

COVID 19 Review

n. 44

28.04.2020



A cura di Giorgio Banchieri¹, Andrea Vannucci²

Review realizzata in collaborazione con :



DIPARTIMENTO
DI SCIENZE SOCIALI
ED ECONOMICHE



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

¹ Segretario Nazionale del CDN AsIQUAS, Associazione Italiana per la Qualità della Assistenza Sanitaria e Sociale; Docente presso il Dipartimento di Scienze Sociali ed Economiche, Progettista e Coordinatore Didattico dei Master MIAS, MEU e MaRSS, Università "Sapienza" Roma;

² Membro del CD di Accademia nazionale di Medicina e co-coordinatore della Sez. Informazione scientifica e innovazione; Docente del corso di laurea in Ingegneria gestionale dell'Università di Siena; Vicepresidente di AISSMM - Associazione Italiana di Medicina e Sanità Sistemica; Già Direttore dell' Agenzia regionale di sanità della Toscana.

Indice:

- Dati COVID19 ad oggi;

- [medRxiv] Risultati polmonari post-mortem in una vasta serie di casi di COVID-19 dal Nord Italia, di Luca Carsana et al.
- [The Lancet] Collegamento di cluster di COVID-19: un'indagine epidemiologica e serologica, di epidemiologica e sierologica di Sarak Ee Fang Yong
- [ARS Toscana] Governare l'inatteso. In ospedale: Strategie per performance di successo in condizioni complesse;
- [ARS Toscana] COVID-19: l'incertezza, i riferimenti informativi: Quando si manifesterà il picco?
- [Oxford Univ.] Ecology of Emerging Zoonotic Viruses, di Vincent Munster, Seth Judson, Michael Letko;
- [Oxford Univ.] L'economia delle malattie infettive, di Katharina Hauck.

Si ringraziano per i contributi inviati i colleghi Maurizio Dal Maso, Firenze, e Stefania Mariantoni, Rieti.

Dati COVID19 ad oggi.

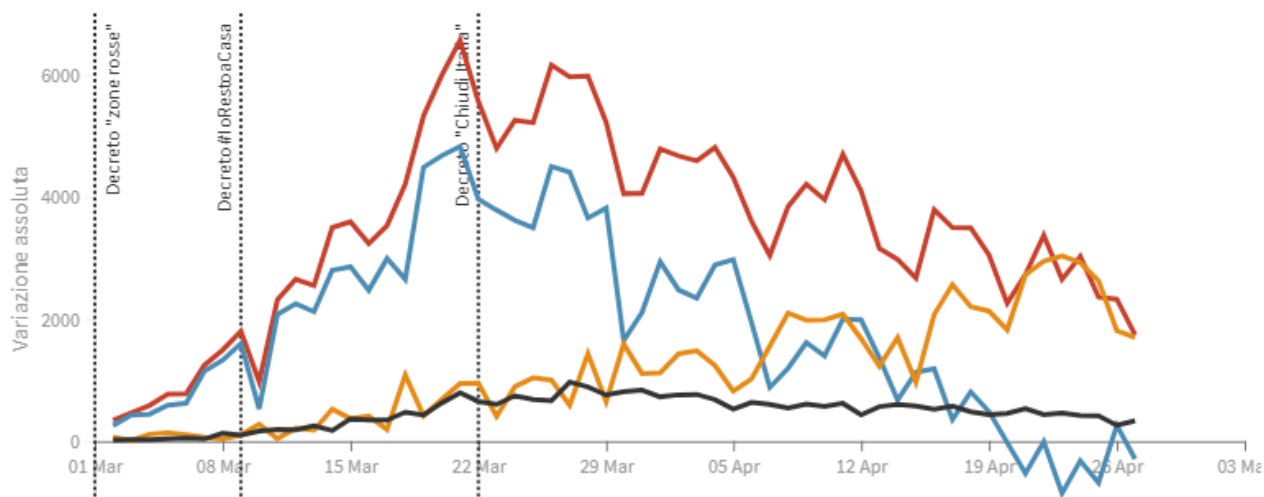
L'evoluzione della pandemia

La variazione assoluta giorno per giorno

Variatione totale contagiati, **variazione attualmente positivi**, **variazione dimessi/guariti** e **variazione deceduti** in assoluto rispetto al giorno precedente

Ultimo aggiornamento: 27 aprile 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

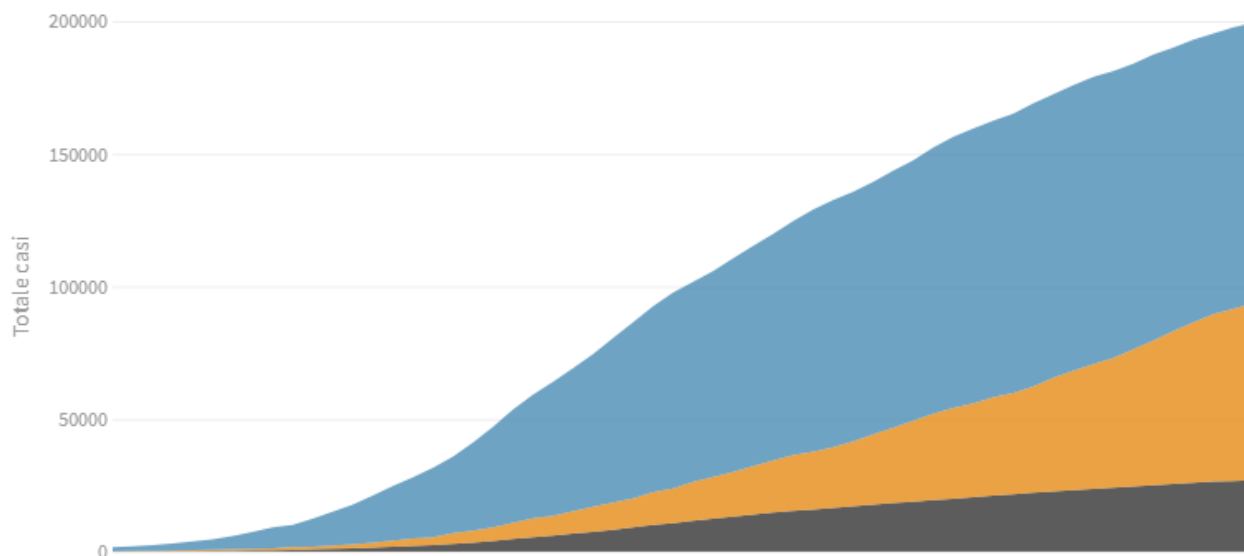


I numeri complessivi dei contagi

Deceduti, **dimessi/guariti** e **attualmente positivi** giorno per giorno

Ultimo aggiornamento: 27 aprile 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

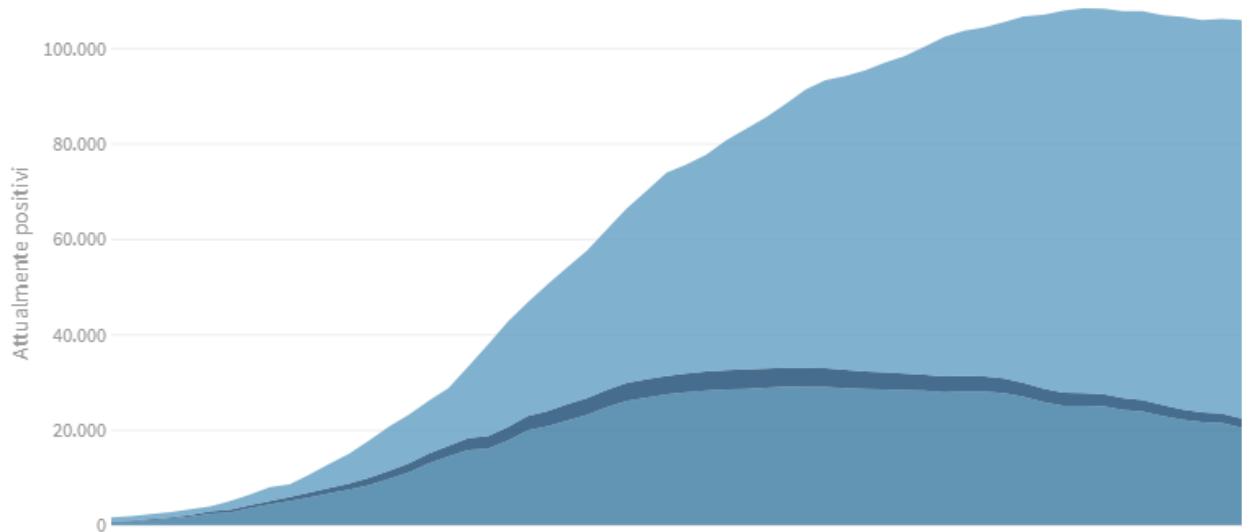


La distribuzione degli attualmente positivi

Pazienti in **terapia intensiva**, **ricoverati con sintomi** e in **isolamento domiciliare**

Ultimo aggiornamento: 27 aprile 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

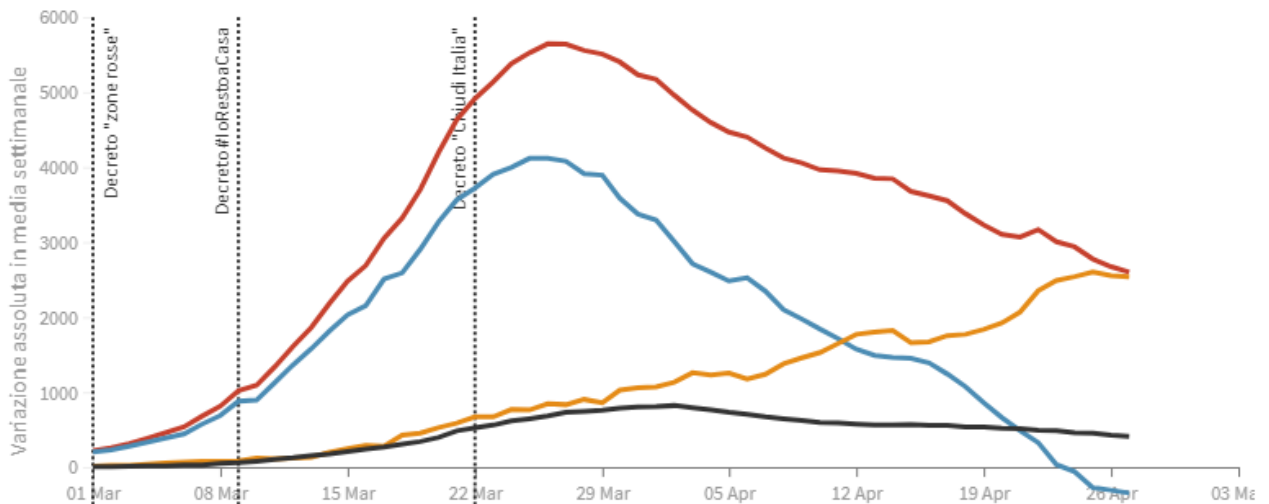


La variazione assoluta in media settimanale

La variazione giornaliera assoluta in media settimanale del **totale contagiati**, **attualmente positivi**, **dimessi/guariti** e **deceduti**

Ultimo aggiornamento: 27 aprile 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

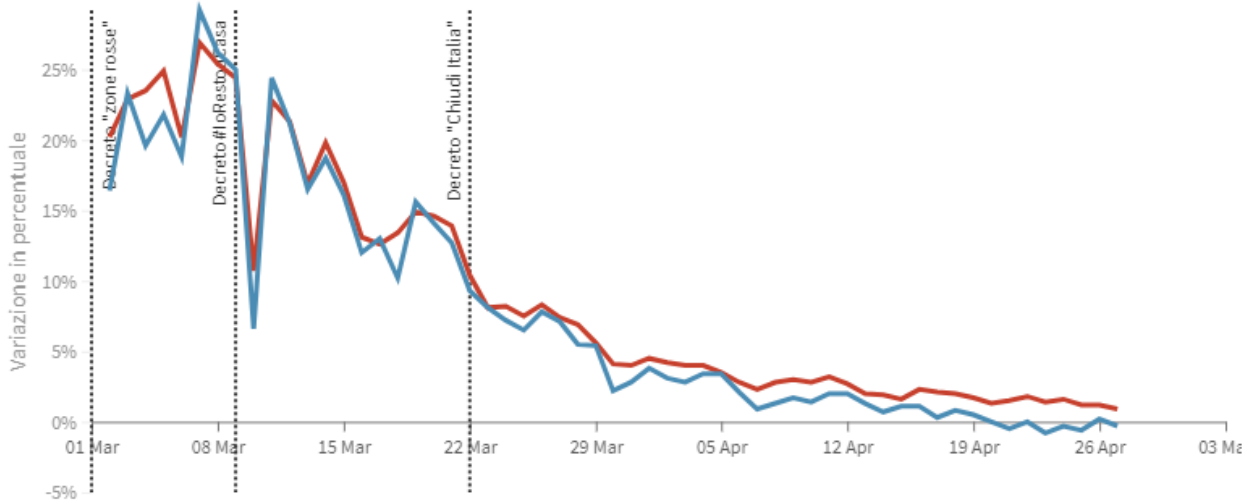


La variazione percentuale giornaliera

Il grafico mostra la variazione della % giornaliera del **totale contagiati** e **attualmente positivi** rispetto al tempo

Ultimo aggiornamento: 27 aprile 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

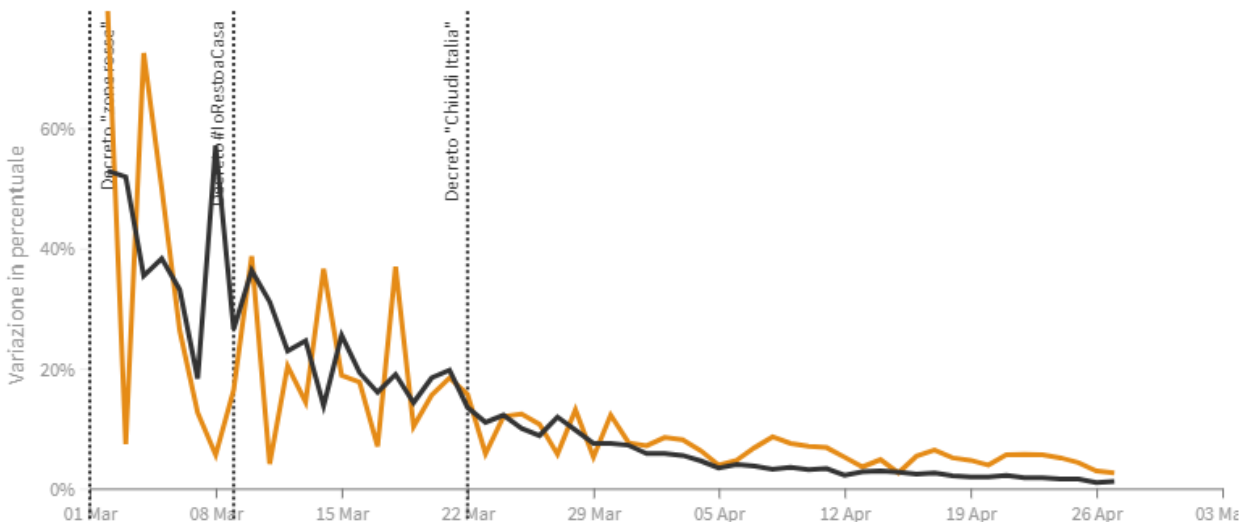


La variazione percentuale giornaliera

Il grafico mostra la variazione della % giornaliera dei **dimessi/guariti** e **deceduti**

Ultimo aggiornamento: 27 aprile 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

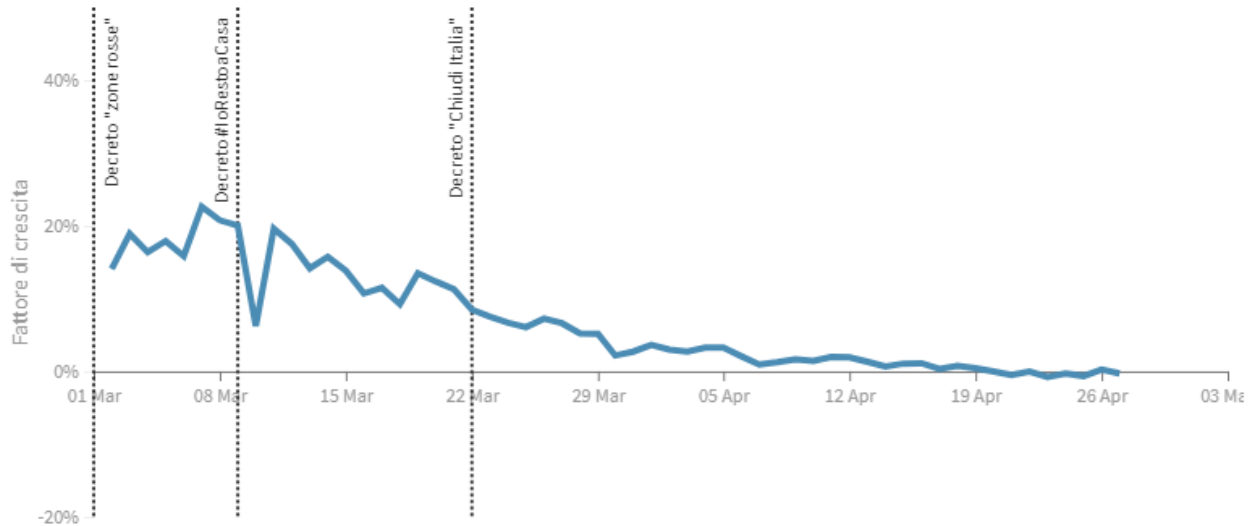
Seleziona la voce che vuoi evidenziare



Il fattore di crescita degli attualmente positivi

Il **fattore di crescita** - espresso in percentuale - in questo caso indica il rapporto tra la VARIAZIONE (numero di oggi - numero di ieri) e il TOTALE degli attualmente positivi. Quando il **fattore di crescita** è maggiore di zero, l'epidemia si sta diffondendo. Quando è uguale a zero, l'epidemia si è fermata o ha raggiunto il picco di massima espansione. Quando il **fattore di crescita** è negativo, l'epidemia sta regredendo.

Ultimo aggiornamento: 27 aprile 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute



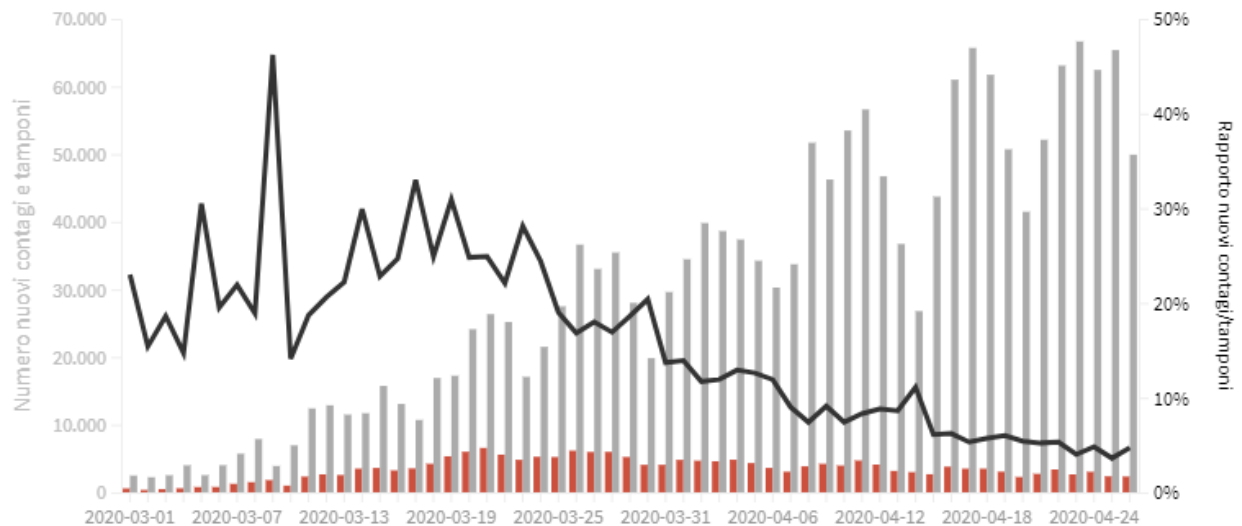
Tamponi e nuovi contagi giorno per giorno in Italia

Come evolve quotidianamente il rapporto tra tamponi effettuati e contagi rilevati

Ultimo aggiornamento: 26 aprile 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

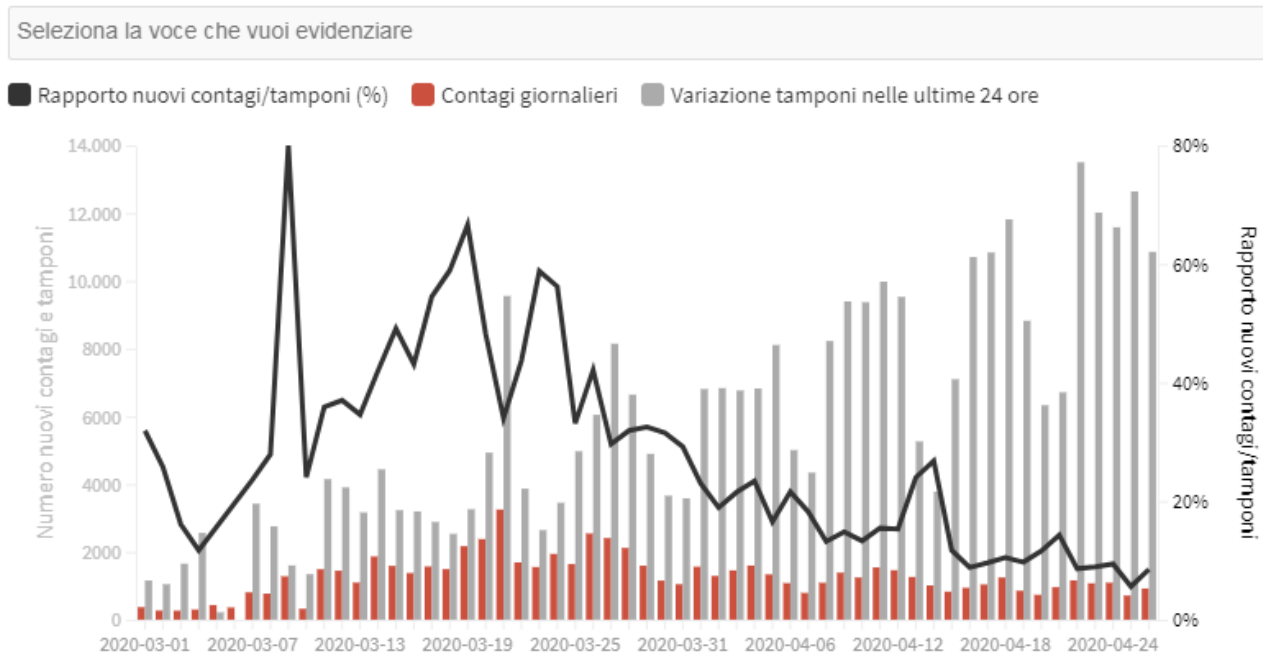
Rapporto nuovi contagi/tamponi (%)
 Contagi giornalieri
 Variazione tamponi nelle ultime 24 ore



LOMBARDIA

Come evolve quotidianamente il rapporto tra tamponi effettuati e nuovi contagi rilevati

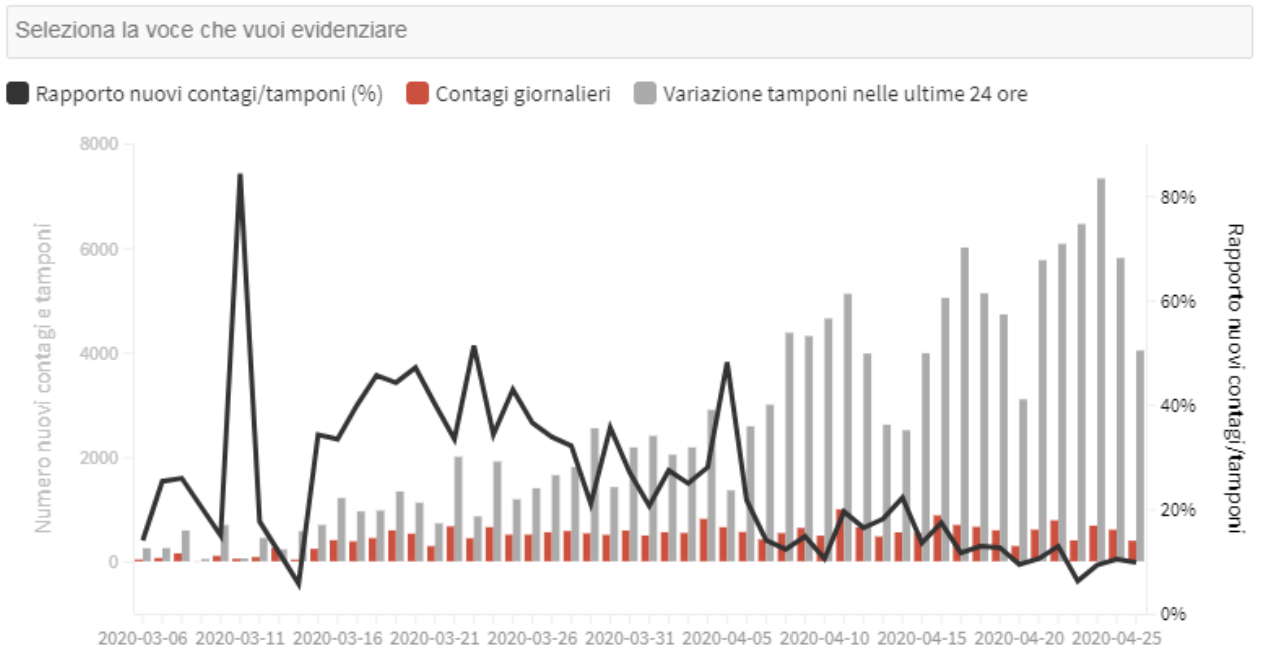
Ultimo aggiornamento: 26 aprile 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute



PIEMONTE

Come evolve quotidianamente il rapporto tra tamponi effettuati e nuovi contagi rilevati

Ultimo aggiornamento: 26 aprile 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute



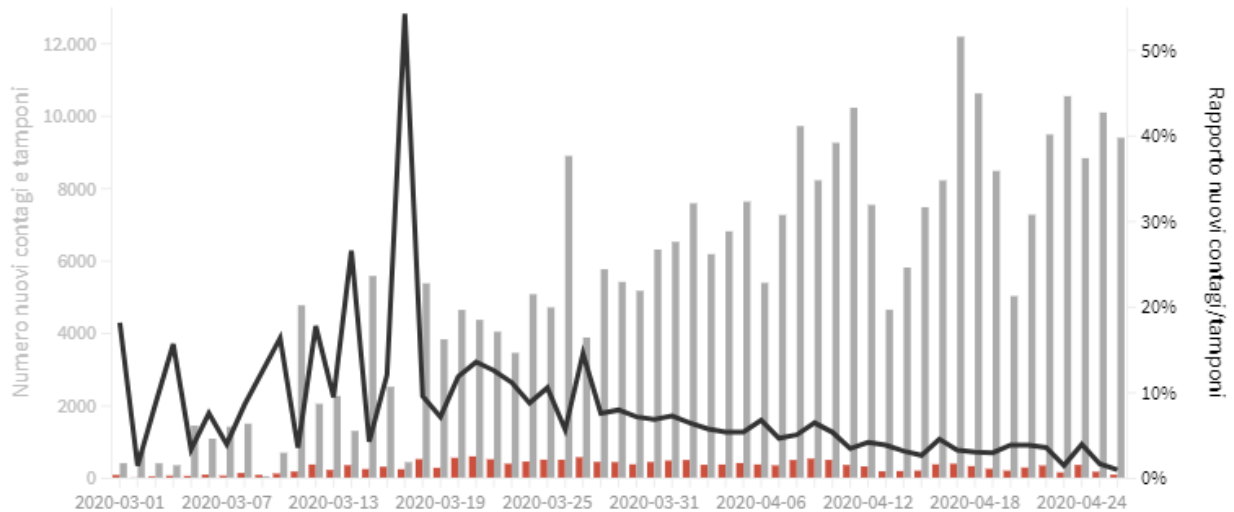
VENETO

Come evolve quotidianamente il rapporto tra tamponi effettuati e nuovi contagi rilevati

Ultimo aggiornamento: 26 aprile 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

■ Rapporto nuovi contagi/tamponi (%) ■ Contagi giornalieri ■ Variazione tamponi nelle ultime 24 ore



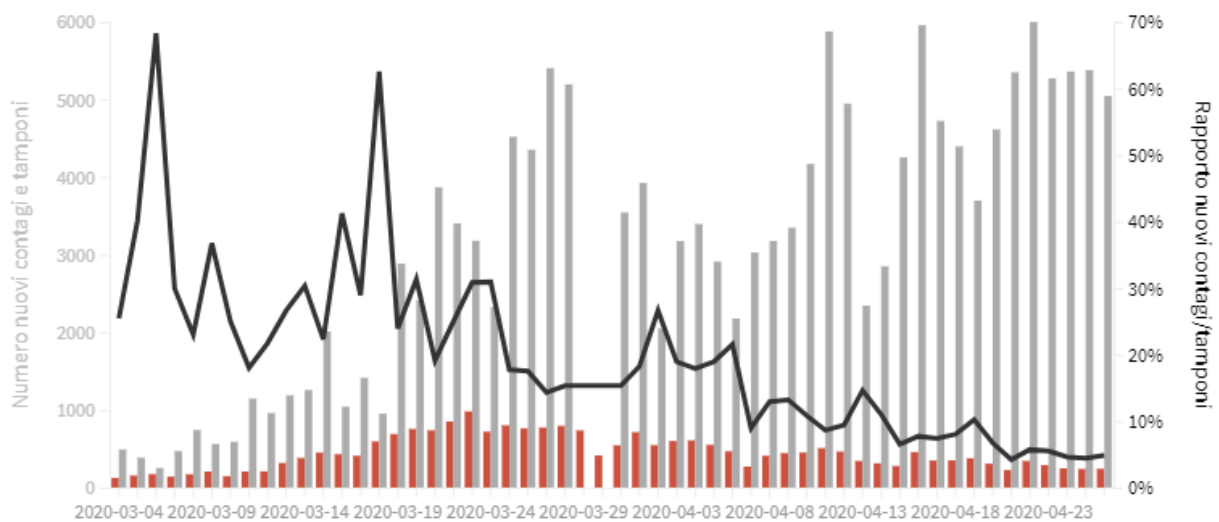
EMILIA-ROMAGNA

Come evolve quotidianamente il rapporto tra tamponi effettuati e nuovi contagi rilevati

Ultimo aggiornamento: 26 aprile 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

■ Rapporto nuovi contagi/tamponi (%) ■ Contagi giornalieri ■ Variazione tamponi nelle ultime 24 ore



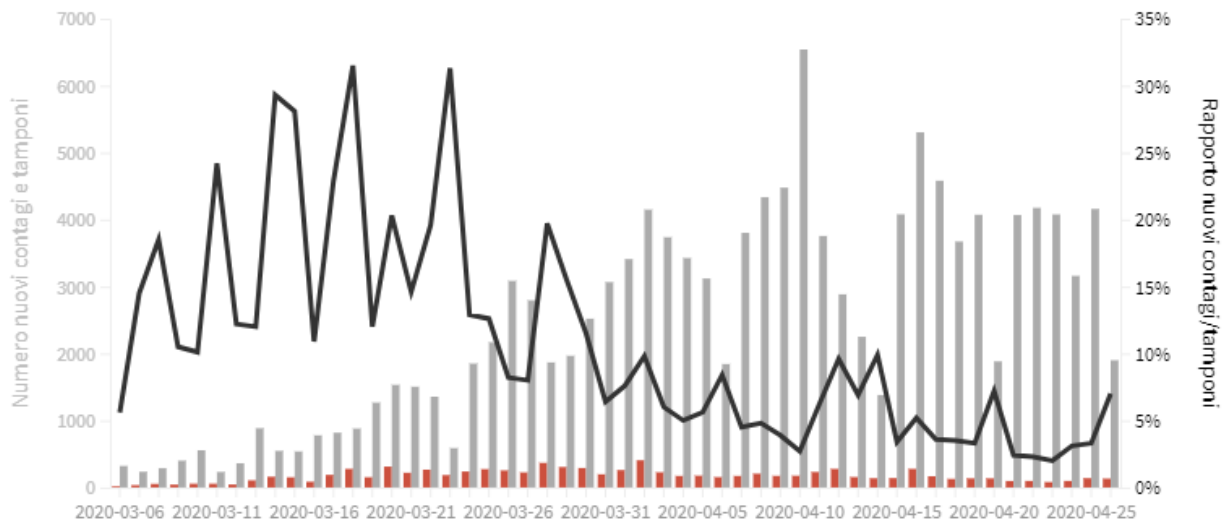
TOSCANA

Come evolve quotidianamente il rapporto tra tamponi effettuati e nuovi contagi rilevati

Ultimo aggiornamento: 26 aprile 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

■ Rapporto nuovi contagi/tamponi (%) ■ Contagi giornalieri ■ Variazione tamponi nelle ultime 24 ore



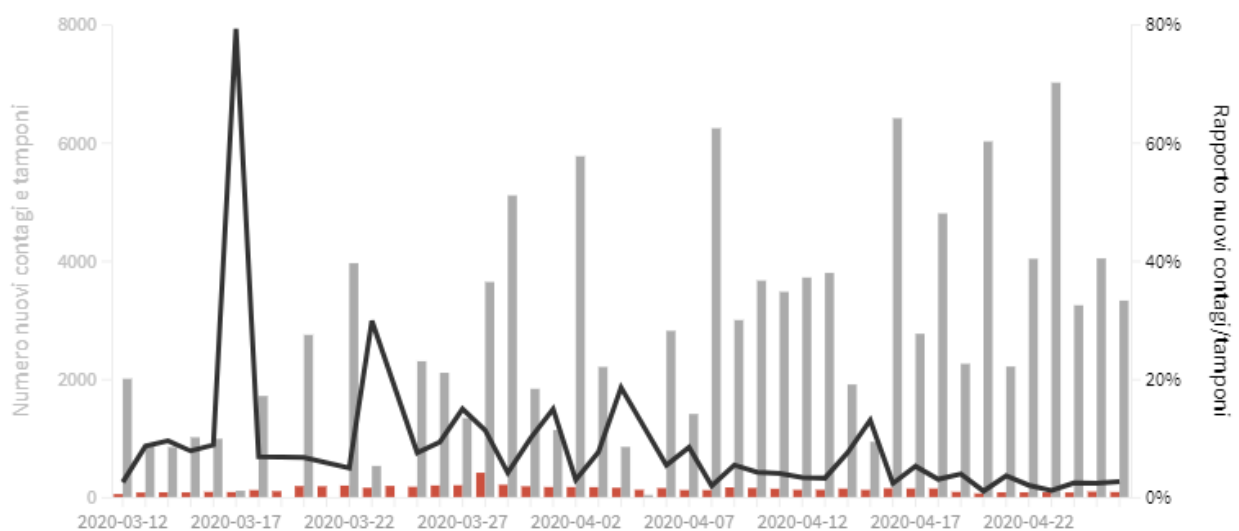
LAZIO

Come evolve quotidianamente il rapporto tra tamponi effettuati e nuovi contagi rilevati

Ultimo aggiornamento: 26 aprile 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

■ Rapporto nuovi contagi/tamponi (%) ■ Contagi giornalieri ■ Variazione tamponi nelle ultime 24 ore



Covid-19: l'andamento regione per regione

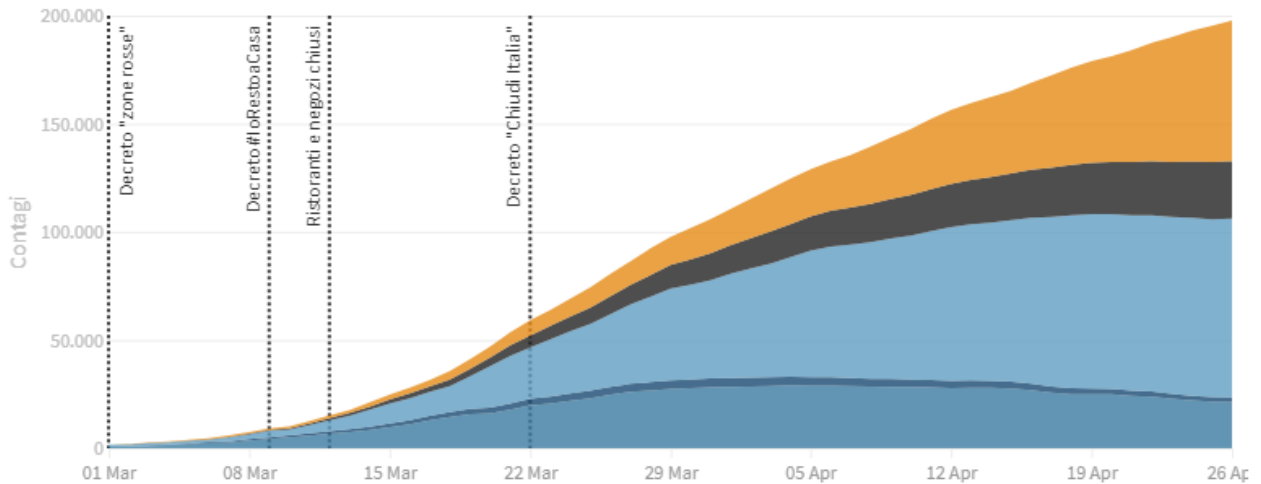
RIEPILOGO ITALIA

Attualmente positivi, guariti/dimessi, deceduti, tasso di letalità, tamponi fatti:
l'andamento giorno per giorno

Ultimo aggiornamento: 26 aprile 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

Ricoverati con sintomi In terapia intensiva In isolamento domiciliare Deceduti Guariti



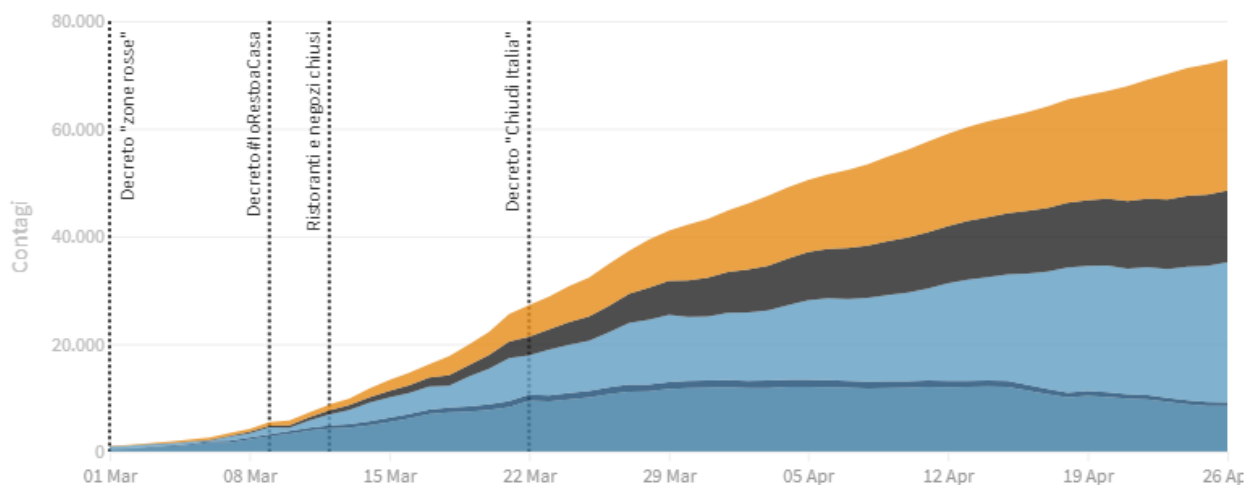
LOMBARDIA

Attualmente positivi, guariti/dimessi, deceduti, tasso di letalità, tamponi fatti:
l'andamento giorno per giorno

