



Università degli Studi di Pisa
Dipartimento di Statistica e Matematica
Applicata all'Economia

Report n. 227

**La geografia pre-vaccinale del morbillo in
Italia. I. Comportamenti di contatto e
sforzi necessari all'eliminazione: predizioni
dal modello base delle malattie
prevenibili dal vaccino**

Piero Manfredi – Marta Ciofi degli Atti

Pisa, Giugno 2002

- Stampato in Proprio -

La geografia pre-vaccinale del morbillo in Italia. I. Comportamenti di contatto e sforzi necessari all'eliminazione: predizioni dal modello base delle malattie prevenibili da vaccino

Piero Manfredi¹, Marta Ciofi degli Atti²

¹Dipartimento di Statistica e Matematica Applicata all'Economia, Università di Pisa

²Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità

Corrispondenza: Piero Manfredi, Dipartimento di Statistica e Matematica Applicata all'Economia, Via Ridolfi 10, 56124 Pisa – ITALY

e-mail: manfredi@ec.unipi.it

Riassunto

Le dinamiche pre-vaccinali del morbillo in Italia (per come emergono dai dati di notifica) sono studiate utilizzando come filtro il modello matematico “base” delle malattie infettive prevenibili da vaccino. In particolare si utilizzano i principali parametri del modello (forza di infezione, matrici di contatto, tassi netti di riproduzione e corrispondenti percentuali critiche di copertura vaccinale) al fine di riassumere la geografia regionale degli sforzi necessari all'eliminazione del morbillo, coerentemente con gli obiettivi di piano dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Parole chiave. Eliminazione del morbillo, matrici di contatto, tassi di riproduzione, coperture vaccinali critiche

Abstract

Equilibrium predictions and parameters (forces of infection, contact matrices, reproduction ratios) from the basic SEIR age structured model for childhood infectious diseases are used to characterise the pre-vaccination epidemiology of measles in the Italian regions. The Italian epidemiological landscape is summarised by means of the amount of effort required to eradicate measles.

Keywords. Eradication of measles, contact patterns, reproduction ratios, critical vaccination coverages.

1. Introduzione

Il target fissato dall'OMS, che prevede l'eliminazione del morbillo dalla Regione Europea per l'anno 2007, costituisce per i Sistemi di Sanità Pubblica una sfida dai risvolti complessi. Le tappe di questa sfida dovranno essere: i) l'innalzamento, in tempi molto rapidi, della copertura routinaria (ossia: rivolta ai nuovi nati) a livelli adeguati a garantire l'eliminazione del morbillo (>90-95%), ed il loro mantenimento nel tempo, ii) il (possibile) ricorso a campagne straordinarie, miranti ad ottenere un abbattimento rapido dei soggetti suscettibili non raggiunti dalle precedenti iniziative, iii) il miglioramento dell'efficacia del sistema di sorveglianza del morbillo. L'Italia si trova in una situazione molto impegnativa, perché la vaccinazione antimorbillo, raccomandata dal 1976, è stata tradizionalmente caratterizzata da bassi livelli di copertura vaccinale, con una media nazionale del 56% nel 1998, e da forte disomogeneità nei tassi di copertura per regione (AAVV 1998). Poiché le Regioni sono autonome in tema di offerta delle vaccinazioni raccomandate, esse rivestono un ruolo fondamentale nell'ambito dell'obiettivo dell'eliminazione del morbillo. Per questo appare importante disporre, accanto informazioni nazionali, di un quadro chiaro della geografia regionale del morbillo, che orienti le politiche di controllo fornendo delle indicazioni preliminari sulle priorità di intervento.

L'analisi "geografica" delle malattie prevenibili da vaccino è resa complessa dalle correlazioni tra le dinamiche "locali". Un primo utile passo è la caratterizzazione delle forze di infezione locali.

I modelli matematici "elementari" delle malattie infantili prevenibili da vaccino si sono rivelati, a partire dai contributi seminali di Anderson & May (1983,1985,1991), degli strumenti fondamentali a supporto delle decisioni di sanità pubblica. Gli usi dei modelli matematici in sanità pubblica sono svariati. Innanzi tutto essi offrono, con le loro predizioni ed i loro parametri notevoli (matrici di contatto, tassi netti di riproduzione, percentuali critiche di eliminazione), *un insieme di strumenti particolarmente efficaci per sintetizzare in un quadro coerente* la "storia naturale" di una data infezione in assenza di vaccinazione. Applicazioni recenti dei modelli volte a delineare il quadro epidemiologico pre-vaccinale di malattie prevenibili da vaccino sono Edmunds et al. (2000, 2001). Questo lavoro, che costituisce una tappa di un più generale lavoro di modellizzazione del morbillo in Italia, si inserisce in questa linea di uso dei modelli, e ha l'obiettivo di fornire un quadro sintetico della geografia regionale pre-vaccinale del morbillo in Italia, con particolare attenzione alle percentuali critiche di copertura routinaria da raggiungere per arrivare all'eliminazione della malattia (per altri usi dei modelli si veda la sez. 2.3). Vengono utilizzati estensivamente i dati di notifica regionale (e alcuni dati provinciali e comunali) del morbillo dell'epoca pre e post-vaccinale, consentendoci di discutere, probabilmente per la prima volta in questi termini, una vasta base-dati finora largamente trascurata.

Il lavoro è organizzato come segue. La sezione 2 rassegna il modello "base" delle malattie prevenibili da vaccino, con attenzione agli aspetti più significativi per la sanità pubblica. La sezione 3 discute i dati di notifica del morbillo, con particolare enfasi sulla nozione di equilibrio pre-vaccinale. La geografia degli sforzi "eradicativi" regionali del morbillo, è riassunta nella sezione 4. La sezione 5 discute i principali punti critici del lavoro.

2. Materiali e metodi

2.1 Il modello "base" delle malattie infantili prevenibili da vaccino

Il modello "base" (Anderson & May 1991) descrive l'evoluzione temporale di un'infezione prevenibile da vaccino (d'ora in poi si faccia riferimento al morbillo), in una "grande" popolazione caratterizzata da delle regole di riproduzione demografica semplici: i) chiusa alle migrazioni, ii) stazionaria per quanto concerne sia la sua ampiezza totale sia la sua struttura per età. Il punto di partenza è costituito dal diagramma "a compartimenti" di fig. 1, che descrive schematicamente l'evoluzione individuale tipica di molte infezioni infantili in assenza di interventi vaccinali. Tale evoluzione, che inizia alcuni mesi dopo la nascita al termine del periodo di protezione anticorpale materna, che segna, con l'ingresso nello stato di suscettibilità, l'inizio della vita "epidemiologicamente attiva", è l'esito di una serie di *processi* (il processo di infezione, il passaggio alla fase infettiva, la guarigione) che governano una successione di *passaggi di stato*: dallo stato di suscettibile a quello di infetto (ma non ancora infettivo), da infetto a infettivo, da infettivo a immune. Tale evoluzione è tipicamente indicata con la sigla SEIR: Suscettibile → Esposto (non infettivo) → Infettivo → Rimosso (=immune). La figura 1 ricorda anche che, nella popolazione, le varie classi epidemiologiche sono caratterizzate da ingressi ed uscite di tipo demografico: nascite (solo nel comparto suscettibile, non essendo le malattie infantili trasmesse verticalmente), immigrazioni, decessi ed emigrazioni.

Fig. 1. Il processo di passaggio di stato tipico delle malattie infettive prevenibili da vaccino e le varie fonti di reclutamento/eliminazione

La caratteristica più significativa delle malattie infantili è il peculiare calendario dei passaggi di stato. Come noto le durate dei periodi di permanenza negli stati di infezione (stati "E" ed "I") sono poco dipendenti dall'età del soggetto, e "trascurabili" rispetto alle altre durate rilevanti della vita individuale (per il morbillo la durata della fase di esposizione è di circa 6-8 giorni, quella della fase infettiva di 5-7 giorni (Benenson 1995). In altre parole, nel regime pre-vaccinale la vita degli individui era trascorsa essenzialmente nello stato di suscettibilità iniziale o nello stato finale di immunità, e l'aspetto più significativo è dunque il momento, l'età di acquisizione dell'infezione, cui si verifica tale di passaggio di stato. Le differenze nelle età di acquisizione all'infezione sono la maggiore sorgente di variabilità, nelle malattie infantili: l'età media all'infezione da morbillo nel periodo pre-vaccinale era di 4 e 7 anni in aree urbane di paesi industrializzati (fino a 15 in aree rurali), per scendere fino a 1,5-3 in molte aree in via di sviluppo (Anderson & May 1991). Il modello SEIR delle malattie infantili descrive questa sequenza di passaggi di stato per la popolazione nel suo complesso, concentrandosi sulla dinamica temporale del numero di individui presenti nelle "classi" S,E,I,R alle varie età. Le variabili chiave sono quindi opportune funzioni $X(a,t)$, $H(a,t)$, $Y(a,t)$, $Z(a,t)$ che descrivono rispettivamente il numero di soggetti suscettibili, infetti, infettivi, ed immuni di età a al tempo t . Il meccanismo di infezione, che costituisce l'ingrediente fondamentale del modello è sintetizzato dalla cosiddetta forza di infezione (FOI) all'età a , che rappresenta il rischio di infezione fronteggiato dai soggetti

suscettibili delle varie età a . Esso dipende i) dai contatti sociali intrattenuti dai soggetti di età a con soggetti delle varie età, ii) dalla frequenza $Y(a, t)$ di soggetti infettivi delle varie età. Matematicamente

$$\lambda(a, t) = \int_0^{\infty} \beta(a, a') Y(a', t) da' \quad (1)$$

ove le quantità $\beta(a, a')$ sono i *tassi di trasmissione* (la cui interpretazione peraltro richiede molta cautela) del morbillo in contatti sociali tra persone suscettibili di età a , e persone infette di età a' .

