

Vecchi e nuovi approcci epidemiologici alle patologie infettive

Fabio Barbone

*ISTITUTO DI IGIENE ED EPIDEMIOLOGIA
UNIVERSITÀ DI UDINE*

Approcci epidemiologici alle patologie infettive

- **Metodi tra sorveglianza e ricerca**
- **Modelli epidemici**
- **Metodi per sintesi quantitative**

Distinzioni tra la sorveglianza in sanità pubblica e la ricerca epidemiologica

(adattato da Thacker & Berkelman)

	Sorveglianza	Ricerca epidemiologica
Scopo principale	Individuazione del problema Descrizione del problema Dare avvio all'investigazione o all'intervento Suggerire ipotesi	Verificare ipotesi Descrizione del problema
Raccolta dati		
Frequenza	Continua	Limitata nel tempo
Metodi	Normalmente sistemi di routine	Sviluppati appositamente per lo studio
Volume di dati	Minimo	Considerevole
Completezza dei dati	Spesso incompleti	Generalmente completi
Analisi dei dati	Generalmente semplice e descrittiva	Spesso complessa
Disseminazione e informazione	Tempestiva, regolare, indirizzata alle agenzie di sanità pubblica	Non tempestiva, sporadica, indirizzata ad un'audience di accademici e clinici

Che cos'è la sorveglianza in sanità pubblica

- E' la raccolta sistematica, l'analisi e l'interpretazione
- di dati sanitari relativi a una specifica patologia o condizione
- con trasmissione tempestiva delle informazioni
- ai responsabili della prevenzione e controllo delle malattie
- nella comunità
- per intraprendere azioni efficaci per il controllo della patologia

Che cos'è la sorveglianza in sanità pubblica

- La sorveglianza è più della mera raccolta di dati su eventi sanitari: l'archivio dei dati di mortalità e delle schede di dimissione ospedaliera di una Azienda Sanitaria Locale non è di per sé un sistema di sorveglianza.
- Dati raccolti di routine per altri scopi possono servire per la sorveglianza (i dati dei ricoveri ospedalieri per la sorveglianza delle infezioni ospedaliere, quelli di mortalità per la sorveglianza di alcune patologie infettive, ecc.)

Studio epidemiologico di valutazione dell'efficacia della vaccinazione antiinfluenzale nella regione Friuli-venezia giulia

Valutazione retrospettiva

Valent F, Schiava F, Gnesutta D, Brianti G, Barbone F, GRIFVG. Evaluation of the effectiveness of influenza vaccination among the elderly in Friuli-Venezia Giulia (Italy). Epidemiol Prev 2005; 2:195-203

Metodi

- studio di coorte retrospettiva
- popolazione anziana (≥ 65 anni) assistita dal Sistema Sanitario Regionale (SSR) del FVG
- 4 stagioni vaccinali (1997-2001). Stagione: dal 01/10 di un anno al 30/04 dell'anno successivo
- fonte dei dati: ARS. Dati raccolti:
 - elenco assistiti iscritti al SSR del FVG tra il 01/10/1997 e 31/05/2001 e nati prima 01/01/1936
 - data set vaccinazioni antiinfluenzali eseguite da medici di medicina generale o Aziende per i Servizi Sanitari tra 01/10/1997 e il 31/05/2001
 - data set ricoveri tra 01/10/1996 e 31/05/2001 ospedali SSR, comprese le date e diagnosi di dimissione
 - data set schede di morte 01/10/1997 e il 31/05/2001

Metodi

Unione delle basi dati tramite CRA

Informazioni disponibili:

- caratteristiche anagrafiche soggetti (età e sesso)
- stato vaccinale per ciascuna delle 4 stagioni vaccinali considerate (1997-2001)
- stato vaccinale durante la stagione vaccinale precedente (solo per le ultime 3 stagioni considerate)
- comorbidità all'inizio di ciascuna stagione vaccinale in base a ricoveri avvenuti nei 12 mesi precedenti
- ricoveri avvenuti durante ciascuna stagione vaccinale
- morti avvenute durante ciascuna stagione vaccinale

Metodi

Follow-up: 01/12 – 30/04 di ogni stagione

Outcomes:

- morte per qualsiasi causa
- morte per influenza e polmonite (ICD9: 480- 487)
- morte per insufficienza cardiaca (ICD9: 428)
- morte per qualsiasi malattia respiratoria acuta o cronica (ICD9: 460, 462, 465, 466, 480-487, 500-518)
- ricovero per influenza o polmonite (480-487)
- ricovero per insufficienza cardiaca (ICD9: 428)
- ricovero per malattia respiratoria acuta o cronica (ICD9: 460, 462, 465, 466, 480-487, 500-518)

Metodi

Fattori confondenti:

- Sesso
- Classe di età
- Patologie di base che avrebbero potuto associarsi da un lato ad una differente frequenza di uno o più degli outcome considerati e dall'altro ad una diversa frequenza di esecuzione della vaccinazione antiinfluenzale
- ASS di appartenenza del soggetto

Metodi

Patologie di base:

- **patologie cardiovascolari** (quando la diagnosi principale di dimissione o almeno una delle diagnosi concomitanti rientrasse nei codici ICD9: 393-398, 410-414, 425, 428, 429)
- **patologie respiratorie croniche** (ICD9: 491-496, 500-518)
- **patologie croniche renali** (ICD9: 581, 582, 585)
- **patologie epatiche** (ICD9: 571)
- **vasculiti e malattie reumatologiche** (ICD9: 446, 710, 714)
- **diabete mellito** (ICD9: 250)
- **patologie neoplastiche maligne** (ICD9 dal 140 al 208)
- **patologie neurologiche** (ICD9: 290-294, 331, 340, 341, 348, 438)
- **immunodepressione** (ICD9: 042-044)

Analisi statistiche

- Tabelle di contingenza
- Regressione logistica multivariata
 - (OR e 95%CI)

Studio epidemiologico di valutazione dell'efficacia della vaccinazione antiinfluenzale nella regione Friuli-venezia giulia

Valutazione prospettica

Valent F, Schiava F, Gnesutta D, Brianti G, Barbone F, GRIFVG. Evaluation of the effectiveness of influenza vaccination among the elderly in Friuli-Venezia Giulia (Italy). Epidemiol Prev 2005; 2:195-203

Metodi

- **Disegno dello studio:** coorte prospettica
- **Popolazione dello studio:** soggetti di età ≥ 65 anni assistiti da 80 medici di medicina generale (MMG) del Friuli-Venezia Giulia
- **Periodo dello studio:** stagione vaccinale 2002-2003 (follow-up dal 1/12/2002 al 31/3/2003)

Metodi

- **Outcomes:**
 - **visite** dei MMG per influenza, patologie cardiache e polmonari
 - **ricoveri** per influenza, patologie cardiache e polmonari
 - **morte** per influenza, patologie cardiache, polmonari e per tutte le cause

Metodi

- **Esposizione di interesse:**
vaccinazione antiinfluenzale eseguita tra 1/10/2002 e 30/11/2002
- **Altre esposizioni:** sesso, età, comorbidità, situazione residenziale (domicilio o residenza protetta), Azienda Sanitaria (ASS) di residenza

Metodi

- Fonte dei dati
- per comorbidity e visite: **i MMG**
- per vaccinazione, ricoveri e morte: **MMG + ASS**

Il contributo dei MMG

80 medici di medicina generale (MMG) del SSR:

- possesso di personal computer con collegamento Internet;
- riconoscimento formale dell'indennità di collaborazione informatica
- almeno 250 assistiti di età ≥ 65 anni

Da MMG:

- comorbidity (categorizzate come nello studio retrospettivo) presenti all'inizio del follow-up (1/12/2002)
- visite ai loro assistiti anziani per influenza, malattia cardiaca o malattia respiratoria, nel periodo dal 1/12/2002 al 31/3/2003, situazione abitativa (domicilio o residenza protetta) dei pazienti all'inizio del follow-up ed al momento di ciascuna visita.
- invio dati da MMG avveniva via Internet (foglio excel) con cadenza mensile

Caratteristiche della coorte retrospettiva e prospettica

Coorte	
Retrospettiva	Prospettica
N	N
994974	27301

Perché gli anziani non si vaccinano?