Ultimo aggiornamento: 26 aprile 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

Seleziona la voce che vuoi evidenziare

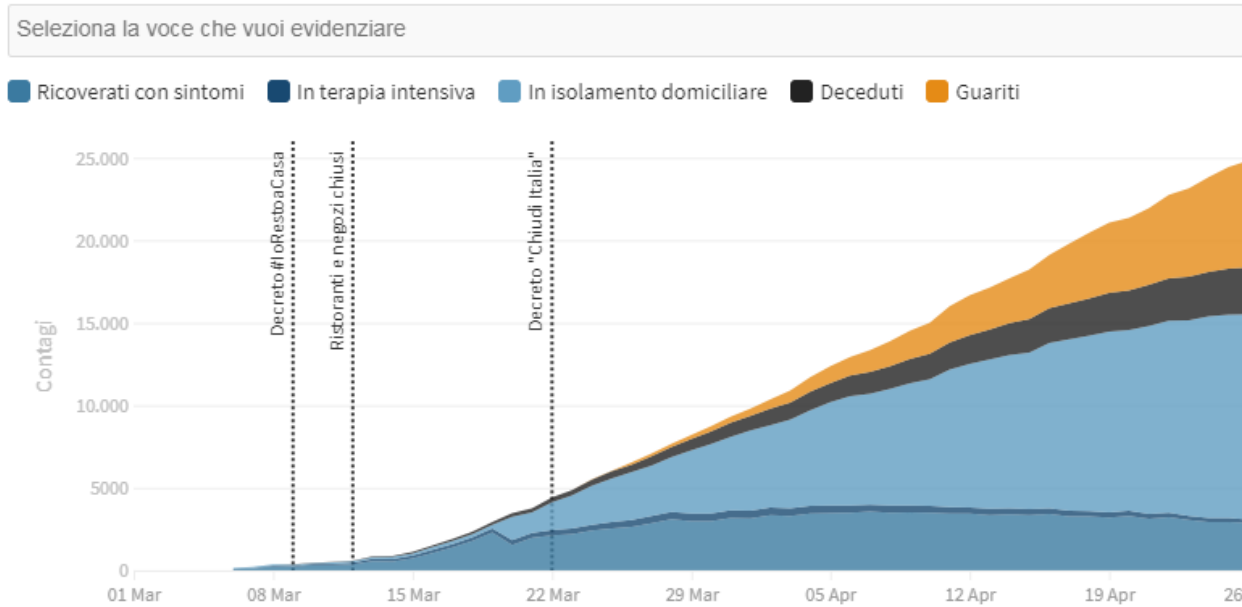
Ricoverati con sintomi In terapia intensiva In isolamento domiciliare Deceduti Guariti



PIEMONTE

Attualmente positivi, guariti/dimessi, deceduti, tasso di letalità, tamponi fatti:
l'andamento giorno per giorno

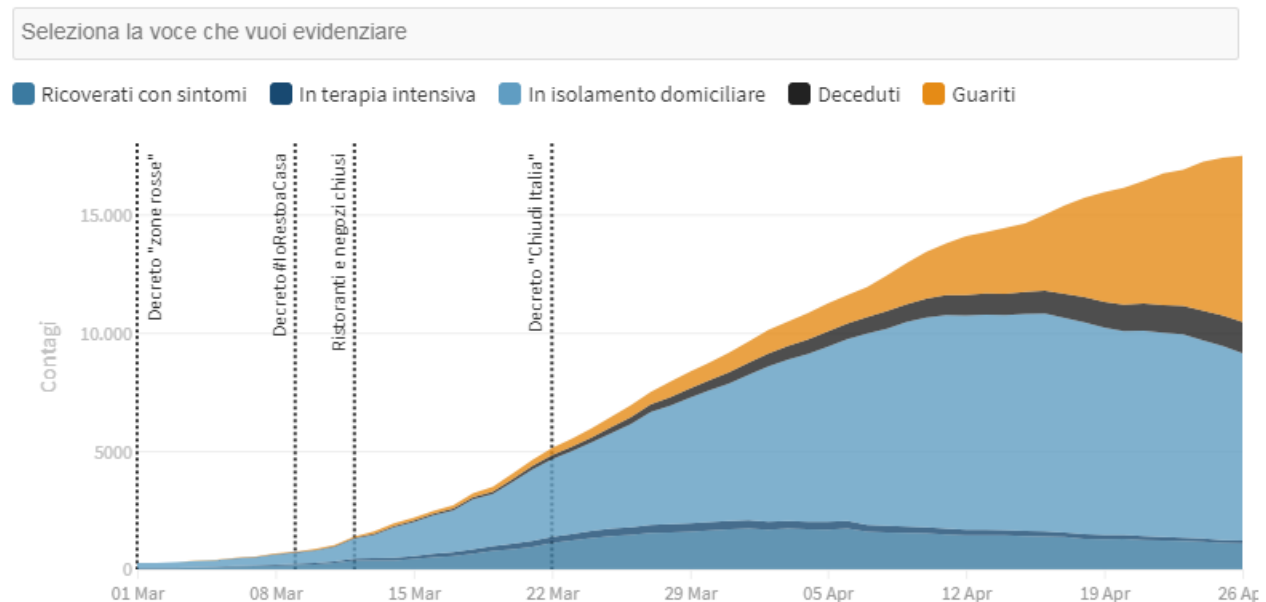
Ultimo aggiornamento: 26 aprile 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute



VENETO

Attualmente positivi, guariti/dimessi, deceduti, tasso di letalità, tamponi fatti:
l'andamento giorno per giorno

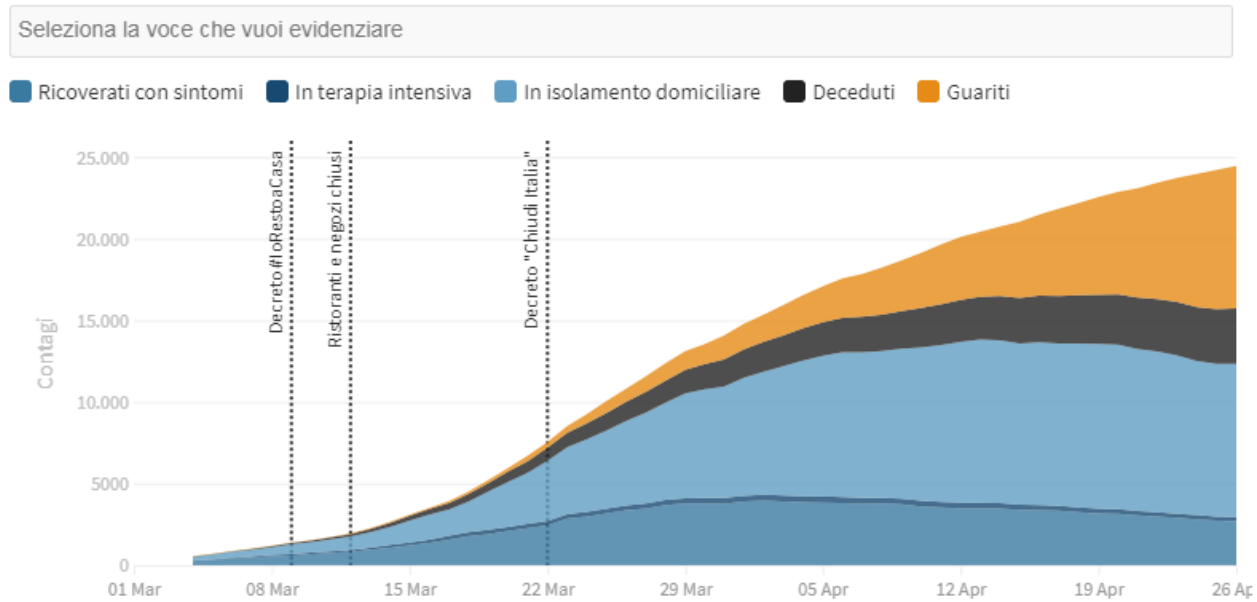
Ultimo aggiornamento: 26 aprile 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute



EMILIA-ROMAGNA

Attualmente positivi, guariti/dimessi, deceduti, tasso di letalità, tamponi fatti:
l'andamento giorno per giorno

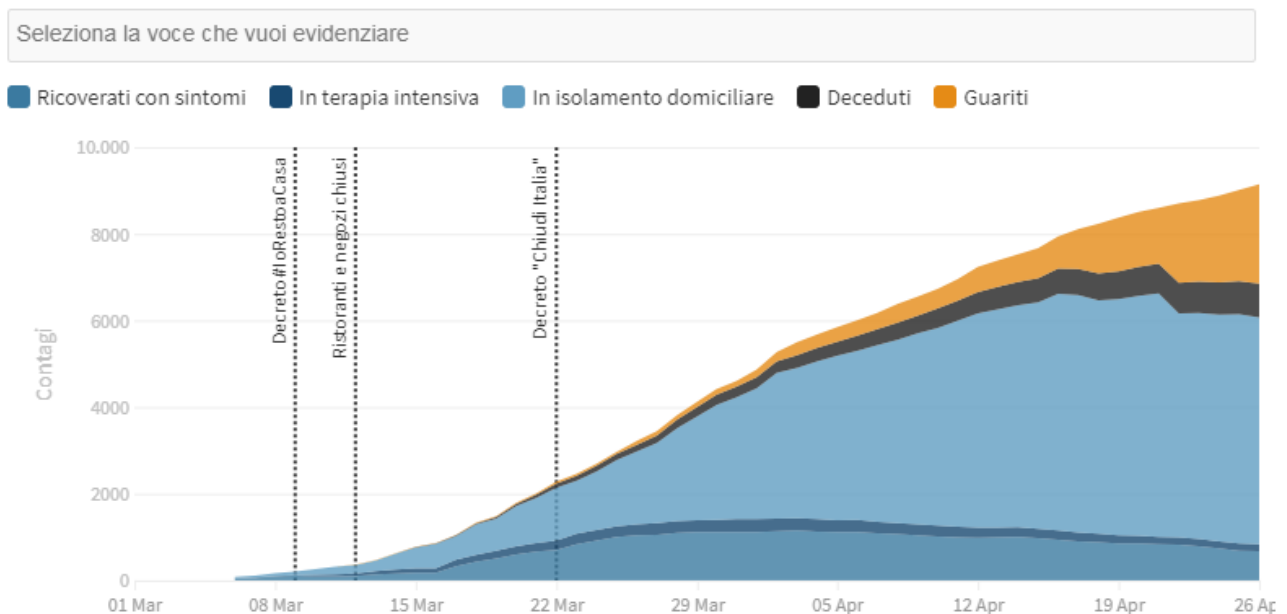
Ultimo aggiornamento: 26 aprile 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute



TOSCANA

Attualmente positivi, guariti/dimessi, deceduti, tasso di letalità, tamponi fatti:
l'andamento giorno per giorno

Ultimo aggiornamento: 26 aprile 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute



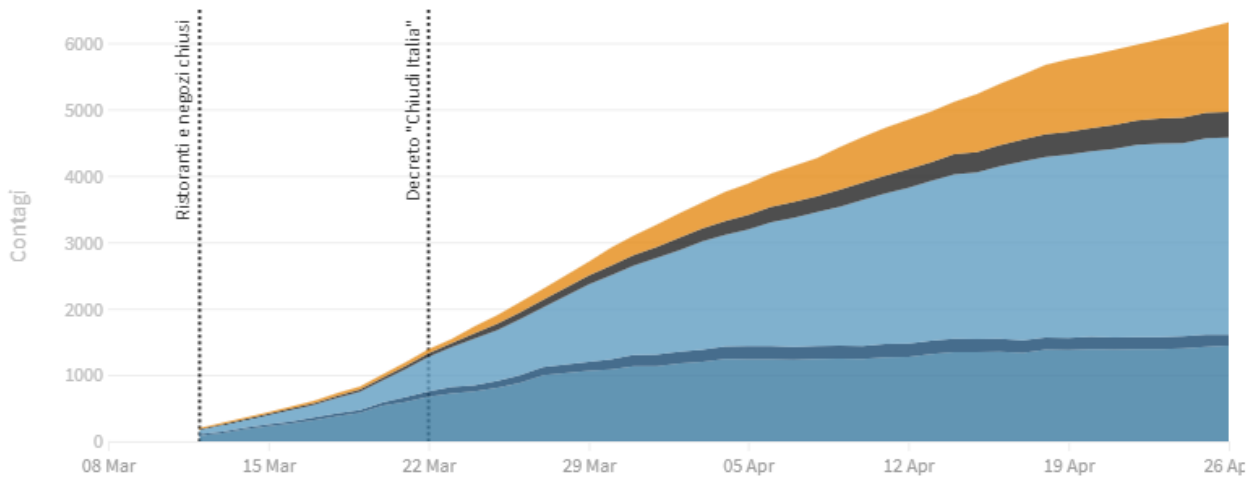
LAZIO

Attualmente positivi, guariti/dimessi, deceduti, tasso di letalità, tamponi fatti:
l'andamento giorno per giorno

Ultimo aggiornamento: 26 aprile 2020 - ore 18,00. Dati del ministero della Salute

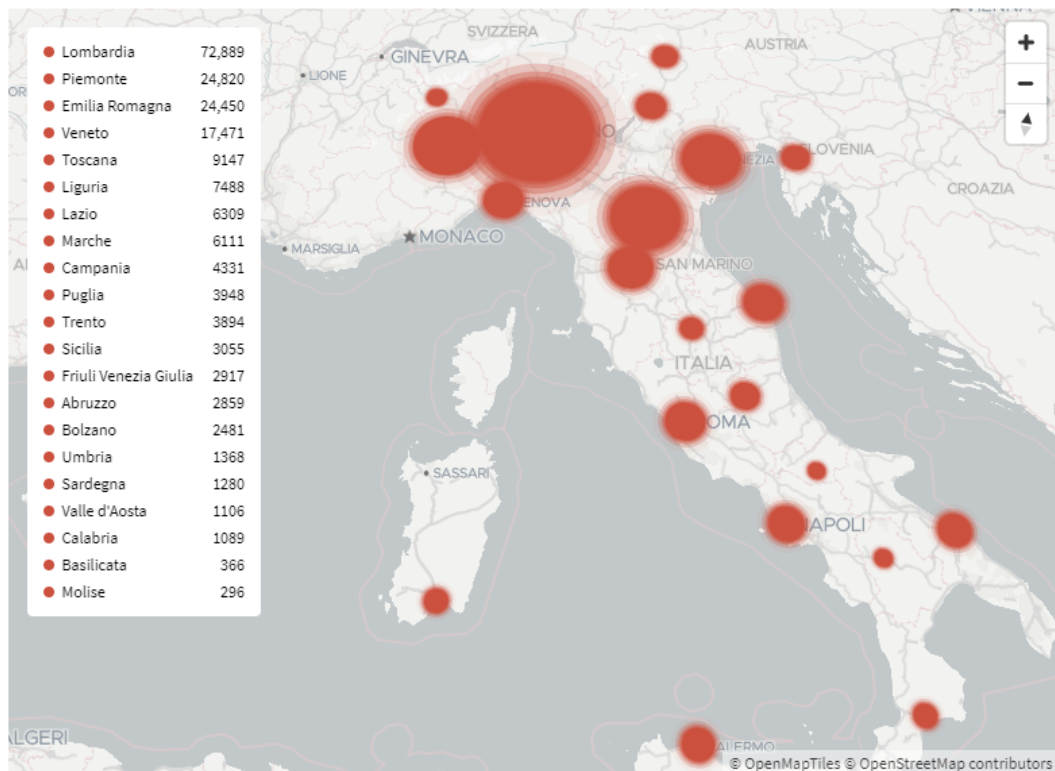
Seleziona la voce che vuoi evidenziare

- Ricoverati con sintomi
- In terapia intensiva
- In isolamento domiciliare
- Deceduti
- Guariti



I contagi in Italia per regione

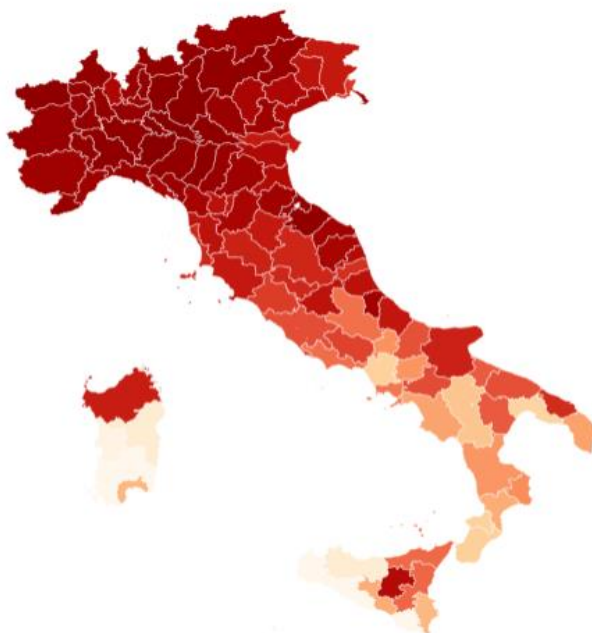
Ultimo aggiornamento: 26 aprile 2020 - ore 18,20. Dati del ministero della Salute



Incidenza giornaliera del contagio per provincia

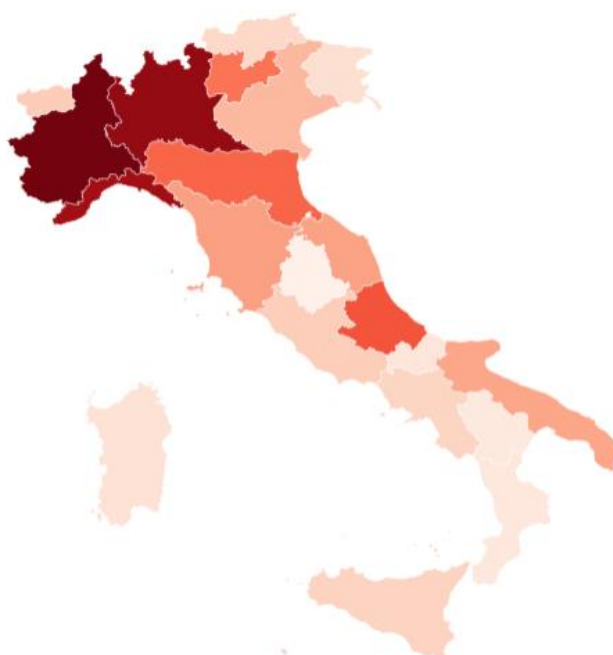
Quante persone sane ci sono per ogni ammalato

In alcune regioni il numero dei CASI DA VERIFICARE è molto alto come in Lombardia (1.522), in Piemonte (378), in Veneto (340), in Campania (273), nelle Marche (187) o nel Lazio (89). Questi numeri non sono rappresentati sulla mappa.



Rapporto dei nuovi casi giornalieri sui tamponi giornalieri in media settimanale

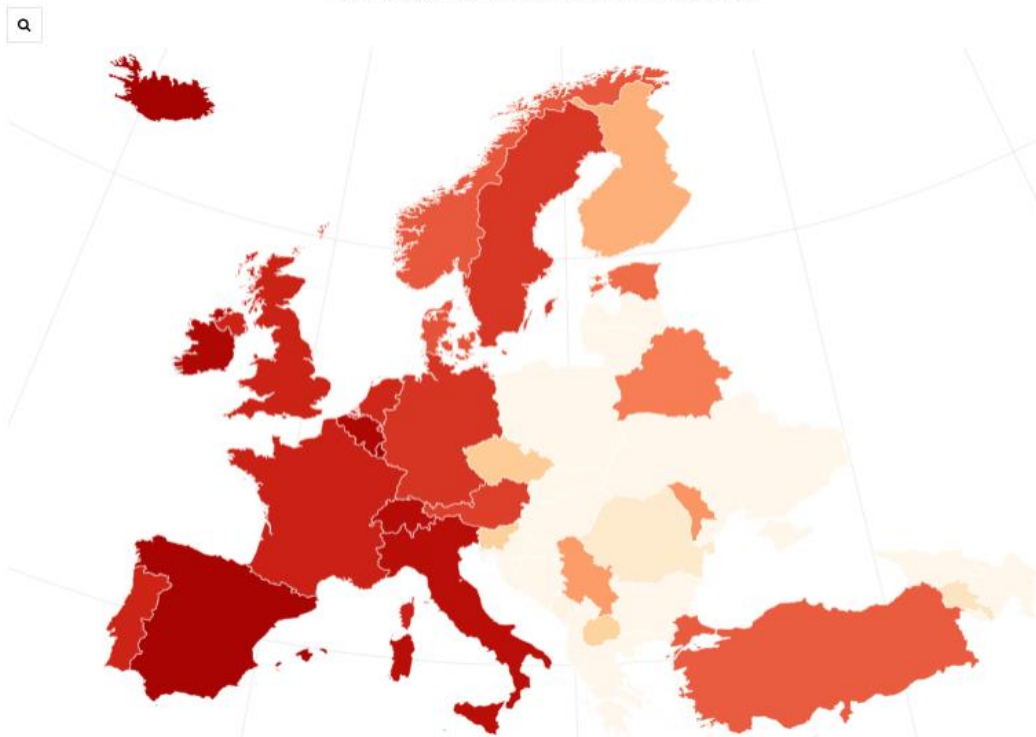
Ultimo aggiornamento: 26 aprile 2020 - ore 19,00. Dati del ministero della Salute



Incidenza del contagio in Europa

TOTALE CONTAGIATI: 1.307.264 - DECEDUTI: 123.936 - GUARITI: 459.091

Ultimo aggiornamento: 27 aprile 2020, ore 10.00

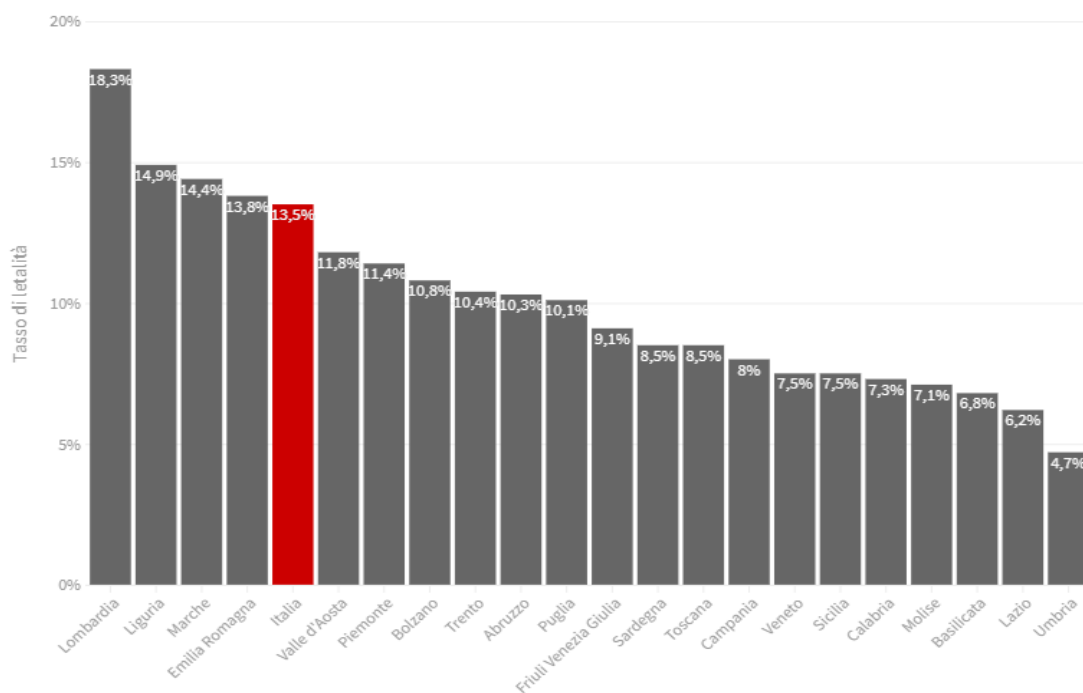


Effetti della pandemia

Tasso di letalità regione per regione

Il tasso di letalità è la percentuale di deceduti rispetto al totale di contagiati

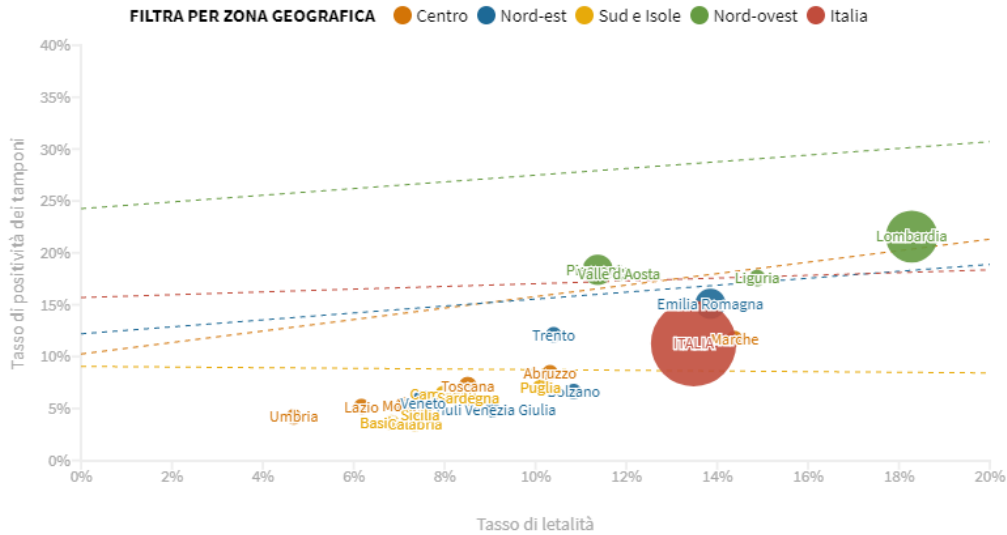
Ultimo aggiornamento: 26 aprile 2020 - ore 18,30. Dati del ministero della Salute



Tasso di letalità e percentuale di positività dei tamponi fatti giorno per giorno

Il tasso di letalità è la percentuale dei deceduti rispetto al totale dei casi mentre il tasso di positività dei tamponi è la percentuale dei contagiati rispetto ai tamponi fatti. Il calcolo viene fatto sul totale contagiati e totale tamponi, non sulla variazione giornaliera. La dimensione dei cerchi rappresenta il numero dei contagiati

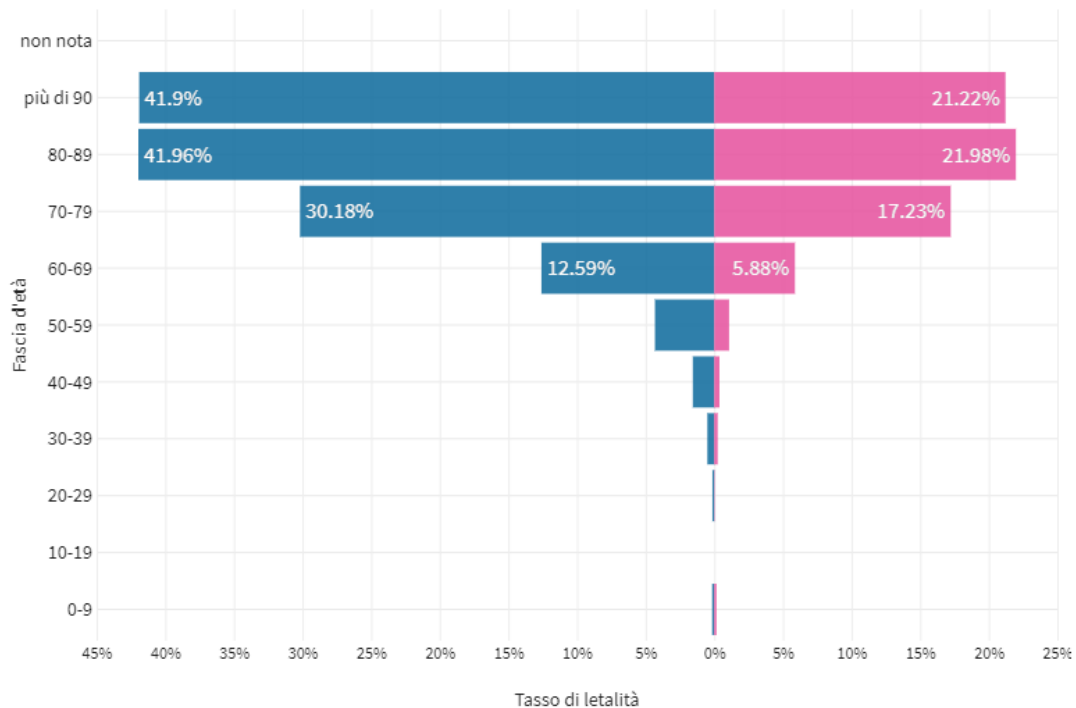
26 aprile 2020



Tasso di letalità per fascia d'età e sesso

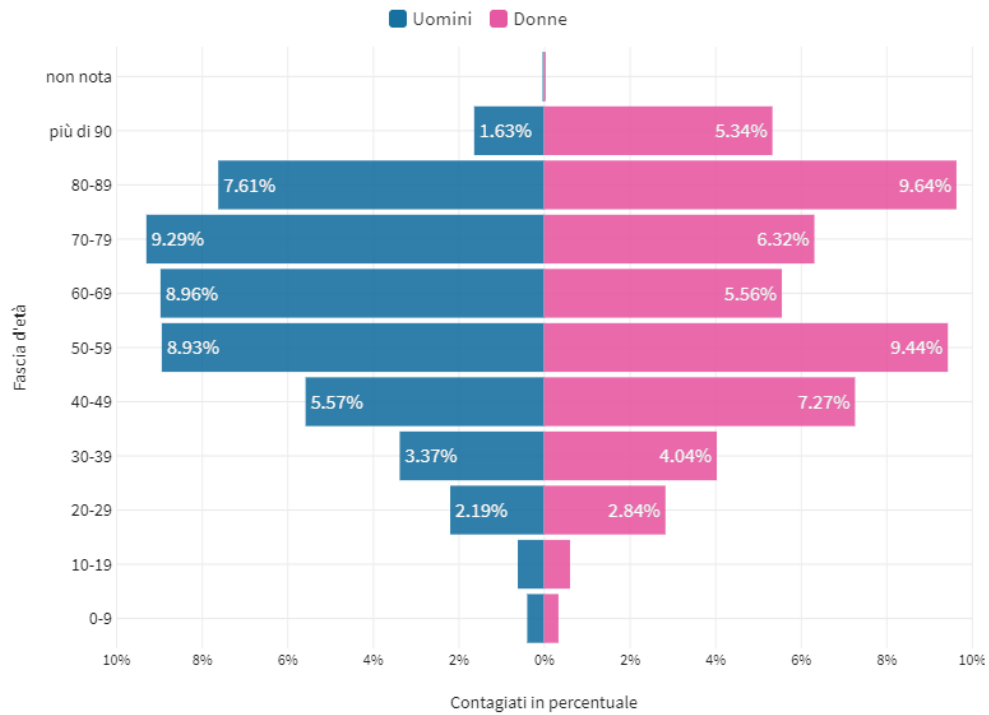
Il tasso di letalità è la percentuale dei deceduti rispetto al numero di contagiati in questo grafico sia per fascia d'età che per sesso. Il grafico è basato sui dati aggiornati al 23 aprile 2020

■ Uomini ■ Donne



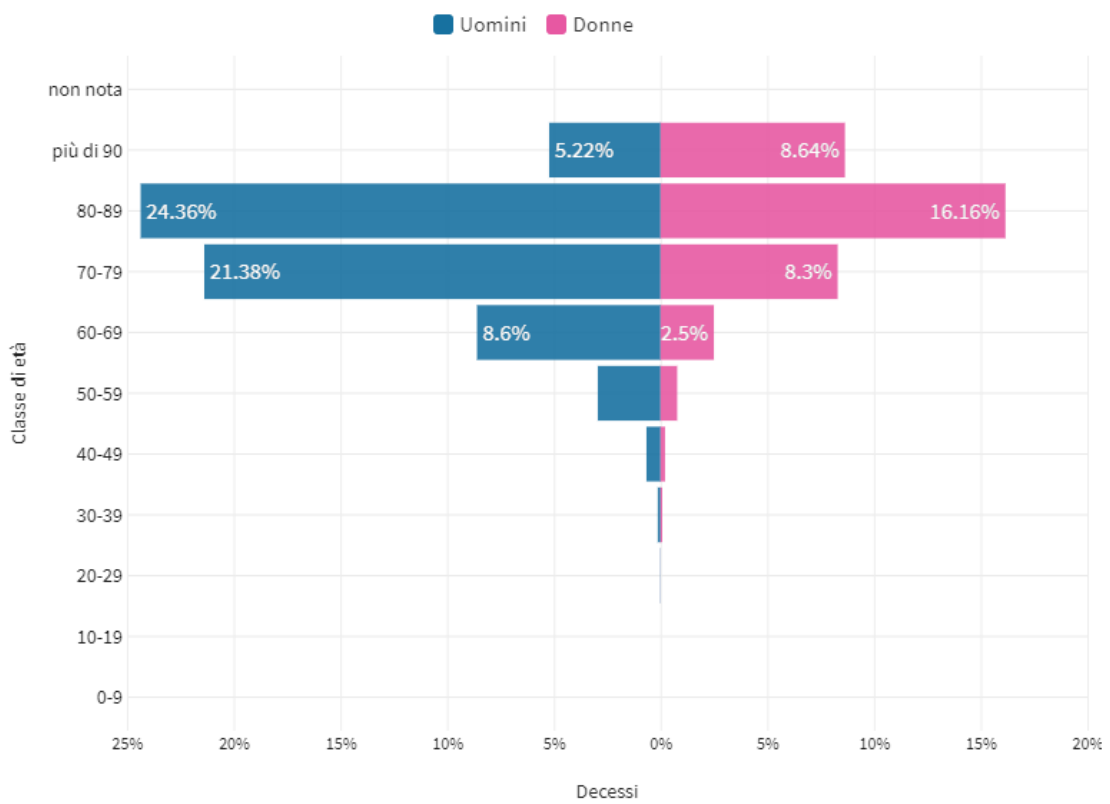
Distribuzione dei contagi per fascia d'età e sesso

Il grafico è basato sui dati aggiornati al 23 aprile 2020



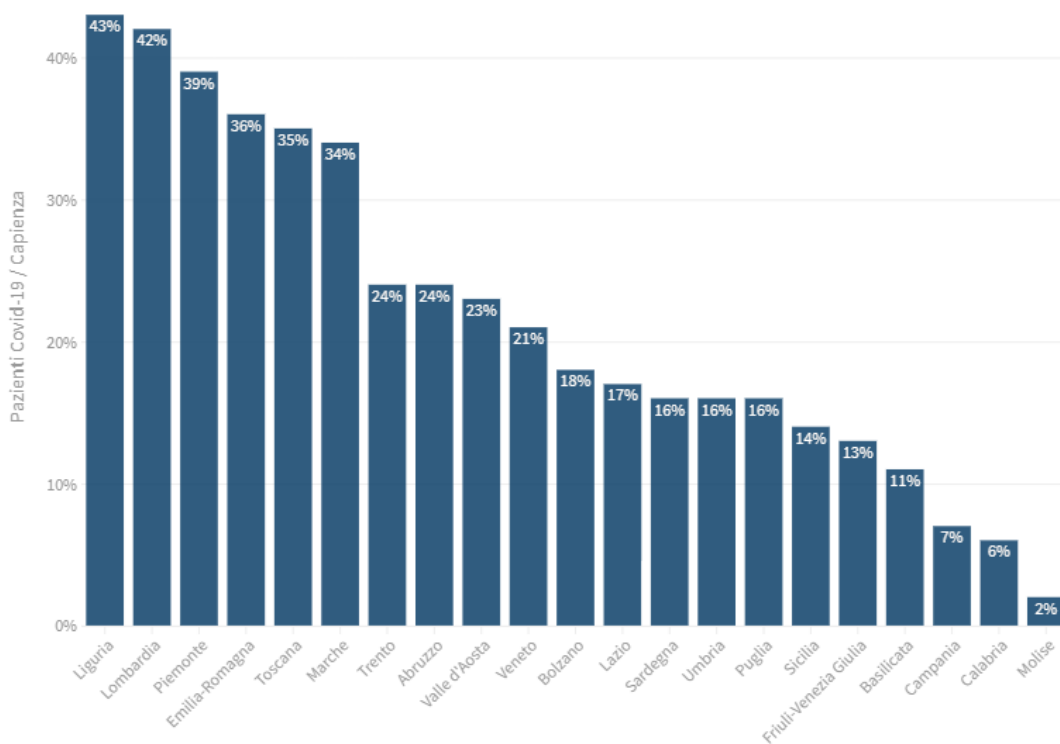
Distribuzione dei decessi per fascia d'età e sesso

Il grafico è basato sui dati aggiornati al 23 aprile 2020



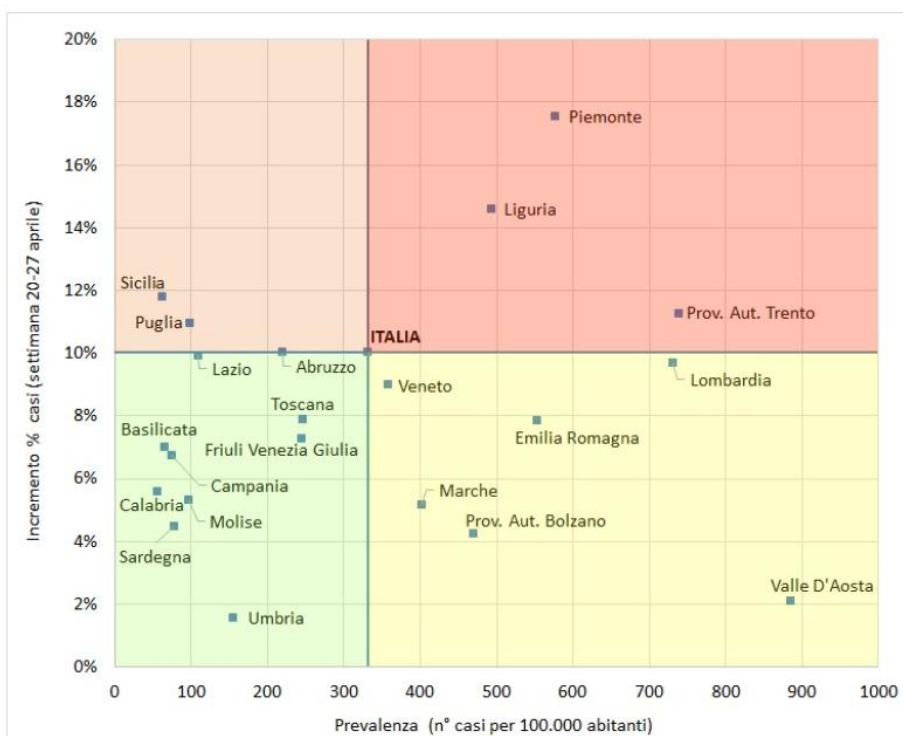
Pazienti Covid-19 in terapia intensiva per capienza

Ultimo aggiornamento: 26 aprile 2020 - ore 18,30. Dati del ministero della Salute



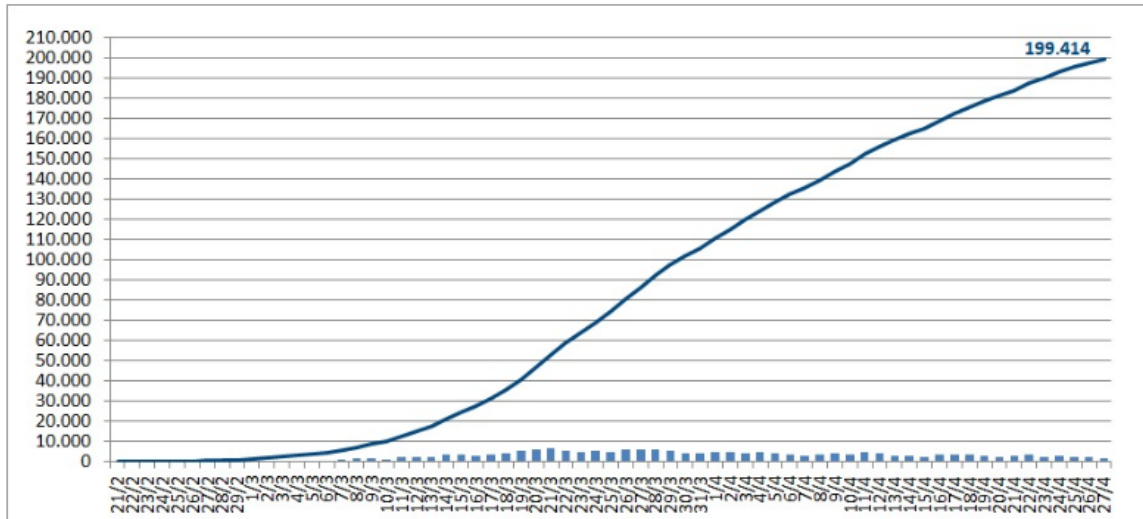
Prevalenza e incremento percentuale dei casi di COVID-19

Il grafico illustra il posizionamento delle Regioni in relazione alle medie nazionali di prevalenza e incremento percentuale dei casi (settimana 20-27 aprile)



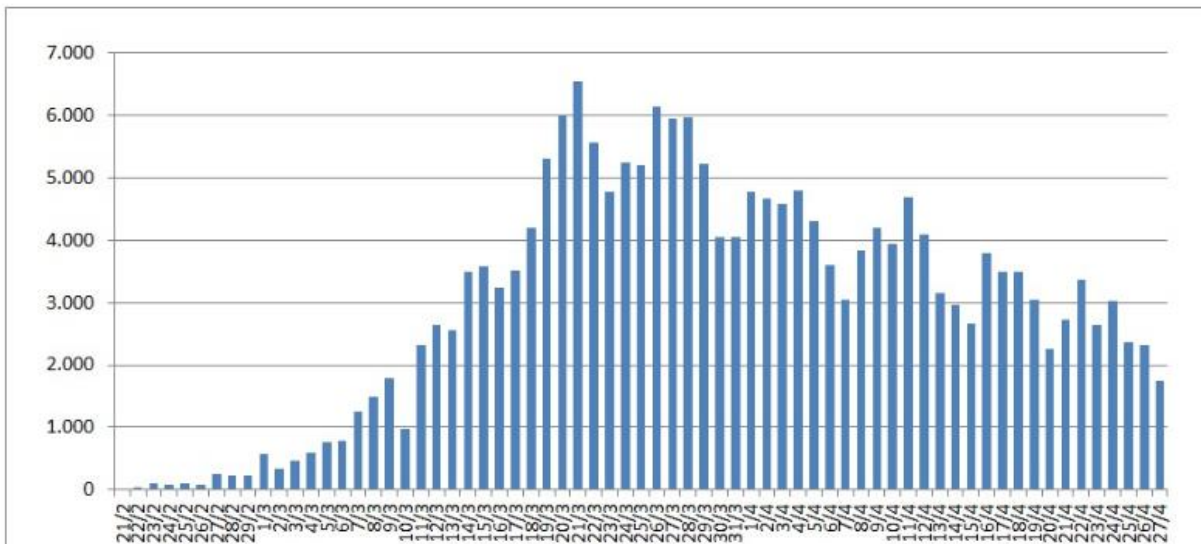
Andamento dei casi di COVID-19

Il grafico illustra l'aumento in termini assoluti dei casi di infezione da Coronavirus in Italia.