2.2. Proprietà del modello base

In epidemiologia di base viene spesso utilizzato il concetto di tasso netto di riproduzione dell'infezione, di solito indicato con R_0 , che esprime il numero atteso di nuove infezioni causate da un singolo soggetto infetto nel corso del suo intero periodo di infettività quando la popolazione è completamente suscettibile. R_0 è un parametro centrale del modello SEIR. L'analisi mostra infatti come le proprietà del modello dipendono crucialmente da un opportuno parametro critico ("di soglia"), la cui interpretazione è proprio quella di tasso netto di riproduzione.¹ I risultati di seguito riportati sono validi per il più semplice modello SEIR, quello in cui i tassi di trasmissione sono costanti con l'età: $\beta(a, a') = \beta$, il caso cosiddetto di *interazione omogenea*. Quando i tassi di trasmissione variano in maniera arbitraria con l'età, allora i risultati qui riportati rimangono sostanzialmente corretti per forme "realistiche" dei tassi di trasmissione per età (Greenhalg 1988b, 1990; Inaba 1990). Si dimostra che, in assenza di politiche di vaccinazione:

- quando R_0 è maggiore di uno il modello possiede uno stato di equilibrio "endemico" (ossia una distribuzione di età di equilibrio della popolazione nei vari stati epidemiologici) che è anche stabile. In particolare le variabili chiave (suscettibili, numero di casi, ecc.) convergono al passare del tempo a tale equilibrio con dinamica caratterizzata da cicli epidemici di periodicità regolare (e intensità smorzantesi).
- se $R_0 < 1$ allora l'equilibrio endemico non esiste, e l'infezione si estingue (il sistema converge al passare del tempo ad un equilibrio "senza infezione"). Nel caso in cui i tassi di trasmissione sono indipendenti dall'età, la condizione $R_0 < 1$ equivale all'esistenza di una soglia critica minima di popolazione, sotto le quali la persistenza endemica è esclusa: questo spiegherebbe la natura epidemica, e non endemica, del morbillo in certe popolazioni isolate, quali l'Islanda.

Per il morbillo, per cui sono documentati in letteratura valori molto elevati di R_0 (Anderson & May 1991, Edmunds et al. 2001) il modello base dunque predice, per popolazioni sufficientemente ampie, dei pattern temporali di tipo *endemico oscillatorio*. La fig. 2 riporta un esempio di dinamica "predetta", dal modello base, su un orizzonte di trenta anni, per il numero di casi di morbillo in presenza della forza di infezione osservata in Italia nel periodo pre-vaccinale, ed assumendo, come richiesto dal modello, una natalità costante (al livello del 1950). La fig. 3 invece riporta la dinamica delle notifiche di morbillo in Italia dal 1888. La fig. 3 è il riflesso, oltre che delle sottonotifiche, i cui effetti temporali possono però essere corretti (Williams et al. 2002), anche di una serie di complicazioni che il modello non prende in considerazione: dalle "crisi" di natalità nel periodo delle due guerre, all'ulteriore stress dei conflitti sul sistema delle notifiche, ai cambiamenti demografici del dopoguerra. Il confronto tra le figure 2,3 mostra, pur con le cautele del caso,

¹ L'identificazione tra parametro di soglia e tasso di riproduzione può essere persa in modelli più complessi.

come il modello matematico colga sufficientemente bene, almeno qualitativamente, le principali caratteristiche dinamiche del morbillo in Italia, in particolare la natura oscillatoria dell'equilibrio endemico. Annotiamo qui come, in effetti, le oscillazioni del morbillo in popolazioni reali non tendano affatto a smorzarsi al passare del tempo: sono oscillazioni "sostenute". La persistenza delle oscillazioni è il più significativo aspetto delle dinamiche reali non colto dal modello base. Il dibattito sui fattori che sostengono le oscillazioni è tuttora aperto.

Fig. 2. Modello SEIR: esempio di dinamica convergente all'equilibrio endemico del numero di casi di morbillo attesi in Italia sulla base della forza di infezione pre-vaccinale (natalità costante).

Fig. 3. Notifiche di casi di morbillo in Italia, periodo 1888-1998.

Ricordiamo anche le principali predizioni del modello SEIR in presenza di una politica di prevenzione consistente nella vaccinazione, ogni anno, di una percentuale costante p dei nuovi nati. Se tale copertura è mantenuta per un tempo "sufficientemente lungo" al di sopra del livello critico

$$p_c = 1 - \frac{1}{R_0} \quad (2)$$

allora l'infezione verrà eliminata. Viceversa, se la copertura non è sufficientemente elevata allora l'infezione resterà endemica, attorno ad un nuovo equilibrio ("post-vaccinale"). Una principale conseguenza di una politica di vaccinazione incapace di arrivare all'eliminazione è, come noto, l'innalzamento dell'età media all'infezione (più in generale uno spostamento in avanti dell'intera distribuzione d'età dei casi) rispetto al periodo pre-vaccinale. Nel caso di *interazione omogenea* sussiste (sotto alcune ipotesi semplificatrici) la seguente relazione tra l'età media A dei casi nel regime endemico pre-vaccinale, e quella A_v che verrebbe osservata nel regime post-vaccinale:

$$A_v = \frac{A}{1-p} \quad (3)$$

Dalla (2) un valore $R_0=10$ richiederebbe, per arrivare all'eliminazione, il mantenimento nel tempo di una copertura routinaria superiore al 90%. Dunque una politica caratterizzata da $p=0.8$ condurrebbe nel lungo periodo ad un aumento dell'età media pre-vaccinale secondo un fattore 5 !

2.3 Impieghi del modello "base" in sanità pubblica

La modalità tradizionale di impiego in sanità pubblica del modello base poggia crucialmente sull'ipotesi che, come predetto dal modello, prima dell'introduzione della vaccinazione di massa l'infezione sia in stato di equilibrio endemico nella popolazione. In tal caso

- a) è possibile utilizzare le relazioni di equilibrio del modello matematico per stimare, dai dati pre-vaccinali, i parametri del processo di infezione: forza di infezione, matrici di contatto, tassi di riproduzione (sezione 2.4). I dati pre-vaccinali rivestono dunque ruolo fondamentale nella modellizzazione e nella

programmazione delle attività di controllo. Per converso, i dati post-vaccinali non sono in generale utilizzabili per lo stesso scopo. Infatti l'introduzione della vaccinazione di massa perturba l'equilibrio pre-vaccinale, rendendo così poco verosimile pensare alla fase post-vaccinale come una fase di equilibrio, soprattutto se la politica vaccinale non è stazionaria nel tempo. Qualora paia ragionevole l'assestamento dell'infezione attorno ad un equilibrio post-vaccinale diventa possibile, in presenza di politiche vaccinali stazionarie, incorporare anche i dati post-vaccinali nella stima dei parametri di trasmissione (Farrington et al. 2001). Queste tecniche paiono di limitata applicabilità al caso italiano causa sia la implausibilità dell'ipotesi di equilibrio post-vaccinale sia di stazionarietà delle coperture vaccinali nel tempo.

- b) è possibile, assumendo la costanza dei parametri di trasmissione anche nell'epoca post-vaccinale, simulare il modello per esempio per valutare, alla luce dei comportamenti stimati, gli effetti di differenti politiche di immunizzazione, e la loro efficacia relativa, eventualmente incorporando altri tipi di considerazioni (per esempio di tipo economico, costo-efficacia, ecc). In questa fase l'impiego del modello può essere reso più flessibile per tener conto delle complessità dell'ambiente sociale in cui la malattia evolve. Per esempio Manfredi & Williams (2002) sviluppano scenari del morbillo in Italia tenendo conto dei cospicui cambiamenti demografici osservati sia durante l'epoca pre-vaccinale, sia nella fase post-vaccinale in corso.

