge come metodo di controllo della pandemia.

Figura 23. Tre scenari con diverse proporzioni di immunità di gregge



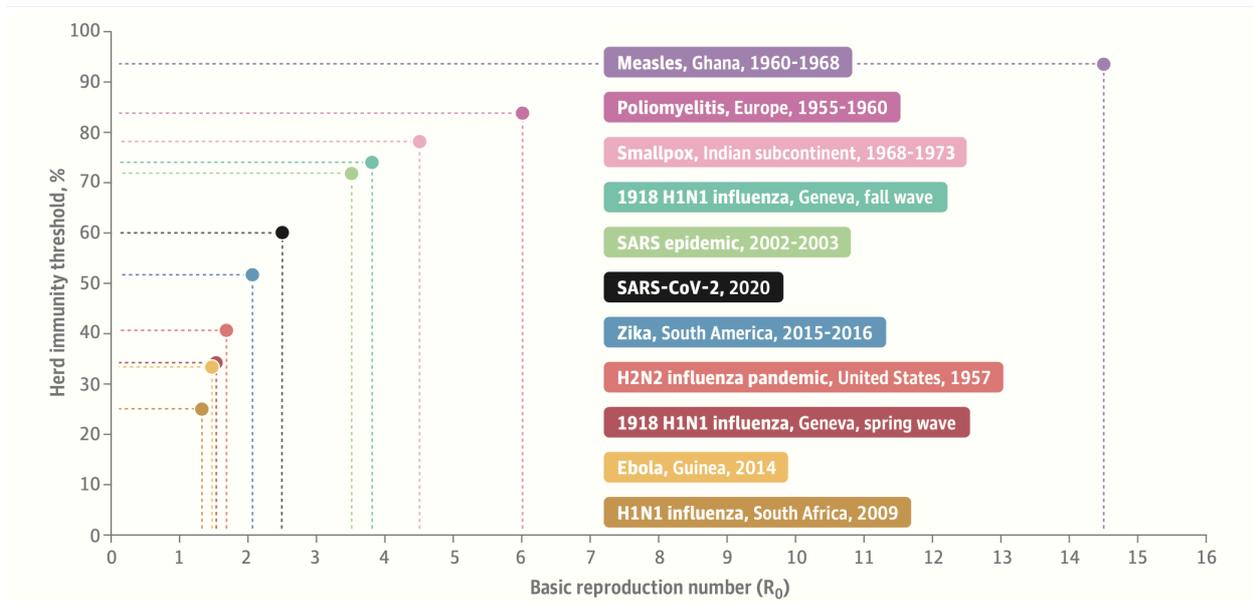
(Fonte: Tkarcher - own work,
Disponibile presso: www.commonswikimedia.org)

Soglia di immunità di gregge la proporzione di popolazione necessaria per raggiungere l'immunità di gregge, e l'interruzione della trasmissione endemica dell'agente patogeno. Varia in base alla modalità di trasmissione e la contagiosità dell'agente infettivo. Per calcolarla si usa la seguente formula:

$$\text{Soglia immunità di gregge} = 1 - \frac{1}{R_0}$$

In un articolo pubblicato recentemente sul *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, Saad B. Omer ha paragonato i valori soglia di 11 malattie infettive, e i risultati sono riportati nella Figura 24. Presupponendo che non ci sia immunità di popolazione e che tutti gli individui siano ugualmente suscettibili e contagiosi, il valore soglia di immunità di gregge per il SARS-CoV-2 dovrebbe essere compreso tra 50% e 67%, in assenza di altre misure. Un altro fattore chiave per mantenere l'immunità di gregge è la durata della memoria immunologica. Per i coronavirus stagionali, l'immunità ha durata breve, per cui, per queste malattie, in assenza di vaccino il rischio di outbreak frequenti è possibile.

Figura 24. Valori soglia di immunità di gregge



The locations included are the locations in which the threshold was measured.

(Fonte: Omer SB, Yildirim I, Forman HP. Herd Immunity and Implications for SARS-CoV-2 Control. *JAMA*. Published online October 19, 2020. doi:10.1001/jama.2020.20892)

Bibliografia:

- Adam D, A guide to R — the pandemic’s misunderstood metric. *Nature* 583, 346-348 (2020), doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02009-w>
- Banerjee A, Pasea L, Harris S, Gonzalez-Izquierdo A, Torralbo A, Shallcross L, et al. Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based cohort study. *Lancet*. 2020;395(10238):1715-1725. doi:10.1016/S0140-6736(20)30854-0
- Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T. *Basic epidemiology*, WHO 1993
- Benois MA . Malta: view of the quarantine area., c. 1770, after J. Goupy, c. 1725.
- Catalogue of OECD indicators, OECD 2016
- Center for Disease Control and Prevention. *Principles of Epidemiology in Public Health Practices*, 3rd Ed
- Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard; Disponibile presso <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Data di accesso 13.01.21
- Chowell G, Hyman JM. *Mathematical and Statistical Modeling for Emerging and Re-emerging Infectious Diseases*, Springer 2016
- Communication from the Commission to the European Parliament and the council: Staying safe from COVID-19 during winter. Disponibile presso https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness_response/docs/covid-19_stayingsafe_communication_en.pdf
- Coronavirus deaths worldwide per million inhabitants. Disponibile presso <https://www.statista.com/statistics/1104709/coronavirus-deaths-worldwide-per-million-inhabitants/>; Data di accesso 14 May 2020
- Cosmacini G. *L'arte lunga. Storia della medicina dall'antichità a oggi*. Editori Laterza; Bari: 2001
- Cumulative number of coronavirus (COVID-19 deaths in Sweden since March 11, 2020); Disponibile presso <https://www.statista.com/statistics/1105753/cumulative-coronavirus-deaths-in-sweden/>
- Davidovitch N, Signorelli C, Chambaud L, Reid J, Tenenbaum A, Middleton J. Getting through the pandemic in Europe I the Winter of 2020/21. The misuse of COVID-19 herd immunity argument. ASPHER 2020. URL: <https://www.aspher.org/download/529/aspher-covid19-herd-immunity.pdf>
- Epicentro – Istituto Superiore di Sanità, Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia. Disponibile presso https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_21_maggio.pdf
- EuroMoMo. Graphs and maps; Disponibile presso <https://www.euromomo.eu/graphs-and-maps>
- European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Increased transmission of COVID-19 in the EU/EEA and the UK – thirteenth update. 23 October 2020
- European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidelines for the non-pharmaceutical measures to delay and mitigate the impact of 2019-nCov. February 2020.
- European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Interim Guidance: Mitigation and delaying (or ‘containment’) strategies as the new influenza A(H1N1) virus comes into Europe 6 June 2009. Disponibile presso <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/technical-guidance-mitigation-and-delaying-or-containmentstrategies-new-influenza>
- Glossary of Humanitarian Terms, ReliefWeb 2008
- Green MS, Peer V, Nitzan D. The confounded crude case-fatality rates for COVID-19 hide more than they reveal - a comparison of age-specific and age-adjusted rates between six countries. Preprint <https://doi.org/10.1101/2020.05.09.20096503>

- Istituto Superiore di Sanità. Integrated surveillance of COVID-19 in Italy, Disponibile presso epicentro.iss.it. Data di accesso 12.11.20
- Meep. Mortality Monday: How young is “So young to die”? Disponibile presso <https://stump.marypat.org/article/676/mortality-monday-how-young-is-so-young-to-die>
- Monnery N. Adjusting Covid-19 expectations to the age profile of deaths; Disponibile presso <https://blogs.lse.ac.uk/businessreview/2020/04/09/adjusting-covid-19-expectations-to-the-age-profile-of-deaths/>
- Office for National Statistics. Coronavirus Main Figures. Disponibile presso www.ons.gov.uk
- Omer SB, Yildirim I, Forman HP. Herd Immunity and Implications for SARS-CoV-2 Control. JAMA. Published online October 19, 2020. doi:10.1001/jama.2020.20892
- Osborn M. The bar necessities: 5 ways to understand coronavirus graphs. Disponibile presso <https://theconversation.com/the-bar-necessities-5-ways-to-understand-coronavirus-graphs-135537>
- Porta M. A Dictionary of Epidemiology, Oxford University Press, 5th edition
- Reported Cases and Deaths by Country, Territory, or Conveyance, Disponibile presso <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>
- Riccò M, Ferraro P, Gualerzi G, Ranzieri S, Henry BM, Said YB, Pyatigorskaia NV, Nevolina E, Wu J, Bragazzi NL, Signorelli C. Point-of-Care diagnostic for detecting SARS-CoV-2 antibodies: a systematic review and meta-analysis of real-world data. Journal of Clinical Medicine 2020
- Russel TW, Hellewell J, Jarvis CI, et al. Estimating the infection and case fatality ratio for coronavirus disease (COVID-19) using age-adjusted data from the outbreak on the Diamond Princess cruise ship, February 2020. Euro Surveill. 2020;25(12): pii=2000256.
<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.12.2000256>
- Sehdev PS. The origin of quarantine. Clin Infect Dis. 2002; 35:1071–1072
- Signorelli C. Elementi di metodologia epidemiologia, Società Editrice Universo, 7th edition, 2011.
- Signorelli C, Odone A, Gianfredi V, Bossi E, Bucci D, Oradini-Alacreu A, Frascella B, Capraro M, Chiappa F, Blandi L, Ciceri F. The spread of COVID-19 in six western metropolitan regions: a false myth on the excess of mortality in Lombardy and the defense of the city of Milan. Acta Bio Med. 2020May11;91(2):23-0.
- Signorelli C, Scognamiglio T, Odone A. COVID-19 in Italy: impact of containment measures and prevalence estimates of infection in the general population. Acta Bio Med. 2020 Apr.10;91(3-S):175-9.
- Signorelli C. Come stimare la prevalenza di un fenomeno utilizzando un test con falsi positivi e falsi negativi. Igiene Moderna 1988; 90: 455-463
- The Public Health Textbook, Disponibile presso <https://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook>. Public Health Action Support Team (PHAST) 2020
- Tkarcher - Own work, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=56760604>
- Ward H, Toledano MB, Shaddick G, Davies B, Elliot P. Oxford Handbook of Epidemiology for Clinicians, Oxford University Press 2012
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 112. 2020.
- World Health Organization. Contact tracing in the context of COVID-19. Interim guidance. 10 May 2020