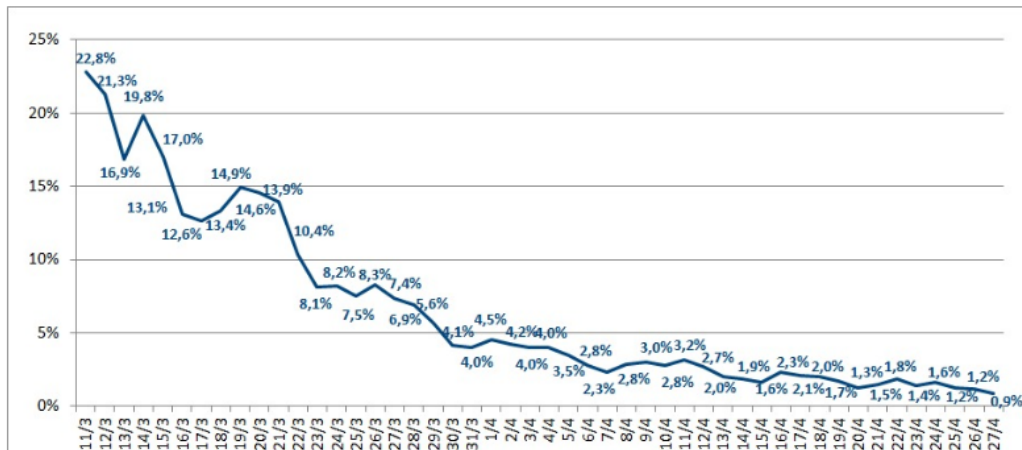
Incremento assoluto dei casi di COVID-19

Il grafico illustra i nuovi casi giornalieri di infezione da Coronavirus in Italia.



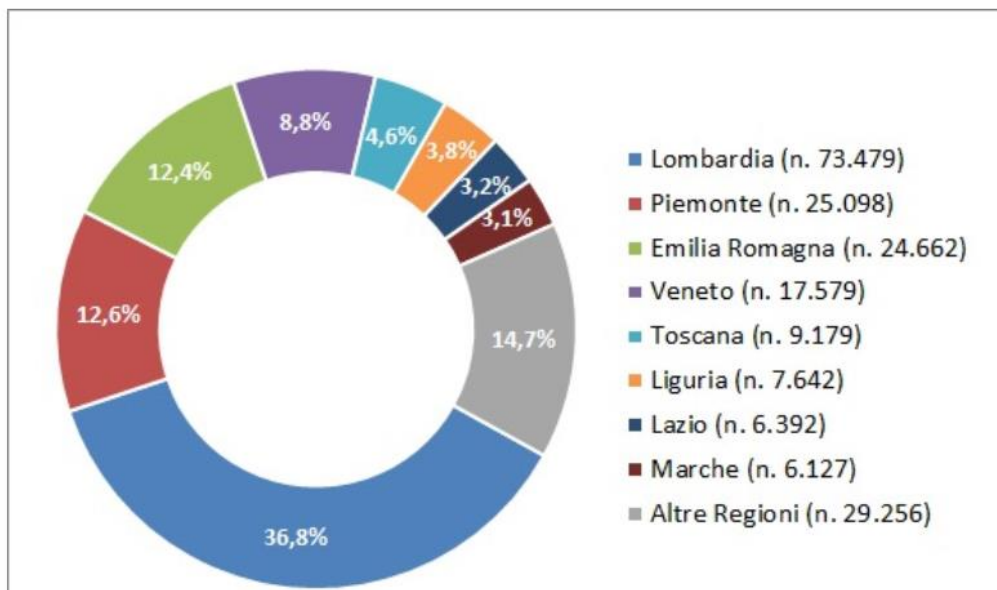
Incremento percentuale dei casi di COVID-19

Il grafico illustra, per ciascun giorno, l'aumento percentuale del totale dei casi confermati rispetto al giorno precedente.



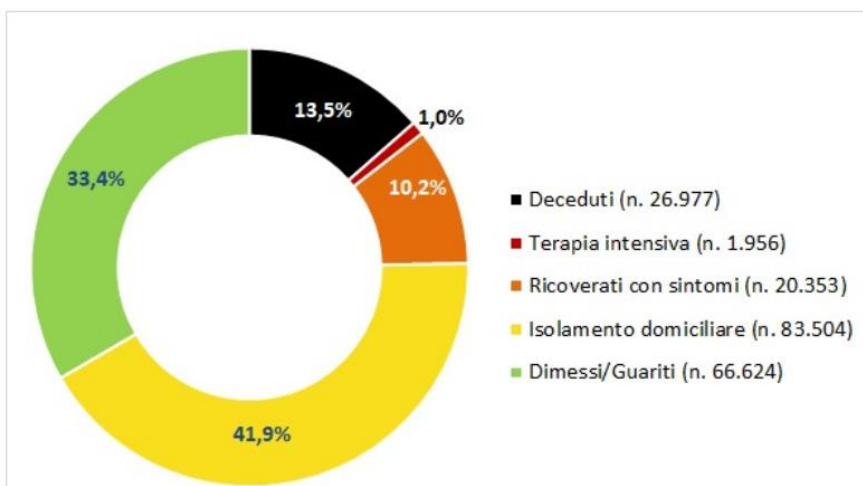
Distribuzione geografica dei casi di COVID-19

Il grafico illustra la distribuzione geografica dei casi di infezione da Coronavirus in Italia in termini percentuali e assoluti.



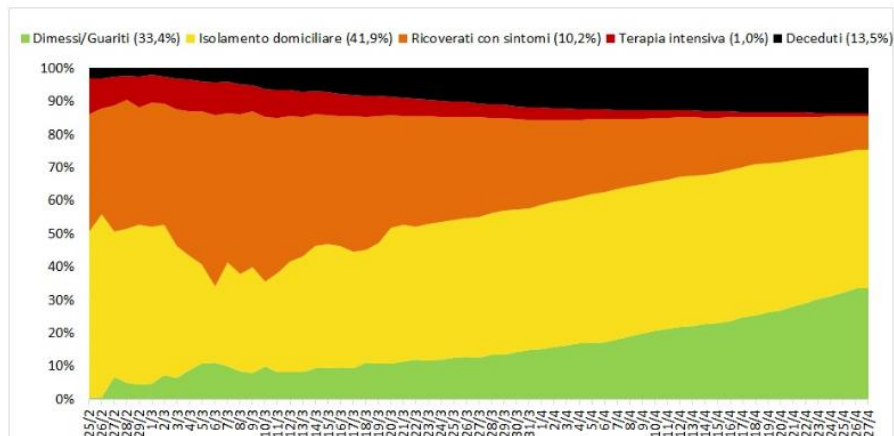
Casi di COVID-19: pazienti isolati, ricoverati, guariti, deceduti

Il grafico illustra la percentuale dei casi di infezione da Coronavirus in Italia suddivisi per setting assistenziale (isolamento domiciliare, ricovero ospedaliero, ricovero in terapia intensiva) e la percentuale di pazienti guariti e deceduti.



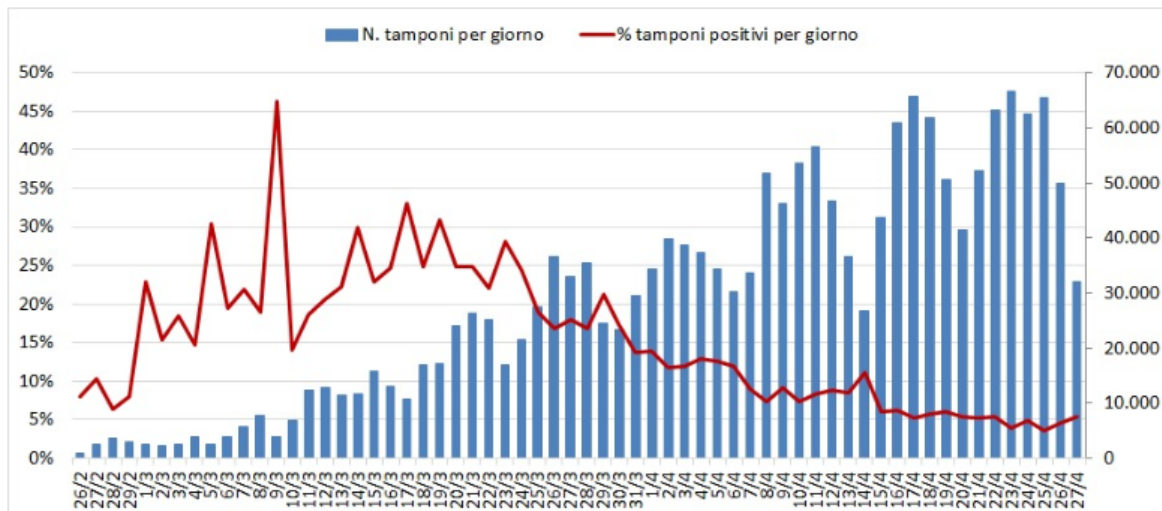
Casi di COVID-19: andamento giornaliero pazienti isolati, ricoverati, guariti, deceduti

Il grafico illustra la percentuale giornaliera dei casi di infezione da Coronavirus in Italia suddivisi per setting assistenziale (isolamento domiciliare, ricovero ospedaliero, ricovero in terapia intensiva) e la percentuale giornaliera di pazienti guariti e deceduti.



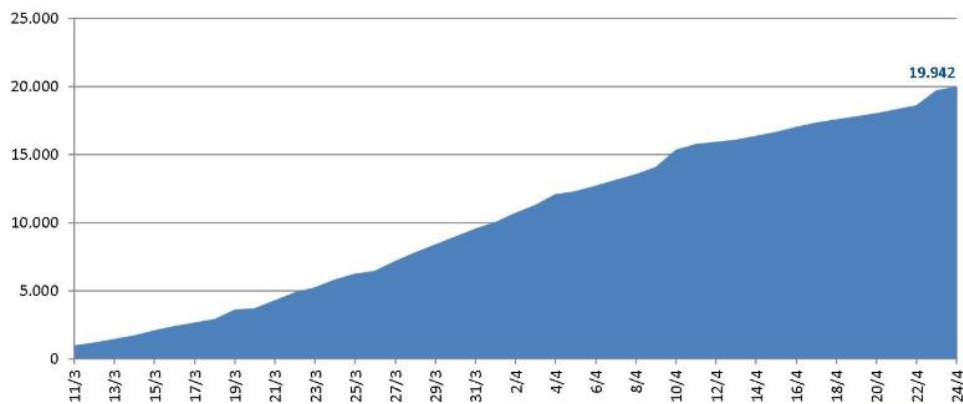
Casi di COVID-19: andamento giornaliero dei tamponi

Il grafico illustra il numero di tamponi eseguiti e la percentuale di tamponi positivi per giorno.



Numero di operatori sanitari con infezione da Coronavirus in Italia

Il grafico illustra i nuovi casi giornalieri e il numero totale di casi di infezione da Coronavirus tra gli operatori sanitari in Italia.



Risultati polmonari post-mortem in una vasta serie di casi di COVID-19 dal Nord Italia

Luca Carsana, MD1, Aurelio Sonzogni, MD2, Ahmed Nasr, MD2, Roberta Simona Rossi, MD1
Alessandro Pellegrinelli, MD1, Pietro Zerbi, MD1, 3, Roberto Rech, MD4, Riccardo Colombo, MD4
Spinello Antinori, MD3, 5, Mario Corbellino, MD5, Massimo Galli, MD5, Emanuele Catena, MD4
Antonella Tosoni, BSc1, Andrea Gianatti, MD2, Manuela Nebuloni, MD1, 3

1 Pathology Unit, L. Sacco Hospital, Milan, Italy,

2 Department of Pathology- Papa Giovanni XXIII Hospital - Bergamo, Italy;

3 Dept. Biomedical and Clinical Sciences, University of Milan, Italy,

4 Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit, ASST Fatebenefratelli Sacco, Luigi Sacco Hospital, Milan, Italy,

5 Department of Infectious Diseases, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milan, Italy

Corresponding author: Prof. Manuela Nebuloni, Pathology Unit, L. Sacco Hospital, Dept. Biomedical and Clinical Sciences, University of Milan, Via G.B.Grassi 74, 20157, Milan, Italy. Tel: +390239042348 Mail: manuela.nebuloni@unimi.it

Riassunto

Importanza. L'analisi dei tessuti polmonari dei pazienti con COVID-19 può aiutare a comprendere la patogenesi e gli esiti clinici in questa malattia respiratoria pericolosa per la vita.

Obiettivo. Determinare i modelli istologici nel tessuto polmonare di pazienti con COVID-19 grave.

Design e partecipanti. I tessuti polmonari di 38 casi deceduti per COVID-19 in due ospedali del Nord Italia sono stati sistematicamente analizzati. Sono state eseguite colorazioni di ematossina-eosina, immunoistochimica per l'infiltrato infiammatorio e i componenti cellulari e la microscopia elettronica.

Risultati. Sono state trovate le caratteristiche delle fasi essudative e proliferative della Malattia Alveolare Diffusa (DAD): congestione capillare, necrosi di pneumociti, membrane ialine, edema interstiziale, iperplasia degli pneumociti e atipia reattiva, trombi di piastrine e fibrina. L'infiltrato infiammatorio è composto da macrofagi nel lumen alveolare e da linfociti, principalmente nell'interstizio. La microscopia elettronica ha rivelato particelle virali nel citoplasma degli pneumociti.

Conclusioni e pertinenza. Il modello predominante delle lesioni polmonari nei pazienti affetti da COVID-19 è la DAD, come descritto per gli altri due coronavirus che infettano gli esseri umani, SARS-CoV e MERS-CoV. Si trova frequentemente la formazione della membrana ialina e l'iperplasia atipica degli pneumociti. Il principale risultato rilevante è la presenza di trombi di piastrine e fibrina in piccoli vasi arteriosi; questa importante osservazione si inserisce nel contesto clinico della coagulopatia che domina in questi pazienti e che è uno dei principali obiettivi della terapia.

Introduzione

Dal dicembre 2019, un focolaio causato da un nuovo coronavirus (grave sindrome respiratorie da coronavirus 2, SARS-CoV-2) è stata segnalato, a partire dalla Cina, ma rapidamente diffondendosi in molti paesi in tutto il mondo. L'Italia è stato il primo paese in Europa ad essere raggiunto dall'epidemia e la Lombardia è stata devastata in un solo mese. Ospedale L.Sacco, Milano e Papa Giovanni XXIII, Bergamo è stato i primi ospedali in questa regione a gestire la crisi epidemica.

Viene riportato che lo spettro clinico della malattia di SARS-CoV-2 (COVID-19) è segnalato include un'infezione asintomatica lieve, una lieve malattia respiratoria delle vie aeree superiore con febbre e tosse e una grave polmonite che può portare ad ARDS nel 15% dei casi ricoverati in ospedale¹. Anche

se l'epidemia è iniziata alla fine dell'anno scorso, nessuna revisione sistematica delle caratteristiche patologiche del COVID-19 polmone coinvolgimento sono stati pubblicati finora.

Descriviamo la prima grande serie disponibile di risultati istopatologici polmonari in pazienti COVID-19 nell'Italia settentrionale, con l'obiettivo di segnalare le principali lesioni polmonari microscopiche di infezione da SARS-CoV-2 e grave insufficienza respiratoria.

Metodi

Questo studio si basa sull'analisi istologica dei tessuti polmonari post-mortem provenienti da 38 casi con COVID-19 tra febbraio e marzo di due centri di riferimento per la gestione del COVID-19 nel Nord Italia, Luigi Sacco Hospital, Milano, e Papa Giovanni XXIII, Bergamo (permesso del paziente secondo quanto stabilito dai Comitati Etici dei due ospedali e sono stati raccolti dati sensibili per la ricerca scientifica relativi alla malattia).³ Le autopsie sono state eseguite nelle sale autoptiche dell'infezione e il personale ha utilizzato l'attrezzatura di protezione personale corretta, secondo "*Controllo ingegneristico e raccomandazioni per le autopsie*".

Un medium di 7 blocchi di tessuto è stato prelevato da ogni polmone (intervallo 5-9), selezionando le aree più rappresentative all'esame macroscopico. I tessuti sono stati fissati in formalina 10% >48 ore. Le sezioni di paraffina di tre micron state colorate dall'ematossilina-eosina. Sono state eseguite reazioni immunoistochimiche su casi selezionati (CD45, CD68, CD61, TTF1, p40, Ki67, Masson Trichome) per caratterizzare meglio l'infiltrazione infiammatoria, le cellule epiteliali e la fibrosi.

La valutazione istologica è stata effettuata in cieco da due patologi di ciascun ospedale, con esperienza nel settore. Le caratteristiche istologiche dei danni cellulari e interstiziali sono state descritte e graduate utilizzando una scala semi quantitativa. Ulteriori campioni da casi selezionati sono stati fissati in glutaraldeide per la microscopia elettronica e esaminati da EM-109 EISS e CCD-Megaview G2 (software della piattaforma di imaging I-TEM).

Risultati

I pazienti erano 33 maschi e cinque femmine, età media di 69 anni (intervallo 32-86); il tempo trascorso nell'unità di terapia intensiva/sub intensiva variava da 1 a 23 giorni (6,87 giorni).

Per quanto riguarda le comorbilità passate, i dati erano disponibili in 31/38 pazienti: 9 diabete, 18 ipertensione, 4 neoplasie passate, 11 disturbi cardiovascolari, 3 lievi disturbi polmonari ostruttivi cronici. Al momento del ricovero, tutti i pazienti avevano il campione di tampone positivo per la SARS-CoV-2 e caratteristiche cliniche e radiologiche di polmonite interstiziale. D-dimero era disponibile in 26/38 pazienti, con un valore elevato in tutti (>10 x il limite di riferimento superiore). I pazienti sono morti dopo un tempo mediano di 16,27 giorni (intervallo 5-31) dall'insorgenza dei sintomi.

L'esame macroscopico dei polmoni ha rivelato organi pesanti, congestionati ed edematosi, con interessamento diffuso focale. All'esame istologico, sono state trovate le caratteristiche della malattia alveolare diffusa (DAD), corrispondenti a quelle osservabili nelle fasi proliferanti essudative prime e intermedie della malattia. Entrambe le fasi spesso si sovrapponevano nelle diverse aree dei polmoni, con un pattern di distribuzione polifocale. La fase fibrotica è stata osservata raramente, probabilmente a causa della breve durata della malattia. Inoltre, cinque pazienti avevano anche ascessi batterici (4) e fungini (1). La tabella 1 riporta tutti i parametri morfologici, con i corrispondenti parametri semi quantitativi.

Congestione capillare, edema interstiziale, condotti alveolare dilatati, membrane ialine composte da proteine del siero e fibrina condensata, perdita di pneumociti erano i pattern della fase essudativa per lo più osservati in tutti i casi. Trombi di piastrina-fibrina nei piccoli vasi arteriosi (<1mm di diametro) sono stati trovati in 33 casi. Inoltre, l'iperplasia del pneumocita di tipo II che mostra atipia reattiva, la proliferazione del miofibroblasto, il tessuto di granulazione alveolare e la fibrosi obliterante erano presenti nella metà dei pazienti, ma erano focali. Nidi di microcisti "honeycombing" e fibrosi murale era occasionalmente presenti. Le principali caratteristiche istologiche sono riportate nella figura 1.

La componente infiammatoria è stata rappresentata da alcuni linfociti CD45 positivi collocati nello spazio interstiziale; un gran numero di macrofagi positivi CD68 sono stati localizzati principalmente nei lumen alveolari (Figura 2, pannelli A e B). L'Immunoistochimica con anti-corpi anti CD61 ha identificato un aumento del numero dei megacariociti nei capillari polmonari (Figura 1, pannello C). L'esame ultrastrutturale ha rivelato particelle virali, con la morfologia tipica della famiglia Coronavirus e localizzate lungo membrane plasmalemmali e all'interno di vacuoli citoplasmici (Figura 2, Pannello C). I virioni avevano un diametro medio di 82nm e proiezione virale circa 13nm di lunghezza.

Discussione

Qui riportiamo la più grande serie di autopsie COVID-19 incentrate sulle lesioni polmonari, da pazienti che sono morti nel Nord Italia. In tutti gli esami è stato trovato un modello diffuso di fasi essudative e proliferative precoci di DAD, mentre la fase fibrotica era rara. I risultati istopatologici peculiari erano gli pneumociti atipici (atipia reattiva) e la trombosi diffusa dei piccoli vasi periferici.

SARS-CoV-2 è il settimo membro della famiglia coronavirus che causa la malattia nell'uomo. Due altri membri di questa famiglia sono SARS-CoV e MERS-CoV. I tre coronavirus mostrano molte analogie nella presentazione clinica. SARS-CoV e MERS-CoV possono causare DAD acuta, associata a iperplasia degli pneumociti e polmonite interstiziale^{2, 3}. Entrambi i virus sono stati descritti in pneumociti, macrofagi e cellule interstiziali polmonari mediante microscopia elettronica, immunoistochimica e ISH²⁻⁶.

Nonostante l'importanza del coinvolgimento polmonare nei pazienti affetti da COVID-19, sono disponibili solo dati limitati per quanto riguarda la patologia polmonare. Un recente articolo dalla Cina ha descritto le lesioni istologiche in un paziente che è morto di COVID-19; sono stati trovati disidratazione degli pneumociti, DAD ed edema⁷.

Altri autori hanno descritto la patologia polmonare del COVID-19 in fase iniziale in due pazienti con carcinoma polmonare; entrambi i pazienti hanno mostrato segni della fase essudativa della DAD⁸. Luo e t al. hanno eseguito una dissezione del polmone e descritto i cambiamenti patologici di pazienti critici COVID-19 nei loro organi trovando le lesioni caratteristiche della DAD e occlusioni vascolari (osservazioni personali).

Nel nostro studio, i trombi di fibrina dei piccoli vasi arteriosi (diametro < 1mm) sono stati osservati in 33 /38 pazienti, la metà di loro con >25% del coinvolgimento dei tessuti e associati ad alti livelli di D-dimero nel sangue. Questi risultati potrebbero spiegare la grave ipossiemia che caratterizza la ARDS nei pazienti SARS-CoV-2.

I nostri dati sostengono fortemente l'ipotesi proposta da recenti studi clinici, che coVID-19 è complicato o comunque strettamente correlato a coagulopatia e trombosi; inoltre, il rilevamento dei valori di D-dimero >1 g/ml sono stati associati all'esito fatale della COVID-19.

Per questi motivi, l'uso di anticoagulanti è stato recentemente suggerito come potenzialmente vantaggioso nei pazienti con COVID-19 grave, anche se la sua efficacia e sicurezza non sono state dimostrate 9.

Infine, la ricerca delle particelle virali che è stata effettuata in un sottoinsieme di pazienti ha evidenziato la presenza di rari virioni nel citoplasma degli pneumociti. Nonostante il basso numero di casi, questi risultati possono suggerire che il virus rimane nel tessuto polmonare per molti giorni, anche se in piccole quantità, costituendo eventualmente l'innescò del meccanismo che porta e alimenta i danni polmonari. Ulteriori analisi istologiche e molecolari e l'estensione della serie sono in corso per definire meglio la distribuzione tissutale di virus e la risposta infiammatoria degli organi.

Bibliografia

1. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395; 497-506
2. Shieh WJ, Hsiao CH, Paddock CD, et al. Immunohistochemical, in situ hybridization, and ultrastructural localization of SARS-associated coronavirus in lung of a fatal case of severe acute respiratory syndrome in Taiwan. *Hum Pathol.* 2005;36:303-309.
3. Franks T, Chong P, Chui P, et al. Lung pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a study of 8 autopsy cases from Singapore. 2003; 34: 643-748.
4. Liu J, Zheng X, Tong Q, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenetic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020;92 (5):491-494
5. Alsaad KO, Hajeer AH, Balwi MA, et al. Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection – clinicopathological and ultrastructural study. *Histopathology.* 2018;72:516-524
6. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp Med.* 2020 Feb 18[Online ahead of print]. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
7. Zhang H, Zhou P, Hu M, et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. 2020: *Ann Inter Med.* Doi: 10-7326/M20-0533
8. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010
9. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020 Mar 27. doi: 10.1111/jth.14817

LEGENDS TO FIGURES

Figure 1

Lung parenchyma with diffuse alveolar damage:

Panel A: exudative phase with hyaline membranes (arrow);

Panel B: organising microthrombus (arrow);

Panel C: entrapped megakaryocytes in alveolar capillaries (arrow), highlighted by CD61 (inset);

Panel D: early proliferative phase with many hyperplastic, seldom atypical, type II pneumocytes (arrows);

Panel E: intermediate phase with luminal organizing fibrosis (arrow);

Panel F: advanced proliferative phase, with interstitial myofibroblastic reaction and residual scattered hyperplastic type II pneumocytes (arrow).

Hematoxylin-Eosin, OM 10x

Figure 2

Panel A and B: immunohistochemistry with antibody to CD68 (A) shows highly predominant component of macrophages, focally with multinucleated cells feature. Immunohistochemistry with antibody to CD45 shows a few lymphocytes in interstitial septa (CD68 and CD45 brown immunostaining, Hematoxylin counterstaining, OM x20).

Panel C: pneumocyte free in alveolar space and coronavirus viral particles within cytoplasmic vacuoles (inset right down). Virions had an average diameter of 82 nm and viral projection about 13nm in length (inset left up, OMx85000). Bars: 5 μ m, 500nm, 200nm

Table 1. Histological data

		Absent	Rare	Focal	Present	Plurifocal	Diffuse
Exudative phase	Capillary congestion	0	0	0	24	1	13
	Interstitial and intraalveolar edema	1	0	19	10	5	3
	Alveolar proteinosis	10	0	25	1	2	0
	Alveolar hemorrhage	5	1	20	8	2	2
	Hyaline membranes	5	1	19	5	3	5
	Dilated alveolar ducts plus collapsed alveoli	2	0	16	18	2	0
	Collapsed alveoli	9	1	7	21	0	0
	Increased megakaryocytes	5	0	25	4	3	1
	Granulocytes	6	1	14	14	2	1
	Loss of pneumocytes	0	0	11	20	3	4
	Fibrin thrombi	5	0	16	4	13	0
	Localized DIC	38	0	0	0	0	0
Proliferative phase	Type 2 pneumocyte hyperplasia	0	0	14	9	8	7
	Squamous metaplasia with atypia	17	1	12	7	1	0
	Interstitial myofibroblast reaction	13	0	18	6	1	0
	Alveolar granulation tissue	17	0	13	3	4	1
	Alveolar occludent fibrosis (complete)	26	1	6	3	1	1
	Alveolar occludent fibrosis ("ring" fibrosis)	23	0	10	3	1	1
	Septal collagen deposition	23	0	13	1	1	0
	Alveolar duct fibrosis	26	0	12	0	0	0
	Alveolar buds	27	1	7	3	0	0
	Capillaries proliferation	20	0	14	3	0	1
	Bronchiolitis obliterans	38	0	0	0	0	0
Organized alveoli plus dilated alveolar ducts	29	0	6	3	0	0	
Fibrotic phase	Pleural involvement	38	0	0	0	0	0
	Mural fibrosis	14	0	12	10	1	1
	Scars	38	0	0	0	0	0
	Fibrous microcysts	37	0	1	0	0	0
	Microcystic honeycombing	23	0	9	6	0	0
	Arterial hypermuscularization	34	1	2	1	0	0
Other associated lesions	Interstitial inflammatory infiltrate	7	0	5	12	10	4
	Alveolar inflammatory infiltrate (macrophages)	14	1	13	8	0	2
	Alveolar multinucleated giant cells	19	6	9	1	1	2

Absent: 0; rare: <5% of the tissue; focal: 5-25% of the tissue; present: 25-50% of the tissue; plurifocal: 50-75% of the tissue; diffuse: >75% of the tissue.

Figure 2

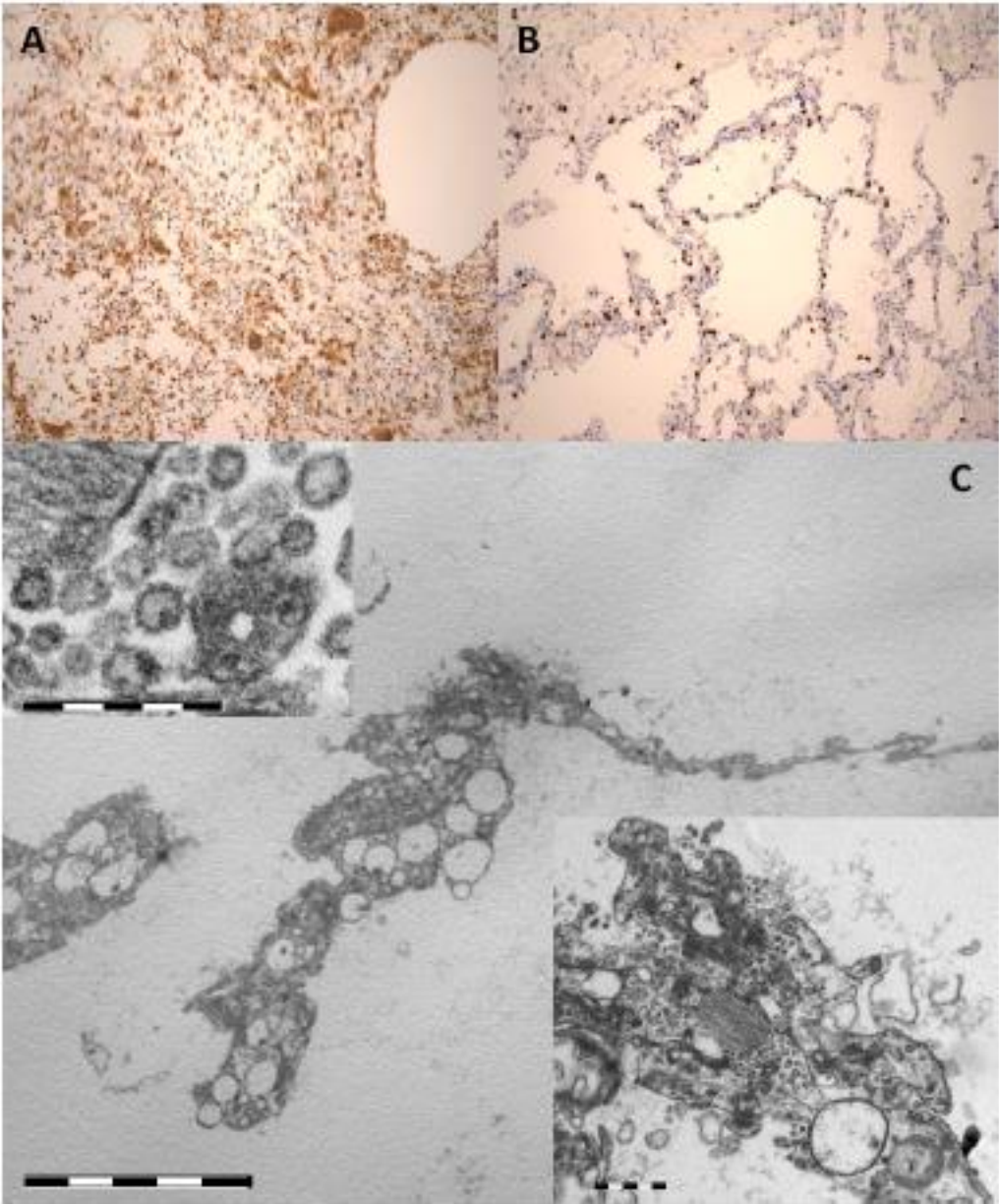
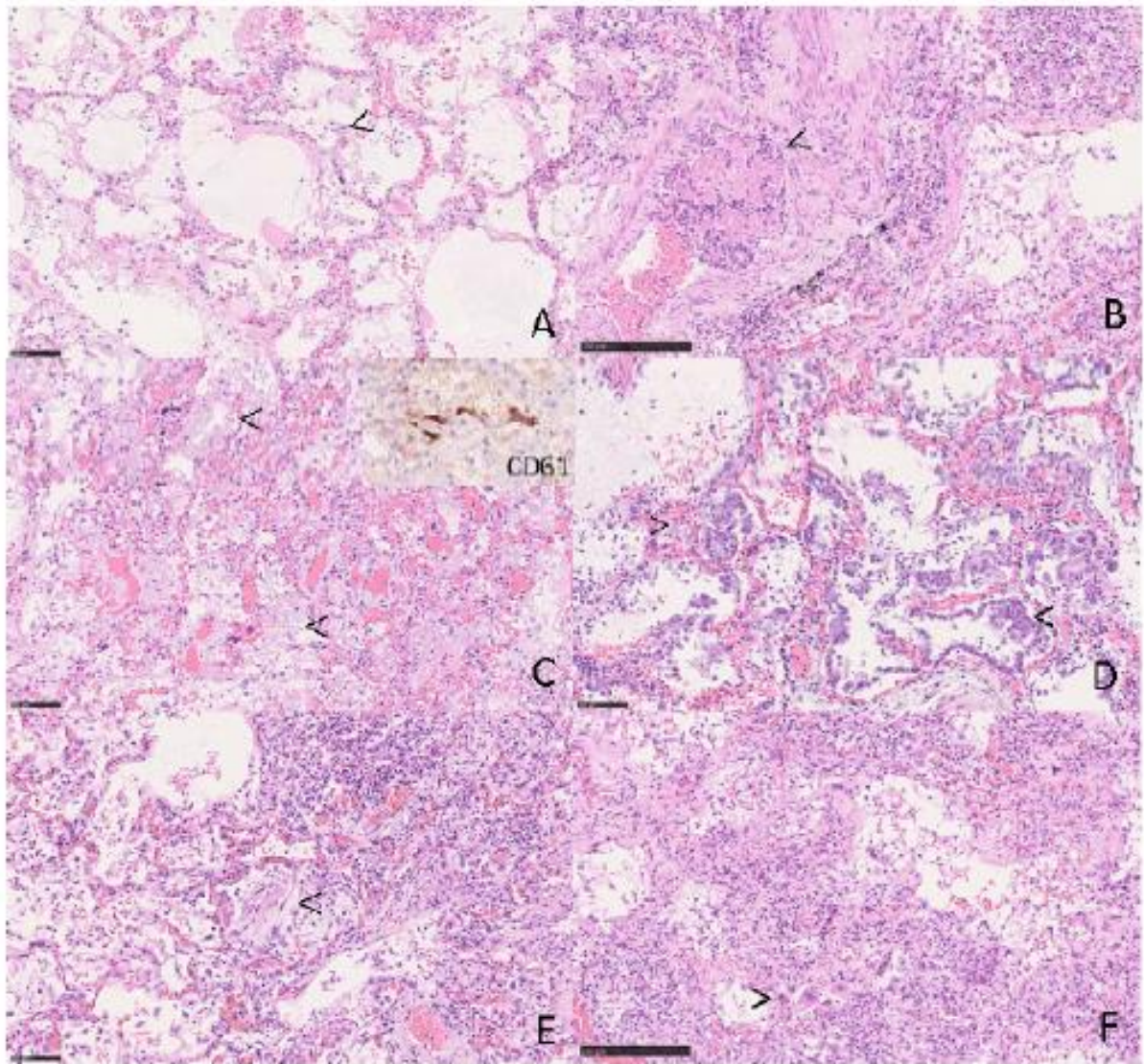


Figure 1



[The Lancet] Collegamento di cluster di COVID-19: un'indagine epidemiologica e sierologica

Sarah Ee Fang Yong, MMed · Danielle Elizabeth Anderson, PhD Wycliffe E Wei, MPH
Junxiong Pang, PhD, Wan Ni Chia, PhD, Chee Wah Tan, PhD et al.

Riassunto

Background

La chiarificazione della catena di trasmissione della malattia e l'identificazione della fonte delle infezioni da malattia coronavirus 2019 (COVID-19) sono cruciali per un efficace contenimento della malattia. Descriviamo un'indagine epidemiologica che, con l'uso di saggi sierologici della sindrome respiratoria acuta grave 2 (SARS-CoV-2), ha stabilito collegamenti tra tre gruppi di COVID-19.