2.4 Stima della matrice dei contatti per età e del tasso netto di riproduzione dai dati pre-vaccinali

Alla luce della (2) appare fondamentale la stima di R_0 . Questo richiede la stima di altri parametri epidemiologici del periodo pre-vaccinale ossia la FOI alle varie età, e la corrispondente matrice dei contatti. Il punto di partenza è la FOI di equilibrio, data dalla versione indipendente dal tempo della (1): $\lambda(a) = \int_0^\infty \beta(a, a') Y(a') da'$. Nella pratica si utilizza, in luogo della precedente equazione, una sua versione "discreta" motivata dall'idea che la FOI sia tendenzialmente costante per gruppi di età omogenee (per esempio le classi di età corrispondenti ai vari cicli scolari), a seguito dell'esposizione a fattori sociali "sostanzialmente" comuni. Se si assume che anche i tassi di trasmissione siano costanti per gruppi di età, allora si ha la seguente equazione

$$\lambda_i = \sum_{j=1}^m \beta_{ij} Y_j \quad (4)$$

ove m è il numero di classi di età considerate, λ_i è la forza di infezione nell' i -esimo gruppo di età $[a_{i-1}, a_i)$ nel regime di equilibrio pre-vaccinale, β_{ij} il tasso di trasmissione per contatti tra soggetti delle classi di età i e j , Y_j il numero di soggetti presenti nel gruppo di età j in equilibrio. I tassi di trasmissione β_{ij} definiscono le "matrici di "contatto" (indicate con WAIFW=Who Acquires the Infection From Whom, nella terminologia di Anderson & May, 1991). Nel riquadro sono riportate alcune forme standard di matrici di contatto utilizzate nella letteratura. Dalla (4) si procede come segue: i) la FOI λ_i può essere stimata da una qualunque

distribuzione C_1, C_2, \dots, C_m di casi notificati² nei vari gruppi di età nel periodo pre-vaccinale essa con la formula (Anderson & May 1991):

$$\lambda_i = \frac{(-1)}{a_i - a_{i-1}} \ln \left(\frac{\sum_{j=i+1}^m C_j}{\sum_{j=i}^m C_j} \right) \quad (5)$$

ii) una volta nota la FOI alle varie età, le quantità Y_j possono essere stimate partendo da altre relazioni di equilibrio del modello; iii) i tassi β_{ij} , possono essere stimati risolvendo il sistema di equazioni (4) dopo avere ridotto il numero dei β_{ij} incogniti da n^2 ad n , con opportune ipotesi (riquadro); iv) una volta stimata la matrice dei contatti, R_0 è ottenuto (Diekmann et al. 1990, Hethcote 1995, Diekmann e Heesterbeek 1999, Wallinga et al. 2001) come autovalore dominante della matrice di elementi $R_{0,ij} = D(\beta_{ij} * N_i)$ in cui D è la durata media del periodo di infettività ed N_i è il numero di individui presenti nella popolazione di riferimento nella classe di età i -esima (ossia il numero di suscettibili di età i se la popolazione fosse completamente suscettibile, come richiesto dalla definizione di R_0). In sintesi: R_0 è stimato risolvendo una volta stimata la matrice dei contatti.

Forme fondamentali di matrici di contatto

Il tipo più semplice di matrice di contatto è quella (già menzionata) di "interazione omogenea": i tassi di trasmissione sono indipendenti dall'età ($\beta_{ij} = \beta$ per ogni i, j), per cui la matrice dei contatti ha tutti elementi uguali. Altre matrici di contatto usate nella letteratura sono riportate sotto. Esse enfatizzano il ruolo dei gruppi di età delle varie fasi scolari, quali gruppi "fondamentali" nella trasmissione. I gruppi di età considerati sono: 0-1, 2-4, 5-10, 11-17, 18+. Tale classificazione non coincide in modo esatto con le fasi scolari in Italia, ma ha il pregio di consentire confronti con lavori simili (Edmunds et al., 2001).

2. Interazione "Default" (Edmunds et al. 2001, riassunta dalla matrice DEF): i contatti dei soggetti di età scolare (gruppi 3,4) con individui del proprio gruppo di età sono regolati dal medesimo tasso (β_3). I bambini del primo gruppo di età hanno identici tassi di contatto con tutti gli altri gruppi di età giovanili (β_1), mentre quelli del secondo gruppo hanno contatti selezionati con individui della loro età (β_2). Gli adulti (gruppo 5) hanno identici contatti (β_5) tra loro e con gli altri gruppi.

3. Interazione puramente assortativa. La matrice (DIAG) ha forma diagonale, a segnalare che i vari gruppi di età sono chiusi: tutti i contatti sociali di un soggetto avvengono internamente al proprio gruppo di età. E' un caso limite di interazione perfettamente selettiva (o completamente "non casuale").

4. Interazione assortativa "realistica". La matrice (RDIAG) possiede la medesima diagonale della matrice assortativa pura, a segnalare contatti di tipo assortativo, ma i gruppi sono aperti, a differenza del caso 3. Si noti che soggetti di gruppi di età differenti (elementi non diagonali) interagiscono tra loro con il medesimo tasso del gruppo adulto (come in Default), di nuovo al fine di enfatizzare i contatti nei gruppi di età giovanili (altre scelte sono possibili naturalmente).

² Nel caso di dati di origine campionaria (p.e. una survey serologica), l'approccio è differente (Farrington 1990).

$$DEF = \begin{pmatrix} \beta_1 & \beta_1 & \beta_1 & \beta_1 & \beta_5 \\ \beta_1 & \beta_2 & \beta_4 & \beta_4 & \beta_5 \\ \beta_1 & \beta_4 & \beta_3 & \beta_5 & \beta_5 \\ \beta_1 & \beta_4 & \beta_5 & \beta_3 & \beta_5 \\ \beta_5 & \beta_5 & \beta_5 & \beta_5 & \beta_5 \end{pmatrix}; \quad DIAG = \begin{pmatrix} \beta_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_4 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_5 \end{pmatrix}; \quad RDIAG = \begin{pmatrix} \beta_1 & \beta_5 & \beta_5 & \beta_5 & \beta_5 \\ \beta_5 & \beta_5 & \beta_5 & \beta_5 & \beta_5 \\ \beta_5 & \beta_5 & \beta_3 & \beta_5 & \beta_5 \\ \beta_5 & \beta_5 & \beta_5 & \beta_4 & \beta_5 \\ \beta_5 & \beta_5 & \beta_5 & \beta_5 & \beta_5 \end{pmatrix}$$

Due ulteriori forme fondamentali sono:

5. Interazione “proporzionale” (Hethcote 1995) : le interazioni avvengono in maniera casuale. In tal caso è sempre più elevata, a parità di altre condizioni, la probabilità di incontrare soggetti “socialmente più attivi”. Si dimostra che in tale caso gli elementi della matrice di contatto, che indicheremo con PM, possono essere scritti in forma “moltiplicativa” $\beta_{ij} = b_i b_j \quad j = 1, \dots, m$

6. Interazione “preferita” (Hethcote 1995): la matrice di contatti è definita come media ponderata dei due casi limite di interazione puramente assortativa e di interazione proporzionale: $PREF = h * DIAG + (1-h)PM$ ($0 < h < 1$). L’idea è che i contatti di ogni individuo abbiamo sempre una componente selezionata, con altri soggetti della stessa età, ed una componente di scelta casuale.

2.5. Dati

Per stimare la forza di infezione per età del morbillo su base nazionale, regionale e provinciale sono state utilizzate le notifiche *individuali* di morbillo relative agli anni 1955-1996 (Fonte: Istat) ed i dati di popolazione (Fonte: Istat) relativi agli stessi anni.

3. Il morbillo in Italia: sintomi dell’equilibrio pre-vaccinale

L’uso del modello “base” richiede un’adesione all’ipotesi che l’epoca pre-vaccinale fosse sostanzialmente di equilibrio. Questo implica assumere, innanzi tutto, che i parametri epidemiologici, in particolare i tassi di contatto, siano sostanzialmente costanti nel periodo pre-vaccinale. Ciò è verosimile se il periodo di tempo considerato non è troppo lungo, così da impedire il diffondersi di nuove “mode” di comportamento sociale. In secondo luogo occorre la stazionarietà demografica. Come detto precedentemente l’era pre-vaccinale del morbillo in Italia è caratterizzata, nel secondo dopoguerra, da significativa instabilità demografica: il rilancio della fecondità, con il baby-boom degli anni ’60, l’intensa fase di migrazioni interne (1950-70), l’aumento della mobilità giornaliera e della quota di popolazione urbana. Quale ordine di grandezza possono avere avuto queste perturbazioni sullo stato endemico pre-vaccinale ? Una risposta esaustiva esula dagli scopi di questo lavoro. Sicuramente questi cambiamenti possono avere dato luogo a significativi effetti sull’incidenza assoluta di morbillo. Il vero problema è se però possano avere avuto effetti significativi sulla forza di infezione. Quest’ultimo fatto non appare plausibile, a meno che non si considerino, di nuovo, dei periodi di tempo molto lunghi.

E’ comunque utile controllare se l’ipotesi di “equilibrio pre-vaccinale” sia supportata dai dati . La fig. 4 riporta le serie storiche mensili delle notifiche pre-vaccinali (1951-76) nelle regioni italiane. In tutte le regioni l’epoca pre-vaccinale mostra una sostanziale tendenza dei casi ad oscillare attorno ad un livello

sufficientemente costante. La fig. 5 riporta i “filmati” delle distribuzioni d’età dei casi osservati a livello nazionale e nella regione Veneto nel periodo 1971-1996.³ Tali dati potrebbero soffrire di distorsioni per età (si veda la discussione). Essi si prestano nondimeno (assumendo costanza nel tempo anche degli eventuali fattori distorsivi) a interessanti considerazioni. Innanzi tutto mostrano, per quanto riguarda gli anni pre-vaccinali 1971-76 e per svariati anni nella fase post-vaccinale, un comportamento di equilibrio: da un anno all’altro le distribuzioni d’età dei casi tendono a “ripetersi” con una forma sufficientemente costante. Cambiamenti significativi paiono intervenire solo più tardi (dal 1985 in avanti). Questo è coerente con l’esperienza di basse coperture che ha caratterizzato molte delle regioni italiane fino a fine anni 80. Dalla fine anni 80 si osservano più o meno in tutte le regioni dei cambiamenti nella forma della distribuzione d’età dei casi, riflesso essenzialmente del declino della FOI dovuta alla crescita delle coperture.⁴ Un parametro che riassume, pur grossolanamente, la distribuzione d’età dei casi, e che appare “naturalmente” negli approcci matematici, è l’età media all’infezione (calcolata come età media dei casi). La fig. 6 riporta, per una regione a coperture elevate (Veneto) ed una a coperture medio-basse (Puglia), le evoluzioni delle età medie all’infezione calcolate i) su tutti i casi; ii) sull’insieme di età da zero a 15 anni, che nell’epoca pre-vaccinale ospitava stabilmente, in tutte le regioni italiane, circa il 95% dei casi più giovani. La figura 6 conferma quanto osservato sopra: la Puglia, che raggiunge livelli di coperture elevati con forte ritardo rispetto al Veneto, modifica molto più tardi l’età media dei casi del regime pre-vaccinale.