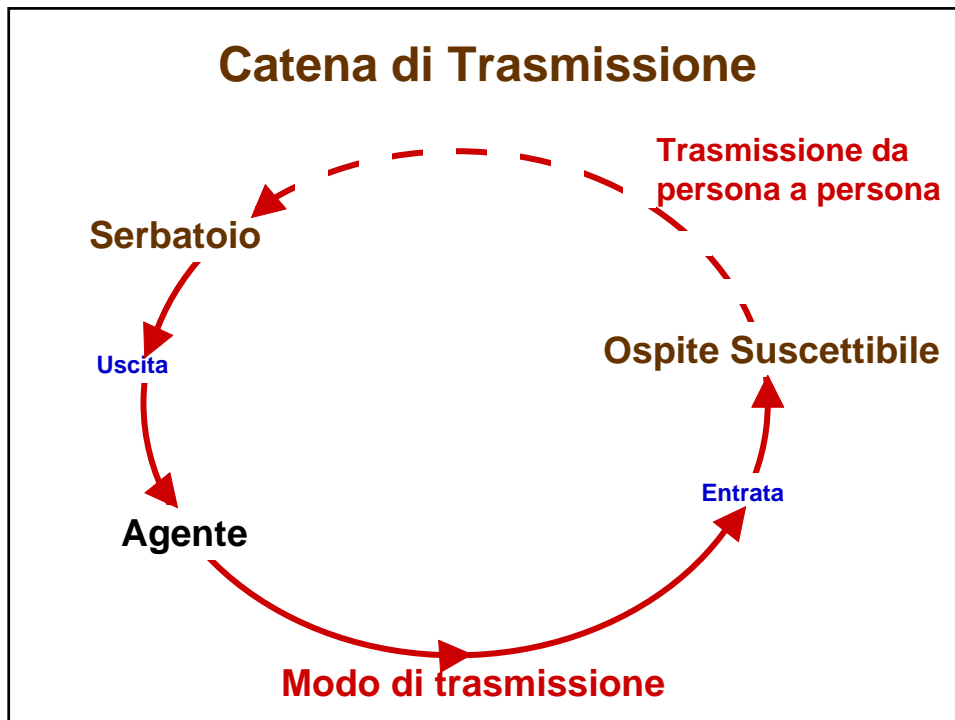
**Indagine tra la popolazione anziana di Udine
risultata non vaccinata nella stagione 2003-2004**

**F. Valent¹
D. Gnesutta²
F. Barbone¹**

Cosa c'è di così speciale
nell'epidemiologia delle
malattie infettive?

**Malattie Infettive:
l'unico fattore che conta**

**le malattie infettive possono
diffondersi da un uomo
all'altro (o da un animale
all'uomo)**



Perchè si verifica un'epidemia?

- **Agenti e ospiti in numero adeguato**
 - Recente aumento nel numero di agenti
 - Recente aumento in infettività / virulenza dell'agente
 - Recente introduzione dell'agente
 - Modalità di trasmissione migliorata
 - Aumenta l'esposizione dell'ospite
 - Cambia la suscettibilità dell'ospite all'agente
 - Introduzione attraverso nuove porte d'entrata

Catena di Trasmissione

Serbatoio

Umano

Persone con malattia sintomatica

Portatori:

Asintomatici

in Incubazione

Convalescenti

Cronici

Animale: zoonosi

Ambientale: suolo, piante, acqua

Catena di Trasmissione

Modo di trasmissione

Diretto

Contatto Diretto

Secrezioni, Sangue, Feci/urine

Droplet spread

Indiretto

Cibo/Acqua

Aerosol

Vettori Animali

Fomiti

Apparecchiature e trattamenti medici

Catena di Trasmissione

Porte di uscita

Uomini/animali

Tratto Respiratorio

Tratto Genito-Urinary

Feci

Saliva

Pelle (esanthema, tagli, aghi, artropodi)

Secrezioni Conguntivali

Placenta

Ambiente

Tubi e Impianti di condizionamento

Catena di Trasmissione

Porte d'entrata

Tratto Respiratorio

Bocca (trasmissione fecale-orale)

Pelle

Membrane mucose

Sangue

Livello di frequenza di malattia

- **Sporadico:** casi occasionali che emergono a intervalli irregolari
- **Endemico:** frequenza persistente a livello basso o moderato
- **Iperendemico:** frequenza persistente a livello alto
- **Epidemico:** frequenza chiaramente in eccesso rispetto al livello atteso per un determinato periodo
- **Pandemico:** epidemia diffusa in molti paesi e continenti, riguardante un grande numero di persone