Metodi

A Singapore, sono stati intrapresa una ricerca di casi attivi e tracciamento dei contatti per tutti i casi di COVID-19. La diagnosi di malattia acuta è stata confermata con il test RT-PCR. Quando le informazioni epidemiologiche suggerivano che le persone avrebbero potuto essere nodi di trasmissione della malattia, ma si erano riprese dalla malattia, sono stati utilizzati test di sierologia Ig-2 per stabilire l'infezione passata.

Risultati

A Singapore sono stati identificati tre gruppi di COVID-19, di 28 casi trasmessi localmente; questi cluster provenivano da due chiese (Chiesa A e Chiesa B) e da una riunione di famiglia. I cluster della Chiesa A e della Chiesa B erano collegati da un individuo della Chiesa A (A2), che trasmetteva l'infezione della SARS-CoV-2 al caso principale della Chiesa B (F1) in una riunione di famiglia a cui entrambi partecipavano il 25 gennaio 2020. Tutti i casi sono stati confermati dai test RT-PCR perché avevano una malattia attiva, ad eccezione di A2, che al momento del test si era ripreso dalla malattia e risultava negativo. Questo individuo è stato infine diagnosticato per pregressa infezione dai test sierologici. I saggi di ELISA hanno mostrato una densità ottica di oltre 1-4 per gli antigeni di dominio legante la CUS-CoV-2 con titolazione fino a 1/400, e la neutralizzazione virale è stata notata con titoli fino a 1/320.

Interpretazione

Lo sviluppo e l'applicazione di un saggio sierologico hanno contribuito a stabilire connessioni tra i cluster COVID-19 a Singapore. I test sierologici possono avere un ruolo cruciale nell'identificazione di casi convalescenti o persone con malattie più lievi che potrebbero essere state perse da altri metodi di sorveglianza.

Introduzione

A Singapore, una città-stato connessa a livello globale nel sud-est asiatico, i funzionari sanitari hanno tentato di contenere la diffusione del COVID-19 attraverso indagini epidemiologiche intensive accoppiate con l'isolamento di casi e la quarantena di contatti stretti. Tuttavia, stabilire la fonte

dell'infezione per accertare la possibile portata della diffusione può essere difficile, poiché potrebbero essere disponibili scarsi dati epidemiologici.

Anche quando i possibili nodi di trasmissione sono identificati retroattivamente attraverso indagini epidemiologiche, i test basati sull'acido nucleico non sarebbero diagnosticamente utili se questi individui infetti si sono ripresi e non hanno più sparso il virus. Di conseguenza, sono necessari test sierologici per identificare casi di convalescenti e aiutare le indagini e gli sforzi di contenimento.

Presentiamo i risultati delle indagini condotte dal 29 gennaio al 24 febbraio 2020, che collegavano due persone con COVID-19 da Wuhan, Cina, a tre cluster di casi di COVID-19 a Singapore. I test sierologici hanno avuto un ruolo cruciale nello stabilire un collegamento tra i cluster, dimostrandone l'utilità nell'identificazione dei casi di COVID-19 convalescenti e nel sostegno alle indagini epidemiologiche.

Metodi

Metodi di sorveglianza e identificazione dei casi

A Singapore, vengono utilizzati diversi metodi di sorveglianza per identificare le persone con COVID-19. Il 2 gennaio 2020, una definizione di sospetta COVID-19 è stata diffusa a tutti i medici di Singapore; ⁴ i medici sono legalmente tenuti a informare il Ministero della Salute dei casi di COVID-19. ⁵

Dal 31 gennaio 2020, Singapore ha iniziato a testare tutti i pazienti con polmonite in ospedale per la sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2); questo test è stato successivamente ampliato per includere le persone con polmonite nelle cure primarie. La diagnosi di COVID-19 è confermata da un campione respiratorio test positivo per SARS-CoV-2 utilizzando un RT-PCR⁶ basato in laboratorio o da un campione di siero test positivo per SARS-CoV-2 su analisi sierologica. ⁷(in

Ricerca nel contesto

Evidenze prima di questo studio

Abbiamo cercato su PubMed il 3 marzo 2020, per rapporti sui test sierologici in individui con malattia coronavirus 2019 (COVID-19). Abbiamo usato le parole chiave ("COVID-19", OR "2019-nCoV", OR "SARS-CoV-2") AND ("serology" OR "test sierologico").

La nostra ricerca non ha identificato alcuna relazione sull'applicazione epidemiologica dei test sierologici nel COVID-19. In un rapporto, i ricercatori hanno descritto le caratteristiche sierologiche del COVID-19, e in altre pubblicazioni, i ricercatori hanno commentato la potenziale importanza dei test sierologici COVID-19. In un altro studio sono state riportate indagini epidemiologiche dell'epidemia di Singapore, ma non erano stati utilizzati metodi sierologici.

Valore aggiunto di questo studio

Nella nostra indagine epidemiologica, abbiamo usato RT-PCR e test sierologici per diagnosticare casi di COVID-19 e stabilire collegamenti tra cluster. Il test RT-PCR da solo è limitato dalla sua capacità di rilevare casi convalescenti di COVID-19, perché RT-PCR può rilevare solo la sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 durante il periodo di spargimento virale, che è la fase acuta dell'infezione. I test sierologici possono essere utili per rilevare infezioni precedenti in persone con sospetta infezione che si sono riprese, aiutando nelle indagini epidemiologiche e negli sforzi di contenimento.

Implicazioni di tutte le evidenze disponibili

I test di laboratorio COVID-19 si concentrano sull'uso della RT-PCR quantitativa per la diagnosi e i test sierologici possono essere trascurati. Abbiamo sottolineato l'importanza dei test sierologici per lo studio epidemiologico dei casi di COVID-19, e chiediamo un ulteriore sviluppo delle capacità di effettuare test sierologici.

Una volta identificate le persone con COVID-19, le loro attività da 14 giorni prima dell'insorgenza dei sintomi fino a quando non sono state isolate sono state mappate e i loro contatti stretti tracciati. Tracciamento dei contatti prima dell'insorgenza dei sintomi per identificare la fonte di esposizione che ha portato all'infezione del caso che consente un'ulteriore ricerca attiva dei casi intorno alla fonte; tracciamento del contatto dopo l'insorgenza dei sintomi fino all'insorgenza dell'isolamento per identificare gli individui esposti per la quarantena per rompere la catena di trasmissione. Entrambi questi approcci facevano parte della strategia di contenimento.

È stato definito contatto stretto chiunque avesse un contatto prolungato entro 2 m dal caso. Sono stati testati tutti i contatti stretti con sintomi attivi o recenti, mentre quelli che erano asintomatici ed esposti mentre il caso era sintomatico sono stati messi in quarantena. Le mappe delle attività sono state riviste e sottoposte a controllo incrociato per stabilire potenziali esposizioni e identificare possibili collegamenti epidemiologici tra casi e cluster.

Tutte le indagini epidemiologiche e le misure di contenimento dei focolai sono state attuate ai sensi della legge sulle malattie infettive,⁵ che consente l'uso di dati per l'analisi per controllare i focolai.

Tecniche di laboratorio

Per la conferma di laboratorio del COVID-19, abbiamo fatto test RT-PCR per SARS-CoV-2, utilizzando metodi pubblicati in precedenza.⁶ Sono state sviluppate due piattaforme sierologiche per la conferma di specifiche risposte anticorpali alla SARS-CoV-2 in persone con sospetta infezione o individui con malattia confermata dalla PCR. Un test di neutralizzazione dei virus (VNT) è stato istituito presso la struttura Duke-National University of Singapore Medical School ABSL 3 utilizzando un isolamento del virus SARS-CoV-2 (BetaCoV/Singapore/2/2020; GISAID numero di adesione EPI_ISL_407987) coltura da un paziente a Singapore; VNT è stato fatto utilizzando protocolli precedentemente pubblicati per la sindrome respiratoria acuta grave coronavirus (SARS-CoV). [7\(in](#)

Per i saggi di ELISA, abbiamo usato la proteina nucleocapside ricombinante di SARS-CoV e SARS-CoV-2 espressa nella coltura cellulare dei mammiferi utilizzando il vettore pcDNA3.1 (ThermoFisher Scientific, Carlsbad, CA, USA), secondo i metodi precedentemente pubblicati,⁸ e un dominio di legame recettore ricombinante (RBD) della proteina spike SARS-CoV-2 prodotta su misura da un fornitore commerciale (GenScript, Piscataway, NJ, USA). I pozzi ELISA sono stati rivestiti con 100 ng della rispettiva proteina per pozzo e campioni di siero sono stati utilizzati a diluizioni da 1/50 a 1/400, seguiti da capra coniugata di rafano anti-umano IgG (Santa Cruz, Dallas, TX, USA) utilizzata a una diluizione di 1/2000.

Ruolo della fonte di finanziamento

I finanziatori non hanno avuto alcun ruolo nella progettazione dello studio, nella raccolta dei dati, nell'analisi dei dati, nell'interpretazione dei dati o nella redazione del rapporto. L'autore

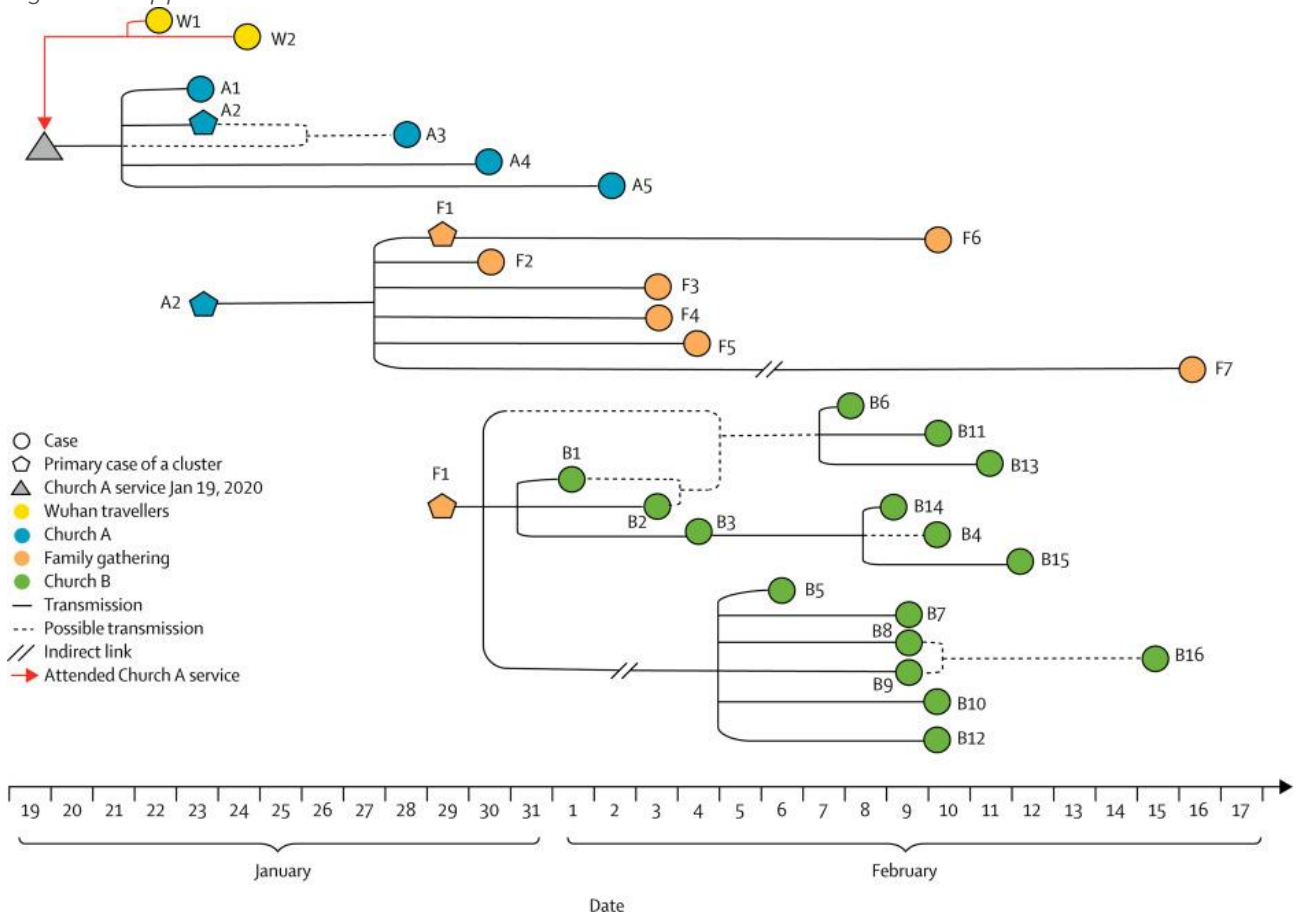
corrispondente aveva pieno accesso a tutti i dati dello studio e aveva la responsabilità finale della decisione di presentare per la pubblicazione.

Risultati

Al 6 aprile 2020, Singapore aveva registrato 1375 casi di COVID-19, di cui 554 sono stati importati e 821 trasmessi localmente. Sono stati identificati tre gruppi che coinvolgevano due chiese (Chiesa A e Chiesa B) e una riunione di famiglia. Questi cluster comprendevano 28 casi trasmessi localmente. I cluster erano collegati a due viaggiatori (W1 e W2) di Wuhan, Cina, che hanno partecipato a una funzione religiosa presso la Chiesa A il 19 gennaio 2020 (figura 1.).

I cluster della Chiesa A e della Chiesa B erano collegati da un individuo della Chiesa A (A2), che probabilmente trasmetteva l'infezione al caso principale del cluster della Chiesa B (F1) in una riunione di famiglia il 25 gennaio 2020. Tutti i casi sono stati confermati dai test RT-PCR, ad eccezione di A2, che è stato diagnosticato da test sierologici.

Figura 1 Mappa di trasmissione del COVID-19



I cluster della Chiesa A e della Chiesa B sono stati rilevati rispettivamente all'inizio di febbraio e a metà febbraio. Anche se a W1 e W2 fu diagnosticato COVID-19 alla fine di gennaio, il loro possibile legame con la Chiesa A fu scoperto solo dopo che il gruppo della Chiesa A è stato identificato, attraverso indagini e interviste ripetute. 5 Del numero [31](#)

A quel tempo, A2 si era ripreso dal COVID-19 e non era immediatamente collegato a nessuno dei due cluster. I membri della famiglia che erano stati contagiati alla riunione di famiglia il 25 gennaio 2020, sono stati prima collegati a F1 e sono stati inizialmente considerati come parte del cluster della Chiesa B. Tuttavia, successive indagini sulle case history indicarono che l'ammasso familiare era un ammasso distinto e che A2 era probabilmente il collegamento mancante tra i due gruppi ecclesiastici; questa idea è stata confermata quando i risultati sierologici di A2 sono stati confermati positivi.

Cinque casi trasmessi localmente di COVID-19 (A1-A5) erano collegati alla Chiesa A. Queste persone hanno partecipato a un pranzo il 19 gennaio 2020, lo stesso giorno in cui W1 e W2 hanno visitato la chiesa. Anche se tutte e cinque le persone avevano sviluppato sintomi entro il 2 febbraio 2020 ([figura 2](#)), solo A1, A4 e A5 sono stati diagnosticati (tra il 6 e l'8 febbraio 2020), perché erano stati ricoverati in ospedale per polmonite e testati per SARS-CoV-2 come parte di misure avanzate per testare tutti i pazienti ricoverati in ospedale con polmonite.

A2 e A3 non sono stati diagnosticati quando sintomatici, alla fine di gennaio, perché i loro sintomi erano lievi e non hanno incontrato il caso-definizione sospetto in quel momento. A2 e A3 sono stati testati solo dopo che la mappatura delle attività e dei movimenti di altri casi ha suggerito che A2 potrebbe essere l'anello mancante tra i cluster della Chiesa A e della Chiesa B. Un test RT-PCR di un campione nasofaringeo prelevato da A3 il 18 febbraio 2020 è stato positivo, anche se questo individuo si era clinicamente ripreso dalla malattia, che persisteva dal 28 gennaio al 10 febbraio 2020. Anche l'analisi sierologica di un campione di siero ottenuto lo stesso giorno del campione nasofaringeo è stata positiva. Sebbene A2 avesse due test RT-PCR negativi, il risultato sierologico è stato positivo, indicando un'infezione.

A2 e A3 hanno partecipato a una riunione di famiglia di Capodanno cinese il 25 gennaio 2020, a casa di F1. Nove casi (A2, A3 e F1-F7) erano collegati a questa riunione di famiglia. A2, i cui sintomi sono iniziati il 23 gennaio 2020, non era in questo momento e molto probabilmente la principale fonte di trasmissione. A3 ha sviluppato sintomi più tardi, il 28 gennaio 2020, ed è stato, quindi, improbabile che sia la fonte di infezione in questa riunione.

17 casi trasmessi localmente sono stati collegati alla Chiesa B (B1-B16 e F1). L'analisi approfondita delle mappe delle attività ha accertato che la F1, che aveva sviluppato sintomi il 29 gennaio 2020, e continuava a lavorare nella Chiesa B mentre era malata, era il caso principale del cluster della Chiesa B. A metà febbraio, le evidenze epidemiologiche e cliniche suggerivano fortemente che a2 fosse l'anello mancante tra i cluster della Chiesa A e la Chiesa B per la partecipazione alla riunione di famiglia del 25 gennaio 2020, mentre sintomatici. Tuttavia, quando questo legame è stato accertato, più di 3 settimane erano passate dall'insorgenza dei sintomi il 23 gennaio 2020, e i sintomi si erano risolti completamente una settimana prima, l'8-10 febbraio 2020. A2 ha avuto due risultati negativi del test RT-PCR da campioni prelevati dal nasofaringe, con test effettuati a 1 giorno di distanza il 18 febbraio e il 19 febbraio 2020. Il campione per i test sierologici è stato prelevato il 18 febbraio 2020 e il risultato positivo è stato confermato il 22 febbraio 2020.

I risultati di ELISA per A2 e A3 il 20 febbraio 2020 ([figura 3A](#)) hanno mostrato una forte risposta anticorpale alla proteina RBD SARS-CoV-2, che non è stata osservata nei campioni di siero di pazienti affetti da SARS-CoV. I risultati sono stati ulteriormente confermati dal VNT il 22 febbraio 2020 ([figura 3B](#)).

Figura 2 Periodo di incubazione, durata dei sintomi e durata del ricovero, dal 14 gennaio al 26 febbraio 2020

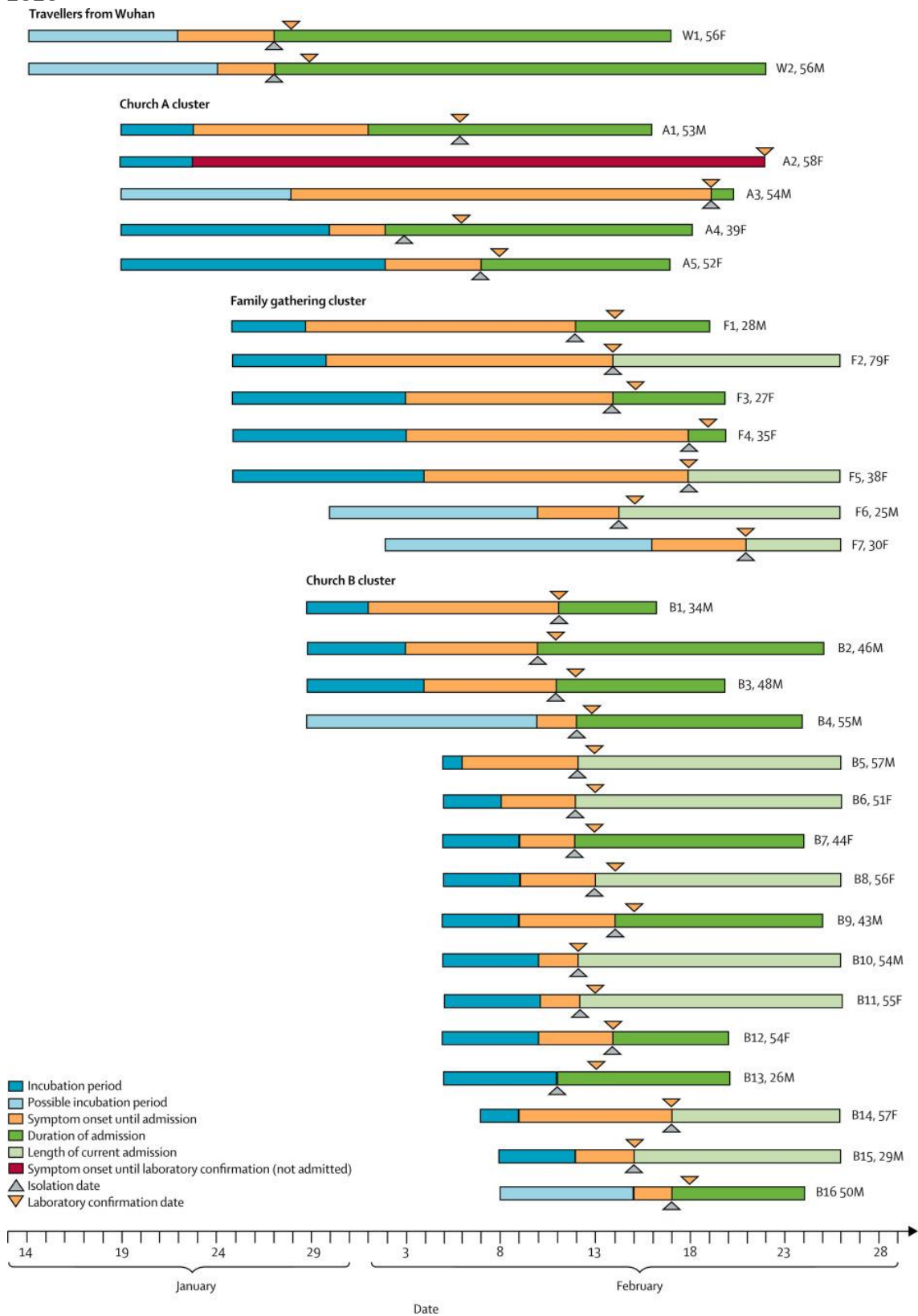
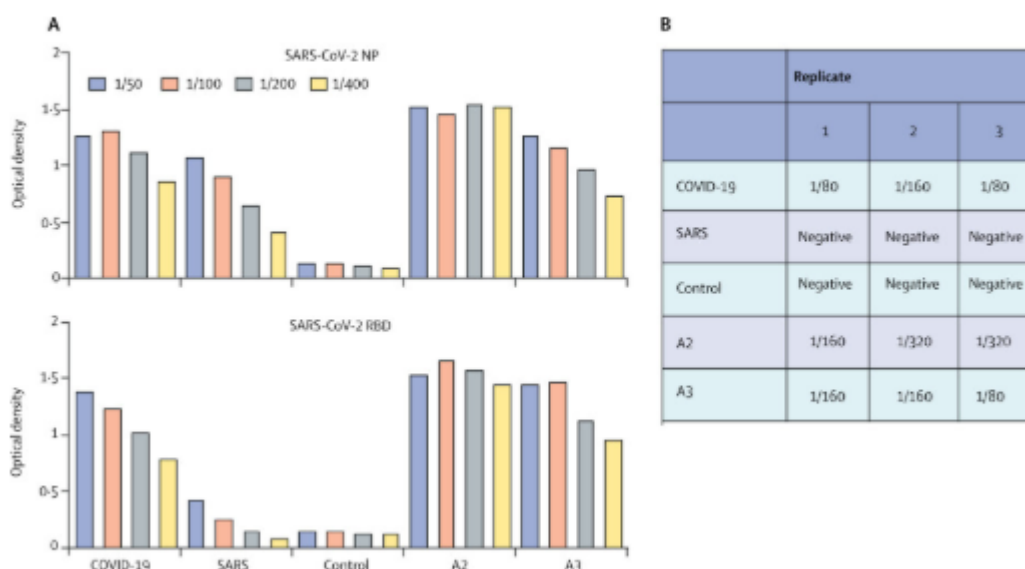


Figura 3 Test sierologici di due pazienti



Discussione

Questa indagine mostra come l'analisi sierologica della SARS-CoV-2 (ELISA per ricerca di IgG e VNT che rilevano anticorpi di neutralizzazione), oltre all'uso di metodi epidemiologici tradizionali, è stata importante per stabilire collegamenti tra i casi di COVID-19 trasmessi localmente e tracciare la catena di trasmissione su una fonte importata. La rilevazione di COVID-19 può essere difficile a causa dei sintomi respiratori lievi non specifici in molti individui affetti e perché alcune persone potrebbero riprendersi senza essere diagnosticate. ⁹ (in [vie](#))

Anche se i test PCR offrono una soluzione diagnostica rapida, possono rilevare solo SARS-CoV-2 durante il periodo di spargimento virale, che è la fase acuta dell'infezione. La durata dello spargimento virale per COVID-19 non è certa,¹⁰ ma i dati SARS-CoV indicano che 21 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, il 53% dei casi ha raggiunto la clearance dei campioni di aspirati per l'eliminazione virale. ¹¹ Del sistema di

Come tale, il test PCR da solo è limitato dalla sua capacità di rilevare i casi convalescenti. I test sierologici possono essere particolarmente utili per rilevare una precedente sospetta infezione nelle persone che si sono riprese. Per la cinetica di sieroconversione, gli studi di coronavirus precedenti indicano che tutti i pazienti con sindrome respiratoria mediorientale (MERS) si sono siero convertiti 3 settimane dopo l'inizio dei sintomi,¹² e che il 93% dei pazienti con sindrome respiratoria acuta grave (SARS) si sono siero convertiti con un tempo medio di 20 giorni dall'insorgenza dei sintomi. ¹¹

La prima analisi preliminare di IgM e IgG di SARS-CoV-2 ha indicato che la risposta dell'anticorpo nei pazienti affetti da COVID-19 è simile, se non più precoce. ¹³ La reattività incrociata delle immunoglobuline a virus strettamente correlati come la SARS-CoV è un potenziale problema, ¹⁴ ma il nostro ELISA, basato su RBD, ha mostrato una potenza di differenziazione sufficiente, un'ulteriore scoperta sostenuta dai risultati di VNT.

I test sierologici IgM potrebbero mantenere quanto promettono come metodo diagnostico, anche se per SARS e MERS, sono state notate limitazioni per il suo utilizzo. ^{12,13}

Per la MERS, le IgM non sono state rilevate prima delle IgG, e le IgM contro i coronavirus umani prevalenti ha mostrato reattività incrociata. ¹² I dati preliminari per le SARS-CoV-2 IgM sono promettenti,¹³ ma sono necessari ulteriori lavori per valutare la fattibilità dell'analisi sierologica IgM come metodo diagnostico rapido per migliorare le capacità di rilevamento della COVID-19. Per la maggior parte delle persone nei tre cluster che riportiamo qui, la trasmissione dell'infezione è stata spiegata da uno stretto contatto con un caso sintomatico.

I nostri risultati suggeriscono che la COVID-19 è in gran parte trasmessa a stretto contatto, in particolare quando il contatto avviene per un periodo prolungato e in stretta congregazione. Due chiese sono state il luogo per la trasmissione COVID-19 nel nostro rapporto. Un cluster legato ad una chiesa è stato segnalato anche in Corea del Sud. ¹⁵

Le Chiese ospitano attività ripetute prolungate, durante le quali si verifica uno stretto contatto, offrendo così l'opportunità di diffondersi dalla malattia attraverso goccioline o fomititi. Il canto (una pratica comune nelle chiese) può generare goccioline in una quantità simile alla tosse. ^{16 17 (di base)}

Le ripetute interazioni sociali dei gruppi ecclesiastici hanno anche facilitato la scoperta della trasmissione, rispetto ad altri ambienti in cui le persone potrebbero non conoscersi. Le interazioni sono simili per natura ai grandi incontri familiari, a cui sono stati collegati altri casi nella nostra relazione. Altre impostazioni simili includono la scuola e i luoghi di lavoro, in cui la trasmissione delle malattie respiratorie non è rara e dovrebbe essere al centro delle misure di preparazione, sorveglianza e contenimento.

Il rischio di trasmissione potrebbe essere ridotto se le persone sintomatiche non partecipano a eventi in cui si svolgono interazioni sociali prolungate (ad esempio, alla riunione di famiglia quando l'A2 non stava bene e F1 che ha continuato a lavorare nella Chiesa B mentre non stava bene). Altre misure di riduzione del rischio potrebbero includere la presenza di attività di gruppo più piccole e la prevenzione delle interazioni tra questi gruppi. Inoltre, ci possono essere punti di contatto comuni all'interno di ogni impostazione che potrebbero provocare la trasmissione del contatto. Per prevenire la trasmissione, le persone dovrebbero praticare una maggiore igiene personale e ridurre il contatto fisico per ridurre al minimo i rischi di trasmissione indiretta.

Collegare la trasmissione della malattia a una fonte importata e il tracciamento dei contatti per ogni caso identificato ha facilitato un'elevata cattura dei casi a Singapore. Il successo del collegamento di un'ampia percentuale di casi con fonti importate fornisce prove incoraggianti dell'efficacia delle intense misure di contenimento adottate a Singapore. I tre cluster che riportiamo qui si sono verificati relativamente presto nell'emergere del COVID-19 a Singapore, entro 4 settimane dal primo caso importato.

Mentre l'epidemia continua, potrebbe essere progressivamente difficile stabilire collegamenti basandosi solo sui metodi epidemiologici tradizionali. Le sfide includono difficoltà nell'ottenere informazioni da casi e contatti, che potrebbero essere imprecise a causa del richiamo e di altri pregiudizi. Nella nostra indagine, le informazioni per l'insorgenza dei sintomi di W1 e W2 si basavano solo sulla casistica e non potevano essere corroborate in modo indipendente. 5

In tali casi, la determinazione della catena di trasmissione dovrebbe tenere conto delle possibili incoerenze nella cronologia dei casi e basarsi sulla triangolazione con altri metodi. Lo sviluppo e l'adozione di tecniche di laboratorio aggiuntive, come test sierologici e analisi filogenetica mediante sequenziamento dell'intero genoma, potrebbero aiutare a identificare possibili collegamenti tra i casi.

I test sierologici sono un metodo chiave nella risposta all'epidemia di COVID-19. Come mostrato nel nostro studio, hanno permesso di rilevare un caso convalescente, che potrebbe essere fondamentale negli sforzi di contenimento iniziali per scoprire i collegamenti di trasmissione per sostenere gli sforzi di contenimento.

I test sierologici rilevano anche le persone con malattia lieve o asintomatica che si sono riprese, consentendo una determinazione più accurata del numero di persone probabilmente infettate in un cluster o nella popolazione. Identificare le persone che probabilmente erano infettate nei gruppi domestici o scolastici potrebbe aiutare ad accertare i tassi di attacco in base all'età, in particolare tra i bambini che manifestano per lo più malattie meno gravi. ¹⁸

I test sierologici rilevano anche le persone con malattia lieve o asintomatica che si sono riprese, consentendo una determinazione più accurata del numero di persone probabilmente infettate in un cluster o nella popolazione. Identificare le persone che probabilmente erano infettate nei gruppi domestici o scolastici potrebbe aiutare ad accertare i tassi di attacco in base all'età, in particolare tra i bambini che manifestano per lo più malattie meno gravi. ¹⁸

Il test sierologico è un metodo chiave nella risposta all'epidemia di COVID-19. Come mostrato nel nostro studio, ha permesso di rilevare un caso convalescente, che potrebbe essere fondamentale negli sforzi di contenimento iniziali per scoprire i collegamenti di trasmissione per sostenere gli sforzi di contenimento. I test sierologici rilevano anche le persone con malattia lieve o asintomatica che si sono riprese, consentendo una determinazione più accurata del numero di persone probabilmente infettate in un cluster o nella popolazione. Identificare le persone che probabilmente erano infettate nei gruppi domestici o scolastici potrebbe aiutare ad accertare i tassi di attacco in base all'età, in particolare tra i bambini che manifestano per lo più malattie meno gravi. ¹⁸

Il calcolo dei tassi di attacco a livello di popolazione è importante anche per stimare l'incidenza della malattia e il tasso di mortalità tra casi (CFR). Finora, il CFR per COVID-19 si è basato su casi sintomatici diagnosticati da PCR. Le indagini sierologiche sarebbero importanti per stimare il CFR in modo più accurato e informare meglio le risposte calibrate al COVID-19.

Con l'avanzare della pandemia, il monitoraggio della sieroprevalenza consentirebbe ai paesi di monitorare le dinamiche di trasmissione e i livelli di immunità della popolazione e di informare le politiche di controllo delle malattie. Tale monitoraggio richiederebbe lo sviluppo di soluzioni di test sierologici pronte, efficaci in termini di costi e l'istituzione di programmi di sorveglianza a livello di popolazione per ottenere campioni di sangue.

Lo sviluppo e l'applicazione di saggi sierologici hanno contribuito a svelare le connessioni tra tre gruppi di COVID-19 a Singapore, collegando la malattia a due viaggiatori provenienti dalla Cina. I saggi sierologici dovrebbero essere considerati per identificare infezioni lievi o subcliniche nella comunità.

Referenze:

- WHO, Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report—86. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200415-sitrep-86-covid-19.pdf?sfvrsn=c615ea20_6, Date: April 15, 2020, Date accessed: April 16, 2020
- Hoehl S, Rabenau H, Berger A, et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1278-1280
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020; 382: 970-971
- Ministry of Health Singapore - Circular no 04/2020: viral pneumonia of unknown cause in Wuhan city, China. Ministry of Health, Singapore2020
- Singapore Statutes Online, Infectious Diseases Act 2003. <https://sso.agc.gov.sg/Act/IDA1976>, Date: July 31, 2003, Date accessed: April 1, 2020
- Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. *Lancet*. 2020; 395: 1039-1046
- Li W, Shi Z, Yu M, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*. 2005; 310: 676-679
- Ge X-Y, Li J-L, Yang X-L et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013; 503: 535-538
- Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team - The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020; 41 (in Chinese).: 145-151
- Vetter P, Eckerle I, Kaiser L - Covid-19: a puzzle with many missing pieces. *BMJ*. 2020; 368: m627
- Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003; 361: 1767-1772
- Corman VM, Albarak AM, Omrani AS et al. Viral shedding and antibody response in 37 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Clin Infect Dis*. 2015; 62: 477-483
- Zhang W, Du R-H, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9: 386-389
- Meyer B, Drosten C, Muller MA. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. *Virus Res*. 2014; 194: 175-183
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. The updates of COVID-19 in Korea. https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030&act=view&list_no=366406&tag=&nPage=7. Date: Feb 29, 2020. Date accessed: April 1, 2020
- Loudon RG, Roberts RM. Singing and the dissemination of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1968; 98: 297-300
- Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S., Bouvier NM
- Ristenpart WD. Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. *Sci Rep*. 2019; 9:2348
- Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020; (published online March 25.)

Governare l'inatteso. In ospedale

Strategie per performance di successo in condizioni complesse.

“Governare l'inatteso” è il titolo di un saggio molto interessante di KE Weick e KM Sutcliff, pubblicato nel 2007 che descrive le caratteristiche delle organizzazioni ad alta affidabilità (*high reliability organizations*, HRO), definite come “le aziende che ottengono performance di successo in condizioni complesse con livelli estremamente bassi di effetti negativi”.

Il termine HRO è stato utilizzato alla fine degli anni ottanta da un gruppo di ricercatori dell'università di Berkeley per definire le caratteristiche di alcune organizzazioni ad alto rischio quali portaerei, sistemi di controllo aereo, centrali nucleari, *space shuttle*, che adottano standard di sicurezza e affidabilità elevatissimi.

Sono definite sistemi che operano in condizioni di elevato rischio ma che hanno pochi eventi avversi. Ciò che li caratterizza è la capacità di garantire prestazioni efficaci e di sicurezza con risultati vicini ad errore zero, nonostante operino in ambienti imprevedibili e in organizzazioni intrinsecamente rischiose.

Fattori comuni alle HRO sono la tecnologia di crescente complessità, la necessità di *knowledge* e management specializzati, la presenza di una varietà di abilità specialistiche e di alta competenza ai livelli operativi.

L'affidabilità è definibile come la capacità di gestire l'operatività in modo continuo ed efficace. Weick la definisce un “*non-evento dinamico*” perché composto di continui aggiustamenti nei comportamenti organizzativi. Rochlin la definisce un “*bricolage organizzativo*”, difficilmente categorizzabile secondo criteri scientifici o manageriali.

Le HRO gestiscono in maniera dinamica il rischio (R) cercando di tenere sotto controllo le sue componenti, secondo la nota formula $R=P \times D$, e cioè la probabilità (P) che un evento avverso accada e la dimensione del danno (D). Nell'epidemia il rischio di contagio, la probabilità della sua diffusione e moltiplicazione, il danno in termini di malattia, morte, sovraccarico del sistema sanitario e profonda crisi economica. In ospedale il rischio di non riconoscere un paziente positivo, di non proteggere a sufficienza il personale e gli altri pazienti, di non applicare i corretti protocolli diagnostico-terapeutici.

In ogni organizzazione le attività sono regolate da procedure, protocolli, istruzioni operative e ruoli. I livelli di responsabilità sono organizzati in modo gerarchico. Le HRO sono in grado di fronteggiare situazioni di emergenza, imprevedibili, attraverso la modifica dei comportamenti organizzativi: lo scheletro formale delle gerarchie e delle procedure viene affiancato da un'organizzazione informale e coerente con la natura del problema e il personale opera “*tra pari*”, privilegiando la comunicazione e la cooperazione.

Questo è ciò che stiamo osservando nelle organizzazioni ospedaliere che stanno fronteggiando l'emergenza del nuovo coronavirus: in situazioni di incertezza la struttura organizzativa cambia radicalmente di ora in ora, e i membri del gruppo interagiscono come gruppo di pari, un team in cui

il flusso di informazioni e di comunicazioni consente all'organizzazione di essere più "resiliente", cooperativa e capace di ridurre la probabilità di commettere errori. Si pensi alla mole di informazioni e commenti che passa sia attraverso strumenti di tipo ufficiale (Ministero, Regioni, Aziende) che informali, di messaggistica personali che oramai sopravanzano la capacità del sistema aziendale di trasmettere direttive, ordinanze, protocolli, peraltro in aggiornamento costante. Di seguito alcuni *statement* che caratterizzano le HRO contestualizzati alla situazione attuale:

1. *L'affidabilità e la sicurezza sono considerati prioritari per la direzione*; indubbiamente si tratta di caratteristiche che consideriamo fra i pre-requisiti del nostro sistema e delle nostre organizzazioni, salvare vite!, Curare e proteggere la popolazione e gli operatori sanitari.
2. *Ridondanza nel personale e nelle misure di sicurezza*; sul personale il sistema era carente e anche l'entrata di forze nuove non arriverà mai a soddisfare la concezione di ridondanza, che peraltro non può essere sostenibile. Certamente la capacità delle aziende sanitarie e ospedaliere di mobilitare personale disponibile o fare nuove assunzioni ha rappresentato un punto vincente. Le misure di sicurezza, interpretabili come procedure che prevedessero la gestione di un'epidemia, erano praticamente assenti.
3. *Decentralizzazione dell'autorità e formazione continua*; questo è un elemento più delicato: il rischio potrebbe essere l'anarchia organizzativa, quando consideriamo la dicotomia fra competenze cliniche e organizzative, fra aree professionale e gestionali, fra direzioni ospedaliere e direzioni dipartimentali. In stato di emergenza questa dicotomia potrebbe accentuarsi. La formazione certo è importante, ma in questa fase è completamente destrutturata in apprendimenti autonomi ed episodici, probabilmente efficaci perché cuciti su un bisogno formativo essenziale.
4. *Apprendimento per prove ed errori*. Abbiamo imparato e stiamo imparando dai cinesi e, purtroppo, dai primi casi di Covid-19 arrivati negli ospedali del Nord, nei quali l'inatteso non ha permesso un contenimento dei contagi, a partire dai Pronto soccorso.
5. *Sviluppo di una cultura dell'alta affidabilità*. Ciò che probabilmente ci lascerà questa esperienza mondiale.