Fig. 4. Il morbillo nelle regioni italiane. Profili di incidenza (mensile) assoluta nel regime pre-vaccinale

Fig. 5(a,b). Serie annuale dei profili di incidenza per età. a) Italia; b) Veneto

Fig. 6 (a,b). Serie storiche della frazione di casi sotto 15 anni ed età medie dei casi in una regione a copertura elevata ed in una regione a copertura medio-bassa

4. La geografia degli sforzi eradicativi regionali

4.1. La struttura delle forze di infezione regionali

- a) Utilizzando l’approccio di sez. 2.4 si sono stimate le forze di infezione dalle notifiche del periodo pre-vaccinale (anni 1971-76⁵) per le venti regioni italiane (e le province e comuni più grandi), sulle classi di età: 0-1,2-4,5-10,11-17,18+. In particolare i risultati ottenuti sono stati sistematicamente comparati con le forze di infezione “EURO” e “Denmark”, stimate da Edmunds et al. (2001) aggregando dati di fonti

³ Come si nota dalla fig. 5 il dato di notifica per età relativo al 1975, non era disponibile a livello regionale.

⁴ Il picco presente nelle classi attorno ai 20 anni, appare essere una possibile conseguenza della tendenza a sovra-notificare in quel gruppo di età i casi maschili, a seguito forse del periodo militare. Una disaggregazione per sesso (non riportata) rivela come in tutte le regioni italiane il rapporto tra casi maschili e femminili esibisca valori significativamente diversi da uno solo in tale gruppo di età. I profili d’età femminili appaiono molto più lisci.

⁵ I risultati non cambiano includendo anche la prima parte del periodo post-vaccinale, causa le bassissime coperture realizzate. I dati relativi al 1975 (mancanti) sono stati interpolati.

europee (notifiche in Gran Bretagna e di sierologia in Danimarca) considerate relativamente affidabili. Il quadro che emerge è piuttosto articolato.

- b) i livelli della FOI registrati nelle regioni italiane sono sempre sistematicamente (in molti casi significativamente) inferiori ai valori della FOI "EURO" (fig. 7), con la parziale eccezione delle classi di età giovanili nel Sud Italia;
- c) sembra esistere una certa eterogeneità tra le ripartizioni geografiche Nord, Centro e Sud (molto ben condivisa dalle relative regioni): nelle due classi di età più giovani la FOI risulta sostanzialmente più elevata al Sud che altrove, e al Nord rispetto al Centro, mentre nel gruppo di età 5-10 il Centro e le sue regioni hanno FOI sistematicamente più bassa che nel Nord e Sud; infine al crescere delle età si assiste ad un "effetto recupero": le regioni che avevano FOI più bassa ad età giovanili (il Centro) tendono ad averla adesso più elevata delle altre. Questo recupero non è di per se un fatto patologico (ossia da attribuirsi ai dati) ma, come vedremo, complica l'interpretazione del quadro.
- d) nonostante le FOI delle regioni italiane possiedano sempre⁶ la forma attesa "one humped" (con massimo rischio di infezione nel gruppo 5-10) una sicura differenza rispetto alla FOI "EURO" sta nel fatto che la forza di infezione sull'ultimo gruppo di età (gli adulti) è, con la sola eccezione delle regioni del Sud, sistematicamente più elevata di quella fronteggiata dal gruppo di età più giovane (maggiore importanza relativa dei contatti tra adulti che non tra giovanissimi).

Una misura sintetica della forma della FOI è l'età media (A) dei casi. Nel nostro caso sia l'età media complessiva A , sia quella ristretta alla fascia 0-14 anni (A_{15}) esibiscono significativa variabilità spaziale: sono sistematicamente più basse nelle regioni del Sud, dove A_{15} si situa su valori poco superiori ai 5 anni; sono mediamente due anni più alte nelle regioni del Centro (e Liguria); si collocano in una fascia intermedia nel Nord, con aree (Piemonte, Emilia, e soprattutto Liguria) che mostrano valori più elevati di quelli del Sud di mediamente un anno o più.

Fig. 7. Forza di infezione per età del morbillo nelle ripartizioni italiane vs EURO FOI

4.2. Matrici di contatto, tassi netti di riproduzione, sforzi di eliminazione

Per valutare i tassi netti di riproduzione abbiamo considerato le varie forme di matrici di contatto introdotte, con l'eccezione del caso 3 (perfetta assortatività), che non è particolarmente interessante (è il caso in cui, assegnata la FOI, R_0 assume, al variare delle forme di contatto, il suo valore massimo, con valori dell'ordine di grandezza delle centinaia di unità).

I risultati ottenuti sono riassunti nella Tabella 1, che riporta per le regioni e ripartizioni Italiani (e per il paese), e per ciascuna delle matrici di contatto 1,2,4,5 definite in precedenza, i valori del tasso di riproduzione R_0 e delle corrispondenti percentuali critiche necessarie per arrivare all'eliminazione del morbillo (queste ultime sono calcolate sotto due distinte ipotesi: i) vaccinazione somministrata all'età esatta di 12 mesi, e ii) all'età esatta di 24 mesi). La tabella riporta anche i valori delle medesime quantità per le

⁶ Uniche eccezioni alcuni profili, probabilmente patologici, dominati dalle notifiche maschili nelle età attorno ai 20 anni. In questi casi si è fatto ricorso ai profili dei soli casi femminili che non mostravano tali "stranezze".

forze di infezione EURO e Denmark, e per la forza di infezione italiana “corretta” per la distorsione causata dai differenziali spaziali di sottotonifica, come suggerito in Williams et al. (2002). Nel caso di interazione omogenea, che rappresenta un utile punto di partenza, sussiste la seguente relazione tra R_0 e l’età media all’infezione del regime pre-vaccinale (A): $R_0 \cong L / A$, ove L è la durata attesa di vita della popolazione (qui assumiamo $L=75$ anni, ed ignoriamo la variabilità regionale nelle speranze di vita). Per questo la seconda colonna di Tab.1 riporta anche i valori di A .

L’ispezione dei risultati della Tab. 1 è però priva di significato in assenza di un’ispezione delle forme delle matrici di contatto, che consente di verificare la plausibilità dell’ipotesi sui contatti: alcune matrici potranno essere inammissibili (elementi negativi), mentre altre risulteranno non accettabili perché caratterizzate da valori dei contatti tra gruppi fuori da limiti di ragionevolezza pratica.

Un’osservazione preliminare significativa è la seguente: il fatto che, come detto sopra, la forza di infezione fronteggiata dagli adulti sia (a parte le regioni del Sud), sistematicamente più elevata di quella dei “giovannissimi” implica che le matrici di contatto del tipo 4 (assortativo realistico) possiedano necessariamente dei coefficienti negativi. In altre parole, tali matrici non sono compatibili, ad eccezione delle regioni del Sud, con la forma osservata della forza di infezione. Tale problema può essere risolto (per esempio scambiando il ruolo relativo di adulti e giovanissimi nella matrice, attribuendo maggiore centralità alle classi adulte: equivale a porre quale coefficiente libero nella matrice β_I anziché β_S). Questa scelta però implicava aderire all’idea che esistano differenze significative anche di forma tra le forze di infezione italiane e quelle europee “affidabili”. Per questo motivo si è fatta, per scopi di confronto con Edmunds et al. (2001), la scelta di ridefinire arbitrariamente le forze di infezione sull’ultima classe di età in modo tale da avere per tutte le regioni, e non solo quelle del Sud, la forma attesa dai dati EURO (e cioè FOI minima nel gruppo adulto). I risultati ottenuti (non riportati in dettaglio) sono i seguenti:

1. **Interazione omogenea.** Nonostante il limitato realismo di questa assunzione, che ne fa al più un punto di partenza, la Tab.1 suggerisce spunti interessanti, validi anche per le altre ipotesi sui contatti. R_0 varia da un minimo attorno a 10 (Toscana) fino ad un massimo di 13 (Puglia; valore di riferimento EURO circa 17). I quattro punti di differenza che intercorrono tra gli sforzi eradicativi richiesti rispettivamente a Toscana e Puglia sono certamente molti, considerato quanto sia oneroso lo sforzo necessario a conseguire un punto di copertura in più al “margine”, quando si deve necessariamente intervenire su gruppi di popolazione “difficili da raggiungere”. Si noti inoltre come ogni anno di ritardo nella somministrazione della vaccinazione rispetto all’età prevista dal calendario raccomandato generi sistematicamente una crescita di più di un punto nella percentuale critica (qualunque sia la forma di matrice di contatti). Ecco un buon motivo per evitare ritardi (purtroppo adombrati in AAVV 1998).
2. **Default.** I risultati sono ammissibili e con profili plausibili di contatto tra gruppi con l’eccezione, sistematica, delle regioni del Centro (forza di infezione molto bassa nei gruppi giovanili). I valori ammissibili riscontrati per R_0 e le percentuali critiche di copertura sono sistematicamente più elevati al Sud che al Nord, confermando l’importanza attribuita ai contatti giovanili (le regioni del Sud hanno FOI sistematicamente più elevata nei gruppi giovani). Le coperture critiche non scendono mai sotto l’85% e arrivano a tetti fino al 89-90% nel Sud, solo due punti percentuali in meno del livello EURO !