Factors influencing disease transmission

Agent

- Infectivity
- Pathogenicity
- Virulence
- Immunogenicity
- Antigenic stability
- Survival

Environment

- Weather
- Housing
- Geography
- Occupational setting
- Air quality
- Food

-
- Age **Host**
- Sex
 - Genotype
 - Behaviour
 - Nutritional status
 - Health status

Epidemiologia delle Malattie Infettive: cinque importanti differenze

- 1. Un caso può anche essere un'esposizione**
- 2. Infezioni Sub-cliniche influenza l'epidemiologia**
- 3. Patterns di Contatta giocano un importante ruolo**
- 4. Immunità**
- 5. Qualche volta si verificano situazioni urgenti**

1. Caso = esposizione

- Unique to infectious disease epidemiology**
- Usually, the sets of exposures and outcomes are completely apart e.g. smoking and cancer**

The average number of cases an infectious individual will generate

Dependent on 4 factors:

- 1) The number of contacts made (c)
- 2) The probability of infection given contact (p)
- 3) The duration of infectiousness (D)
- 4) The proportion of contacts who are susceptible (S)

The basic reproduction number, R_0

Useful summary statistic

Definition:

the average number of secondary cases a typical infectious individual will cause in a completely susceptible population

Measure of the intrinsic potential for an infectious agent to spread

The basic reproduction number, R_0

- If everyone is susceptible then the average number of secondary infections generated by a single infectious individual is given by:

$$R_0 = p \times c \times D$$

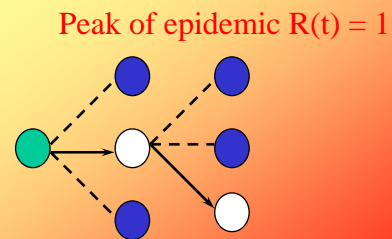
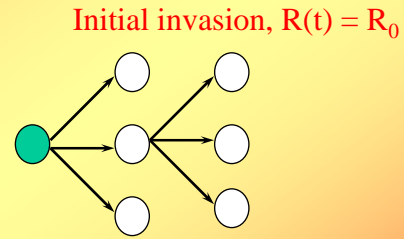
- Can be estimated if we know p , c , & D , or from proportion susceptible, outbreaks in susceptible populations, the average age at infection (and many other ways)

R_0 , threshold for invasion

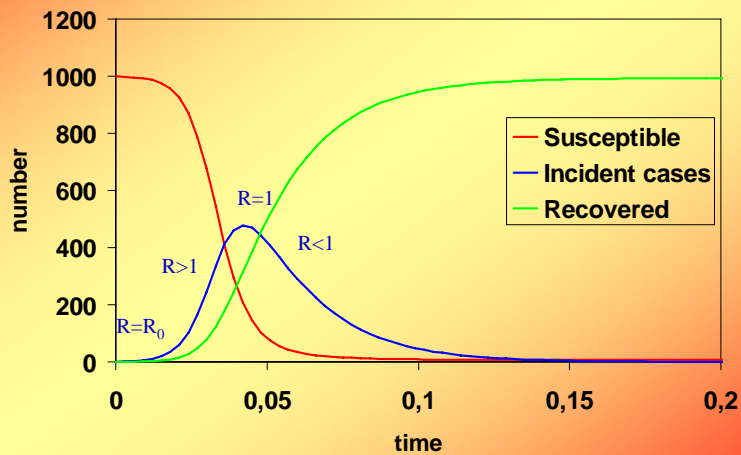
- If $R_0 < 1$ then infection cannot invade a population
 - **implications:** infection control mechanisms unnecessary (therefore not cost-effective)
- If $R_0 > 1$ then (on average) the pathogen will invade that population
 - **implications:** control measure necessary to prevent (delay) an epidemic

After invasion: the effective reproduction number, $R(t)$

- As pathogen invades, the number of susceptibles declines through recovery (or death)
- Eventually, insufficient susceptibles to maintain chains of transmission
- On average each infectious person infects < 1 other, epidemic dies out



Changes to $R(t)$, over an epidemic



Determinants of STI incidence

$$R_0 = p c D$$

- p** Risk of transmission
- C** Rate of sexual partner change
- D** Duration of infectivity