Come migliorare l'affidabilità di un'organizzazione?

1. *"In tempo di pace"* esprimere preoccupazione per i fallimenti, a partire dai piccoli incidenti dai quali apprendere implementando sistemi di *reporting* e favorendo una cultura *no blame*;
2. Essere riluttanti verso le interpretazioni semplificatrici, il non dare mai dare nulla per scontato, il favorire l'approfondimento e la varietà delle analisi, l'espressione delle sfumature, valorizzando la diversità delle persone;
3. Coltivare la sensibilità alle operazioni, intesa come capacità di e mantenere una mappa cognitiva, una consapevolezza situazionale anche di fronte a processi automatici;
4. Impegnarsi alla resilienza, definibile come l'attitudine ad assorbire e utilizzare i cambiamenti;
5. La deferenza per l'*expertise* e la sotto specificazione delle strutture, come già sottolineato, che fa migrare le decisioni dai livelli sovraordinati, ingabbiati dalla gerarchia e dalla burocrazia, alla componente tecnica esperta.

Altri elementi tipici delle HRO sono la capacità di dare senso a ciò che si fa (*sensemaking*) in situazioni di incertezza o ambiguità e di cogliere segnali deboli che possono anticipare situazioni di rischio (e su questo purtroppo l'intera comunità mondiale ha fallito).

L'organizzazione affidabile permette lo svilupparsi di una mentalità collettiva, una cultura cooperativa dell'attenzione (l'unione fa la forza) che ha il vantaggio di coniugare e condividere i saperi degli operatori in un ambiente socialmente aperto alla comunicazione.

Andrà tutto bene?

Stiamo cercando di salire su un treno la cui corsa è ancora fuori controllo. L'impegno e l'affidabilità di chi è in prima linea, ora più che mai, è un punto cruciale dal quale oggi dipende la vita di molti ma non la diffusione dell'epidemia, che dovrà contare sull'affidabilità dei cittadini e di chi li governa.

Riferimenti bibliografici

- Karl E. Weick, Kathleen M. Sutcliffe. Governare l'inatteso. Organizzazioni capaci di affrontare le crisi con successo. Raffaello Cortina Editore, 2010.
- Maurizio Catino. Miopia organizzativa. Problemi di razionalità e previsione nelle organizzazioni. Il Mulino, 2009.



COVID-19: l'incertezza, i riferimenti informativi

Quando si manifesterà il picco?

Infezioni · 20 Marzo, 2020

Il 16 marzo è stato pubblicato un articolo¹ sul *British Medical Journal* secondo cui, sostanzialmente, nel Regno Unito gli effetti del coronavirus si trascineranno fino all'estate del 2021, con l'80% della popolazione infettata e il 15% (quasi 8 milioni) bisognosi di ospedalizzazione. Così almeno si dedurrebbe da un *briefing document* prodotto dal *Public Health England* per il Governo.

Rispetto a queste prospettive noi italiani risulteremmo più ottimisti: tre giorni prima infatti, il 13 marzo, si legge sul Sole 24 Ore² che il Governo, nella relazione tecnica del terzo decreto sull'emergenza atteso in Consiglio dei Ministri, stimerebbe il raggiungimento del picco il 18 del mese, con "soli" 92mila contagi e oltre 360mila in quarantena.

Fare previsioni in scenari che sembrano cambiare giorno per giorno è però complicato, tant'è vero che il 17, giorno prima del picco ipotizzato dal Governo, sulle pagine di Repubblica³ si legge: "Quando sarà il picco? Tra una settimana (o due) l'impennata dei contagi. E dopo dipende da noi...".

Alle opinioni degli esperti che si confrontano sul tema SARS-COV2 sulla carta stampata, altri propongono letture online: "se l'epidemia italiana di COVID-19 seguisse una tendenza simile a quella in Cina, il picco potrebbe essere raggiunto intorno al 10 -15 Aprile," scrive Marco Geddes sul blog Saluteinternazionale.it⁴, nel recensire un articolo di Lancet con simulazioni di scenari epidemiologici e conseguenze sulla gestione delle terapie intensive.

Nelle stesse ore, all'Università di Genova, un team di infettivologi ed esperti di sistemi complessi e informatici produce una simulazione che considera anche la variabile del comportamento degli italiani nel rispettare le regole. Il picco⁵ viene riportato al 25 marzo.

Quindi, il picco, alla fine, quando si manifesterà?

E la situazione in generale come evolve? E gli asintomatici sono effettivamente contagiosi? E le terapie intensive riusciranno a reggere? E l'estensione dei tamponi sarà efficace? E il vaccino? E gli altri paesi? E Trump e Boris Johnson? Ma soprattutto, oggi, in attesa della conferenza stampa della Protezione Civile alle 18, in generale, come siamo messi?

Di fronte a tante notizie e informazioni pubblicate ovunque e da chiunque – esperti e non esperti, soggetti istituzionali e non, testate giornalistiche e blog personali, social... - sul coronavirus, può capitare di arrivare a fine giornata senza aver compreso e assimilato a fondo la situazione attuale sul SARS-COV 2, e con la sensazione di non aver appreso, alla fine, niente di specifico.

È la cosiddetta "infodemia", ovvero quella che secondo l'OMS sarebbe "una sovrabbondanza di informazioni – alcune accurate altre no – che rende difficile alle persone trovare fonti attendibili e indicazioni affidabili quando ne hanno bisogno"⁶. In un senso più ampio, è la confusione che può indurre l'eccesso di informazioni, tanto da rendere più complicato assimilare quelle che sono davvero rilevanti per noi (il tutto senza considerare le varie ed eventuali che circolano sui social e i messaggi inoltrati su *Whatsapp*, da cui si tende ad apprendere come i gradi di separazione tra il comune cittadino e il virologo di fiducia si siano abbassati da 5 a 1 in quindici giorni, nello stesso periodo in cui la Vitamina C risultava introvabile nelle farmacie...).

Tornando però alla questione del picco, malgrado l'autorevolezza delle fonti riportate è chiaro che l'incertezza, nel confrontare le diverse previsioni, permanga. È tuttavia altrettanto chiaro che non possiamo fare a meno di configurare prospettive, sia in chiave di intervento pubblico, sia in chiave assicurazioni private sul *lock-down* e sullo stress per il personale sanitario.

Giorno per giorno, ci confrontiamo quindi con una mutevole incertezza generalizzata, sperando nel meglio, aspettandoci il peggio. Storpiando e ri assemblando l'Inferno dei viventi del Calvino delle *Città invisibili*, potremmo quasi affermare che, oggi, "l'incertezza dei viventi non è qualcosa che sarà; se ce n'è una, è quella che è già qui, l'incertezza che abitiamo tutti i giorni, che avvertiamo stando insieme. Due modi ci sono per non soffrirne.

1. *Il primo riesce facile a molti: accettare l'incertezza e diventarne parte fino al punto di non farci più caso.*
2. *Il secondo è rischioso ed esige attenzione e apprendimento continui: cercare e saper riconoscere chi e cosa, in mezzo all'incertezza, percepiamo come solido e rassicurante, e farlo durare, e dargli spazio."*

Se questa trasposizione ha un qualche senso, possiamo allora chiederci che cosa, nel dibattito sul COVID-19, in chiave prospettica, appaia come assodato, acquisito, rassicurante, meritevole di spazio (attenzione, tempo). Per quel che mi riguarda, il mio punto fermo è la curva da appiattire con le sue derivate, ovvero la crescita quotidiana (o la decrescita) dei contagi (la derivata prima) e l'incremento quotidiano (o il decremento) della crescita o della decrescita (la derivata seconda).

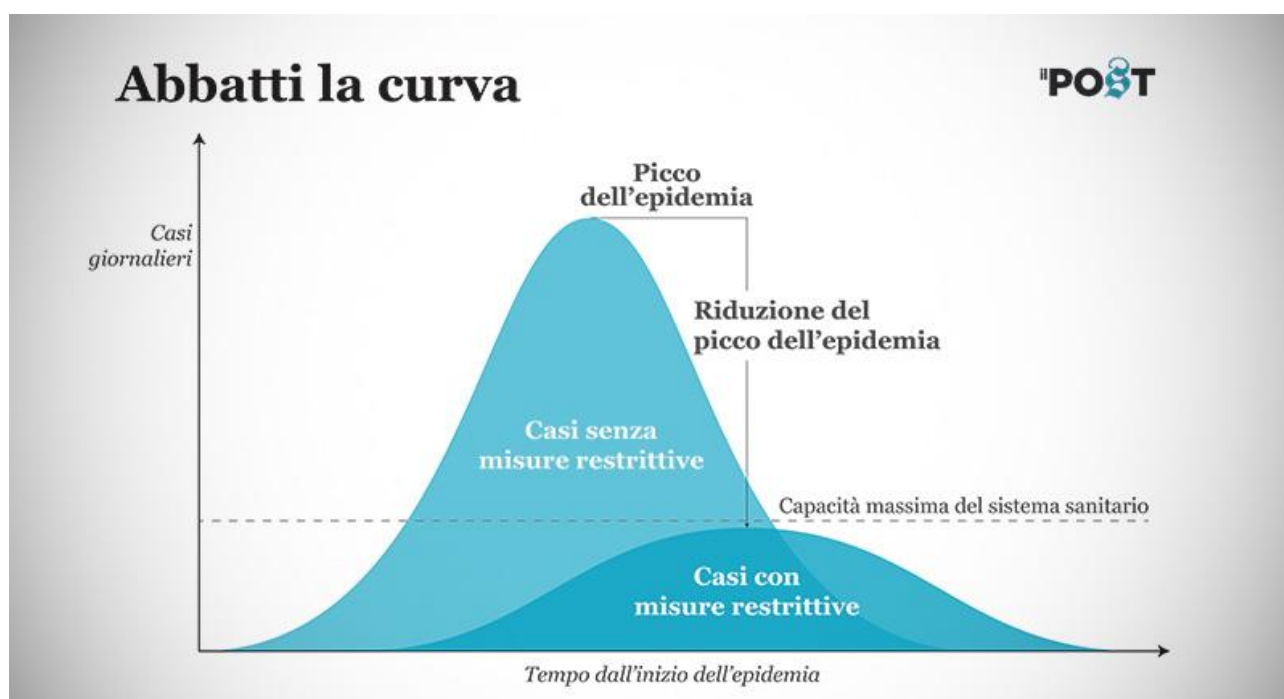
Semplificando, si tratta di valutare se i nuovi contagi indichino un andamento esponenziale o proporzionale della curva, perché, in fondo, è da qui che possiamo valutare se le misure di contenimento adottate stiano avendo effetto.

Ma effetto su cosa, precisamente?

Facendo un passo indietro, può essere interessante recuperare quello che può essere un riferimento utile nell'offrire una chiave di lettura delle informazioni che quotidianamente riceviamo: al storia del "flatten the curve" (abbatti la curva).

Se si digita l'espressione su Google – *Flatten the curve* – appaiono quasi 32 milioni di risultati in meno di mezzo secondo (oggi, 18 marzo). Si tratta infatti del grafico (figura 1) più famoso, diffuso e condiviso, sulla pandemia, e può aiutare a salvare milioni di vite. Ne scrive in particolare (e bene, come sempre) il Post.it⁷.

Figura 1. Abbatti la curva (Fonte: <https://www.ilpost.it/wp-content/uploads/2020/03/abbatti-la-curva-ilpost.jpg>)



Al link riportato in nota, possiamo leggere di come "il grafico che oggi condividono tutti fu pubblicato in una sua prima forma nel 2007, all'interno di un documento preparato dai Centri per la prevenzione e il controllo delle malattie (CDC) negli Stati Uniti. Lo studio era dedicato alle misure da adottare nel caso di una imminente pandemia, attraverso forme di prevenzione come il distanziamento sociale e la chiusura delle scuole."

L'intuitività del grafico ne giustifica l'odierno successo e i milioni di condivisioni sui social network nonché le frequenti pubblicazioni su siti e giornali: esso rappresenta chiaramente il senso delle misure di contenimento di un'epidemia.

Rende immediatamente evidenti gli effetti delle modalità adottate per limitare i danni nella comunità: colpisce subito l'osservatore come quella curva più alta, prodotta dall'aumento dei casi senza intervenire sull'epidemia, ecceda facilmente le capacità delle strutture sanitarie di curare le persone colpite (indicate dalla linea tratteggiata).

La curva appiattita, invece, rende ancora più forte l'impatto visivo degli effetti delle misure di contenimento dell'epidemia, quelle che fanno leva sui nostri comportamenti nel seguire le raccomandazioni: i contagiati nel tempo "si abbassano" al di sotto del livello di capacità massima del sistema sanitario. Possono essere curati.

Ecco perché la "curva da abbassare" risulta un elemento – visivo, simbolico – solido, su cui parametrare la nostra incertezza: perché investe due variabili, la "resilienza" dei nostri ospedali e quella dei nostri comportamenti, il cui rapporto è un fattore chiave nel dipingere lo scenario odierno e prospettare quello futuro della pandemia.

A costituire il fulcro di questo rapporto ci sono i posti letto attrezzati delle terapie intensive. È su questi che si gioca gran parte della partita. Bene. Ora, è proprio con questa curva proiettata in modo ben definito nel nostro immaginario (o almeno il mio) che leggiamo i dati comunicatici quotidianamente dagli organi di informazione, in generale, e dalla Protezione Civile⁹, dall'Istituto Superiore di Sanità¹⁰ e dal Ministero della Salute¹¹, in particolare.

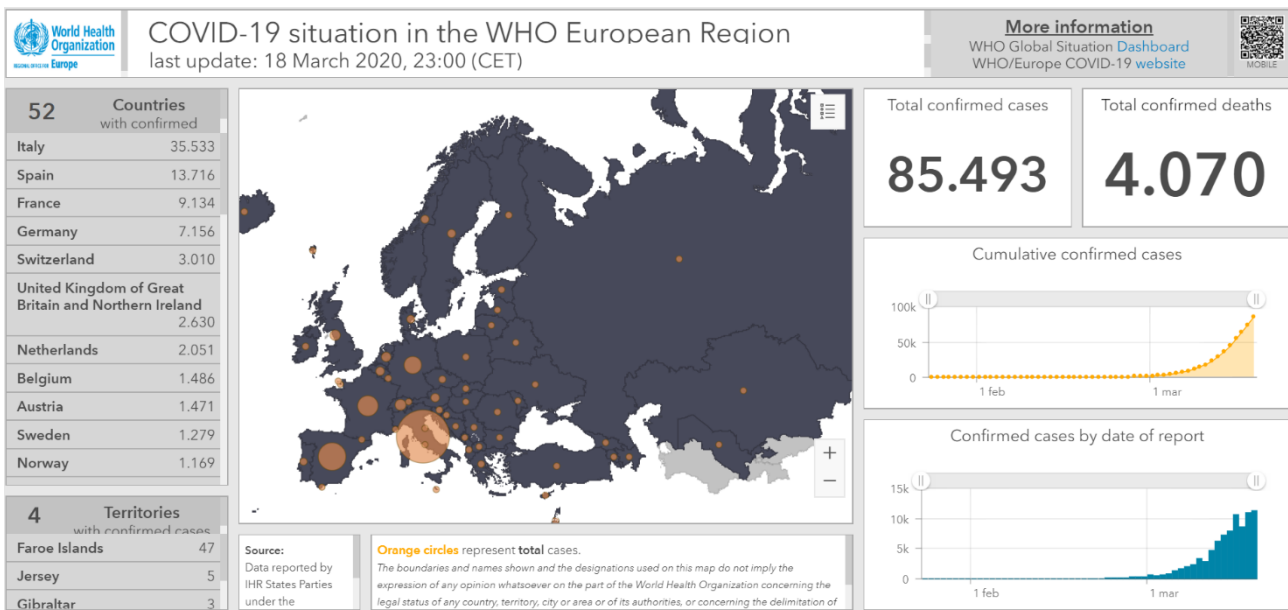
Sono numeri, sono tabelle, sono mappe... Eppure questi riferimenti non aiutano del tutto a "raffigurare" quella curva che nel nostro immaginario desideriamo vedere abbattuta, sostanzialmente perché, attraverso la comunicazione dei dati con i numeri assoluti di contagi, decessi, ospedalizzati e persone in quarantena, e gli "N più di ieri", non è facile scrutarne l'andamento generale nel tempo.

I casi di oggi sono meno di quelli di ieri, va bene, ma la curva si sta davvero abbassando?

Quando il Capo Dipartimento della Protezione Civile comunica che "i dati seguono il trend; dalla settimana prossima si potranno vedere gli effetti delle misure"¹², come accaduto il 17 marzo, noi la curva la immaginiamo, ma non la vediamo, non ne intuiamo la pendenza, non ci raffiguriamo l'abbassamento.

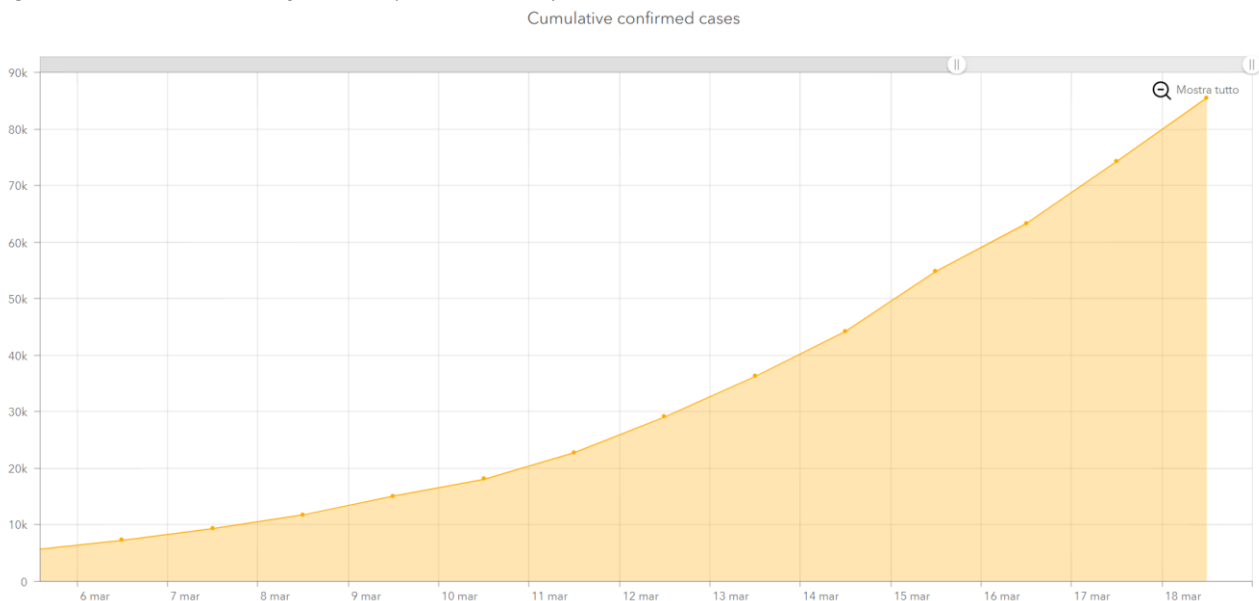
E invece vederlo ci rassicurerebbe. Tuttavia c'è un'altra risorsa informativa cui fare ricorso, un riferimento sicuro: la *dashboard*¹³ dell'OMS dei casi in Europa con gli ultimi aggiornamenti disponibili. Provate ad aprire il link. A una prima occhiata la schermata vi sembrerà complessa, ma a guardar bene non è così.

Figura 2. Dashboard dell'OMS dei casi in Europa (Fonte: OMS)



Qui, sulla sinistra, si può selezionare la nazione di cui interessano i dati, mentre sulla destra appaiono le "curve", si, proprio loro, in tempo reale. Queste possono essere ingrandite (pulsante con le quattro frecce che appare in alto a destra del riquadro) e poi manipolate per ottenere una migliore visualizzazione, semplicemente trascinando avanti o indietro i pulsantini bianchi sulla barra grigia che sta sopra al grafico. Se ci stiamo avvicinando al picco o meno, l'andamento della pendenza di queste curve ce lo può far capire.

Figura 3. Casi totali confermati (Fonte: OMS)



Nei momenti di incertezza, le curve sulla *dashboard* dell'OMS possono offrirci un riferimento informativo importante. Tutto questo ovviamente non serve ad eliminare l'incertezza né a tranquillizzarci sulle future prospettive.

Eppure, nel "*contesto infodemico*" generale, se non altro, poche fonti informative autorevoli, aggiornate e tendenzialmente esplicative¹⁴, possono facilitarci la lettura di fenomeni comunque complessi, offrendoci una (pur parziale) chiave di lettura attraverso un numero contenuto di elementi, informazioni, dati, cui dare spazio, cui dedicare tempo.

Note

1. <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1071>
2. <https://www.ilsole24ore.com/art/coronavirus-governo-stima-92mila-contagi-picco-18-marzo-ADfgS9C?fbclid=IwAR2ynhQ0MKGyTHe2t57hoxHseggGuTGA43obOuFiEJ-YdPzgCWV6YBT-1G0>
3. https://rep.repubblica.it/pwa/generale/2020/03/16/news/quando_sara_il_picco_del_contagio_del_coronavirus_tra_due_settimane_forse-251483885/?ref=RHPPTP-BH-I251485995-C12-P12-S1.8-T1
4. <https://www.saluteinternazionale.info/2020/03/covid-19-quando-ci-sara-il-picco/?fbclid=IwAR1SJK1VvSOJSHWTfGVJabkGP5Yuh41z77472QGntgc-kXp66YLF0JbAe0>
5. https://www.repubblica.it/cronaca/2020/03/17/news/coronavirus_il_picco_secondo_gli_esperti_dovrebbe_essere_il_25_marzo-251541010/?ref=RHPPTP-BH-I251485995-C12-P3-S1.12-T1
6. <https://www.ars.toscana.it/2-articoli/4253-nuovo-coronavirus-2019-ncov-cina-infodemia.html>
7. https://www.ilpost.it/2020/03/17/abbatti-la-curva-grafico-storia/?fbclid=IwAR3kYSSzkXfJtr5_TSS1lpcgqCXFgsTzAedFcqXp_Z0xZur53EcbsOFdfM
8. <https://www.ilpost.it/wp-content/uploads/2020/03/abbatti-la-curva-ilpost.jpg>
9. <http://www.protezionecivile.gov.it/attivita-rischi/rischio-sanitario/emergenze/coronavirus>
10. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza-dati>
11. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5351&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>
12. <https://www.ilfattoquotidiano.it/2020/03/17/coronavirus-borrelli-protezione-civile-dati-seguono-trend-dalla-settimana-prossima-effetti-delle-misure-presto-mascherine-per-tutti/5740094/>
13. <https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/ead3c6475654481ca51c248d52ab9c61>

Qui ci sarebbe da aprire un altro fronte sul versante più squisitamente comunicativo e di data literacy, che rimandiamo ad altri momenti.

Ecology of Emerging Zoonotic Viruses

Ecologia dei virus zoonotici emergenti

Vincent Munster, Seth Judson, Michael Letko.

Introduzione

Come disciplina emergente e in evoluzione, l'ecologia virale deve ancora essere definita in modo così completo come altri campi dell'ecologia. Questo rimane un compito ambizioso poiché i virus sono in grado di infettare tutti i settori della vita, creando molte possibilità di interazioni tra host, virus e il loro ambiente fisico. La comprensione dei virus arcaici e batterici è stata importante per lo sviluppo di principi fondamentali nell'ecologia molecolare, ad esempio per determinare come i batteriofagi influenzano la genetica batterica attraverso l'introduzione di DNA estraneo attraverso la trasduzione.

Tuttavia, molto recente interesse per l'ecologia virale è stato nei confronti dei virus degli eucarioti, in particolare in relazione alle malattie infettive emergenti. Poiché i virus zoonotici come gli ebolavirus o i virus dell'influenza infettano nuove specie, compresi gli esseri umani, ulteriori studi di ricerca cercano di scoprire le complesse ecologie dei virus zoonotici.

Questa bibliografia annotata si concentra sull'ecologia dei virus zoonotici emergenti per evidenziare principi specifici nell'ecologia virale. L'esame delle ecologie dei virus zoonotici consente agli ecologisti di virus di studiare le interazioni dei virus con il loro ambiente, tra i loro ospiti e molecolarmente all'interno dei loro ospiti. Questo lavoro è stato supportato dal Programma di ricerca intramurale dell'Istituto nazionale di allergie e malattie infettive, National Institutes of Health.

Panoramica generale

Mentre il tema dell'ecologia virale è ampio, Hurst 2000 riassume ampiamente l'ecologia virale nei batteri, negli archei e negli eucarioti. Un altro libro, Weitz 2016, evidenzia i metodi quantitativi e la teoria utilizzati in molteplici aspetti dell'ecologia virale. Molte altre risorse affrontano l'ecologia virale dal punto di vista dei virus zoonotici.

Ciò è in parte dovuto al fatto che i virus zoonotici emergenti contribuiscono in modo significativo alle malattie umane, come dimostrato da Jones, et al. 2008. Mentre i recenti sforzi nell'ecologia virale si sono concentrati sull'identificazione di "il prossimo grande", il prossimo virus che emergerà e causerà un'epidemia o una pandemia, come il virus Ebola o l'HIV, ricerche come Drosten 2013 hanno riconosciuto che esiste un divario tra sorveglianza dei virus (identificazione di nuovi virus e host) e previsione. Comprendere l'ecologia virale può aiutare a colmare questa lacuna.

Mentre sono state studiate le ecologie di molti virus, Lloyd-Smith, et al. Il 2011 ha notato che ci sono alcuni virus come il virus della rabbia e il virus dell'influenza A che sono stati studiati più di altri. A causa della recente identificazione dei pipistrelli come serbatoio ospiti di virus emergenti con un alto potenziale di epidemia come: virus Ebola, virus di Marburg, sindrome respiratoria acuta grave

coronavirus (SARS-CoV), virus Nipah e virus Hendra, l'interesse per l'ecologia dei virus trasmessi dai pipistrelli è aumentato enormemente.

Sono state recentemente sviluppate ipotesi multiple su come i pipistrelli sono in grado di mantenere e trasmettere virus, come rivisto da Plowright, et al. 2015, e molto resta da scoprire in questo argomento di ecologia virale, come discusso da Hayman, et al. 2012. Studiando così l'ecologia dei virus nei pipistrelli, nei primati, nei roditori e in altri animali che si riversano nell'uomo e nelle specie domestiche, si rivelano i principi dell'ecologia virale e le aree per la ricerca futura.

Determinanti ambientali e antropogenici

Poiché i virus zoonotici sono emersi in diverse popolazioni e specie, i ricercatori hanno cercato di comprendere i fattori su larga scala che influenzano l'ecologia virale. Fattori ambientali quali stagionalità, clima e habitat influenzano tutti il serbatoio e gli ospiti secondari di virus, creando opportunità di persistenza virale e trasmissione tra specie.

Comprendere questi fattori ci aiuta a determinare le relazioni spaziali e temporali nelle epidemie e nelle malattie endemiche. Uno degli esempi più notevoli della relazione tra i fattori ambientali e l'insorgenza di malattie virali è stato determinato studiando gli hantavirus. L'associazione tra aumento dei casi di sindrome polmonare hantavirus durante eventi di oscillazione El Niño-sud (ENSO), come descritto da Engelthaler, et al. 1999 e Hjelle and Glass 2000, hanno permesso ai ricercatori di determinare le relazioni sottostanti tra precipitazione e serbatoi di roditori che hanno portato alla nascita di un hantavirus, il virus Sin Nombre, nell'uomo.

Mentre continuano a emergere nuovi virus, i ricercatori cercano di svelare i fattori biotici e abiotici che influenzano l'ecologia virale. La comprensione di questi fattori potrebbe consentire ai ricercatori di generare previsioni migliori su dove e quando potrebbero emergere i virus. Sebbene vi sia molta incertezza sul ruolo dell'ambiente nei virus trasmessi da pipistrelli e in altri mammiferi, sono state fatte forti previsioni per i virus trasmessi da artropodi su vettori.

Ad esempio, una previsione per il virus della febbre della Rift Valley di Anyamba, et al. Nel 2009, è stato in grado di prevedere le epidemie di febbre della Rift Valley nell'Africa orientale da due a sei settimane prima che si verificassero. Progressi nell'ottenere dati ambientali e climatici tramite telerilevamento, come rivisto da Kalluri, et al. Nel 2007, hanno notevolmente migliorato le capacità dei ricercatori di accertare i fattori ambientali dell'ecologia virale e prevedere l'emergenza della malattia.

I cambiamenti nell'ecologia delle specie di serbatoi possono avere un grande impatto sulla diffusione dei patogeni associati. Le attività umane, come la deforestazione e l'urbanizzazione, hanno probabilmente contribuito all'emergere dei virus Henipa e del virus Ebola durante l'epidemia in Africa occidentale del 2014-2015.

Cambiamenti climatici antropogenici, come rivisto da Patz, et al. Nel 2005, i modelli di trasmissione dei virus sono stati modificati modificando o espandendo la gamma di insetti e artropodi che trasfigurano la malattia. Ali, et al. Il 2017 indica che la recente comparsa del virus Zika nelle Americhe è stata parzialmente attribuita a fattori antropogenici come le variazioni climatiche, i cambiamenti nell'uso del suolo, la povertà e il movimento umano.

Ricerca di Pulliam, et al. Il 2012 suggerisce che il paesaggio antropogenico cambia il comportamento migratorio del pipistrello della frutta, a causa dell'integrazione di risorse da parte di fonti alimentari alternative, facilitata da uno stretto contatto con gli ospiti che amplificano l'agricoltura e quindi aumentando il rischio di trasmissione zoonotica. Heesterbeek, et al.

Il 2015 offre una panoramica delle sfide della modellizzazione delle malattie per comprendere i parametri in base ai quali emergono i virus, tra cui la crescita della popolazione, l'aumento dell'urbanizzazione e i cambiamenti del territorio, un maggiore spostamento e una maggiore produzione di bestiame.

Stabilità e persistenza del virus

L'ambiente influenza anche l'ecologia dei virus al di fuori dei loro host. La stabilità dei virus sulle superfici, nei liquidi o negli aerosol è un fattore determinante per la trasmissione. Molti virus zoonotici emergenti possono essere trasmessi attraverso il contatto con superfici contaminate (trasmissione di fomite), goccioline di aerosol piccole o grandi, fluidi corporei o acqua. Sebbene esistano relazioni generali in termini di stabilità e persistenza del virus, questi fattori devono essere considerati individualmente per ciascun virus.

Ad esempio, Sobsey e Meschke 2003 hanno esaminato le stabilità ambientali di più virus e hanno scoperto che mentre i virus non avvolti tendono ad essere più stabili nei liquidi rispetto ai virus avvolti, ci sono eccezioni a questa relazione. Fattori come il mezzo, la temperatura, il pH e l'umidità influenzano tutti le stabilità dei diversi virus. La disciplina della virologia ambientale studia queste relazioni. La virologia ambientale contribuisce alla comprensione dell'ecologia virale determinando il modo in cui i virus vengono trasmessi in ambienti diversi. Bosch, et al. Il 2003 analizza la storia della virologia ambientale e le proprietà dei virus patogeni emergenti nell'ambiente.

Mentre molti fattori abiotici influenzano la persistenza virale, Stallknecht, et al. Il 1990 ha anche scoperto che fattori come l'origine dell'ospite influenzano la stabilità dei virus dell'influenza nell'acqua. Per i virus altamente patogeni, i laboratori di livello 3 e 4 di biosicurezza consentono ai ricercatori di studiare come i virus persistono in ambienti diversi controllando variabili diverse. Ad esempio, Sagripanti, et al.

Il 2010 ha studiato le stabilità di vari virus su diverse superfici e al buio. Studi come questi saranno necessari per determinare le proprietà dei virus emergenti. Comprendere le proprietà di stabilità e persistenza può quindi approfondire la conoscenza di come questi virus si diffondono tra gli host.

Ecologia dei virus tra host

Il modo in cui i virus persistono all'interno di una popolazione ospite, si diffonde tra le specie ospiti e si amplifica sono tutti aspetti chiave dell'ecologia virale. I virus hanno vari gradi di specificità dell'ospite, il che significa che alcuni virus sono in grado di infettare e persistere in più specie ospiti mentre altri sono più limitati.

I virus variano anche nella loro contagiosità (quanto facilmente causano la malattia) e nella contagiosità (quanto velocemente vengono trasmessi tra gli ospiti). Drosten 2013 ha rivisto questo equilibrio tra contagiosità e contagiosità e come influenza l'ecologia virale.

I virus altamente infettivi possono uccidere il loro ospite prima che si verifichi la trasmissione, mentre alcuni virus altamente contagiosi potrebbero non causare malattie gravi. Le ecologie tra host di virus sono state studiate in molti sistemi.

Recenti ricerche si sono concentrate sull'ecologia dei virus tra pipistrelli e altre specie a causa del numero di virus trasmessi da pipistrelli emergenti, come ebolavirus, henipavirus e coronavirus. I ricercatori hanno studiato i vincoli evolutivi dei virus trasmessi dai pipistrelli emergenti. Streicker, et al.

Il 2010 ha scoperto che la filogenesi delle specie di pipistrelli ospiti ha fortemente influenzato i virus della rabbia che potrebbero attraversare le specie. Altri hanno studiato l'influenza della dimensione della popolazione sul mantenimento del virus. Drexler, et al. Il 2011 ha determinato come i virus emergenti si amplificano all'interno di una colonia di pipistrelli a seconda della popolazione ospitante. Un'altra area di interesse sono state le relazioni temporali nell'ecologia virale.

I modelli periodici di parto e di allevamento di alcuni pipistrelli sono stati associati alla comparsa di diversi virus. Ad esempio, Hayman 2015 ha modellato il modo in cui il parto biennale dei pipistrelli della frutta africani consente ai filovirus, come il virus Ebola, di persistere nelle popolazioni di pipistrelli. Infine, sono state esaminate anche le relazioni spaziali nell'ecologia dei virus. Maganga, et al. Il 2014 ha trovato associazioni tra la dimensione e la forma delle gamme di host delle specie di pipistrelli e la loro diversità di virus. Pertanto, i modelli evolutivi, temporali e spaziali influenzano tutti l'ecologia dei virus tra gli host e devono essere studiati come relazioni chiave nell'ecologia virale.

La coevoluzione virale-ospite e le barriere della biologia molecolare delle specie

I virus devono essere adattati ai loro host per replicare e trasmettere. Come rivisto da Howard e Fletcher 2012, sono necessari adattamenti alle specie ospiti in tutte le fasi del ciclo di vita virale, incluso il legame e l'ingresso delle cellule, il reclutamento dei fattori ospiti essenziali per la replicazione, la soppressione dei fattori dell'ospite antivirale, l'assemblaggio e l'uscita dalla cellula. Le infezioni virali possono avere un effetto deleterio sull'idoneità dell'ospite e quindi esercitare una pressione selettiva positiva su vari fattori dell'ospite per sfavorire la replicazione virale.

Questa evoluzione dell'ospite, a sua volta, applica una pressione selettiva positiva sul virus per adattarsi ulteriormente ai nuovi cambiamenti genetici emergenti all'interno dell'ospite. Pertanto, i virus e i loro ospiti sono in una corsa agli armamenti costante, che porta alla loro coevoluzione. Brockhurst e Koskella 2013 forniscono una rassegna dettagliata di studi sperimentali che osservano direttamente la coevoluzione in laboratorio. Questi esperimenti, spesso condotti con batteri e sistemi ospiti fagici, stanno fornendo i primi test empirici di idee coevolutive di lunga data, inclusa l'influenza dell'ipotesi della Regina Rossa.

Le mancate corrispondenze nelle interazioni virali-ospite cruciali possono formare barriere di specie alla trasmissione tra specie diverse se un virus non è in grado di sfruttare il meccanismo delle cellule ospiti in una nuova specie. La ricerca di numerosi gruppi, esaminata da Daugherty e Malik 2012, ha dimostrato vari meccanismi molecolari che guidano la coevoluzione virale dell'ospite. Adattamenti di virus per ospitare pressioni selettive sono stati recentemente osservati e ampiamente caratterizzati in condizioni sperimentali di laboratorio. Una panoramica dei vari tipi di studi sperimentali di adattamento virale forzato è stata rivista in Sawyer ed Elde 2012.

I virus hanno una maggiore possibilità di trasmissione tra specie diverse tra loro simili a livello genetico. Longdon, et al. Il 2014 esamina attentamente come l'adattamento dell'ospite può facilitare la replicazione virale tra specie diverse. La trasmissione di virus dagli animali all'uomo, come nel caso del virus Ebola, Marburg, SARS-CoV, MERS-CoV, virus Nipah, virus Hendra, HIV, virus Zika e virus dell'influenza A, ha stimolato l'interesse a tentare per prevedere il prossimo potenziale evento zoonotico pandemico.

Allo stesso tempo, gli scienziati hanno appena iniziato ad apprezzare la complessa natura delle interazioni genetiche ospite-virus che aiutano a governare la trasmissione tra specie. Pepin, et al. Il 2010 discute le sfide nel prevedere nuovi eventi zoonotici con le conoscenze limitate attualmente disponibili e delinea ulteriormente i tipi di studi sperimentali necessari per aumentare il potere predittivo. Mentre la nostra comprensione dei determinanti molecolari per la zoonosi è in aumento, è necessario lavorare di più in questo settore per fare previsioni più forti per le future malattie infettive emergenti.

Trasmissione e ingresso virali — Adattamento del recettore

Il primo passo in cui un virus deve essere adattato al suo ospite è a livello di entrata cellulare. L'incompatibilità con un recettore ospite può bloccare completamente l'infezione di una specie ospite non riconosciuta, come nel caso del virus dell'epatite C (HCV), che infetta l'uomo ma non riesce a infettare i topi. Ploss, et al. Il 2009 ha scoperto che l'HCV è compatibile solo con la versione umana della proteina della superficie cellulare, l'occludina, ma non con la versione murina. L'introduzione dell'occludina umana nei topi ha permesso la loro infezione e ha portato a un nuovo modello di piccoli animali per l'infezione da HCV. L'incompatibilità parziale con un recettore ospite può anche influenzare l'efficienza dell'ingresso virale.

Senza un blocco completo all'ingresso virale, un virus può ancora entrare nella cellula, replicarsi e adattarsi ulteriormente al recettore ospite aumentando la diffusione virale. Questo tipo di adattamento tra le specie nelle glicoproteine virali è stato osservato per diversi virus tra cui SARS-CoV entro Li 2013., parvovirus di Allison, et al. 2014 e virus dell'influenza aviaria A di Moncla, et al. 2016. Ng, et al. Il 2015 ha dimostrato che la variazione delle specie nel recettore del virus dello Zaire Ebola può essere superata introducendo un singolo cambiamento di aminoacidi nella glicoproteina virale. Mentre questa mutazione era artificiale, questo lavoro ha evidenziato il potenziale di adattamento della glicoproteina del virus Ebola dello Zaire.

Replica virale — Adattamento alle difese dell'ospite innate e ai fattori di dipendenza

Dopo essere entrato nella cellula, un virus deve aggirare i vari sistemi di difesa dell'ospite che possono bloccare la replicazione virale. La difesa dell'ospite meglio studiata è la risposta dell'interferone, che riconosce le caratteristiche molecolari aberranti comuni tra i patogeni intracellulari, arresta i macchinari cruciali delle cellule ospiti necessari per la replicazione virale e attiva il sistema immunitario. Katze, et al. Il 2002 rivede il percorso dell'interferone e fornisce esempi di diverse strategie adottate dai virus per sfuggire a questo sistema.