3. Interazione assortativa realistica. Questa ipotesi conduce a valori di R_0 molto elevati: 29 per la FOI EURO (e addirittura 66 per Denmark). Va ricordato come senza la nostra ipotesi fatta in precedenza solo le regioni del Sud possedevano soluzione ammissibile in questo caso, con valori di R_0 tra 10 e 15, e percentuali critiche dell'ordine di 92-96%. La nostra ipotesi consente di trovare soluzioni ammissibili anche per le altre regioni italiane (abbiamo indicato questo con un asterisco in Tab.1): succede così che l'Emilia assuma il valore più elevato del tasso di riproduzione, circa 18 (dovuto a valori molto elevati della FOI nelle classi di età intermedie). Tale fatto è potenzialmente interessante ma probabilmente da controllare con più attenzione.
4. Interazione proporzionale. Le matrici proporzionali conducono, come noto, a valori contenuti di R_0 e delle percentuali critiche, rispetto alle altre assunzioni qui considerate: dal 75% al Centro fino all'85-86% al Sud, con valori intermedi al Nord (Valori EURO: 87-88%). Questo fatto è solo in apparenza consolante: l'ispezione delle matrici di contatti rivela sistematicamente relazioni implausibili nei contatti tra i gruppi (Hethcote 1995).
5. Interazione preferita. Varie matrici preferite sono state stimate (risultati non riportati) per correggere il difetto evidenziato per le matrici proporzionali: in generale le matrici preferite con grado minimo di assortatività e relazioni plausibili tra gruppi conducono ad innalzamenti delle percentuali critiche, rispetto al caso proporzionale, da 2 a 5 punti percentuali, concordanti con i risultati dell'ipotesi Default, e consentendo di fornire delle stime minimali sempre superiori all'80% anche per le regioni del Centro.

5. Discussione

Il morbillo rappresenta, tra le malattie attualmente prevenibili da vaccinazione, quella con i tassi di riproduzione (R_0) più alti. L'eliminazione del morbillo richiede quindi livelli di copertura vaccinale molto elevati. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha indicato (1996) un target di copertura routinaria del 95%, recepito dagli obiettivi del Piano Sanitario Nazionale (1998) sin dal triennio 1998-2000. Nella seconda metà degli anni '90 sono state intraprese a livello nazionale numerose iniziative per promuovere l'offerta della vaccinazione antimorbillo, tra cui l'anticipazione dell'età di vaccinazione da 15 a 12 mesi (in coincidenza con la terza dose delle vaccinazioni obbligatorie), e l'emanazione di linee guida sulle strategie da attuare a livello regionale (Ministero della Sanità, 1999). Anche se i dati di sorveglianza indicano che l'incidenza del morbillo ha toccato negli anni 1999-2001 il suo minimo storico, ancora nel 2000 la copertura media nazionale era inferiore al 70%, ed in Campania è attualmente in corso (maggio 2002) un'epidemia di vaste dimensioni (Ciofi & Salmaso 2002). E' quindi evidente come sia necessario un ulteriore forte impegno per migliorare la copertura vaccinale in tutte le regioni italiane, soprattutto nel centro-sud.

In questo lavoro si è cercato di delineare il quadro degli sforzi vaccinali necessari all'eliminazione dell'infezione nei diversi contesti regionali. I risultati suggeriscono, sotto ipotesi ragionevoli sui comportamenti di contatto ("default" oppure interazioni "preferite") che per ottenere l'eliminazione dell'infezione nelle varie realtà, sono necessari dei livelli minimi di coperture routinarie ai 12 mesi di età dell'ordine di grandezza di 83-89%, che salgono all'84-90% nel caso la somministrazione venga ritardata all'età di due anni (assumendo un'efficacia del vacino dell'ordine del 100%). Va sottolineato come le

coperture vaccinali più elevate riguardino le regioni del sud, dove la percentuale di vaccinati è al momento minore.

Vi sono svariati punti significativi o critici dell'analisi svolta. Il primo riguarda l'affidabilità dei dati utilizzati, cioè le notifiche obbligatorie dei casi di morbillo. In effetti, i dati italiani di notifica del morbillo, che peraltro rappresentano una ricca sorgente di informazione e sono uno strumento fondamentale nel monitoraggio dei progressi delle politiche di vaccinazione, non sono certamente esenti da distorsioni. Un primo problema (Santoro et al., 1984) riguarda la marcata eterogeneità regionale del livello di sottonotifica (si veda anche Williams et al. 2002). E' stimato che in epoca pre-vaccinale le notifiche obbligatorie rappresentassero in media il 7% dei casi effettivi di morbillo, con punte minime sotto il 2% in Campania. Ora l'esistenza di elevata sottonotifica non implica, di per se, una distorsione necessaria nella stima della FOI (la quale poi causerebbe, a catena, una sottostima dei tassi di trasmissione, e di R_0), a meno che non esistano significativi effetti di sottonotifica differenziata con l'età.⁷ L'esistenza di tali effetti è congetturata da Edmunds et al. (2001), dopo avere osservato che le FOI pre-vaccinali di morbillo, parotite e rosolia calcolate sui dati italiani di notifica, risultano "fuori pattern" rispetto alla media europea. Una sottonotifica differenziata per età è documentata, in tempi recenti, per la varicella (Ciofi et al., 2001). Purtroppo, con riferimento al morbillo in epoca pre-vaccinale, le indicazioni fornite dall'unica indagine di sieroprevalenza disponibile (Santoro et al. 1984) non chiariscono il problema. Tali dati infatti suggeriscono (pur con una violenta eterogeneità spaziale) una forza di infezione nazionale media (Edmunds et al. 2001) sui livelli EURO nelle due classi di età più giovane, ma molto bassa, e più bassa di quella calcolata dalle notifiche, nel gruppo di età "pilota" da 5 a 11 anni.

Un'ulteriore complicazione del quadro è rappresentata dalla struttura dei profili temporali delle notifiche. La nostra analisi estensiva delle serie mensili pre- e post-vaccinali del morbillo (Cleure et al. 2001) suggerisce che le oscillazioni pre-vaccinali del morbillo in Italia differiscono da quelle osservate nel classico data-set "inglese" non solo per la minore sincronizzazione spaziale, ma anche per la differenza nei periodi dei cicli inter-epidemici "lungi" (ossia: non annuali), molto meno marcati negli spettri di frequenza e comunque mai di lunghezza biennale, come nel caso inglese, ma in genere di tre anni o più. Nel modello standard sussiste, nell'ipotesi di interazione omogenea, la seguente relazione (Anderson & May 1991) tra periodo inter-epidemico (T) ed età media all'infezione (A): $T = 2\pi\sqrt{AK}$, ove $K = 1/\sigma + 1/\nu$ è la somma delle durate delle fasi infetta ed infettiva. Tale relazione suggerisce, per produrre dei periodi inter-epidemici di durata almeno triennale, un valore della età media all'infezione significativamente più elevato del corrispondente valore inglese. Anche se queste considerazioni richiedono cautela, è evidente che non possiamo dismettere questo

⁷ Anche in assenza di sottonotifica differenziale per età, la coesistenza di eterogeneità nei tassi generali di notifica regionali con differenze nei comportamenti epidemici locali può dare luogo a distorsioni nella distribuzione per età nazionale dei casi, che è ottenuta per aggregazione dei casi regionali. In effetti nell'Italia pre-vaccinale, le regioni con i più bassi tassi di notifica erano anche caratterizzate dai valori più bassi dell'età media all'infezione. L'ovvia conseguenza è che la distribuzione d'età dei casi notificati a livello nazionale, e dunque la corrispondente FOI, soffriranno di distorsioni per età. L'algoritmo di stima dei tassi annuali di notifica in Williams et al. (2001) consente di correggere questo tipo di distorsioni.

fatto come pura conseguenza di sottonotifiche non uniformi per età: significherebbe che i pattern di sottonotifica riescono anche a mascherare i profili epidemici temporali. Questo, pur non potendo essere a priori escludibile (e da investigare accuratamente in futuri lavori), appare però poco verosimile in condizioni "normali".

Dove sta dunque la risposta corretta al problema di quale sia la corretta struttura delle forze di infezione pre-vaccinali? Ragionevolmente si situa ad un livello intermedio tra le stime "basse" calcolate dai dati di notifica, e quelle "alte" tipiche del Nord-Europa (EURO). Da questo punto di vista i risultati della sezione precedente appaiono tanto più importanti. Se le forze di infezione calcolate sui dati di notifica costituiscono un "estremo inferiore" dei possibili livelli della FOI pre-vaccinale, allora anche le coperture vaccinali critiche di 83-90% derivate da ipotesi ragionevoli sui comportamenti di contatto ("default"), costituiscono probabilmente degli estremi inferiori per le vere coperture critiche. Un atteggiamento prudentiale richiede certamente delle coperture ben più elevate di così (si veda anche Gay (2000))!