STI Control Strategies

$$R_0 = p c D$$

- p** condoms, acyclovir, zidovudine
- c** health education, negotiating skills
- D** case ascertainment (screening, partner notification)
treatment
compliance
health seeking behaviour
accessibility of services

2. Infezioni Subcliniche

$$R_0 = p \times c \times D$$

A case can be a case without being recognised as a case

3. Patterns di Contatti

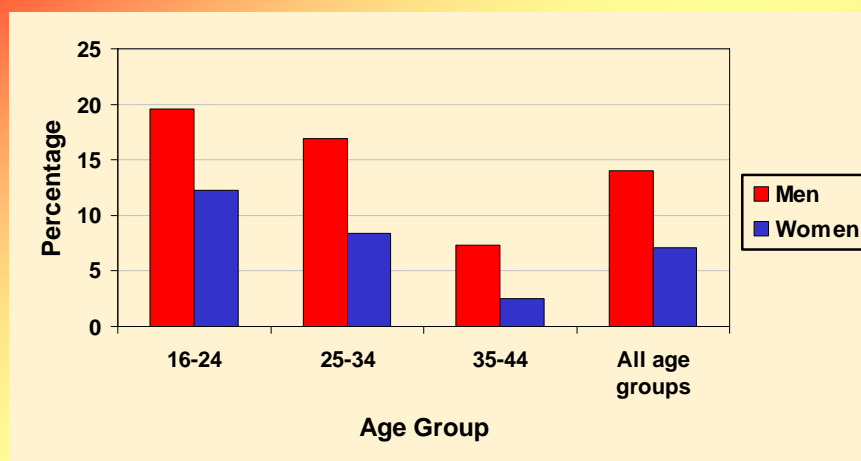
$$R_0 = p \times c \times D$$

- Do all cases contribute equally to the spread of disease?
- How can we identify and control 'super spreaders'?

Small world

- How big probability that there is a sexual chain between two random people?
- *'Six degrees of separation'*
- Do people choose sexual partner at random?
- If not, how does this affect epidemiology?

Reported new sexual partners from outside the UK in the past 5 years, by gender and age-group



Source: Natsal 2000

Il problema età

- la severità della varicella dipende dall'età
- il contatto tra due persone della popolazione ha una probabilità di verificarsi che dipende dalla loro età (es. sistema scolastico, rapporto intrafamiliare adulto-bambino)

QUINDI

la popolazione viene suddivisa
in classi di età adeguate
e viene creata una...

Matrice dei contatti

	0-1	2-4	5-11	12-18	19-24	25-44	45-64	65+
Y _{1,1} Y _{1,2} Y _{1,3} Y _{1,4}	0-70	0-70	0-70	0-70	0-85	1-15	0-72	0-57
Y _{2,1} Y _{2,2} Y _{2,3} Y _{2,4}	0-70	4-42	1-20	1-20	0-85	1-15	0-72	0-57
Y _{3,1} Y _{3,2} Y _{3,3} Y _{3,4}	0-70	1-20	5-16	1-20	0-85	1-15	0-72	0-57
Y _{4,1} Y _{4,2} Y _{4,3} Y _{4,4}	0-70	1-20	1-20	5-16	0-85	1-15	0-72	0-57
	0-85	0-85	0-85	0-85	15-47	1-15	0-72	0-57
	1-15	1-15	1-15	1-15	1-15	1-15	0-72	0-57
	0-72	0-72	0-72	0-72	0-72	0-72	0-72	0-57
	0-57	0-57	0-57	0-57	0-57	0-57	0-57	0-57

Fonte: Brisson 2000

...che schematizzi le probabilità di contatto tra due persone appartenenti a precise classi di età

Il problema delle probabilità

- con n classi di età, dobbiamo conoscere un numero n^2 di probabilità;
- le probabilità possono essere stimate mediante osservazioni sperimentali;
- utilizzando la sieroprevalenza e il numero di infettivi in ogni fascia d'età si possono stimare n valori diversi...
- ...ma gli altri...?

Tipi di matrice dei contatti

- Matrice simmetrica

$$\begin{pmatrix} 1 & 4 & 7 \\ 4 & 3 & 2 \\ 7 & 2 & 6 \end{pmatrix}$$

- Matrice casuale (random matrix)

$$\begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \end{pmatrix}$$

- Matrice assortativa (assortative matrix)

$$\begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 4 & 0 \\ 0 & 0 & 3 \end{pmatrix}$$

- Ecc.