Come dimostrato da Valmas e Basler 2011 per il virus Marburg, la variazione delle specie nel sistema dell'interferone può inibire gravemente la replicazione virale nelle specie non cognate e applicare una pressione selettiva per l'adattamento virale specifico per specie. Più recentemente, i ricercatori hanno identificato ulteriori proteine ospiti antivirali, definite "fattori di restrizione", che sono

espressamente costituite e interferiscono con specifiche classi di virus. I primi esempi di fattori di restrizione sono stati scoperti nei primi anni 2000 per i retrovirus, in particolare l'HIV, e sono esaminati da Duggal ed Emerman 2012.

Poiché molti fattori di restrizione sono espressi indipendentemente dal sistema di interferone, richiedono strategie virali specializzate per l'evasione. Spesso, queste strategie prevedono l'uso di geni "strutturali" non strutturali nel genoma virale. Hatzioannou, et al. Il 2014 ha dimostrato che la sostituzione della proteina del fattore di infettività virale (VIF) nell'HIV con la proteina VIF del virus dell'immunodeficienza di Simian (SIV) ha consentito la replicazione dell'HIV nei macachi. Oltre a generare un nuovo modello animale di progressione della malattia da HIV, questo studio ha sottolineato l'importanza della variazione delle specie nei fattori di restrizione e del successivo adattamento virale specifico della specie.

Oltre ai retrovirus, l'adattamento specifico delle specie ai fattori di restrizione è stato osservato anche per il virus dell'influenza aviaria A da Riegger, et al. 2015 e per i poxvirus di Elde, et al. 2012. In concomitanza con l'evasione delle difese dell'ospite, i virus devono anche dirottare i macchinari necessari delle cellule ospiti per replicare il genoma virale.

Ancora una volta, la variazione di specie in questo meccanismo può contrastare la replicazione virale in specie non cognate, come dimostrato da Mänz, et al. 2013 e per il complesso della polimerasi virale dell'influenza aviaria e da Lou, et al. 2016 per incompatibilità del virus dell'herpes simplex 1 con i macchinari di riparazione del DNA ospite. Nel loro insieme, tutti questi studi hanno fatto luce sulle varie sfide intracellulari che i virus devono affrontare nel corso della replicazione. La variazione delle specie in uno qualsiasi dei meccanismi o meccanismi di difesa delle cellule ospiti necessari per la replicazione virale può imporre forti barriere di specie alla trasmissione zoonotica.

Assemblea virale ed uscita — Adattamenti necessari per la diffusione all'interno dell'host

Il passaggio finale della replicazione virale nell'ospite prevede l'assemblaggio di particelle virali nascenti e l'uscita dalla cellula. Le barriere di specie in questa fase del ciclo di vita virale hanno iniziato a essere apprezzate solo di recente. Walter, et al. Il 2016 ha caratterizzato una sequenza nella proteina p7 del virus dell'epatite C (HCV) che ha facilitato l'assemblaggio virale. La sostituzione di questa sequenza con un frammento analogo dell'epacivirus non primitivo (NPHV) ha impedito l'assemblaggio dei virioni nelle cellule umane.

Mentre una comprensione meccanicistica dettagliata per questa osservazione deve ancora essere chiarita, questo studio ha chiaramente dimostrato che i virus devono essere adattati ai loro ospiti a livello di assemblaggio virale. Il primo esempio di una proteina cellulare che potrebbe interrompere l'irrigazione virale è stato descritto per l'HIV-1 da Neil, et al. 2008. In questo documento di riferimento, gli autori hanno identificato una proteina ospite transmembrana chiamata tetherin, che viene espressa sulla superficie cellulare e impedisce il rilascio di particelle virali di nuova formazione. Uno studio di follow-up, McNatt, et al. Il 2009, ha dimostrato che l'HIV-1 non riesce a contrastare il tetherin di diverse specie. Inoltre, Pardieu, et al.

Il 2010 ha mostrato una restrizione specifica della specie e una contrazione del tetherin per il virus dell'herpes sarcoma di Kaposi. Pertanto, il tetherin rappresenta la barriera della specie prima descritta a livello di uscita virale. In seguito lavori di Sauter, et al. Il 2009 ha mostrato che i lentivirus di altre specie ospiti contrastano il tetherin in modo diverso dall'HIV-1.

Questo lavoro ha fornito prove convincenti di come queste diverse strategie possano aver influenzato la capacità di questi virus di trasmettere e diffondersi all'interno della popolazione umana. Da quando sono stati pubblicati questi primi studi, è stato dimostrato che la tetherina ha attività antivirale contro una vasta gamma di virus avvolti, inclusi filovirus, arenavirus, paramyxovirus, gamma-herpes virus e rhabdovirus (rivisto in Le Tortorec, et al. 2011). Collettivamente, questi studi sottolineano l'importanza nel perseguire ulteriori barriere di specie, per tutto il ciclo di vita virale.

Bibliografia:

1. Drosten, C. 2013. Virus ecology: A gap between detection and prediction. *Emerging Microbes & Infections* 2.5: e31.
2. Hayman, D. T. S., R. A. Bowen, P. M. Cryan, et al. 2012. Ecology of zoonotic infectious diseases in bats: Current knowledge and future directions. *Zoonoses and Public Health* 1–20.
3. Hurst, C. J., ed. 2000. *Viral ecology*. San Diego, CA: Academic Press.
4. Jones, K. E., N. G. Patel, M. A. Levy, et al. 2008. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 451.7181: 990–993.
5. Lloyd-Smith, J. O., D. George, K. M. Pepin, et al. 2011. Epidemic dynamics at the human-animal interface. *Science* 362.2009: 1362–1367.
6. Plowright, R. K., P. Eby, P. J. Hudson, et al. 2015. Ecological dynamics of emerging bat virus spillover. *Proceedings. Biological Sciences/The Royal Society* 282.1798: 2014–2124.
7. Weitz, J. S. 2016. *Quantitative viral ecology: Dynamics of viruses and their microbial hosts*. Princeton, NJ: Ali, S., O. Gugliemini, S. Harber, et al. 2017. Environmental and social change drive: The explosive emergence of Zika virus in the Americas. *PLoS Negl Trop Dis* 11.2: e0005135.
8. Anyamba, A., J. -P. Chretien, J. Small, et al. 2009. Prediction of a Rift Valley fever outbreak. *Proceedings of the*
9. Engelthaler, D. M., D. G. Mosley, J. E. Cheek, et al. 1999. Climatic and environmental patterns associated with hantavirus pulmonary syndrome, Four Corners region, United States. *Emerging Infectious Diseases* 5.1: 87–94.
10. Heesterbeek, H., R. M. Anderson, V. Andreasen, et al. 2015. Modeling infectious disease dynamics in the complex landscape of global health. *Science* 347.6227: aaa4339.
11. Hjelle, B., and G. E. Glass. 2000. Outbreak of hantavirus infection in the Four Corners region of the United States in the wake of the 1997–1998 El Niño-southern oscillation. *The Journal of Infectious Diseases* 181.5: 1569–1573.
12. Kalluri, S., P. Gilruth, D. Rogers, and M. Szczur. 2007. Surveillance of arthropod vector-borne infectious diseases using remote sensing techniques: A review. *PLoS Pathogens* 3.10: 1361–1371.
13. Patz, J. A., D. Campbell-Lendrum, T. Holloway, and J. A. Foley. 2005. Impact of regional climate change on human health. *Nature* 438.7066: 310–317.
14. Pulliam, J. R., J. H. Epstein, J. Dushoff, et al. 2012. Agricultural intensification, priming for persistence and the emergence of Nipah virus: A lethal bat-borne zoonosis. *Journal of the Royal Society Interface* 9.66: 89–101.

15. Bosch, A., R. M. Pintó, and F. X. Abad. 2003. Survival and transport of enteric viruses in the environment. *Viruses in Foods* (January 1956): 151–188.
16. Sagripanti, J. L., A. M. Rom, and L. E. Holland. 2010. Persistence in darkness of virulent alphaviruses, Ebola virus, and Lassa virus deposited on solid surfaces. *Archives of Virology* 155:2035–2039.
17. Sobsey, M. D., and J. S. Meschke. 2003. Virus survival in the environment with special attention to survival in sewage droplets and other environmental media of fecal or respiratory origin. *Report for the World Health Organization*. Geneva, Switzerland: WHO.
18. Stallknecht, D. E., S. M. Shane, M. T. Kearney, and P. J. Zwank. 1990. Persistence of avian influenza viruses in water. *Avian Diseases* 34.2: 406.
19. Drexler, J. F., V. M. Corman, T. Wegner, et al. 2011. Amplification of emerging viruses in a bat colony. *Emerging Infectious Diseases* 17.3: 449–456.
20. Drosten, C. 2013. Virus ecology: A gap between detection and prediction. *Emerging Microbes & Infections* 2.5: e31.
21. Hayman, D. T. S. 2015. Biannual birth pulses allow filoviruses to persist in bat populations. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 282.1803.
22. Maganga, G. D., M. Bourgarel, P. Vallo, et al. 2014. Bat distribution size or shape as determinant of viral richness in African bats. *PLoS ONE* 9.6.
23. Streicker, D. G., A. S. Turmelle, M. J. Vonhof, I. V. Kuzmin, G. F. McCracken, and C. E. Rupprecht. 2010. Host phylogeny constrains cross-species emergence and establishment of rabies virus in bats. *Science* 329.5992: 676–679.
24. Brockhurst, M. A., and B. Koskella. 2013. Experimental coevolution of species interactions. *Trends in Ecology & Evolution* 28.6: 367–375.
25. Daugherty, M. D, and H. S. Malik. 2012. Rules of engagement: Molecular insights from host-virus arms races. *The Annual Review of Genetics* 46:677–700.
26. Howard C. R, and N. F. Fletcher. 2012. Emerging virus diseases: Can we ever expect the unexpected? *Emerging Microbes and Infections* 12:e46.
27. Longdon, B., M. A. Brockhurst, C. A. Russell, J. J. Welch, and F. M. Jiggins. 2014. The evolution and genetics of virus host shifts. *PLoS Pathogens* 10.11: e1004395.
28. Pepin, K. M, S. Lass, J. R. Pulliam, A. F. Read, and J. O. Lloyd-Smith. 2010. Identifying genetic markers of adaptation for surveillance of viral host jumps. *Nature Reviews Microbiology* 8.11: 802–813.
29. Sawyer, S. L, and N. C. Elde. 2012. A cross-species view on viruses. *Current Opinion in Virology* 2.5: 561–568.
30. Allison, A. B, D. J. Kohler, A. Ortega, et al. 2014. Host-specific parvovirus evolution in nature is recapitulated by in vitro adaptation to different carnivore species. *PLoS Pathogens* 10.11: e1004475.
31. Li, F. 2013. Receptor recognition and cross-species infections of SARS coronavirus. *Antiviral Research* 100.1: 246–254.
32. Moncla, L. H., G. Zhong, C. W. Nelson, et al. 2016. Selective bottlenecks shape evolutionary pathways taken during mammalian adaptation of a 1918-like avian influenza virus. *Cell Host & Microbe* 19.2: 169–180.

33. Ng, M, E. Ndungo, M. E. Kaczmarek, et al. 2015. Filovirus receptor NPC1 contributes to species-specific patterns of ebolavirus susceptibility in bats. *eLife* 4. pii: e11785.
34. Ploss, A, M. J. Evans, V. A. Gaysinskaya, et al. 2009. Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells. *Nature* 457.7231: 882–886.
35. Duggal, N. K., and M. Emerman. 2012. Evolutionary conflicts between viruses and restriction factors shape immunity. *Nature Reviews Immunology* 12.10: 687–695.
36. Elde, N. C., S. J. Child, M. T. Eickbush, et al. 2012. Poxviruses deploy genomic accordions to adapt rapidly against host antiviral defenses. *Cell* 50.4: 831–841.
37. Hatziioannou, T, G. Q. Del Prete, B. F. Keele, et al. 2014. HIV-1-induced AIDS in monkeys. *Science* 344.6190: 1401–1405.
38. Katze, M. G., Y. He, and M. Gale Jr. 2002. Viruses and interferon: A fight for supremacy. *Nature Reviews Immunology* 2.9: 675–687.
39. Lou, D. I, E. T. Kim, N. R. Meyerson, et al. 2016. An intrinsically disordered region of the DNA repair protein Nbs1 is a species-specific barrier to herpes simplex virus 1 in primates. *Cell Host & Microbe* 20.2: 178–188.
40. Mänz, B, M. Schwemmle, and L. Brunotte. 2013. Adaptation of avian influenza A virus polymerase in mammals to overcome the host species barrier. *Journal of Virology* 87.13: 7200–7209.
41. Riegger, D, R. Hai, D. Dornfeld, et al. 2015. The nucleoprotein of newly emerged H7N9 influenza A virus harbors a unique motif conferring resistance to antiviral human MxA. *Journal of Virology* 89.4: 2241–2252.
42. Valmas, C., and C. F. Basler. 2011. Marburg virus VP40 antagonizes interferon signaling in a species-specific manner. *Journal of Virology* 85.9: 4309–4317.
43. Le Tortorec, A., S. Willey, and S. J. Neil. 2011. Antiviral inhibition of enveloped virus release by tetherin/BST-2: Action and counteraction. *Viruses* 3.5: 520–540.
44. McNatt, M. W., T. Zang, T. Hatziioannou, et al. 2009. Species-specific activity of HIV-1 Vpu and positive selection of tetherin transmembrane domain variants. *PLoS Pathogens* 5.2: e1000300.
45. Neil, S J., T. Zang, and P. D. Bieniasz. 2008. Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature* 451.7177: 425–430.
46. Pardieu, C., R. Vigan, S. J. Wilson, et al. 2010. The RING-CH ligase K5 antagonizes restriction of KSHV and HIV-1 particle release by mediating ubiquitin-dependent endosomal degradation of tetherin. *PLoS Pathogens* 6.4: e1000843.
47. Sauter, D., M. Schindler, A. Specht, et al. 2009. Tetherin-driven adaptation of Vpu and Nef function and the evolution of pandemic and nonpandemic HIV-1 strains. *Cell Host & Microbe* 6.5: 409–421.
48. Walter, S, A. Bollenbach, J. Doerrbecker, et al. 2016. Ion channel function and cross-species determinants in viral assembly of nonprimate hepacivirus p7. *Journal of Virology* 90.10: 5075–5089.

L'economia delle malattie infettive

Katharina Hauck, School of Public Health, Imperial College London

Riepilogo e parole chiave

L'economia può dare un contributo immensamente prezioso alla nostra comprensione della trasmissione di malattie infettive e alla progettazione di risposte politiche efficaci. L'unica caratteristica delle malattie infettive rende anche particolarmente complicato analizzare: il fatto che viene trasmesso da persona a persona. Spiega perché il comportamento e le esternalità degli individui sono un argomento centrale per l'economia delle malattie infettive.

Molti interventi sulla salute pubblica si basano sul presupposto che gli individui sono altruisti e considerano gli altri benefici e costi delle loro azioni. Ciò implicherebbe che anche gli individui infetti richiedono la prevenzione, che è in conflitto con la teoria economica del comportamento razionale. Le prove empiriche sono contrastanti per gli individui infetti. Per individui sani, l'evidenza suggerisce che la domanda di prevenzione è influenzata dal rischio reale o percepito di infezione.

Tuttavia, gli studi sono afflitti dalla sottostima del test di comportamento preventivo e dalla selezione non casuale. Alcuni studi empirici hanno dimostrato che l'impatto degli interventi di prevenzione potrebbe essere molto maggiore di un caso prevenuto, con conseguenti esternalità significative. Pertanto, le valutazioni economiche devono basarsi su modelli di trasmissione dinamici al fine di stimare correttamente queste esternalità. Le future esigenze di ricerca sono significative.

La ricerca economica deve migliorare la nostra comprensione del ruolo del comportamento umano nella trasmissione delle malattie; sostenere la migliore integrazione della modellizzazione economica ed epidemiologica, la valutazione di interventi su larga scala di sanità pubblica con metodi quasi sperimentali, la progettazione di sussidi ottimali per affrontare la minaccia globale della resistenza antimicrobica, riorientare l'agenda di ricerca verso le malattie non ricercate; e, soprattutto, assicurare che i progressi si traducano in vite salvate sul campo fornendo consulenza su un efficace rafforzamento del sistema sanitario.

Parole chiave: malattie infettive, malattie trasmissibili, comportamento, prevalenza-elasticità, prevenzione, trattamento, esternalità, vaccinazioni, epidemiologia economica, economia della salute

Introduction

Le malattie infettive rimangono una delle principali fonti di morbilità e mortalità in molti paesi, nonostante i grandi progressi nei vaccini, nella diagnostica, nella terapia e nelle misure di controllo delle infezioni.

Il *Global Burden of Disease Study 2013* riporta che dei circa 2,5 miliardi di anni di vita adeguati alla disabilità (DALY) causati da tutte le malattie nel 2013 in tutto il mondo, 520 milioni erano attribuibili a malattie infettive. Quattro malattie infettive sono state tra le prime 10 cause di carico di malattia a livello globale: infezioni del tratto respiratorio inferiore (113 milioni di DALY), malattia diarroica (72 milioni), HIV / AIDS (70 milioni) e malaria (65 milioni) (Murray et al. , 2015).

Queste quattro malattie, oltre alla tubercolosi (TB), comprendevano 5 delle 12 principali cause di morte in tutto il mondo nel 2015 (Feigin, 2016). I tassi di mortalità dovuti a malattie trasmissibili sono diminuiti in modo significativo dal 2005 al 2015, aumenti in gran parte attribuibili alla riduzione dei tassi di mortalità dovuta a HIV / AIDS e malaria.

I progressi sono stati più lenti per alcune malattie, come le infezioni respiratorie inferiori, e per alcuni decessi persino aumentati, come per la dengue. Le persone che vivono in paesi a basso e medio reddito soffrono in modo sproporzionato del carico di malattie infettive. Inoltre, la resistenza antimicrobica (AMR) ha reso obsolete molte terapie precedentemente efficaci, che, insieme al ritmo lento dello sviluppo clinico di nuove, lascia meno opzioni di trattamento per molte infezioni.

L'onere dell'AMR è difficile da stimare e prevedere. Può provocare almeno 700.000 decessi ogni anno, un numero che potrebbe aumentare a 10 milioni di decessi entro il 2050 e una riduzione del prodotto interno lordo dal 2 al 3,5% se non vengono intraprese misure per contenere la minaccia (O'Neill, 2014).

Poiché l'insorgenza di malattie infettive si verifica prima nella vita rispetto alla maggior parte delle principali malattie non trasmissibili, il loro impatto viene amplificato quando si considera la perdita di anni di vita sani. Inoltre, alcune malattie infettive, in particolare l'HIV / AIDS, hanno un grande onere economico perché colpiscono principalmente i giovani adulti produttivi (Haacker, 2016; Laxminarayan & Malani, 2011).

Oltre al prevedibile onere della malattia endemica, la minaccia di epidemie e pandemie in tutto il mondo è sempre presente. Le recenti epidemie di Ebola e Zika hanno dimostrato che le malattie che sono state assopite per decenni in Africa e in Asia possono diventare emergenze sanitarie globali. Le epidemie possono essere associate a un improvviso e rapido aumento della morbilità e della mortalità se i sistemi sanitari sono mal preparati e con costi economici elevati a causa di un calo degli scambi economici. Ciò deriva principalmente dal comportamento autoprotettivo dei consumatori, ad es.

Dall'evitamento dei viaggi e dal consumo di determinati prodotti e dall'anticipazione di tali cambiamenti della domanda da parte dei produttori (Keogh-Brown, Wren-Lewis, Edmunds, Beutels e Smith, 2010).

Il riemergere di alcune malattie infettive è facilitato da fattori ambientali tra cui l'esaurimento delle foreste (Guerra, Snow e Hay, 2006), la riduzione della biodiversità (Keesing et al., 2010), l'espansione e l'ammodernamento delle pratiche agricole (Patz et al., 2004) e lo sviluppo urbano che aumenta le inondazioni e le aree con acqua stagnante (Ahern, Kovats, Wilkinson, Few e Matthies, 2005). Questi portano a cambiamenti nelle nicchie ecologiche che favoriscono determinati agenti patogeni o alimentano il loro adattamento all'uomo.

Anche fattori sociodemografici quali aumento della densità della popolazione, cattive condizioni di vita e infrastrutture, aumento dei viaggi, conflitti e instabilità sociale possono facilitare la trasmissione.

L'obiettivo di questo articolo è fornire una panoramica dello stato della ricerca economica sulle malattie infettive. Negli anni '90, il nuovo campo dell'"epidemiologia economica" ha iniziato a fondere le intuizioni di economia e modellistica epidemiologica delle dinamiche di trasmissione delle malattie infettive (Philipson, 2000).

Questo articolo è una revisione selettiva della letteratura empirica generata nei due decenni trascorsi da questi primi contributi seminali. Si concentra sulle questioni generiche delle malattie infettive e su quelle in cui l'analisi economica può dare un contributo. Fa il punto su ciò che è stato realizzato e identifica le aree in cui sono necessarie ulteriori ricerche. I lettori potrebbero chiedersi perché l'economia delle malattie infettive richiede un proprio articolo e non può essere coperta più in generale sotto l'economia della salute pubblica.

L'unica caratteristica unica delle malattie infettive - il fatto che sia trasmessa da persona a persona - rende particolarmente complicato l'analisi. Rende il comportamento degli individui, in particolare le loro scelte in materia di prevenzione e trattamento, un argomento centrale per l'economia delle malattie infettive a causa del suo impatto su altri individui.

In molte situazioni esiste una discrepanza tra le scelte che gli individui troverebbero ottimali se fatte da sole e le scelte che sarebbero ottimali se fatte collettivamente attraverso il governo. Le esternalità sono il dominio dell'economia del benessere e hanno quindi il potenziale per un grande contributo alla comprensione di come il comportamento umano influenza le malattie infettive e il ruolo del governo nel controllarle.

Una breve epidemiologia delle malattie infettive I patogeni o i microrganismi in grado di causare malattie infettive di solito entrano nei nostri corpi attraverso gli occhi, la bocca, il naso o le aperture urogenitali o attraverso ferite o morsi che violano la barriera cutanea. Alcune malattie si diffondono attraverso il contatto diretto con la pelle infetta, le mucose o i liquidi corporei.

Le malattie che si diffondono in questo modo includono epatite B (sangue, saliva, sperma e fluidi vaginali), epatite C (sangue), HIV / AIDS (sperma e secrezioni vaginali, sangue, latte materno), ebola (urina, saliva, sudore, feci, vomito, latte materno, sperma), varicella (saliva, contatto con la pelle, latte materno), gonorrea (sperma e secrezioni vaginali) e febbre ghiandola (saliva).

Gli agenti patogeni possono anche essere diffusi per contatto indiretto quando una persona infetta tocca una superficie come una maniglia della porta, lasciando dietro di sé i microbi che vengono poi trasferiti a un'altra persona che tocca quella superficie e quindi tocca i suoi occhi, la bocca o il naso.

Le goccioline diffuse da starnuti, tosse o semplicemente parlando possono trasmettere infezione se una persona entra in contatto con le mucose degli occhi, della bocca o del naso di un'altra persona. Le malattie diffuse in questo modo includono il raffreddore comune, la malattia meningococcica e la rosolia. L'influenza si diffonde attraverso la trasmissione di goccioline trasportate dall'aria ma più comunemente per contatto indiretto sulle superfici.

Le infezioni acute del tratto respiratorio inferiore, principalmente la polmonite, si diffondono attraverso le goccioline o sono complicanze dell'influenza e la principale causa di morte nei bambini sotto i cinque anni, con bassi fattori di peso alla nascita, malnutrizione e cattive condizioni di vita che contribuiscono. Gli agenti patogeni possono anche diffondersi quando i residui di goccioline evaporate o particelle di polvere contenenti microrganismi sono sospesi nell'aria per lunghi periodi di tempo.

Le malattie diffuse dalla trasmissione aerea comprendono TB, morbillo, varicella, sindrome polmonare da Hantavirus e legionellosi. Veicoli comuni come acqua, cibo o suolo contaminati possono diffondere agenti patogeni. Il rotavirus e l'Escherichia coli sono i due organismi più comuni

diffusi in questo modo nei paesi a basso reddito, causando diarrea da moderata a grave. Anche il colera, il tifo e la salmonella entrano nel sistema digestivo in questo modo.

Anche organismi viventi come pulci, acari e zecche, chiamati vettori, possono trasmettere malattie. Il vettore più comune per l'infezione umana è la zanzara, che trasmette malaria, virus del Nilo occidentale, Chikungunya, dengue, febbre gialla e Zika.

Altre malattie trasmesse da vettori sono la peste (pulci) e la malattia di Lyme (zecche). Gli elminti sono vermi parassiti che producono un elevato carico di malattie nei paesi a basso reddito e sono più comunemente trasmessi attraverso l'ingestione di terreno o verdure contaminati, acqua potabile e carne cruda o poco cotta. Le più gravi malattie da elminti sono la schistosomiasi, trasmessa da lumache che vivono in acque contaminate, elmintiasi trasmessa dal suolo, nematode, anchilostoma e lombrico.

Il modello epidemiologico di trasmissione delle malattie L'approccio standard alle valutazioni economiche della tecnologia e degli interventi sanitari raramente funziona per le malattie infettive (Brisson & Edmunds, 2003). Le valutazioni economiche informano i responsabili politici degli interventi e delle tecnologie che massimizzano il benessere.

Un disegno di ricerca randomizzato o quasi randomizzato viene utilizzato per confrontare i benefici e i costi di un gruppo di individui trattati utilizzando un intervento con un gruppo che riceve l'attuale standard di cura. Le stime dei costi e dei benefici possono essere proiettate nel futuro, e questo di solito viene fatto modellando le coorti chiuse, cioè gruppi di individui che vengono seguiti fino a un determinato momento o fino alla loro morte.

Nel caso della malattia infettiva, tuttavia, è necessario proiettare i benefici e i costi non solo per il gruppo trattato ma anche per quei gruppi non trattati direttamente ma indirettamente interessati da esternalità positive o negative, ora e in periodi futuri. L'approccio di coorte chiuso deve essere sostituito da un modello dinamico in grado di modellare le esternalità. Il punto di partenza per la valutazione degli interventi politici per le malattie infettive è il classico modello di trasmissione dinamica dell'epidemiologia matematica (Anderson, May e Anderson, 1992; Keeling & Rohani, 2008).

In un modello compartimentale di base della trasmissione da persona a persona, gli individui nella popolazione sono assegnati a diversi sottogruppi o compartimenti, ognuno dei quali rappresenta uno stadio specifico dell'epidemia. I tassi di transizione da una classe all'altra sono espressi matematicamente come derivati, quindi il modello è formulato usando equazioni differenziali. In ogni periodo di tempo, un gruppo di soggetti sensibili, S , non è infetto ma rischia di essere infettato con una certa probabilità endogena, la "*forza dell'infezione*".

Dipende dal tasso di contatto tra S e individui infetti (e infettivi), I , dalla probabilità di trasmissione ad ogni contatto tra S e I e dalla prevalenza della malattia nella popolazione, I/N , in ogni momento, con N che indica la popolazione totale. Gli individui infetti possono riprendersi dalla malattia o morire con una certa probabilità in ogni periodo di tempo. Nel caso di una malattia incurabile, in particolare l'HIV, l'unico risultato possibile è la (eventuale) morte, che dà origine al modello $S-I$.

Gli individui recuperati, R , possono diventare immuni a qualsiasi infezione futura (esempi sono il morbillo o la parotite), che si traduce nel modello $S-I-R$. Per alcune malattie, ad esempio l'influenza stagionale, l'immunità diminuisce nel tempo, determinando il modello $S-I-R-S$. Se le persone che sopravvivono all'infezione non acquisiscono l'immunità, sono a rischio di contrarre nuovamente la

malattia e quindi rientrano in S, determinando il modello S-I-S, come per la malaria o la tubercolosi. Le vaccinazioni spostano S direttamente nel gruppo di R, ma a meno del 100% se è solo parzialmente efficace.

Modelli più sofisticati possono adattarsi a dinamiche di trasmissione che coinvolgono vettori, incertezza statistica, cambiamenti in N, consentendo nascite, morti naturali o migrazione e storie naturali più complesse per malattie specifiche, ad esempio incubazione e periodi latenti, infezione asintomatica, periodo infettivo con molteplici stadi o trattamento associati a riduzione del rischio di trasmissione e immunità specifica al ceppo virale.

Una malattia infettiva si trova in uno stato endemico stabile quando è sostenuta in una popolazione senza input esterni e quando, in media, ogni persona infetta sta infettando un'altra persona. Ancora meno e la malattia si esaurirà. Ancora, e il numero di infetti aumenta esponenzialmente fino a una massima incidenza, quando molte persone nella popolazione sono state infettate, sono morte o hanno recuperato e acquisito l'immunità, e non sono rimaste molte persone sensibili.

Se la proporzione di N che è immune supera una soglia unica critica chiamata "immunità della mandria", la malattia non può più persistere nella popolazione. L'obiettivo finale degli interventi di prevenzione è quello di raggiungere l'immunità della mandria. L'obiettivo principale della modellistica è prevedere la dinamica della diffusione della malattia nel tempo e nello spazio, in particolare per proiettare il numero di persone che verranno infettate e che moriranno, con interventi politici alternativi.

Il modello di trasmissione standard presuppone che il comportamento degli individui rispetto alle scelte di prevenzione e trattamento sia fisso, o esogeno, nel corso di un'epidemia e che gli individui si comportino allo stesso modo o possano essere allocati in un piccolo numero di gruppi che mostrano differenti comportamento (ad es. gruppi ad alto e basso rischio). Questa ipotesi non è realistica per gli economisti.

Comportamento autoprotettivo di individui non infetti

Per un economista, tutti gli individui fanno scelte attive sulla prevenzione delle infezioni. Possono essere vaccinati (influenza, morbillo, febbre gialla), astenersi dal sesso, scegliere partner sessuali non infetti o usare il preservativo (infezioni a trasmissione sessuale), evitare di essere in spazi confinati con altri (TB), installare servizi igienico-sanitari (diarrea), indossare indumenti protettivi (Ebola), far bollire l'acqua potabile (colera), usare un repellente per zanzare (dengue) o dormire sotto le reti trattate con insetticidi (malaria).

Nel fare queste scelte preventive, gli individui compensano i costi della prevenzione contro i benefici di non contrarre la malattia in futuro. Costi e benefici possono essere sia monetari che non monetari e, se si verificano in futuro, gli individui li attualizzano ai giorni nostri.

I tassi di sconto variano a seconda delle persone con diverse preferenze temporali e possono essere incoerenti nel tempo (ad esempio, un compromesso tra i giorni 1 e 2 è diverso da quello effettuato tra i giorni 30 e 31). Al fine di prevedere i benefici della prevenzione, gli individui devono stimare il costo atteso della malattia e il rischio personale di ammalarsi. Poiché il rischio di infezione è incerto nella maggior parte delle situazioni, le decisioni di prevenzione sono influenzate dalle preferenze di

rischio degli individui, con le persone avverse al rischio che hanno maggiori probabilità di richiedere la prevenzione.

I compromessi alla base delle scelte preventive non sono generici per le malattie infettive. Ciò che è unico rispetto alle malattie non trasmissibili è il fatto che il rischio di contrarre una malattia è direttamente correlato a quanti altri individui hanno la malattia e che la scelta preventiva fatta da un individuo influisce sul rischio che altri possano contrarre la malattia.

Prevalenza-domanda elastica di prevenzione: la teoria

Nella sua forma base, un modello epidemiologico presuppone che la forza dell'infezione abbia una crescente funzione di prevalenza. Maggiore è I / N (prevalenza della malattia nella popolazione), maggiore è il numero di soggetti suscettibili all'infezione nel periodo successivo. La velocità di contatto e la probabilità di trasmissione sono considerate costanti. La maggior parte dei modelli epidemiologici presuppone che tutti gli individui si comportino allo stesso modo o appartengano a pochi gruppi con lo stesso comportamento, ad esempio individui ad alto e basso rischio.

Alcuni hanno iniziato a contestare questo assunto con l'idea che i soggetti sensibili mostrino un comportamento di compensazione del rischio specifico per l'individuo. Ciò implica che un aumento della prevalenza della I / N delle malattie infettive induce un aumento del comportamento autoprotettivo degli individui, definito come "domanda di prevenzione prevalente-elastica" (Geoffard & Philipson, 1996, 1997; Philipson & Posner, 1993) .

All'aumentare dell' I / N , le persone sensibili affrontano un rischio maggiore di infezione e quindi aumentano la loro richiesta di prevenzione. A seconda della forza di questo effetto, la forza dell'infezione può essere una funzione decrescente di I / N , contrariamente alle previsioni del modello epidemiologico. Ciò si verificherebbe attraverso riduzioni della frequenza di contatto e / o probabilità di trasmissione o un aumento degli sforzi di prevenzione (ad es. Tassi di vaccinazione) che sposterebbero S in R ad un tasso più elevato.

La domanda elastica di prevalenza o la compensazione del rischio implica che il comportamento è endogeno alla dinamica della malattia. Ciò può avere importanti implicazioni per la diffusione di epidemie e politiche ottimali (Philipson, 2000): in primo luogo, la crescita delle malattie infettive si autolimitante non solo perché il gruppo di soggetti sensibili si esaurisce, ma anche perché induce un comportamento preventivo tra i soggetti sensibili; in secondo luogo, dal momento che il declino di una malattia scoraggia la prevenzione, inizialmente gli sforzi per la salute pubblica di successo rendono progressivamente più difficile l'eradicazione delle malattie infettive, con implicazioni abbastanza profonde per un controllo ottimale delle epidemie.

Ad esempio, gli sforzi municipali per ridurre la quantità di acqua stagnante per gli habitat delle zanzare decimano le popolazioni di vettori e la prevalenza della malaria, ma il conseguente ridotto rischio di infezione potrebbe rendere gli individui meno inclini a dormire sotto le reti trattate con insetticidi (ITN). L'impatto netto a lungo termine dell'intervento comunale sarebbe molto più piccolo del previsto. La domanda di prevenzione della prevalenza elastica può portare a un "gioco di vaccinazione" (Barrett, 2003; Bauch, Galvani e Earn, 2003): quando il livello di copertura del vaccino è sufficientemente elevato da raggiungere l'immunità della mandria, una malattia può essere sradicata senza vaccinare tutti.

Questa esternalità positiva della vaccinazione fornisce a un individuo completamente egoista un minore incentivo a vaccinare all'aumentare della copertura, poiché i non vaccinatori possono ottenere i benefici dell'immunità della mandria senza il costo della vaccinazione. Pertanto, la protezione indiretta mediante vaccinazione genera discrepanze tra interessi individuali e di gruppo. La risposta comportamentale è più forte quanto più alti sono i costi - reali o percepiti - della vaccinazione, a parità di altre condizioni (Bauch & Earn, 2004).

L'entità dell'elasticità prevede l'estensione del comportamento di compensazione del rischio. Se la domanda è elastica (ovvero, l'elasticità è maggiore di una), un calo percentuale nella prevalenza porterà a un calo percentuale maggiore negli sforzi di prevenzione degli individui. Di conseguenza, diventerà progressivamente più costoso ottenere ulteriori diminuzioni di prevalenza e la malattia non potrà mai essere sradicata.

In alternativa, una richiesta di prevenzione anelastica (ovvero l'elasticità è compresa tra zero e uno), implica che, man mano che il rischio di infezione diminuisce, gli individui ridurranno i loro comportamenti preventivi in modo non proporzionale, consentendo la possibilità che la prevenzione possa portare all'eradicazione della malattia. Stime precise della grandezza dell'elasticità sono quindi cruciali per prevedere l'effetto delle scelte individuali e la necessità di un intervento del governo.

Vi è un crescente riconoscimento dell'importanza di incorporare il cambiamento del comportamento endogeno nei modelli di trasmissione (Ferguson, 2007). Sono stati sviluppati numerosi modelli teorici ("modelli econ-epi") che tentano questa integrazione e questo entusiasmante sforzo multidisciplinare è un'area di ricerca in corso (Manfredi & D'Onofrio, 2013; Verelst, Willem, & Beutels, 2016; Weston, Hauck e Amlôt, 2018). Tuttavia, si è rivelato difficile generare stime empiriche del comportamento endogeno di auto-protezione.

Questi sarebbero necessari per applicare simulazioni teoriche al mondo reale e sviluppare modelli validi per previsioni e politiche di informazione. Almeno due problemi affliggono studi empirici della risposta comportamentale ai cambiamenti di prevalenza: dichiarazione errata del comportamento preventivo e causalità inversa tra la domanda di prevenzione e prevalenza. Il comportamento autoprotettivo è difficile da misurare e spesso basato sull'auto-rapporto, che di solito sopravvaluta il comportamento preventivo.

Vi sono prove che le persone sottostimano il loro comportamento sessuale rischioso per conformarsi alle norme sociali (Minnis et al., 2009). Nell'area dell'HIV / AIDS, gli studi si sono basati sull'uso del preservativo (Ahituv et al., 1996; Anglewicz & Clark, 2013; Godlonton & Thornton, 2013; Oster, 2012; Young, 2007), tasso di cambio di partner (Auld, 2006; Godlonton & Thornton, 2013; Lakdawalla, Sood, & Goldman, 2006; Oster, 2012) e misure che sono proxy imperfetti per il sesso non protetto, incluso l'uso contraccettivo (Magadi & Agwanda, 2010), percentuale di aborti (Medoff, 2012) e fertilità (Boucekkine, Desbordes e Latzer, 2009; Young, 2007).

Studi recenti tentano di correggere la sottostima di comportamenti sessuali a rischio usando le comuni infezioni a trasmissione sessuale (IST) come biomarcatori in combinazione con aggiustamenti statistici (Norwood, Hughes e Amico, 2016), ma questa ricerca non è ancora stata adottata da studi empirici di comportamento di compensazione del rischio. Il secondo problema che sta influenzando la modellizzazione econometrica della domanda di prevenzione è la causalità inversa. È difficile stimare l'impatto della prevalenza sul comportamento preventivo se lo stesso comportamento nei

periodi precedenti ha contribuito alla diffusione della malattia. È probabile che ciò distorca le stime verso l'alto, a meno che non vengano impiegati adeguati progetti di ricerca o metodi econometrici (Oster, 2012).

Prevalenza-domanda elastica di prevenzione: l'evidenza

Gli studi empirici sono dominati dall'HIV / AIDS. Di 10 studi empirici sull'HIV, 7 hanno trovato prove che il comportamento è reattivo alla prevalenza o al rischio oggettivo di infezione (Guillon & Thuilliez, 2015). Tuttavia, solo quattro studi hanno prodotto stime di elasticità di prevalenza che potrebbero essere utilizzate direttamente nei modelli di trasmissione dinamica. Gli altri hanno chiesto la prevalenza, il comportamento a rischio o entrambi. Un aumento dell'1% nella prevalenza dell'AIDS implica un aumento dell'8,48% nella probabilità di uso del preservativo tra giovani uomini e donne eterosessuali, chiaramente una risposta elastica (Ahituv et al., 1996).

Tra gli uomini che hanno rapporti sessuali con uomini a San Francisco, tuttavia, si ottiene una riduzione dello 0,46% - una risposta anelastica - nel tasso di cambio di partner ma quasi nessun cambiamento nella propensione a partecipare alle attività sessuali (Auld, 2006). L'elasticità è maggiore per i gruppi classificati come tipi di attività a rischio basso (Auld, 2006). Tra le donne, un aumento della prevalenza dell'1% implica una riduzione dello 0,7% dei tassi di aborto nei dati a livello statale (Medoff, 2012). Lakdawalla et al. (2006) hanno affrontato il problema della causalità inversa tra domanda di prevenzione e prevalenza con stima variabile strumentale.