All'opposto i risultati dell'indagine ICONA ci segnalano che molte regioni erano al 1997 (AAVV 1998) ancora molto lontane anche da questi target minimali. Il fatto che siano stati conseguiti dei miglioramenti, comunque insufficienti, in tempi recenti, può essere preso soltanto come un punto di partenza, visto che il tempo necessario all'eliminazione dell'infezione non è breve, e che le coperture dovranno essere mantenute ai livelli previsti dal modello, *in tutto il periodo di tempo da oggi fino ad eliminazione raggiunta*. In questa ottica il fatto che tutte le aree regionali caratterizzate dalla maggiore forza di infezione nel regime pre-vaccinale siano state anche quelle caratterizzate, fino ad anni recenti, da un più carente intervento di copertura routinaria, non costituisce certamente una circostanza favorevole.

Un secondo punto critico notevole riguarda l'uso del modello base. Esso si basa su una serie di ipotesi alcune delle quali, come la costanza dei comportamenti di contatto (che sono i parametri cui le predizioni del modello sono più sensibili), anche nella fase post-vaccinale, sono molto delicate. Una ovvia questione è in quale misura possiamo avere fiducia, per le nostre politiche, in percentuali critiche stimate da dati risalenti ad ormai un quarto di secolo fa? Da questo punto di vista è evidente l'importanza di integrare l'approccio con l'informazione recente, che riguarda fatti del periodo post-vaccinale. Purtroppo su questo versante i progressi teorici (Farrington et al. 2001) sono scarsamente applicabili al caso italiano, almeno per il morbillo (si veda la sez. 2.3). In una situazione di incertezza sui parametri base, di nuovo appare fondamentale, se si vuol sperare di avvicinarsi ai target OMS, l'atteggiamento "prudentiale" sopra menzionato.

Conflitto d'interessi: nessuno.

Ringraziamenti. Lavoro svolto nell'ambito del Progetto Nazionale "Epidemiologia delle Vaccinazioni in Italia", Ministero della Sanità, progetto 1% - 2001. Ringraziamo Stefania Salmaso, Gianni Gallo, Donatella Mandolini per le preziose indicazioni, Giampaolo Scalia Tomba per le stimolanti discussioni.

Nota: Lavoro presentato al seminario satellite della XXIV riunione della Società Italiana di Epidemiologia, Venezia 03/10/2002.

Bibliografia

1. A.A.V.V., ICONA: indagine nazionale sulla copertura vaccinale infantile, Rapporto ISTISAN 98/33, 1998.
2. Anderson R.M., Directly transmitted viral and bacterial infections of man, in Anderson R.M. (ed.), Population biology of infectious diseases, Chapman and Hall, London, 1-39, 1982.
3. Anderson R.M., May R.M., Vaccination against rubella and measles: quantitative investigation of different policies, *J. Hyg. Cambridge*, 1983; 90: 259-325.
4. Anderson R.M., May R.M., Age-related changes in the rate of disease transmission: implications for the design of vaccination programmes, *J. Hyg. Cambridge*, 1985; 94: 365-436.
5. Anderson R.M., May R.M., *Infectious diseases of humans: dynamics and control*, Oxford University Press, Oxford, 1991.
6. Benenson A.S., *Control of Communicable Diseases Manual*, American Public Health Ass. Editions, Washington, 1995.
7. Ciofi degli Atti ML, Salmaso S., Measles increase in Italy, *Eurosurv. weekly*, 2002, 6: 14. Dati disponibili su www.spes.iss.it.
8. Ciofi degli Atti ML, M. C. Rota, D. Mandolini, et al., Assessment of varicella underreporting in Italy. *Epid. & Infection*, in corso di pubblicazione.
9. Cleur E.M., Manfredi P., Williams J.R. (2002), The pre- and post-vaccination regional dynamics of measles in Italy: insights from time series analysis, lavoro presentato al workshop "Modelli statistici per le serie temporali", L'Aquila, 5-6/4/2001.
10. Diekmann O. Heesterbeek H., Metz J.A.J., On the definition and computation of the basic reproduction ratio, *J. Math. Biol.*, 1990; 28,365-382.
11. Diekmann O., Heesterbeek H., *Mathematical epidemiology of infectious diseases*, Springer Verlag, 1999.
12. DPR 23 luglio 1998: Piano Sanitario Nazionale 1998-2000. Un patto di solidarietà per la salute. G.U. del 10 dicembre 1998.
13. Edmunds W.J., Van de Heijden O.G., Eerola M., Gay N.J., Modelling rubella in Europe, *Epid. & Infection*, 2000; 125: 617-634.

14. Edmunds W.J., Gay N.J., Kretzchmar M., Pebody R.G., Wachmann H., The pre-vaccination epidemiology of measles, mumps and rubella in Europe: Implications for modelling studies, *Epid. & Infection*, 2001; 125: 635-650.
15. Farrington C.P., Modelling force of infection for measles mumps and rubella, *Stat. in Medicine*, 1990; 9: 953-967.
16. Farrington C.P., Kanaan M.N., Gay N.J., Estimation of the basic reproduction number for infectious diseases from serological survey data, *J. R. Stat. Soc.*, 2001; C,50:1-33.
17. Fine P.E.M., Clarkson J.A., Measles in England and Wales: I, an analysis of factors underlying seasonal patterns, *Int. J. Epidemiol.*; 1982; 11:5-14.
18. Fine P.E.M., Clarkson J., The efficiency of measles and pertussis notification in England & Wales. *Int. J. Epidemiol.*, 1985; 14: 153-168.
19. Gay N.J., Eliminating measles. No quick fix, *Bulletin World Health Organisation*, 2000; 78: 8.
20. Greenhalg D., Analytical results on the stability of an age structured epidemic model, *IMA J. Math. App. Med. & Biol.*, 1988; 4:109-144.
21. Greenhalg D., Threshold and stability results for an epidemic model with an age structured meeting rate, *IMA J. Math. App. Med. & Biol.*, 1988; 4: 81-100.
22. Greenhalg D., Analytical threshold and stability results on age structured epidemic models with vaccination, *Theor. Pop. Biol.*, 1990; 33: 266-290.
23. Greenhalg D., Dietz K., Some bounds on estimates for reproductive ratios from the age-specific force of infection, *Math. Biosciences*, 1994; 124: 9-57.
24. Hethcote H.W., Modelling heterogeneous mixing in infectious diseases dynamics, in Isham V., Medley G. (eds), *Models for infectious human diseases*, Cambridge University Press, 1995, 215-238.
25. Inaba I., Threshold and stability results for an age structured epidemic model, *J. Math. Biol.*, 1990; 28: 411-433.
26. ISTAT, *Annuari di Statistiche Sanitarie, 1955-1996*, ISTAT, Roma.
27. ISTAT, *Annuari di Statistiche Demografiche, 1951-1955*, ISTAT, ROMA.
28. Manfredi P., Williams J.R. (2001). To what extent can inter-regional migration perturb local endemic patterns? Estimating measles incidence and under-reporting rates in the Italian regions. WP 187 Dip.

29. Manfredi P., Williams J.R. (2002), Complex interaction between low routine coverages and catch-up immunization in a changing demographic environment: the case of control of measles in Italy, in preparazione.
30. Salmaso S., Gabutti G., Rota M.C. et al., Patterns of susceptibility to measles in Italy, *Bull. WHO*, 2000;78: 950-955.
31. Ministero della Sanità. Circolare n. 12 del 13 luglio 1999: Controllo ed eliminazione di morbillo, parotite e rosolia attraverso la vaccinazione.
32. Santoro R, Ruggeri FM, Battaglia M. et al., Measles Epidemiology in Italy, *Int. J. Epidemiol.*, 1984; 13: 2,201-9.
33. Wallinga J., Lévy-Bruhl D., Gay N.J., Wachmann C.H., Estimation of measles reproduction ratios for elimination of measles by vaccination in some western european countries, *Epid. & Infection*, 2001; 127: 281-295.
34. WHO, Operational targets for EPI diseases. Copenhagen; WHO Regional Office for Europe, 1996 [EUR/HFA target 14, EUR/CMDS 01 01 11].
35. Williams J.R., Manfredi P., Salmaso S., Ciofi M., Heterogeneity in regional notification patterns and its impact on aggregate national case notification data: the example of measles in Italy, WP 216 Dip. Statistica e Matematica Applicata all'Economia, Università di Pisa, 2001, submitted to *Epidemiology and Infection*.

	INTERAZIONE OMOGENEA			INTERAZIONE DEFAULT			ASSORTATIVA REALISTICA			PROPORZIONALE			
	A	R ₀	PC age 1	PC age 2	R ₀	PC age 1	PC age 2	R ₀	PC age 1	PC age 2	R ₀	PC age 1	PC age 2
PIEMONTE & VA	7,14	10,50	0,92	0,93	■	■	■	12,56*	0,93	0,95	4,09	0,77	0,78
LOMBARDIA	6,22	12,07	0,93	0,94	5,74	0,84	0,85	17,27*	0,95	0,97	4,80	0,80	0,81
TRENTINO	6,45	11,62	0,93	0,94	5,39	0,83	0,84	14,59*	0,94	0,96	4,50	0,79	0,80
VENETO	6,43	11,67	0,93	0,94	5,46	0,83	0,84	17,83*	0,96	0,97	4,77	0,80	0,81
FRUII V.G.	6,76	11,10	0,92	0,93	4,63	0,79	0,80	13,90*	0,94	0,95	4,05	0,76	0,77
LIGURIA	7,86	9,54	0,91	0,92	■	■	■	10,48*	0,92	0,93	3,73	0,74	0,75
EMILIA	6,80	11,03	0,92	0,93	■	■	■	18,37*	0,96	0,97	4,41	0,78	0,79
TOSCANA	8,21	9,13	0,90	0,91	■	■	■	10,28*	0,91	0,93	3,60	0,73	0,74
UMBRIA	8,13	9,23	0,90	0,92	■	■	■	9,04*	0,90	0,91	3,62	0,73	0,74
MARCHE	7,68	9,77	0,91	0,92	■	■	■	11,14*	0,92	0,93	3,83	0,75	0,76
LAZIO	7,32	10,25	0,91	0,93	■	■	■	12,51*	0,93	0,94	4,06	0,76	0,77
ABRUZZO	7,08	10,59	0,92	0,93	■	■	■	15,20*	0,95	0,96	4,64	0,80	0,81
MOLISE	6,77	11,07	0,92	0,93	■	■	■	12,45*	0,93	0,94	5,68	0,83	0,85
CAMPANIA	6,34	11,82	0,93	0,94	7,51	0,88	0,89	10,76	0,92	0,93	5,91	0,84	0,85
PUGLIA	5,81	12,92	0,93	0,95	7,80	0,88	0,90	10,33	0,92	0,93	6,01	0,84	0,86
BASILICATA	5,90	12,72	0,93	0,95	6,69	0,86	0,87	15,06	0,95	0,96	5,19	0,82	0,83
CALABRIA	6,17	12,16	0,93	0,94	6,11	0,85	0,86	15,71	0,95	0,96	5,07	0,81	0,82
SICILIA	6,16	12,17	0,93	0,94	7,46	0,88	0,89	11,38	0,92	0,94	5,91	0,84	0,85
SARDEGNA	6,17	12,16	0,93	0,94	6,28	0,85	0,86	15,17	0,95	0,96	5,29	0,82	0,83
NORD	6,71	11,18	0,92	0,94	4,91	0,81	0,82	15,76*	0,95	0,96	4,38	0,78	0,79
CENTRO	7,83	9,57	0,91	0,92	■	■	■	10,94*	0,92	0,93	3,76	0,74	0,75
SUD	6,26	11,98	0,93	0,94	6,58	0,86	0,87	13,79	0,94	0,95	5,45	0,83	0,84
ITALIA	6,89	10,88	0,92	0,93	4,86	0,80	0,82	14,01	0,94	0,95	4,33	0,78	0,79
ITALIA CORRUR	6,41	11,70	0,93	0,94	5,95	0,84	0,85	14,31*	0,94	0,96	5,04	0,81	0,82
EURO	4,41	17,01	0,95	0,97	9,58	0,91	0,92	29,32	0,98	0,99	7,14	0,87	0,88
DENMARK	4,06	18,47	0,96	0,97	9,67	0,91	0,92	66,18	1,00	1,01	9,50	0,91	0,92

Tab. 1. Tassi di riproduzione e sforzi necessari per l'eliminazione del morbillo nelle regioni italiane sulla base dei dati pre-vaccinali, sotto varie ipotesi sulla forma della matrice dei contatti (Nota: NA=matrice di contatti non accettabile; * =matrice contatti accettabile solo dopo ridefinizione FOI)

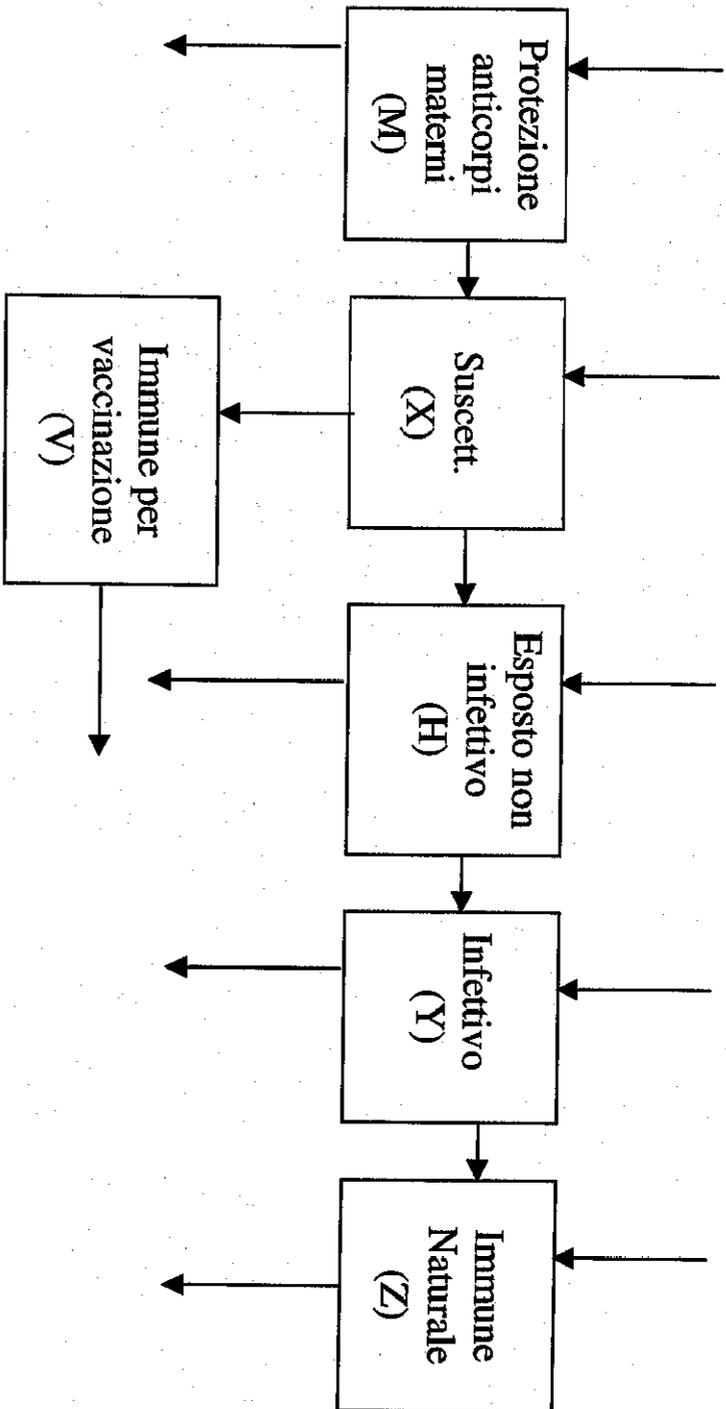


Fig. 1. Il processo di passaggio di stato tipico delle malattie infettive prevenibili da vaccino e le varie fonti di reclutamento/eliminazione

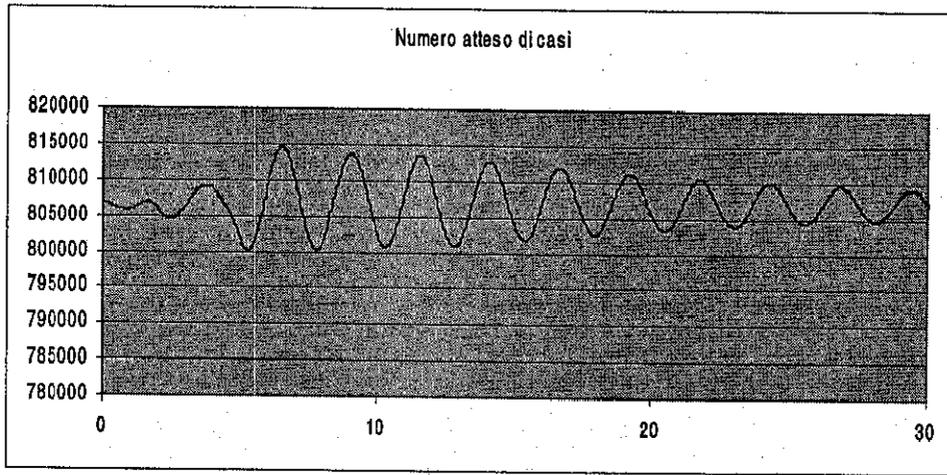


Fig. 2. Modello SEIR: esempio di dinamica convergente all'equilibrio endemico del numero di casi di morbillo attesi in Italia sulla base della forza di infezione pre-vaccinale (natalità costante).

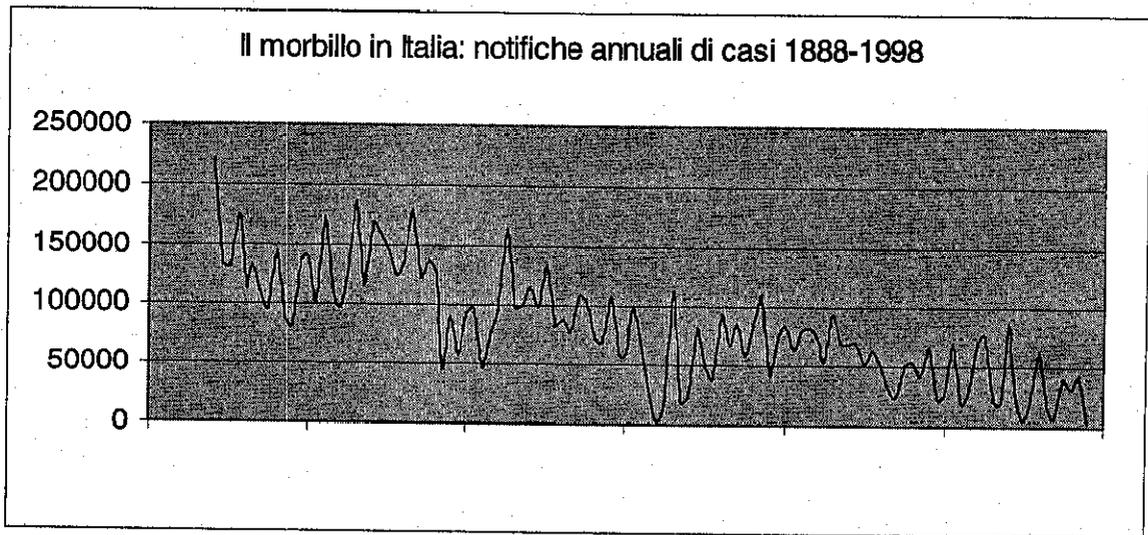


Fig. 3. Notifiche di casi di morbillo in Italia, periodo 1888-1998.

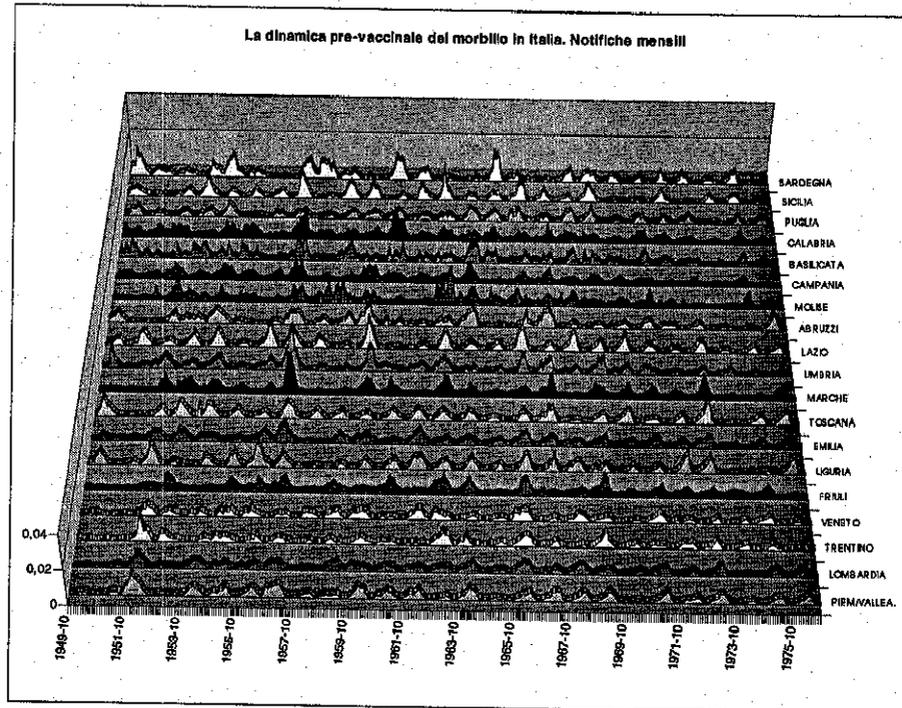


Fig. 4. Il morbillo nelle regioni italiane. Profili di incidenza (mensile) assoluta nel regime pre-vaccinale

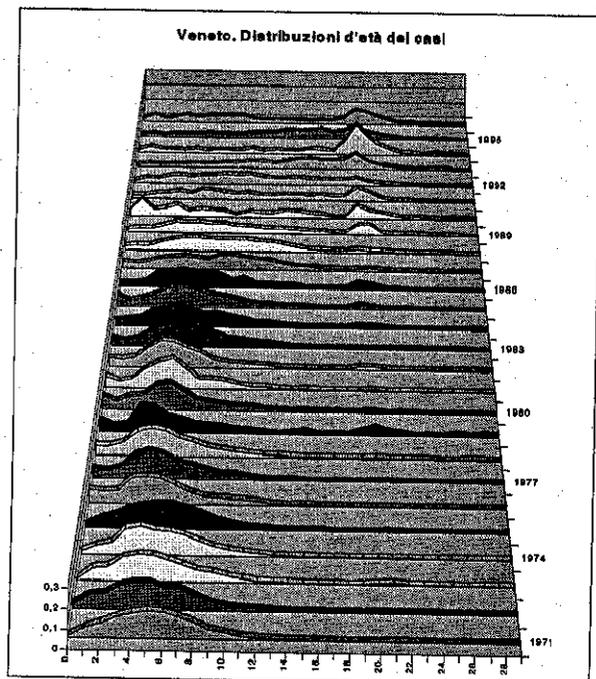
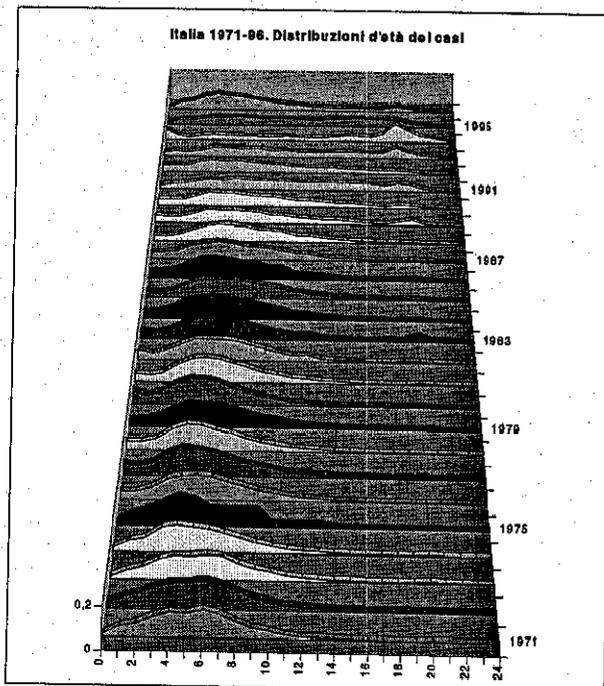


Fig. 5(a,b). Serie annuale dei profili di incidenza per età. a) Italia; b) Veneto

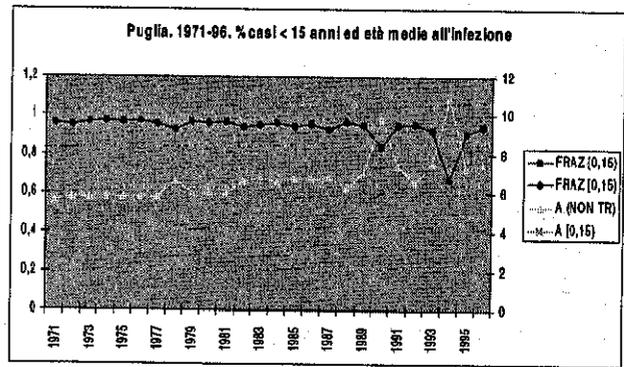
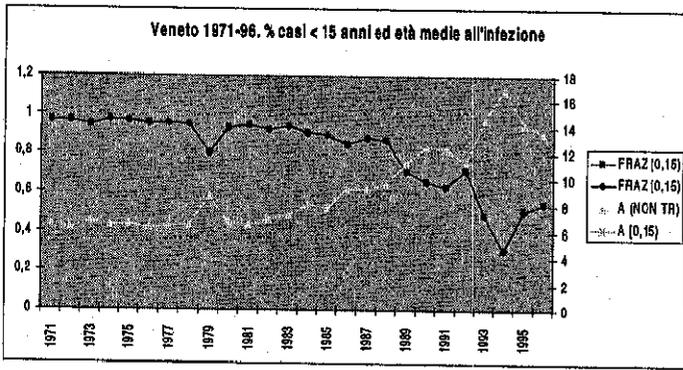


Fig. 6 (a,b). Serie storiche della frazione di casi sotto 15 anni ed età medie dei casi in una regione a copertura elevata ed in una regione a copertura medio-bassa

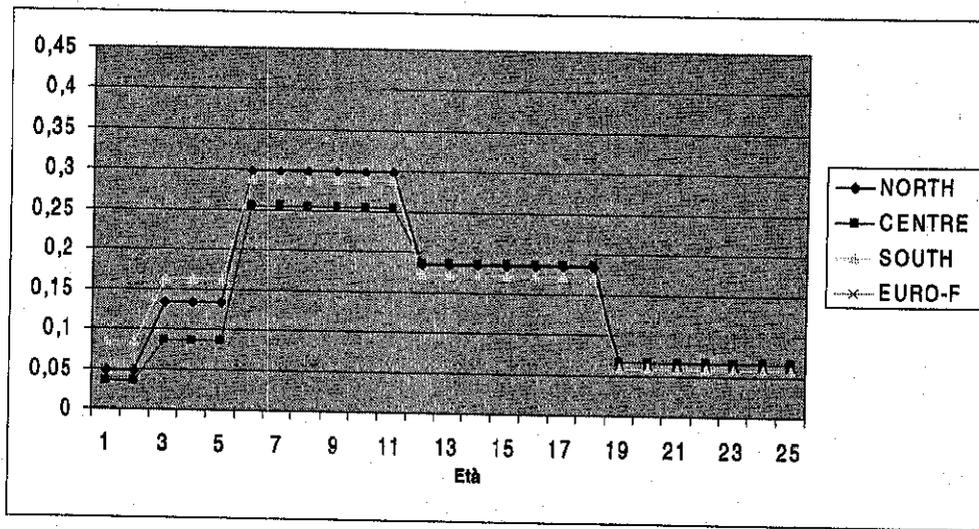


Fig. 7. Forza di infezione per età del morbillo nelle ripartizioni italiane vs EURO FOI