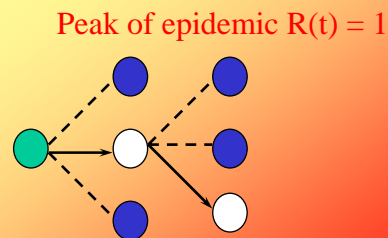
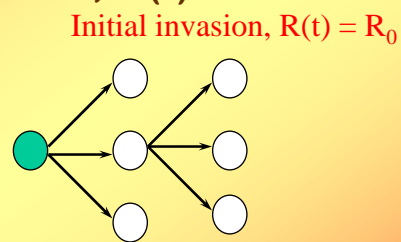
4. Immunità

$$R_0 = p \times c \times D$$

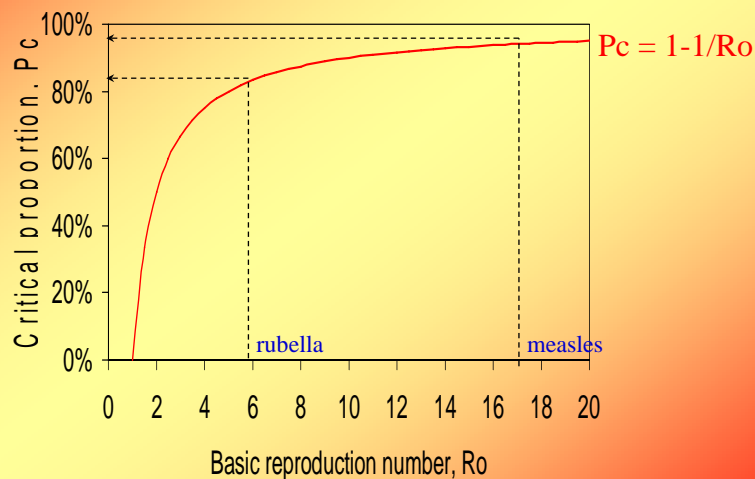
- Can we measure it?
- How can we change it (positively or negatively)?
- Can we predict the consequences of changing immunity?

After invasion: the effective reproduction number, $R(t)$

- As pathogen invades, the number of susceptibles declines through recovery (or death)
- Eventually, insufficient susceptibles to maintain chains of transmission
- On average each infectious person infects < 1 other, epidemic dies out



Vaccination coverage required for elimination



Misura dell'efficacia di un vaccino

- Tradizionalmente, l'efficacia di un vaccino viene stimata come $1 - (IV / INV)$, in genere espressa in %
- IV = tasso di attacco tra gli individui vaccinati
- INV = tasso di attacco tra i non vaccinati
- Es., in un trial randomizzato controllato sull'efficacia della vaccinazione con l'attuale vaccino anti-pertosse acellulare, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità ("Progetto Pertosse") si è riscontrato:
- un tasso di incidenza, riferito a 1000 anni-persona, di 0,57 nei vaccinati e di 3,56 nei non vaccinati
- efficacia = $1 - (0,57 / 3,56) = 84\%$ (Greco et al, 1996)

5. Qualche volta si verificano situazioni urgenti

$$R_0 = p \times c \times D$$



Surveglianza
Identificazione di pericoli sanitari
Training
Comunicazione
Assistenza tecnica e scientifico

Le tappe fondamentali per un'indagine di un'epidemia (da Gregg)

- Definire l'esistenza di un'epidemia
- Confermare la diagnosi
- Definire il caso e stimare il numero di casi
- Analizzare i dati in relazione a spazio, tempo e persone
- Determinare chi è a rischio di contrarre la malattia
- Sviluppare un'ipotesi per spiegare l'epidemia
- Verificare l'ipotesi con gli eventi osservati
- Pianificare ed effettuare ulteriori studi, se necessari
- Preparare un rapporto scritto
- Mettere in atto misure di controllo e di prevenzione

Epidemiologia delle Malattie Infettive: cinque importanti differenze

- 1. Un caso può anche essere un'esposizione**
- 2. Infezioni Sub-cliniche influenzano l'epidemiologia**
- 3. Patterns di Contatta giocano un importante ruolo**
- 4. Immunità**
- 5. Qualche volta si verificano situazioni urgenti**