Hanno usato il numero di individui infetti in cura come proxy della prevalenza dell'HIV (e quindi del rischio di infezione) e lo hanno valutato in base alla generosità delle regole di ammissibilità di Medicaid. Ciò si basa sul presupposto che il trattamento aumenta il numero di individui infetti (e infettivi!) Durante il trattamento (al momento, il potenziale effetto preventivo della terapia antiretrovirale [ART] non era noto). Lakdawalla et al. (2006) hanno scoperto che solo individui non infetti a basso rischio sembravano reagire all'aumento della prevalenza dell'HIV e al presunto rischio di infezione, riducendo il numero dei loro partner sessuali, ma l'effetto era molto ridotto.

Uno studio sulle coppie in Malawi ha scoperto che il risultato del test HIV di un partner (come misura oggettiva del rischio) non ha influenzato il successivo uso del preservativo per uomini o donne, ma i risultati sono potenzialmente influenzati dalla selezione non casuale nei test (Anglewicz & Clark, 2013). Uno studio sulle donne keniate non ha trovato alcuna associazione statisticamente significativa tra la fertilità delle donne e la prevalenza locale dell'HIV (Magadi e Agwanda, 2010). Due studi a livello nazionale confermano questa scoperta per i paesi sub-sahariani (Boucekkine et al., 2009; Young, 2007). Uno studio su uomini e donne in Malawi ha dimostrato la prevalenza locale dell'HIV con la percentuale di membri della comunità che hanno appreso il loro stato di HIV dopo una campagna di test (Godlonton e Thornton, 2013).

La logica è che le persone tendono a sopravvalutare la prevalenza dell'HIV e, a seguito di una campagna di test nel loro villaggio, rivedere queste stime al ribasso. Questa riduzione della percezione del rischio porterebbe quindi ad un aumento dei comportamenti a rischio. Lo studio ha trovato prove di ciò: dopo che il 10% in più di membri della comunità aveva appreso i loro risultati sull'HIV, due anni dopo le persone avevano il 38% in meno di probabilità di usare un preservativo con gli attuali o gli ultimi tre partner.

Uno studio ha affrontato il problema della causalità inversa usando la regressione delle variabili strumentali con la distanza dal Congo (l'origine virale dell'HIV) come strumento (Oster, 2012). Un raddoppio della prevalenza dell'HIV porta a un calo dell'1,8% nella possibilità di avere più partner e un calo approssimativo del 2% nell'avere più partner senza l'uso del preservativo per le persone sposate. La risposta comportamentale è più bassa tra gli individui non sposati, un risultato controintuitivo.

I risultati potrebbero non essere applicabili ad altre malattie o sottogruppi della popolazione con comportamenti a rischio sistematicamente diversi. In molte regioni dell'Africa sub-sahariana, l'epidemia di HIV è accelerata dal lavoro sessuale, ma il mercato privato può smorzare l'effetto autolimitante della domanda elastica di prevalenza. Coerentemente con la teoria, ci sono prove che nelle aree con una bassa prevalenza di malattie sessualmente trasmissibili, il premio per il sesso non protetto è piccolo (Arunachalam & Shah, 2013). Tuttavia, il premio per il sesso senza preservativo aumenta con la prevalenza di STI.

Il mercato privato compensa le prostitute per l'aumento del rischio e il numero di atti sessuali a rischio non diminuisce così fortemente come previsto dalla teoria economica. Ciò implicherebbe che il lavoro sessuale commerciale, uno dei principali motori delle malattie sessualmente trasmissibili in molti paesi, sarebbe contrario all'effetto smorzante della domanda di prevalenza elastica.

Per altre malattie, uno studio iniziale degli Stati Uniti ha scoperto che la prevalenza del morbillo nello stato di residenza del rispondente riduce l'età in mesi in cui si verifica la prima vaccinazione contro il morbillo (Philipson, 1996). La prevalenza della malaria ha un effetto positivo sull'uso delle reti da letto in nove paesi dell'Africa sub-sahariana, ma è anelastica con valori che vanno da 0,42 per le donne adulte a 0,59 per i bambini più grandi (Picone, Kibler e Apouey, 2017).

L'adesione alla terapia per pazienti asintomatici con infezione da TB latente negli Stati Uniti è risultata essere prevalente-elastica (Fluegge, 2015). La vaccinazione contro il papilloma virus umano non ha risposto ai cambiamenti nella prevalenza del cancro cervicale, probabilmente a causa della mancanza di consapevolezza della malattia e del suo legame causale con il cancro cervicale (Staben, 2016). Altri determinanti del comportamento autoprotettivo

Molti altri fattori influenzano la domanda di prevenzione, molti dei quali non sono generici per le malattie infettive. In una recensione, Dupas (2011) elenca vincoli finanziari, scarsa erogazione di servizi preventivi, mancanza di informazioni o informazioni più sottilmente errate fornite ai gruppi target sbagliati, mancanza di istruzione, apprendimento sociale o effetti di pari, e presenza di parzialità o mortalità concorrenziale rischi per cui le persone che si aspettano di morire giovani per altre condizioni hanno deboli incentivi per la prevenzione. In relazione a questo punto, la disponibilità di un trattamento efficace riduce la domanda di prevenzione perché riduce i costi previsti di malattia.

Un esempio è l'introduzione della terapia antiretrovirale altamente attiva per il trattamento dell'HIV / AIDS, che ha ridotto il prezzo implicito del sesso a rischio (Chan, Hamilton e Papageorge, 2016; Mechoulan, 2007). Una nuova tecnologia o intervento che riduce il rischio di trasmissione può ridurre gli sforzi di prevenzione tra i soggetti sensibili. Questa compensazione del rischio è problematica se il rischio di trasmissione non è ridotto a zero o se il comportamento regolazione sovracompensata.

Vi sono prove che le aspettative pessimistiche sul futuro dell'epidemia potrebbero indurre comportamenti più rischiosi nel presente (Auld, 2003). Se il rischio di infezione futuro aumenta, allora c'è meno "ricompensa" per il comportamento preventivo oggi. Il fatalismo può anche provocare un cambiamento di comportamento contro intuitivo.

L'aumento del rischio di infezione da HIV crea incentivi per le persone con bassa attività sessuale a ridurre la propria attività, ma può rendere fataliste le persone ad alta attività, portandole a ridurre la loro attività solo leggermente o addirittura aumentandola (Kremer, 1996). Questo perché le persone altamente sessualmente attive hanno talmente probabilità di essere infettate dai loro partner infra marginali che la loro marginale probabilità di infezione da un partner aggiuntivo cambia poco.

Se le persone ad alta attività riducono la loro attività di una percentuale inferiore rispetto alle persone a bassa attività, la composizione del pool di partner disponibili peggiorerà, creando feedback positivi e persino aumentando la trasmissione. Infine, le convinzioni sul proprio stato di malattia possono determinare scelte preventive.

Ad esempio, le persone con convinzioni più alte di essere sieropositive potrebbero avere maggiori probabilità di avere più partner, anche se questo è stato contestato (per una recensione, vedi Gong, 2015). In sintesi, i modelli economici teorici mostrano che la domanda di prevenzione è elastica in prevalenza. Relativamente pochi studi empirici hanno studiato questo fenomeno. Le indagini avrebbero difficoltà a superare in modo convincente le difficoltà metodologiche e pratiche che affliggono questa domanda di ricerca.

Se gli studi trovano un'associazione come previsto, la maggior parte stima una risposta anelastica. Tuttavia, alcuni studi, in particolare per i paesi a basso reddito, non trovano alcuna associazione. Passiamo ora dalle scelte preventive degli individui sul loro rischio di infezione alle scelte preventive che incidono sul rischio di infezione altrui.

Prevenire l'infezione negli altri: gli individui sono altruistici?

Molti interventi sulla salute pubblica si basano sul presupposto che gli individui siano altruisti. Ad esempio, gli interventi che mirano a migliorare la copertura e l'adozione dei test per l'HIV sono almeno in parte motivati dal presupposto che, dopo aver appreso il proprio stato, gli individui infettivi faranno sforzi per prevenire la trasmissione della malattia a soggetti sensibili. Le persone infettive sostengono i costi del loro comportamento, ma i benefici sono goduti da qualcun altro.

La teoria dell'utilità economica classica considera tale comportamento altruistico irrazionale. Il presupposto standard è che gli individui non considerano nella loro funzione di utilità i benefici delle loro scelte preventive per gli altri, dando origine a esternalità negative (Stiglitz, 1988). Questo spiega perché la prevenzione è bassa se la sua fornitura è lasciata ai mercati privati. Sebbene gli individui sensibili richiederanno la prevenzione anche se non sono altruisti, considerano solo i loro benefici privati e non i benefici sociali, che sono più alti.

È difficile stimare la differenza tra beneficio privato e beneficio sociale poiché dipende fortemente dalle caratteristiche della malattia e dall'intervento (Boulier, Datta e Goldfarb, 2007). Questo è probabilmente il motivo per cui il problema dell'altruismo tra i soggetti sensibili viene raramente analizzato negli studi economici (un'eccezione è Shim, Chapman, Townsend e Galvani, 2012).

La maggior parte degli studi empirici sull'altruismo tra i soggetti sensibili ha analizzato le decisioni di vaccinazione contro l'influenza stagionale e pandemica tra gli operatori sanitari (Schmid, Rauber, Betsch, Lidolt, & Denker, 2017).

Quando agli operatori sanitari mancava la convinzione che vaccinarsi proteggesse pazienti o parenti, il rischio percepito per gli altri a causa della malattia era basso o quando il rischio percepito di trasmissione era basso, l'assorbimento del vaccino era basso. Le madri incinte sono risultate altruiste nei confronti del loro bambino non ancora nato. Tuttavia, non ci sono prove di altruismo tra gli anziani, i pazienti con malattie croniche o i genitori di bambini di età inferiore ai 5 anni.

La domanda se gli individui hanno il desiderio di prevenire l'infezione negli altri viene a galla quando si analizzano le scelte preventive degli individui già infetti (e infettivi). Le loro decisioni riguardano esclusivamente gli altri. Per ridurre il rischio di trasmissione della malattia, le persone infette possono decidere di rimanere a casa per ridurre il contatto con gli altri, scegliere partner sessuali che sono anche sieropositivi, usare un preservativo o dormire sotto una rete.

Queste azioni ridurranno la forza dell'infezione riducendo il rischio di trasmissione, la velocità di contatto o entrambi, e quindi ridurranno la velocità con cui i soggetti sensibili vengono infettati in ciascun periodo. La sezione seguente esamina le prove empiriche sull'altruismo tra gli individui infetti.

Decisioni di prevenzione delle persone infette: il potere di un test

L'altruismo nelle decisioni di prevenzione tra le persone infette richiede che le persone siano in grado di prendere decisioni e di essere consapevoli del loro stato infettivo. Spesso non è così, poiché alcune malattie infettive sono asintomatiche per alcuni individui o in determinate fasi della malattia (ad es. Dengue e HIV / AIDS). Gli studi empirici sull'altruismo tra individui infetti di solito si concentrano sul cambiamento di comportamento dopo aver appreso del proprio stato infettivo attraverso un test diagnostico.

Molti hanno scoperto che le persone che apprendono di essere sieropositive riducono il comportamento che mette gli altri a rischio, soprattutto in partnership di lunga data, confermando che si comportano in modo altruistico (Gersovitz, 2011).

Questa scoperta è messa in discussione da Boozer e Philipson (2000), che hanno stabilito l'importanza della precedente convinzione sullo stato della propria malattia quando si studia l'impatto dei risultati dei test sui comportamenti. Solo le persone che credevano di essere sieropositive hanno ridotto il loro comportamento rischioso dopo aver appreso il loro stato sieropositivo, mentre le persone che credevano di essere infettate dall'HIV e che avevano ricevuto conferma del risultato del test non hanno cambiato il loro comportamento.

Tuttavia, le analisi empiriche dell'impatto dei test sul comportamento preventivo sono complicate dalla distorsione della selezione; le caratteristiche non osservate sono associate alla propensione di un individuo sia a sottoporsi a test sia a cambiare comportamento una volta appreso il suo stato.

Gli studi hanno tentato di superarlo usando progetti di studio randomizzati o modelli econometrici. Le persone sieropositive che avevano appena appreso il loro status avevano tre volte più probabilità di acquistare preservativi 2 mesi dopo rispetto alle persone sieropositive che non avevano appreso del loro status, ma l'effetto era modesto poiché acquistavano in media solo due preservativi

aggiuntivi (Thornton, 2008). Una diminuzione della probabilità percepita di essere sieropositivi dal 10% allo 0% ha aumentato la probabilità di impegnarsi in relazioni extraconiugali dall'8,3% al 14,1% (Paula, Shapira e Todd, 2014).

Questi studi si basavano sull'auto-rapporto, che potrebbe aver distorto i loro risultati. Due studi randomizzati che hanno usato le IST come marker di sesso a rischio hanno confermato che le persone che hanno appreso di essere sieropositive hanno aumentato il loro comportamento sessuale a rischio, un effetto che è stato ancora più forte tra gli individui sorpresi da un risultato positivo del test (Baird, Gong, McIntosh e Özler, 2014; Gong, 2015).

Ciò sembra confermare i risultati di Boozer e Philipson (2000) e suggerisce che i benefici del sesso a rischio sono alti e l'altruismo nei confronti dei partner sessuali bassi per alcuni individui infetti nei paesi in cui sono stati condotti gli studi (Malawi, Kenya e Tanzania).

Nella loro forma più elementare, i modelli epidemiologici delle malattie sessualmente trasmissibili presumono che gli individui infetti e non infetti corrispondano a caso. La teoria economica dei mercati corrispondenti, tuttavia, prevede che gli individui a basso rischio hanno maggiori probabilità di abbinarsi con altri individui a basso rischio e individui ad alto rischio con altri individui ad alto rischio. La complementarità nello stato di salute che genera un abbinamento assortito deriva dal fatto che gli individui a basso rischio hanno più da guadagnare dalla scelta di partner a basso rischio rispetto agli individui ad alto rischio.

La corrispondenza dell'assortimento ha l'importante implicazione che la crescita della malattia è più lenta rispetto al caso di corrispondenza casuale considerato dall'analisi epidemiologica. Dow e Philipson (1996) hanno analizzato i dati di San Francisco e hanno scoperto che, in media, gli individui sieropositivi hanno una probabilità doppia rispetto agli individui sieropositivi di avere partner positivi e che la riduzione dell'incidenza stimata implicita da tale abbinamento è di circa uno -terzo.

Decisioni di trattamento di individui infetti

Le persone infette possono influire sul rischio di infezione altrui scegliendo di ottenere un trattamento, con conseguenti esternalità positive o negative. La direzione e le dimensioni delle esternalità dipendono fortemente dalle caratteristiche cliniche della malattia e dal trattamento. Il trattamento può conferire esternalità positive se diminuisce la forza dell'infezione. Ciò può verificarsi a causa di un aumento del tasso di recupero, ovvero di una diminuzione del pool di I / N infetti o di una riduzione del rischio di trasmissione se rende gli individui infetti meno infettivi.

Il trattamento potrebbe non portare al recupero ma aumentare la longevità degli individui infetti. Quindi conferisce un'esternalità negativa aumentando I / N senza una riduzione del rischio di trasmissione. Il trattamento crea benefici positivi per l'individuo infetto ma genera potenziali costi per i soggetti suscettibili che potrebbero essere infettati da individui trattati che rimangono infettivi. Alcuni studi hanno ipotizzato se il miglioramento dell'accesso e dell'efficacia dell'ART fosse contemporaneamente correlato all'aumento dell'incidenza dell'HIV (Lakdawalla et al., 2006; Skåtun, 2003).

Questi risultati possono essere sostituiti dalla scoperta che l'ART riduce il rischio di trasmissione. Tuttavia, non è ancora chiaro se ciò si applichi effettivamente nelle condizioni del mondo reale in cui l'aderenza al trattamento è imperfetta. In tal caso, renderebbe il trattamento dell'HIV un mezzo di prevenzione.

La resistenza antimicrobica è un'esternalità di trattamento negativa associata all'uso di antimicrobici nel trattamento o nella prevenzione di infezioni nell'uomo e negli animali. Lo stock attuale di antimicrobici può essere interpretato come una risorsa naturale esauribile. È improbabile che gli effetti dell'uso di antimicrobici in termini di resistenza siano avvertiti direttamente dal consumatore o dal fornitore del trattamento (e quindi non hanno incentivi per ridurre l'uso di antimicrobici) ma influenzeranno il benessere generale della comunità. I pazienti infettati da un microrganismo resistente hanno meno probabilità di riprendersi dall'infezione con il primo antimicrobico usato nel trattamento e hanno una maggiore probabilità di morte prematura.

I pazienti possono richiedere sia ulteriori indagini che un trattamento aggiuntivo (di solito più costoso) e per alcuni pazienti verrà provata una cascata di farmaci antimicrobici prima che si riesca a sradicare l'infezione. Ciò può comportare periodi di degenza prolungati e periodi di tempo più lunghi lontano dal lavoro. I costi della resistenza antimicrobica negli Stati Uniti sono stati stimati in \$ 55 miliardi (\$ 20 miliardi in costi per servizi sanitari e \$ 35 miliardi in perdita di produttività) all'anno (Smith & Coast, 2012).

Tuttavia, i costi della resistenza potrebbero essere molto più elevati di quanto suggerito da queste stime (Smith & Coast, 2013). Molti antibiotici vengono somministrati come profilassi e l'infezione dopo procedure standard (con morbilità e mortalità associate) sarà molto più comune in un mondo senza antibiotici efficaci, un costo raramente considerato nelle stime attuali.

Inoltre, l'anticipazione di infezioni non trattabili potrebbe cambiare le decisioni terapeutiche; ad esempio, i clinici potrebbero essere meno propensi a scegliere un trattamento chirurgico, con esiti avversi associati per i pazienti. Tale comportamento adattativo è stato riscontrato nelle unità di terapia intensiva tedesche; la domanda di antibiotici di riserva è cresciuta in previsione di una crescente resistenza contro la terapia di prima linea (Heister, Hagist e Kaier, 2017).

In sintesi, la teoria economica prevede che le scelte individuali in materia di prevenzione generano esternalità. Ciò significherebbe che gli individui non sono altruisti perché non - o non sufficientemente - tengono conto degli effetti delle loro azioni sul rischio di infezione o sugli esiti del trattamento di altri, sia negativi che positivi.

Nel caso della vaccinazione antinfluenzale, ci sono prove che alcuni individui sono altruisti e ne tengono conto, ma ciò dipende dalle circostanze. Le prove del fatto che le persone infette siano altruiste sono contrastanti e c'è persino motivo di credere che possano ridurre gli sforzi preventivi per conoscere il loro stato di malattia.

Il trattamento può generare esternalità positive se riduce i rischi di trasmissione o il periodo di tempo in cui gli individui sono infetti, ma esternalità negative, se lascia infetti gli individui infetti. La resistenza antimicrobica è un'esternalità negativa imposta dagli individui infetti o dai produttori alimentari del presente agli individui infetti del futuro.

Quanto sono grandi le esternalità?

I costi indiretti delle malattie infettive, e quindi i benefici indiretti della prevenzione, possono essere sostanziali. Ad esempio, la vaccinazione dei bambini contro l'influenza riduce le gravi complicanze correlate all'influenza nelle persone anziane; l'uso di ITN in un villaggio riduce la morbilità e la mortalità della malaria nei villaggi vicini che non li usano; il miglioramento dei servizi igienico-sanitari nelle famiglie porta alla riduzione della malattia diarroica nei bambini delle famiglie vicine senza servizi igienico-sanitari adeguati.

Le esternalità forniscono una giustificazione all'intervento del governo per allineare i benefici privati ai benefici sociali delle decisioni. Per valutare il valore sociale di tali interventi politici, è necessario prevedere i costi e i benefici degli interventi per i gruppi di popolazione trattati direttamente e indirettamente.

Ciò implica stimare l'estensione dell'esternalità. Altrimenti, il vantaggio di una politica potrebbe essere sottovalutato, il che potrebbe rovesciare l'equilibrio nel non attuarla. Gli studi teorici e di simulazione prevedono che l'esternalità marginale di un intervento di prevenzione può essere maggiore di un caso di malattia prevenuta tra i non bersaglio, quindi l'omissione dalle analisi politiche può comportare gravi pregiudizi (Boulier et al., 2007; Brisson & Edmunds, 2003).

Tuttavia, le esternalità sono difficili da quantificare perché variano con le caratteristiche epidemiologiche della malattia, i modelli di trasmissione legati all'età, l'efficacia della prevenzione, le caratteristiche delle popolazioni colpite e il numero già raggiunto dalla prevenzione. Spesso devono essere proiettati nel futuro con un modello di trasmissione dinamico. I progetti di studio randomizzati sono costosi, perché la presenza di esternalità significa che la valutazione degli effetti del trattamento mediante randomizzazione a livello individuale è imperfetta.

Ad esempio, quando si valuta l'impatto dei programmi di deworming contro gli elminti intestinali nei bambini in età scolare, sarebbe errato randomizzare i bambini all'interno di una scuola in gruppi di trattamento e controllo. Ciò potrebbe potenzialmente sottostimare doppiamente i benefici di un trattamento rispetto agli standard di cura: in primo luogo, mancando i benefici dell'esternalità al gruppo di controllo a causa della ridotta trasmissione della malattia, e in secondo luogo, sopravvalutando gli esiti per il gruppo di controllo.

Al contrario, intere scuole, o persino scuole all'interno di una comunità, devono essere randomizzate in gruppi di trattamento o di controllo in studi controllati randomizzati a gruppi. La maggior parte delle prove sulla presenza e l'estensione delle esternalità proviene da studi sulla salute pubblica, che spesso non usano il termine esternalità ma spillover o effetti a livello di comunità (per una revisione sistematica, vedere Benjamin-Chung et al., 2015).

Il contributo degli studi economici è focalizzato sulle esternalità rispetto alla scolarizzazione, sugli esiti economici o sui costi sanitari risparmiati, sull'esplicita integrazione delle esternalità nelle analisi costi-efficacia o sulla valutazione delle esternalità con progetti di ricerca quasi randomizzati come la differenza nella differenza analisi.

Miguel e Kremer (2004) hanno utilizzato un progetto randomizzato a grappolo per valutare l'impatto di un programma di sverminazione e hanno scoperto che il sverminamento ha migliorato sostanzialmente la salute e la partecipazione scolastica tra i bambini non trattati nelle scuole di trattamento e nelle scuole vicine e che queste esternalità sono abbastanza grandi da giustificare

pienamente sovvenzioni ai programmi di deworming di massa. Tuttavia, questa scoperta è stata contestata da uno studio successivo (Aiken, Davey, Hargreaves e Hayes, 2015; Davey, Aiken, Hayes e Hargreaves, 2015). Miglioramenti delle infrastrutture igienico-sanitarie negli Stati Uniti

Le riserve indiane erano abbastanza convenienti in quanto riducevano le malattie respiratorie infettive tra i neonati dei nativi americani e i bambini bianchi che vivevano nelle vicinanze (Watson, 2006). Uno studio dell'India rurale ha stimato che i tre quarti dei benefici di un miglioramento delle strutture igienico-sanitarie sono dovuti a esternalità (Andrés, Briceño, Chase ed Echenique, 2017).

L'espansione della copertura della vaccinazione contro l'influenza stagionale ha portato a sostanziali benefici esterni per gli anziani in Ontario, Canada, e ha consentito un risparmio sui costi se si considerano i costi di ospedalizzazione e le perdite di produttività (Ward, 2014). Kaier e Frank (2010) e Kaier (2012) hanno quantificato l'esternalità negativa associata alle infezioni acquisite in ospedale causate da *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina derivante dall'uso di antibiotici di seconda e terza generazione in termini monetari e hanno stimato l'esternalità positiva dalla mano disinfezione.

Cohen stima l'efficacia in termini di costi della sovvenzione degli ITN e tiene conto dei vantaggi per i non utenti che vivono nelle vicinanze degli utenti degli ITN (Cohen e Dupas, 2010). Bhattacharya, Dupas e Kanaya (2013) hanno scoperto che quando i benefici indiretti dei sussidi ITN ai vicini degli utenti vengono ignorati nelle analisi costi-benefici, l'uso di ITN viene sopravvalutato a livelli inferiori e sottostimato a tassi di sovvenzione più elevati. Cook et al. (2009) mostrano che se il sussidio ottimale di Pigouvian per il vaccino contro il colera non è noto, venderli a pieno costo marginale potrebbe, in alcune circostanze, essere la seconda opzione migliore per fornirli gratuitamente.

Esternalità negative possono sorgere se gli interventi sono sostituiti. Come discusso in precedenza, la compensazione del rischio può rendere inefficaci gli interventi preventivi. Ciò si verifica quando la domanda di un intervento di prevenzione diminuisce quando viene escluso da un altro intervento o quando gli individui adattano il loro comportamento preventivo a nuove informazioni.

Ad esempio, gli individui possono rischiare di compensare quando vengono a conoscenza dei cambiamenti nella prevalenza della malattia, degli interventi di salute pubblica in atto nella propria comunità che possono influire sulla prevalenza o ottenendo nuove informazioni sul proprio rischio di infezione.

Ciò è problematico se il nuovo metodo di prevenzione è solo parzialmente efficace, uno scenario analizzato per l'associazione tra un vaccino parzialmente efficace contro l'HIV e il comportamento sessuale rischioso negli anni '90 (Anderson & Hanson, 2005; Blower & McLean, 1994). Gli interventi pubblici possono escludere gli sforzi di prevenzione privati. Ad esempio, la sostituibilità di acqua pulita e servizi igienico-sanitari può causare miglioramenti dell'approvvigionamento idrico per peggiorare effettivamente le condizioni sanitarie.

Le famiglie trovano costoso costruire e mantenere latrine, gestire correttamente i rifiuti e rimuovere i rifiuti lasciati dai bambini e dal bestiame. L'acqua pulita può consentire ai destinatari di sottrarsi in termini di comportamento sanitario senza impatti per la salute per se stessi ma provocare effetti negativi su altre famiglie nella comunità che non hanno accesso all'acqua pulita. Con una maggiore fornitura comunale di acqua convogliata, la defecazione pubblica è diventata un grave problema nelle Filippine (Bennett, 2012).

Nel caso della malaria, d'altra parte, le persone esposte alla profilassi attraverso la nebulizzazione residua interna hanno continuato a dormire sotto una rete (Picone et al., 2017). Nel caso delle malattie sessualmente trasmissibili, gli uomini circoncisi (che hanno un ridotto rischio di infezione per le malattie sessualmente trasmissibili) non avevano maggiori probabilità di intraprendere rapporti sessuali a rischio (Godlonton, Munthali e Thornton, 2016; Wilson, Xiong e Mattson, 2014).

Potrebbe esserci un'altra esternalità negativa associata alla prevenzione se la fornitura del prodotto di prevenzione (ad es. Un vaccino) è limitata e gli individui che hanno più bisogno di prevenzione (cioè, gli individui con alti costi di infezione) non la ottengono perché l'offerta è esaurita da individui con un basso costo di infezione, ma non ci sono prove empiriche (Arifoğlu, Deo e Iravani, 2012).

Interventi politici

I responsabili politici devono trovare l'equilibrio ottimale tra prevenzione e trattamento per diversi tipi di malattie infettive. Con budget limitati, c'è un compromesso tra prevenzione e trattamento, con la prevenzione che aumenta di attrattiva all'aumentare dei costi del trattamento (Berthélemy, Gaudart e Thuilliez, 2015). Per alcune malattie, il trattamento è anche prevenzione se aumenta la probabilità di guarigione (malaria, tubercolosi) o riduce il rischio di trasmissione (HIV). Una terza considerazione riguarda l'allocazione delle risorse ai test diagnostici.

Se i test diagnostici sono costosi ma il trattamento è semplice, economico e associato a pochi effetti collaterali, il trattamento di tutti in una comunità ad alta prevalenza può essere la strategia più efficace in termini di costi, ad esempio il trattamento della ruggine in massa nelle scuole.

Nella sezione seguente fornirò una breve e in qualche modo selettiva revisione delle prove empiriche sull'impatto degli interventi del governo, concentrandomi in particolare sui contributi economici. Esistono numerose revisioni dettagliate sugli interventi politici (Bishai & Adam, 2006; Hall, 2011; Kremer & Glennerster, 2011) e sul compromesso tra prevenzione e trattamento (Canning, 2006).

Controllo delle malattie infettive

Sussidi

L'intervento classico per allineare la domanda privata e marginale di prevenzione sono i sussidi pigouviani; possono essere indirizzati verso l'offerta o il lato della domanda. Entrambi comporteranno un aumento dei prodotti preventivi sul mercato rispetto a una situazione senza intervento del governo. La prevenzione spesso non è una scelta binaria, ma ci sono variazioni nel grado di sforzo preventivo (ad esempio, la proporzione di atti sessuali per i quali vengono usati i preservativi, la frequenza con cui si lavano le mani o l'acqua bollita, la frequenza con cui gli individui sono protetti con spray per insetti o il sonno sotto le reti).

La sovvenzione deve essere adattata al tipo di metodo di prevenzione. Molti paesi sovvenzionano completamente le vaccinazioni contro le malattie infantili a causa degli elevati benefici indiretti per i non vaccinati. Gli interventi di prevenzione e cura dell'HIV e della malaria sono spesso almeno parzialmente sovvenzionati, con donatori internazionali che coprono una quota maggiore dei costi nei paesi più poveri.

Ciò può creare problemi ai governi quando i donatori riducono il sostegno; studi empirici hanno dimostrato che la riduzione dei sussidi anche di importi relativamente modesti può portare a un drastico calo della domanda di tecnologie di protezione della salute tra i poveri (Ashraf, Berry e Shapiro, 2010; Cohen & Dupas, 2010; Kremer & Miguel, 2007).

Tuttavia, per i beni con esperienza (prodotti le cui caratteristiche non possono essere accertati in anticipo ma solo a consumo) ciò potrebbe effettivamente non essere applicabile; Dupas (2014) ha scoperto che i sussidi una tantum hanno favorito l'adozione a lungo termine di una rete antimalarica migliorata. I sussidi per le terapie di combinazione a base di artemisinina per la malaria hanno aumentato gli acquisti dagli sbocchi del settore privato e la copertura terapeutica dei bambini che hanno riferito di febbre in alcuni ma non in tutti i 166 paesi endemici della malaria (Fiore, 2017).

Tuttavia, i sussidi generali possono generare scarsi benefici se non riescono a sostenere il giusto mix di interventi. Sovvenzioni altissime per antimalarici da banco hanno notevolmente aumentato l'accesso in Kenya, ma quasi la metà delle pillole sovvenzionate è stata destinata a pazienti senza malaria (Cohen, Dupas e Schaner, 2015).

Sarebbe preferibile ridurre il livello delle sovvenzioni e introdurre test rapidi sulla malaria da banco, in particolare se il loro uso è già ben consolidato. Nelle situazioni in cui gli interventi di prevenzione comportano la ripartizione dei costi dei beneficiari, l'assorbimento può essere migliorato dall'introduzione di contratti che richiedono il pagamento anticipato dei costi di assorbimento, come dimostrato per il costo del ritrattamento periodico delle reti da letto con insetticida (Tarozzi, Mahajan, Yoong e Blackburn, 2009).

Trasferimenti di contanti condizionali

I trasferimenti in contanti condizionali (CCT) sono pagamenti monetari che premiano gli individui per determinati comportamenti e hanno l'obiettivo di aumentare la domanda di prevenzione o trattamento (per una revisione, vedere Lagarde, Haines e Palmer, 2007). Molti di questi programmi sono rivolti alle giovani donne e le premiano per il soggiorno o il ritorno a scuola, con l'aspettativa che ciò riduca la loro probabilità di sposarsi presto o di impegnarsi nel lavoro sessuale.

Le prove empiriche sulla loro efficacia sono contrastanti e sembrano dipendenti dal contesto e dalla malattia. I sussidi all'istruzione hanno ridotto i tassi di abbandono, gravidanza e matrimonio delle ragazze adolescenti, ma non le IST (Duflo, Dupas e Kremer, 2015).

Al contrario, Baird, Garfein, McIntosh e Özler (2012) hanno scoperto che i trasferimenti in contanti hanno ridotto l'incidenza dell'HIV e del virus dell'herpes simplex 2 tra le giovani donne, ma non c'era differenza tra i trasferimenti incondizionati e quelli che erano subordinati alla frequenza scolastica. I tassi di gravidanza e matrimonio degli adolescenti erano più bassi con trasferimenti incondizionati rispetto a quelli condizionali, il che era dovuto all'impatto sulle ragazze che avevano abbandonato la scuola (Baird, McIntosh e Özler, 2011).

I CCT per rimanere sieropositivi per un anno non hanno avuto alcun effetto in Malawi, anche se alcuni premi hanno raggiunto i 4 mesi di stipendi (Kohler & Thornton, 2012). I pagamenti più piccoli effettuati più frequentemente e più vicini al comportamento osservato sono più efficaci dei pagamenti maggiori in futuro.

CCT relativamente piccoli hanno indotto aumenti sostanziali nell'adozione di controlli sanitari di routine per i bambini tra le famiglie non agricole e le famiglie che vivono più lontano dalle cliniche (Fink & Rockers, 2017). I CCT hanno portato a grandi aumenti della copertura da meno del 90% a oltre il 95% per alcuni vaccini in Nicaragua (Barham e Maluccio, 2009).

Analisi

Il test ha due scopi: favorire l'accesso al trattamento e convincere le persone infette a prevenire la trasmissione in avanti, vale a dire la prevenzione della domanda. Ciò significa che in assenza di un trattamento (economico), i test hanno solo benefici indiretti e le persone hanno pochi incentivi privati a testarli a meno che non siano altruisti e preoccupati di infettare soggetti sensibili. Come discusso in precedenza, l'evidenza empirica è inconcludente, sebbene l'assunzione dell'altruismo negli individui infetti sia una motivazione importante alla base delle campagne di test pubblici.

La situazione potrebbe essere complicata, poiché gli effetti aggregati di un programma di test possono essere un indicatore fuorviante della risposta comportamentale dell'individuo medio all'intervento informativo. Le persone infette che hanno appreso del proprio stato sieropositivo hanno ridotto il comportamento sessuale a rischio solo se avevano creduto prima di essere sieropositive (Boozer e Philipson, 2000). Lo stesso dicasi per i sensibili che avevano appreso di essere HIV negativi: quelli sorpresi dal risultato aumentavano il comportamento sessuale a rischio.

Ciò significa che le risposte comportamentali ai test possono essere asimmetriche. Lo studio ha scoperto che gli intervistati sieropositivi a basso rischio (cioè quelli che credevano di essere a basso rischio per l'HIV prima del test ma hanno appreso di essere sieropositivi) hanno diminuito il loro numero di contatti sessuali del 50%, mentre l'HIV ad alto rischio gli intervistati hanno aumentato i loro contatti sessuali del 20%.

A seconda della distribuzione dei rispondenti sieropositivi nei due sottogruppi, le risposte comportamentali possono essere compensate con il risultato che il programma di test sovvenzionato con fondi pubblici ha un impatto molto limitato sulla trasmissione della malattia. Nessuno studio ha mostrato riduzioni a livello di popolazione nell'incidenza dell'HIV o di altre malattie sessualmente trasmissibili a seguito di test.

Altri interventi

Le campagne di informazione e istruzione vengono utilizzate per educare le persone sui fattori di rischio personali e locali e sui benefici della prevenzione e del trattamento delle malattie infettive (Kremer & Glennerster, 2011). Ad esempio, i corsi online di educazione alla salute sessuale in Colombia hanno portato a una riduzione dell'incidenza delle IST negli adolescenti, ma non ci sono stati benefici esterni per le persone non trattate (Chong, Gonzalez-Navarro, Karlan e Valdivia, 2013).

La fornitura a livello comunitario di prevenzione e trattamento ha lo scopo di migliorare l'accesso riducendo i tempi di viaggio e di attesa, con molti esempi che vanno dai dispensari di tubercolosi negli anni '40 (Hansen, Jensen e Madsen, 2017) agli operatori sanitari della comunità di oggi.

La modifica dell'inquadramento dei benefici percepiti della prevenzione della malaria non ha influito sulla loro diffusione (Dupas, 2009). I messaggi di istruzione possono avere effetti controintuitivi.

Ad esempio, le informazioni correttive hanno ridotto in modo significativo la credenza nel mito secondo cui il vaccino antinfluenzale può darti l'influenza e preoccupazioni sulla sua sicurezza. Tuttavia, la correzione ha anche significativamente ridotto l'intenzione di vaccinare tra gli intervistati con alti livelli di preoccupazione per gli effetti collaterali del vaccino, una risposta che non è stata osservata tra quelli con bassi livelli di preoccupazione (Nyhan & Reifler, 2015; Tarozzi et al., 2009).

Per le malattie trasmesse da vettori, la prevenzione può essere intrapresa non solo a livello individuale o familiare, ma anche a livello comunitario e persino regionale. Gli interventi ambientali sono mirati alle larve di zanzara o alle zanzare adulte, con l'obiettivo di decimare le popolazioni di vettori. Ciò può comportare una gestione ambientale su piccola o grande scala che riduce la disponibilità dell'habitat vettoriale mediante la rimozione di acqua stagnante o il miglioramento della progettazione delle navi di stoccaggio dell'acqua.

Un'altra opzione è il controllo biologico che utilizza predatori naturali per decimare le popolazioni di vettori. L'applicazione spray spaziale dell'insetticida viene utilizzata in situazioni di emergenza quando l'obiettivo è una massiccia distruzione rapida della popolazione vettoriale adulta, ma la sua efficacia a lungo termine è contestata. È importante un'attenta valutazione degli interventi ambientali. Castillo-Riquelme et al. (2008) hanno studiato la variazione geografica delle politiche di controllo per la malattia di Chagas per identificare le comunità in cui l'implementazione è conveniente.

Molte malattie trasmesse dall'acqua si diffondono attraverso le acque sotterranee contaminate da agenti patogeni fecali delle latrine di fossa. Le infezioni da elminti sono spesso trasmesse per ingestione di feci contaminate attraverso l'acqua o il cibo, direttamente attraverso la pianta dei piedi o attraverso il nuoto o il guardare in acque contaminate. Le soluzioni di salute pubblica a lungo termine stanno migliorando la qualità dell'approvvigionamento idrico, dei servizi igienico-sanitari e dell'igiene (WASH). Walker et al. (2011) hanno studiato l'efficacia in termini di costi di un pacchetto di interventi per ridurre la diarrea.

Con una copertura universale, potrebbero essere evitati quasi 5 milioni di decessi per diarrea con un costo aggiuntivo di \$ 12,5 miliardi investiti in 68 paesi prioritari per interventi di prevenzione e trattamento a livello individuale e ulteriori 84,8 miliardi di dollari sarebbero necessari per l'aggiunta di interventi sull'acqua e sui servizi igienico-sanitari. Le misure legislative e, in una forma più debole, linee guida sono utilizzate anche come interventi di sanità pubblica e possono essere politiche temporanee che mirano a contenere le principali epidemie.

Ciò include una legislazione che mira al distanziamento sociale e alle restrizioni alla libera circolazione di persone o merci come quarantene, coprifuoco, chiusure scolastiche o divieti di viaggio e l'importazione o l'esportazione di determinati prodotti come la carne da animali sospettati di trasportare malattie.

L'efficacia di alcune di queste misure è stata messa in dubbio. Infettare consapevolmente gli altri con l'HIV è punibile dalla legge nella maggior parte dei paesi, ma non ci sono stati molti procedimenti giudiziari e in alcuni paesi di fascia alta le leggi sulla criminalizzazione della trasmissione intenzionale sono state deboli o inesistenti. Alcuni paesi richiedono la prova della vaccinazione contro la febbre gialla prima di rilasciare un visto.

Politiche per la resistenza antimicrobica

L'OMS (2017A) considera l'attuale pipeline clinica di nuovi antibiotici in via di sviluppo insufficienti per mitigare la minaccia della resistenza antimicrobica. La risposta politica ottimale è una combinazione di gestione che promuove l'uso responsabile degli antibiotici esistenti nell'uomo e negli animali e sussidi per incentivare l'industria farmaceutica a investire nella ricerca e sviluppo (R&S) di nuovi antimicrobici (per una recensione, vedi Renwick, Brogan, & Mossialos, 2016).

Sfortunatamente, queste due politiche lavorano l'una contro l'altra. Le aziende farmaceutiche basano le loro decisioni di investimento in ricerca e sviluppo sul potenziale volume delle vendite all'interno del ciclo di vita del prodotto, ma un'efficace gestione mira a ridurre il volume delle vendite. Il sistema sanitario, per buoni motivi di salute pubblica, riserverà nuovi antibiotici per i casi ancora relativamente rari in cui gli antibiotici esistenti sono inefficaci e si oppongono alla distribuzione diffusa nelle cure primarie.

L'attuale ricerca e sviluppo non considera i benefici per le generazioni future di avere antimicrobici efficaci, il che richiede interventi del governo che aumentano i rendimenti per le aziende farmaceutiche (Outtersen et al., 2016). I sussidi possono anche essere utilizzati per promuovere un uso responsabile degli antibiotici; per esempio, gli incentivi monetari per gli operatori sanitari possono aiutare a ridurre la prescrizione di antibiotici (Ellegård, Dietrichson e Anell, 2017).

Eradicazione globale: ne vale la pena?

Le politiche discusse hanno raggiunto, nella migliore delle ipotesi, l'eliminazione di una malattia infettiva in un determinato paese o regione e come secondo miglior controllo, per cui l'incidenza della malattia è ridotta al di sotto di un livello critico ma non a zero. L'eradicazione globale di una malattia infettiva è un obiettivo politico estremo, anzi, singolarmente ambizioso.

Finora sono stati fatti otto tentativi di eradicare le malattie infettive: due programmi di successo mirati al vaiolo e alla peste bovina (una malattia animale); quattro programmi in corso rivolti a poliomielite, imbardata, dracunculiasi e malaria; e due precedenti programmi rivolti a anchilostomi e febbre gialla. Le campagne di controllo dei vettori degli anni '40 e '50 praticamente eliminarono la febbre gialla ovunque tranne che in Africa.

Quando la malattia si placò nelle Americhe, i finanziamenti per il controllo delle zanzare si ridussero e portarono a un recupero delle popolazioni di zanzare. Ciò potrebbe aver contribuito ai recenti focolai localizzati di febbre gialla, all'aumento dell'incidenza della dengue negli ultimi decenni e agli scoppi localizzati di Chikungunya e Zika, tutte malattie trasmesse dalla stessa zanzara.

Una domanda importante è se un paese dovrebbe spingere e sostenere gli sforzi internazionali per raggiungere l'eradicazione globale, mirare all'eliminazione entro i suoi confini o tentare un controllo ottimale, che implica il passaggio a uno stato stabile e il suo mantenimento con un livello positivo di infezione.

È molto difficile identificare la politica di massimizzazione del benessere e le raccomandazioni devono fare affidamento su proiezioni di benefici incerti nel futuro. Se una malattia è già controllata a un livello molto alto, ad esempio con la vaccinazione, allora uno stato stazionario con un livello positivo

di infezioni viene mantenuto a costi relativamente elevati e un leggero aumento del tasso di vaccinazione causerebbe l'eliminazione o l'eradicazione della malattia.

L'eradicazione aumenterebbe i costi a breve termine e i costi marginali dell'ultimo caso prevenuto sono probabilmente molto elevati. Se la politica di vaccinazione pubblica è (parzialmente) soppressa dal comportamento del mercato presupponendo che la domanda privata di vaccinazione sia elastica in base alla prevalenza, la teoria economica suggerisce che l'eradicazione può essere realizzabile solo col passare del tempo all'infinito (Geoffard & Philipson, 1997).

Il principale vantaggio dell'eradicazione non risiede nelle poche infezioni aggiuntive evitate, ma nel far scomparire il patogeno. L'eradicazione eviterebbe la necessità di investire in futuro in prevenzione e sorveglianza della malattia, il "dividendo di eradicazione", un enorme vantaggio economico. È pertanto improbabile che un livello molto elevato di controllo sia ottimale. La politica ottimale richiederà un basso livello di controllo o di eradicazione (Barrett, 2007).

Nel caso del vaiolo, ci sono prove che l'eradicazione è stata un risparmio sui costi e ha portato a grandi benefici economici a causa dei costi di vaccinazione evitati, almeno quando si considerano solo i costi incrementali necessari per eliminare il vaiolo dai restanti paesi endemici al momento della decisione fatto per sradicare (Fenner, Henderson, Arita, Jezek e Ladnyi, 1988). Il vaiolo era il candidato ideale per l'eradicazione a causa delle sue caratteristiche cliniche. Sfortunatamente, è probabile che l'eradicazione di altre malattie sia più difficile e meno attraente in termini di costi e benefici.

La probabilità che l'eliminazione della malaria si tradurrebbe in un risparmio sui costi in 50 anni è stata stimata in un intervallo dallo 0% al 42%, sulla base dei dati provenienti da cinque siti (Sabot et al., 2010). La minaccia del bioterrorismo indebolisce il caso economico dell'eradicazione. I paesi possono sentire la necessità di continuare a vaccinare, anche se a un livello relativamente basso o di accumulare vaccini, e prepararsi alla distribuzione di emergenza.

L'eradicazione richiede una forte cooperazione internazionale ed è un "gioco", perché alcuni paesi potrebbero essere disposti a eliminare la malattia all'interno dei propri confini solo se certi che tutti gli altri elimineranno la malattia all'interno dei propri confini. Anche il finanziamento internazionale è un gioco, perché ogni paese preferirebbe un giro libero piuttosto che contribuire (Barrett, 2013). Se l'eradicazione fallisce, gran parte del denaro speso sarà sprecato. Se ci riesce, il mondo raccoglierà il dividendo.

Conclusioni

Questo articolo ha esaminato lo stato attuale della ricerca economica empirica sulle malattie infettive. Diversi argomenti importanti andavano oltre lo scopo qui, ad esempio, l'impatto delle malattie infettive sullo sviluppo economico (per una panoramica, vedi Laxminarayan e Malani, 2011), le conseguenze economiche a lungo termine della risposta alle malattie infettive che non possono essere sradicate (ad es. , HIV; vedi Haacker, 2016), malattie infettive degli animali, sicurezza sanitaria globale e preparazione alle epidemie internazionali (Sands, Mundaca-Shah e Dzau, 2016), e l'associazione tra malattie infettive e migrazione, aumento dei viaggi e della globalizzazione.

L'articolo, inoltre, non ha esaminato la letteratura sociologica e psicologica sulle risposte emotive, sullo stigma, sulle abitudini, sull'identità di gruppo, sugli effetti dei pari e sulle reti, che tenta di spiegare gli individui che agiscono apparentemente in modo irrazionale e nell'interesse di un gruppo

anziché i propri. L'articolo è stato scritto tenendo conto del crescente numero di economisti - ed epidemiologi - che hanno la passione di affrontare le notevoli sfide metodologiche e pratiche che si presentano quando si integrano la modellizzazione economica ed epidemiologica delle malattie infettive. Un approccio multidisciplinare è fondamentale perché la valutazione degli interventi senza quantificare le esternalità - positive e negative - può portare a risultati seriamente distorti.

Ciò richiede la modellizzazione della trasmissione della malattia che tenga conto delle infezioni secondarie. La Task Force 5 di modellizzazione delle buone pratiche di ricerca della Società internazionale per la farmacopea e la ricerca di risultati ha scoperto che fino al 2011, solo l'11% degli studi sul rapporto costo-efficacia dei programmi di vaccinazione aveva utilizzato la modellazione dinamica (Pitman et al., 2012). La Task Force ha definito le migliori pratiche per la progettazione e la realizzazione di analisi di costo-efficacia che utilizzano la modellazione dinamica.

Tuttavia, molte questioni sono irrisolte, ad esempio la domanda su come modellare congiuntamente l'incertezza che deriva da due fonti: i parametri del modello epidemiologico e le stime di costi e benefici dal modello economico. L'epidemiologia non è una scienza sociale e non modella le risposte comportamentali degli individui. Il comportamento crea effetti di feedback che possono avere un impatto sostanziale sulla diffusione delle epidemie.

L'articolo ha dimostrato che la ricerca economica sia teorica che empirica sul comportamento umano nelle malattie infettive è sottosviluppata, sebbene possa essere il singolo fattore più importante che influenza la diffusione della malattia e l'efficacia degli interventi di sanità pubblica (Pisani, 2010)

Finora, sono principalmente gli epidemiologi a lavorare sull'integrazione della risposta comportamentale nei modelli di malattie infettive (Manfredi & D'Onofrio, 2013). Gli economisti sono tenuti a sviluppare la teoria dell'utilità di base che consentirebbe di incorporare le preferenze individuali nei modelli di trasmissione delle malattie infettive. Gli economisti comportamentali hanno un campo potenzialmente ricco di applicazioni; la presenza di esternalità implica che il comportamento individuale è amplificato a causa delle conseguenze che può avere per gli altri, così come lo sono gli sforzi di ricerca di un appassionato economista comportamentale che lo analizza!

L'econometria ha a disposizione un potente arsenale di metodi quasi sperimentali in grado di valutare l'impatto di interventi che sfidano l'analisi in uno studio randomizzato controllato perché sarebbe troppo costoso, irrealizzabile o non etico.

Ad esempio, gli interventi su larga scala basati sulla comunità contro le malattie trasmesse da vettori sono difficili da valutare in un contesto randomizzato. Vi è un crescente interesse all'interno della comunità della salute pubblica negli studi che utilizzano dati e metodi osservativi sviluppati dall'economia del lavoro o dell'educazione come analisi della differenza in differenza, metodi variabili strumentali o progettazione di discontinuità di regressione.

Vi è un notevole sforzo di ricerca investito in HIV / AIDS, malaria e tubercolosi e alcune prove che hanno spostato la ricerca sui più grandi assassini infettivi: infezioni del tratto respiratorio e diarrea. La malattia da diarrea aveva una priorità molto più alta negli anni '80, ma è scesa in modo misurabile nell'agenda sanitaria globale (Bump, Reich e Johnson, 2013). Head et al. (2013) hanno confrontato i finanziamenti del Regno Unito con l'onere della malattia (DALY e mortalità) per mostrare bassi livelli di investimento rispetto all'onere per le infezioni gastrointestinali; sebbene l'onere sia simile all'HIV / AIDS, ha ricevuto solo circa la metà del finanziamento.

Allo stesso modo, alcune malattie tropicali trascurate e la resistenza antimicrobica hanno ricevuto finanziamenti bassi rispetto al loro carico. L'OMS ha identificato le otto principali malattie infettive emergenti che potrebbero causare gravi focolai nel prossimo futuro e per le quali non vi è sufficiente ricerca e sviluppo e poche o nessuna contromisura medica, con il potenziale di danneggiare milioni di persone (World Economic Forum [WEF], 2017).

Si tratta di febbre emorragica della Crimea-Congo, Ebola, Marburg, febbre di Lassa, MERS, SARS, Nipah, febbre della Rift Valley: incluse anche tre gravi malattie, Chikungunya, febbre grave con sindrome trombocitopenica e Zika. Gli economisti possono dare il loro contributo per evitare queste minacce alla salute e allo sviluppo globali. La crescente minaccia della resistenza antimicrobica richiede l'applicazione di approfondimenti sull'economia industriale ai mercati farmaceutici. Abbiamo bisogno di ricerche su come aumentare gli incentivi per gli investimenti in ricerca e sviluppo nello sviluppo di nuovi antimicrobici. L'elenco prioritario globale recentemente pubblicato dall'OMS di batteri resistenti agli antibiotici fornisce indicazioni su dove concentrare gli sforzi di ricerca (Organizzazione mondiale della sanità [OMS], 2017B).

Sempre più spesso la ricerca sulle malattie infettive dovrà essere collegata allo sviluppo dell'infrastruttura del sistema sanitario nei paesi a basso reddito per tradurre i progressi scientifici nella realtà operativa. Sebbene la strategia dell'OMS per la cura della tubercolosi sia stata adottata da tutti i paesi, l'attuazione è stata compromessa dalla portata dei sistemi sanitari pubblici e dalla scarsa qualità delle cure nello studio privato.

I 19,5 milioni di persone sieropositive che hanno ricevuto ART nel 2016 rappresentavano solo poco più della metà dei 36,7 milioni che vivono con l'HIV. I farmaci per il trattamento delle infezioni da elminti sono stati donati in grandi quantità da aziende farmaceutiche, eppure la percentuale di bambini eleggibili che ricevono un trattamento è ancora molto al di sotto dell'obiettivo (Dye, 2014).

Stenberg et al. (2014) hanno stimato che entro il 2030 saranno necessari circa 274 miliardi di dollari di spesa all'anno per raggiungere gli ambiziosi obiettivi degli obiettivi di sviluppo sostenibile 3, di cui circa il 75% dei costi per il rafforzamento del sistema sanitario, con personale sanitario e infrastrutture (comprese le attrezzature mediche) come principali fattori di costo.

L'economia può fornire preziosi contributi e consigliare i responsabili politici su investimenti ottimali nel rafforzamento del sistema sanitario per l'erogazione efficace di interventi sanitari e di sanità pubblica. L'economia delle malattie infettive è un eccitante campo di ricerca che richiede un approccio multidisciplinare che integra approfondimenti di economia sanitaria, economia comportamentale, econometria, sociologia, psicologia, scienza dell'implementazione e modellizzazione delle malattie infettive. Se gestiamo bene questa integrazione, possiamo affrontare alcune delle principali sfide che il mondo dovrà affrontare nei prossimi decenni.

Riconoscimento

Questo capitolo ha tratto grande beneficio dai commenti di David Haw, Annegret Schneider, Dale Weston e due arbitri anonimi.

Ulteriori lettura

1. Anderson, R. M., May, R. M., & Anderson, B. (1992). *Infectious diseases of humans: Dynamics and control*. Oxford: Oxford University Press. Find this resource:
2. Auld, M. C. (2006). Estimating behavioral response to the AIDS epidemic. *The BE Journal of Economic Analysis & Policy*, 5(1). Find this resource:
3. Dupas, P. (2011). Health behavior in developing countries. *Annual Review of Economics*, 3, 425–449. Find this resource:
4. Geoffard, P.-Y., & Philipson, T. (1996). Rational epidemics and their public control. *International Economic Review*, 37(3), 603–624. Find this resource:
5. Geoffard, P.-Y., & Philipson, T. (1997). Disease eradication: Private versus public vaccination. *American Economic Review*, 87(1), 222–230. Find this resource:
6. Gersovitz, M. (2011). HIV testing: Principles and practice. *World Bank Research Observer*, 26, 1–41. Find this resource:
7. Guillon, M., & Thuilliez, J. (2015). HIV and rational risky behaviors: A systematic review of published empirical literature (1990–2013). Working paper *Documents de travail du Centre d'Économie de la Sorbonne*. Paris, France. Find this resource:
8. Kremer, M. (1996). Integrating behavioral choice into epidemiological models of AIDS. *Quarterly Journal of Economics*, 111, 549–573. Find this resource:
9. Philipson, T. (1996). Private vaccination and public health: An Empirical Examination for U.S. measles. *Journal of Human Resources*, 31, 611–630. Find this resource:
10. Philipson, T. (2000). Economic epidemiology and infectious diseases. *Handbook of Health Economics*, 1, 1761–1799. Find this resource:
11. Philipson, T., & Posner, R. (1993). *Private choices and public health: An economic interpretation of the AIDS epidemic*. Cambridge, MA: Harvard University Press. Find this resource:
12. Pitman, R., Fisman, D., Zaric, G. S., Postma, M., Kretzschmar, M., Edmunds, J., & Brisson, M. (2012). Dynamic transmission modeling: A report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-5. *Value in Health*, 15, 828–834. Find this resource:

Referenze

1. Ahern, M., Kovats, R. S., Wilkinson, P., Few, R., & Matthies, F. (2005). Global health impacts of floods: Epidemiologic evidence. *Epidemiologic Reviews*, 27, 36–46. Find this resource:
2. Ahituv, A., Hotz, V. J., & Philipson, T. (1996). The responsiveness of the demand for condoms to the local prevalence of AIDS. *Journal of Human Resources*, 31, 869–897. Find this resource:
3. Aiken, A. M., Davey, C., Hargreaves, J. R., & Hayes, R. J. (2015). Re-analysis of health and educational impacts of a school-based deworming programme in western Kenya: A pure replication. *International Journal of Epidemiology*, 44, 1572–1580. Find this resource:
4. Anderson, R., & Hanson, M. (2005). Potential public health impact of imperfect HIV type 1 vaccines. *Journal of Infectious Diseases*, 191, S85–S96. Find this resource:
5. Anderson, R. M., May, R. M., & Anderson, B. (1992). *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford: Oxford University Press. Find this resource:
6. Andrés, L., Briceño, B., Chase, C., & Echenique, J. A. (2017). Sanitation and externalities: Evidence from early childhood health in rural India. *Journal of Water Sanitation and Hygiene for Development*, 7, 272–289. Find this resource:
7. Anglewicz, P., & Clark, S. (2013). The effect of marriage and HIV risks on condom use acceptability in rural Malawi. *Social Science & Medicine*, 97, 29–40. Find this resource:

8. Arifoğlu, K., Deo, S., & Iravani, S. M. R. (2012). Consumption externality and yield uncertainty in the influenza vaccine supply chain: Interventions in demand and supply sides. *Management Science*, *58*, 1072–1091. Find this resource:
9. Arunachalam, R., & Shah, M. (2013). Compensated for life: Sex work and disease risk. *Journal of Human Resources*, *48*, 345–369. Find this resource:
10. Ashraf, N., Berry, J., & Shapiro, J. M. (2010). Can higher prices stimulate product use? Evidence from a field experiment in Zambia. *The American Economic Review*, *100*(5), 2383–2413. Find this resource:
11. Auld, M. C. (2003). Choices, beliefs, and infectious disease dynamics. *Journal of Health Economics*, *22*, 361–377. Find this resource:
12. Auld, M. C. (2006). Estimating behavioral response to the AIDS epidemic. *BE Journal of Economic Analysis & Policy*, *5*. Find this resource:
13. Baird, S., Gong, E., McIntosh, C., & Özler, B. (2014). The heterogeneous effects of HIV testing. *Journal of Health Economics*, *37*, 98–112. Find this resource:
14. Baird, S., McIntosh, C., & Özler, B. (2011). Cash or condition? Evidence from a cash transfer experiment. *Quarterly Journal of Economics*, *126*, 1709–1753. Find this resource:
15. Baird, S. J., Garfein, R. S., McIntosh, C. T., & Özler, B. (2012). Effect of a cash transfer programme for schooling on prevalence of HIV and herpes simplex type 2 in Malawi: A cluster randomised trial. *Lancet*, *379*, 1320–1329. Find this resource:
16. Barham, T., & Maluccio, J. A. (2009). Eradicating diseases: The effect of conditional cash transfers on vaccination coverage in rural Nicaragua. *Journal of Health Economics*, *28*, 611–621. Find this resource:
17. Barrett, S. (2003). Global disease eradication. *Journal of the European Economic Association*, *1*, 591–600. Find this resource:
18. Barrett, S. (2007). The smallpox eradication game. *Public Choice*, *130*, 179–207. Find this resource:
19. Barrett, S. (2013). Economic considerations for the eradication endgame. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *368*, 1–10. Find this resource:
20. Bauch, C. T., & Earn, D. J. D. (2004). Vaccination and the theory of games. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*, 13391–13394. Find this resource:
21. Bauch, C. T., Galvani, A. P., & Earn, D. J. D. (2003). Group interest versus self-interest in smallpox vaccination policy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*, 10564–10567. Find this resource:
22. Benjamin-Chung, J., Abedin, J., Berger, D., Clark, A., Falcao, L., Jimenez, V., Konagaya, E., Tran, D., Arnold, B., Hubbard, A., Luby, S., Miguel, E., & Colford, J. (2015). *The identification and measurement of health-related spillovers in impact evaluations: a systematic review*. 3ie Systematic Review 22. London: International Initiative for Evaluation (3ie). Find this resource:
23. Bennett, D. (2012). Does clean water make you dirty?: Water supply and sanitation in the Philippines. *Journal of Human Resources*, *47*, 146–173. Find this resource:
24. Berthélemy, J.-C., Gaudart, J., & Thuilliez, J. (2015). Prevention or treatment? The case of malaria. *Economics Letters*, *131*, 16–19. Find this resource:
25. Bhattacharya, D., Dupas, P., & Kanaya, S. (2013). *Estimating the impact of means-tested subsidies under treatment externalities with application to anti-malarial bednets*. NBER Working Paper. Cambridge, MA: National Bureau of Economic Research. Find this resource:
26. Bishai, D., & Adam, T. (2006). Economics of public health interventions for children in developing countries. In A. M. Jones (Ed.), *The Elgar companion to health economics* (pp. 46ff). Cheltenham, UK: Edward Elgar Publishing. Find this resource:

27. Blower, S., & McLean, A. (1994). Prophylactic vaccines, risk behavior change, and the probability of eradicating HIV in San Francisco. *Science*, *265*, 650–654. Find this resource:
28. Boozer, M. A., & Philipson, T. J. (2000). The impact of public testing for human immunodeficiency virus. *Journal of Human Resources*, *35*(3), 419–446. Find this resource:
29. Boucekkine, R., Desbordes, R., & Latzer, H. (2009). How do epidemics induce behavioral changes? *Journal of Economic Growth*, *14*, 233–264. Find this resource:
30. Boulier, B. L., Datta, T. S., & Goldfarb, R. S. (2007). Vaccination Externalities. *B.E. Journal of Economic Analysis & Policy*, *7*(1) (Contributions), Article 23. Available at <http://www.bepress.com/bejeap/vol7/iss1/art23>. Find this resource:
31. Brisson, M., & Edmunds, W. (2003). Economic evaluation of vaccination programs: The impact of herd-immunity. *Medical Decision Making*, *23*, 76–82. Find this resource:
32. Bump, J. B., Reich, M. R., & Johnson, A. M. (2013). Diarrhoeal diseases and the global health agenda: Measuring and changing priority. *Health Policy and Planning*, *28*, 799–808. Find this resource:
33. Canning, D. (2006). The economics of HIV/AIDS in low-income countries: The case for prevention. *Journal of Economic Perspectives*, *20*, 121–142. Find this resource:
34. Castillo-Riquelme, M., Chalabi, Z., Lord, J., Guhl, F., Campbell-Lendrum, D., Davies, C., & Fox-Rushby, J. (2008). Modelling geographic variation in the cost-effectiveness of control policies for infectious vector diseases: The example of Chagas disease. *Journal of Health Economics*, *27*, 405–426. Find this resource:
35. Chan, T. Y., Hamilton, B. H., & Papageorge, N. W. (2016). Health, risky behavior and the value of medical innovation for infectious disease. *Review of Economic Studies*, *83*, 1465–1510. Find this resource:
36. Chong, A., Gonzalez-Navarro, M., Karlan, D., & Valdivia, M. (2013). *Effectiveness and spillovers of online sex education: Evidence from a randomized evaluation in Colombian public schools*. National Bureau of Economic Research, Cambridge (MA). Find this resource:
37. Cohen, J., & Dupas, P. (2010). Free distribution or cost-sharing? Evidence from a randomized malaria prevention experiment. *The Quarterly Journal of Economics*, *125*, 1–45. Find this resource:
38. Cohen, J., Dupas, P., & Schaner, S. (2015). Price subsidies, diagnostic tests, and targeting of malaria treatment: Evidence from a randomized controlled trial. *American Economic Review*, *105*, 609–645. Find this resource:
39. Cook, J., Jeuland, M., Maskery, B., Lauria, D., Sur, D., Clemens, J., & Whittington, D. (2009). Using private demand studies to calculate socially optimal vaccine subsidies in developing countries. *Journal of Policy Analysis and Management*, *28*, 6–28. Find this resource:
40. Davey, C., Aiken, A. M., Hayes, R. J., & Hargreaves, J. R. (2015). Re-analysis of health and educational impacts of a school-based deworming programme in western Kenya: A statistical replication of a cluster quasi-randomized stepped-wedge trial. *International Journal of Epidemiology*, *44*, 1581–1592. Find this resource:
41. Dow, W. H., & Philipson, T. (1996). An empirical examination of the implications of assortative matching on the incidence of HIV. *Journal of Health Economics*, *15*, 735–749. Find this resource:
42. Duflo, E., Dupas, P., & Kremer, M. (2015). Education, HIV, and early fertility: Experimental evidence from Kenya. *American Economic Review*, *105*, 2757–2797. Find this resource:
43. Dupas, P. (2009). What matters (and what does not) in households' decision to invest in malaria prevention? *American Economic Review*, *99*, 224–230. Find this resource:
44. Dupas, P. (2011). Health behavior in developing countries. *Annual Review of Economics*, *3*, 425–449. Find this resource:

45. Dupas, P. (2014). Short-run subsidies and long-run adoption of new health products: Evidence from a field experiment. *Econometrica*, *82*, 197–228. Find this resource:
46. Dye, C. (2014). After 2015: Infectious diseases in a new era of health and development. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *369*, 20130426. Find this resource:
47. Ellegård, L. M., Dietrichson, J., & Anell, A. (2017). Can pay-for-performance to primary care providers stimulate appropriate use of antibiotics? *Health Economics*, *27*(1), e39–e54. Find this resource:
48. Feigin, V. (2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, *388*, 1459–1544. Find this resource:
49. Fenner, F., Henderson, D. A., Arita, I., Jezek, Z., & Ladnyi, I. D. (1988). *Smallpox and its eradication*. Geneva: World Health Organization. Find this resource:
50. Ferguson, N. (2007). Capturing human behaviour. *Nature*, *446*, 733. Find this resource:
51. Fink, G., & Rockers, P. C. (2017). Financial incentives, targeting, and utilization of child health services: Experimental evidence from Zambia. *Health Economics*, *26*, 1307–1321. Find this resource:
52. Fiore, J. (2017). *The impact of subsidized antimalarials on treatment seeking behavior*. Tulane Economics Working Paper Series. New Orleans, LA: Tulane University. Find this resource:
53. Fluegge, K. R. (2015). Using spatial disease patterns and patient-level characteristics to describe prevalence elastic behavior in treatment for latent tuberculosis infection (LTBI). *Public Health Nursing*, *32*, 517–531. Find this resource:
54. Geoffard, P.-Y., & Philipson, T. (1996). Rational epidemics and their public control. *International Economic Review*, *37*(3), 603–624. Find this resource:
55. Geoffard, P.-Y., & Philipson, T. (1997). Disease eradication: Private versus public vaccination. *American Economic Review*, *87*(1), 222–230. Find this resource:
56. Gersovitz, M. (2011). HIV testing: Principles and practice. *World Bank Research Observer*, *26*, 1–41. Find this resource:
57. Godlonton, S., Munthali, A., & Thornton, R. (2016). Responding to risk: Circumcision, information, and HIV prevention. *Review of Economics and Statistics*, *98*, 333–349. Find this resource:
58. Godlonton, S., & Thornton, R. L. (2013). Learning from others' HIV testing: Updating beliefs and responding to risk. *American Economic Review*, *103*, 439–44. Find this resource:
59. Gong, E. (2015). HIV testing and risky sexual behavior. *Economic Journal*, *125*, 32–60. Find this resource:
60. Guerra, C. A., Snow, R. W., & Hay, S. I. (2006). A global assessment of closed forests, deforestation and malaria risk. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, *100*, 189–204. Find this resource:
61. Guillon, M., & Thuilliez, J. (2015). HIV and rational risky behaviors: A systematic review of published empirical literature (1990–2013). *Documents de travail du Centre d'Économie de la Sorbonne*, No 2015.65. Paris. Find this resource:
62. Haacker, M. (2016). *The Economics of the Global Response to HIV/AIDS*, Oxford University Press. Find this resource:
63. Hall, J. (2011). Disease prevention, health care, and economics. In S. Glied & P. C. Smith (Eds.), *The Oxford handbook of health economics* (vol. 1, pp. 555–577). Oxford: Oxford University Press. Find this resource:
64. Hansen, C. W., Jensen, P. S., & Madsen, P. E. (2017, September 14). *Preventing the white death: Tuberculosis dispensaries*. Working paper, University of Southern Denmark.

65. Head, M. G., Fitchett, J. R., Cooke, M. K., Wurie, F. B., Hayward, A. C., & Atun, R. (2013). UK investments in global infectious disease research 1997–2010: A case study. *Lancet Infectious Diseases*, *13*, 55–64. Find this resource:
66. Heister, T., Hagist, C., & Kaier, K. (2017). Resistance elasticity of antibiotic demand in intensive care. *Health Economics*, *26*, 892–909. Find this resource:
67. Kaier, K. (2012). Economic implications of the dynamic relationship between antibiotic use and hospital-acquired infections. *Value in Health*, *15*, 87–93. Find this resource:
68. Kaier, K., & Frank, U. (2010). Measuring the externality of antibacterial use from promoting antimicrobial resistance. *PharmacoEconomics*, *28*, 1123–1128. Find this resource:
69. Keeling, M. J., & Rohani, P. (2008). *Modeling infectious diseases in humans and animals*. Princeton, NJ: Princeton University Press. Find this resource:
70. Keesing, F., Belden, L. K., Daszak, P., Dobson, A., Harvell, C. D., Holt, R. D., . . . Ostfeld, R. S. (2010). Impacts of biodiversity on the emergence and transmission of infectious diseases. *Nature*, *468*, 647–652. Find this resource:
71. Keogh-Brown, M. R., Wren-Lewis, S., Edmunds, W. J., Beutels, P., & Smith, R. D. (2010). The possible macroeconomic impact on the UK of an influenza pandemic. *Health Economics*, *19*, 1345–1360. Find this resource:
72. Kohler, H.-P., & Thornton, R. L. (2012). Conditional cash transfers and HIV/AIDS prevention: Unconditionally promising? *World Bank Economic Review*, *26*, 165–190. Find this resource:
73. Kremer, M. (1996). Integrating Behavioral Choice into Epidemiological Models of AIDS. *Quarterly Journal Of Economics*, *111*, 549–573. Find this resource:
74. Kremer, M., & Glennerster, R. (2011). Improving health in developing countries. *Handbook of Health Economics*, *2*, 201–315. Find this resource:
75. Kremer, M., & Miguel, E. (2007). The illusion of sustainability. *Quarterly Journal of Economics*, *122*, 1007–1065. Find this resource:
76. Lagarde, M., Haines, A., & Palmer, N. (2007). Conditional cash transfers for improving uptake of health interventions in low- and middle-income countries: A systematic review. *Journal of the American Medical Association*, *298*, 1900–1910. Find this resource:
77. Lakdawalla, D., Sood, N., & Goldman, D. (2006). HIV breakthroughs and risky sexual behavior. *Quarterly Journal of Economics*, *121*, 1063–1102. Find this resource:
78. Laxminarayan, R., & Malani, A. (2011). Economics of infectious diseases. In S. Glied & P. C. Smith (Eds.), *The Oxford handbook of health economics* (vol. 1, pp. 189–205). Oxford: Oxford University Press. Find this resource:
79. Magadi, M. A., & Agwanda, A. O. (2010). Investigating the association between HIV/AIDS and recent fertility patterns in Kenya. *Social Science & Medicine*, *71*, 335–344. Find this resource:
80. Manfredi, P., & D’Onofrio, A. (2013). *Modeling the interplay between human behavior and the spread of infectious diseases*. New York: Springer. Find this resource:
81. Mechoulam, S. (2007). Risky sexual behavior, testing, and HIV treatments. *Forum for Health Economics & Policy*, *10*(2). Find this resource:
82. Medoff, M. H. (2012). Acquired immune deficiency syndrome, risky sexual behavior and abortion. *Journal of Social Sciences*, *8*, 223. Find this resource:
83. Miguel, E., & Kremer, M. (2004). Worms: Identifying impacts on education and health in the presence of treatment externalities. *Econometrica*, *72*, 159–217. Find this resource:
84. Minnis, A. M., Steiner, M. J., Gallo, M. F., Warner, L., Hobbs, M. M., Van Der Straten, A., . . . Padian, N. S. (2009). Biomarker validation of reports of recent sexual activity: Results of a randomized controlled study in Zimbabwe. *American Journal of Epidemiology*, *170*, 918–924. Find this resource:

85. Murray, C. J. L., Barber, R. M., Foreman, K. J., Ozgoren, A. A., Abd-Allah, F., Abera, S. F., . . . Vos, T. (2015). Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: Quantifying the epidemiological transition. *Lancet*, *386*, 2145–2191. Find this resource:
86. Norwood, M. S., Hughes, J. P., & Amico, K. R. (2016). The validity of self-reported behaviors: Methods for estimating underreporting of risk behaviors. *Annals of Epidemiology*, *26*, 612–618. Find this resource:
87. Nyhan, B., & Reifler, J. (2015). Does correcting myths about the flu vaccine work? An experimental evaluation of the effects of corrective information. *Vaccine*, *33*, 459–464. Find this resource:
88. O’Neill, J. (2014). Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Review on Antimicrobial Resistance*, J. O’Neill (chair). London: HM Government. Find this resource:
89. Oster, E. (2012). HIV and sexual behavior change: Why not Africa? *Journal of Health Economics*, *31*, 35–49. Find this resource:
90. Outterson, K., Gopinathan, U., Clift, C., So, A. D., Morel, C. M., & Røttingen, J.-A. (2016). Delinking investment in antibiotic research and development from sales revenues: The challenges of transforming a promising idea into reality. *PLOS Medicine*, *13*, e1002043. Find this resource:
91. Patz, J. A., Daszak, P., Tabor, G. M., Aguirre, A. A., Pearl, M., Epstein, J., . . . Molyneux, D. (2004). Unhealthy landscapes: Policy recommendations on land use change and infectious disease emergence. *Environmental Health Perspectives*, *112*, 1092. Find this resource:
92. Paula, Á. D., Shapira, G., & Todd, P. E. (2014). How beliefs about HIV status affect risky behaviors: Evidence from Malawi. *Journal of Applied Econometrics*, *29*, 944–964. Find this resource:
93. Philipson, T. (1996). Private vaccination and public health: An empirical examination for U.S. measles. *Journal of Human Resources*, *31*, 611–630. Find this resource:
94. Philipson, T. (2000). Economic epidemiology and infectious diseases. *Handbook of health economics*, *1*, 1761–1799. Find this resource:
95. Philipson, T., & Posner, R. (1993). *Private choices and public health: An economic interpretation of the AIDS epidemic*. Cambridge, MA: Harvard University Press. Find this resource:
96. Picone, G., Kibler, R., & Apouey, B. H. (2017). Malaria prevalence, indoor residual spraying, and insecticide-treated net usage in sub-Saharan Africa. *Journal of African Development*, *19*, 19–32. Find this resource:
97. Pisani, E. (2010). *The wisdom of whores: Bureaucrats, brothels and the business of AIDS*. London: Granta Books. Find this resource:
98. Pitman, R., Fisman, D., Zaric, G. S., Postma, M., Kretzschmar, M., Edmunds, J., & Brisson, M. (2012). Dynamic transmission modeling: A report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-5. *Value in Health*, *15*, 828–834. Find this resource:
99. Renwick, M. J., Brogan, D. M., & Mossialos, E. (2016). A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. *Journal of Antibiotics*, *69*, 73. Find this resource:
100. Sabot, O., Cohen, J. M., Hsiang, M. S., Kahn, J. G., Basu, S., Tang, L., . . . Feachem, R. G. A. (2010). Costs and financial feasibility of malaria elimination. *Lancet*, *376*, 1604–1615. Find this resource:

101. Sands, P., Mundaca-Shah, C., & Dzau, V. J. (2016). The neglected dimension of global security—a framework for countering infectious-disease crises. *New England Journal of Medicine*, 374, 1281–1287. Find this resource:
102. Schmid, P., Rauber, D., Betsch, C., Lidolt, G., & Denker, M.-L. (2017). Barriers of influenza vaccination intention and behavior—a systematic review of influenza vaccine hesitancy, 2005–2016. *PLOS ONE*, 12, e0170550. Find this resource:
103. Shim, E., Chapman, G. B., Townsend, J. P., & Galvani, A. P. (2012). The influence of altruism on influenza vaccination decisions. *Journal of The Royal Society Interface*, rsif20120115. Find this resource:
104. Skåtun, J. D. (2003). The overprovision of infectious disease medicine. *Economics Letters*, 80, 61–66. Find this resource:
105. Smith, R., & Coast, J. (2012). *The economic burden of antimicrobial resistance: Why it is more serious than current studies suggest*. London: London School of Hygiene & Tropical Medicine. Find this resource:
106. Smith, R., & Coast, J. (2013). The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ: British Medical Journal*, 346, f1493. Find this resource:
107. Staben, R. (2016). *Testing the prevalence elasticity of demand for HPV vaccination*. Department of Economics. Working Paper, Stanford (CA): Stanford University. Find this resource:
108. Stenberg, K., Axelson, H., Sheehan, P., Anderson, I., Gülmezoglu, A. M., Temmerman, M., . . . Bustreo, F. (2014). Advancing social and economic development by investing in women’s and children’s health: A new global investment framework. *Lancet*, 383, 1333–1354. Find this resource:
109. Stiglitz, J. E. (1988). *Economics of the public sector* New York: W. W. Norton & Company. Find this resource:
110. Tarozzi, A., Mahajan, A., Yoong, J., & Blackburn, B. (2009). Commitment mechanisms and compliance with health-protecting behavior: Preliminary evidence from Orissa, India. *American Economic Review*, 99, 231–235. Find this resource:
111. Thornton, R. L. (2008). The demand for, and impact of, learning HIV status. *American Economic Review*, 98, 1829–63. Find this resource:
112. Verelst, F., Willem, L., & Beutels, P. (2016). Behavioral change models for infectious disease transmission: A systematic review (2010–2015). *Journal of The Royal Society Interface*, 13. Find this resource:
113. Walker, C. L. F., Friberg, I. K., Binkin, N., Young, M., Walker, N., Fontaine, O., . . . Black, R. E. (2011). Scaling up diarrhea prevention and treatment interventions: A lives saved tool analysis. *PLOS Medicine*, 8, e1000428. Find this resource:
114. Ward, C. J. (2014). Influenza vaccination campaigns: Is an ounce of prevention worth a pound of cure? *American Economic Journal: Applied Economics*, 6, 38–72. Find this resource:
115. Watson, T. (2006). Public health investments and the infant mortality gap: Evidence from federal sanitation interventions on U.S. Indian reservations. *Journal of Public Economics*, 90, 1537–1560. Find this resource:
116. Weston, D., Hauck, K., & Amlôt, R. (2018). Infection prevention behaviour and infectious disease modelling: A review of the literature and recommendations for the future. *BMC Public Health*, 18, 336. Find this resource:
117. Wilson, N. L., Xiong, W., & Mattson, C. L. (2014). Is sex like driving? HIV prevention and risk compensation. *Journal of Development Economics*, 106, 78–91. Find this resource:

118. World Health Organization (WHO). (2017a). *Antibacterial agents in clinical development: An analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis*. Geneva: World Health Organization. Find this resource:
119. World Economic Forum (WEF). (2017). *Top 8 emerging diseases likely to cause major epidemics*.
120. World Health Organization (WHO). (2017b). *Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics*. Geneva: World Health Organization. Find this resource:
121. Young, A. (2007). In sorrow to bring forth children: Fertility amidst the plague of HIV. *Journal of Economic Growth*, 12, 283–327. Find this resource: