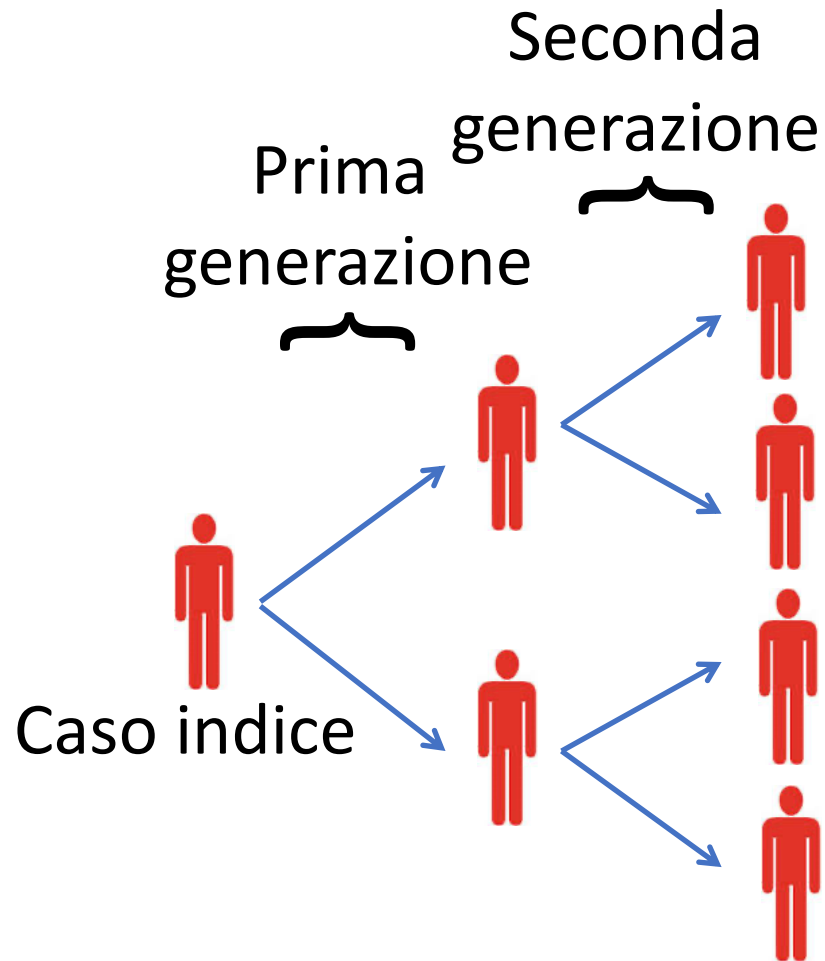


Modelli, numeri di riproduzione e monitoraggio di COVID-19 in Italia

Stefano Merler, FBK



I parametri chiave che regolano la trasmissione



Numero di riproduzione di base (R_0): numero medio di casi generate da un un caso indice in una popolazione completamente suscettibile alla malattia

Tempo di generazione (T_g): il tempo che passa tra l'infezione di un infettore primario e quello dei suoi casi secondari

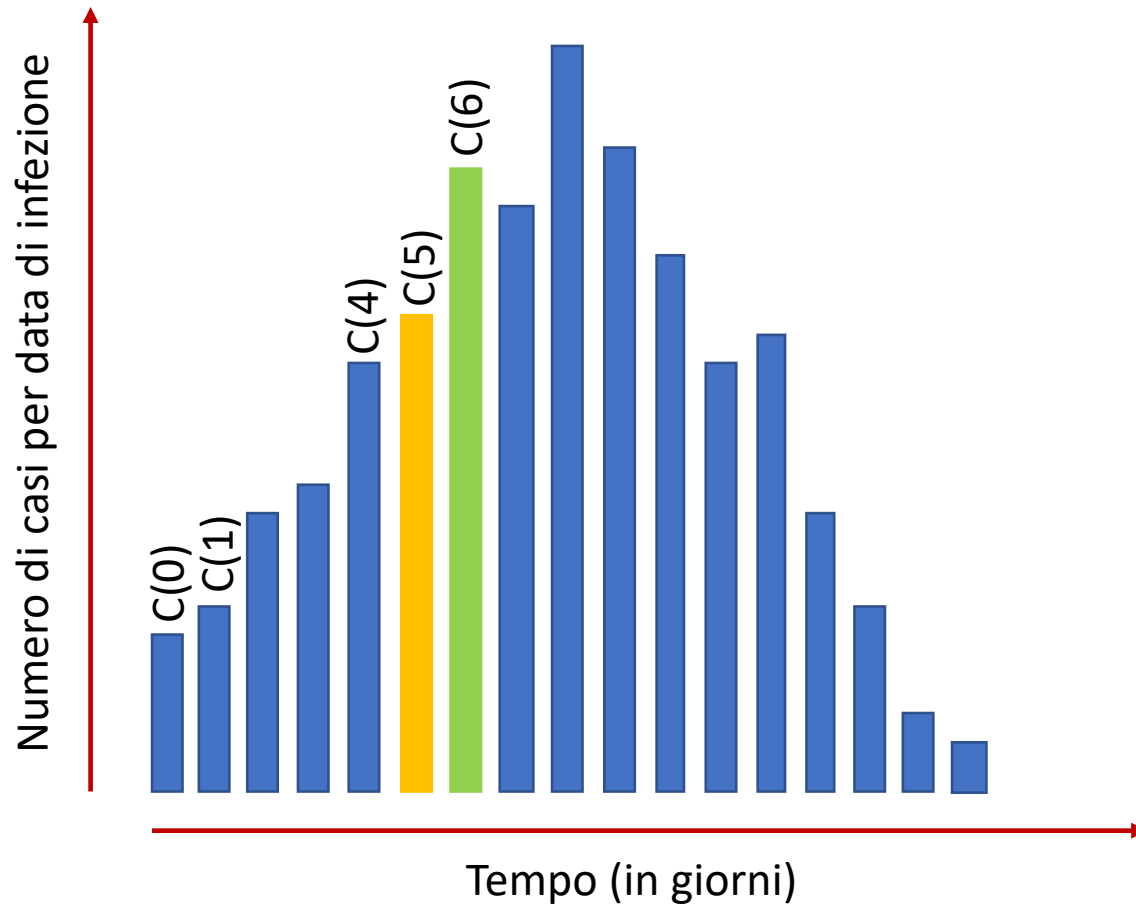
$R_0 < 1$ → Eliminazione della malattia

$R_0 > 1$ → Crescita esponenziale del numero di casi

Nota R_0 , si può prevedere:

- almeno nel breve-medio periodo, l'andamento dell'epidemia e l'impatto sul sistema sanitario
- l'impatto degli interventi (tramite R_t)

Un esempio di calcolo approssimato di $R(t)$



Ipotesi: si resta infettivi soli il giorno dopo in cui ci si infetta

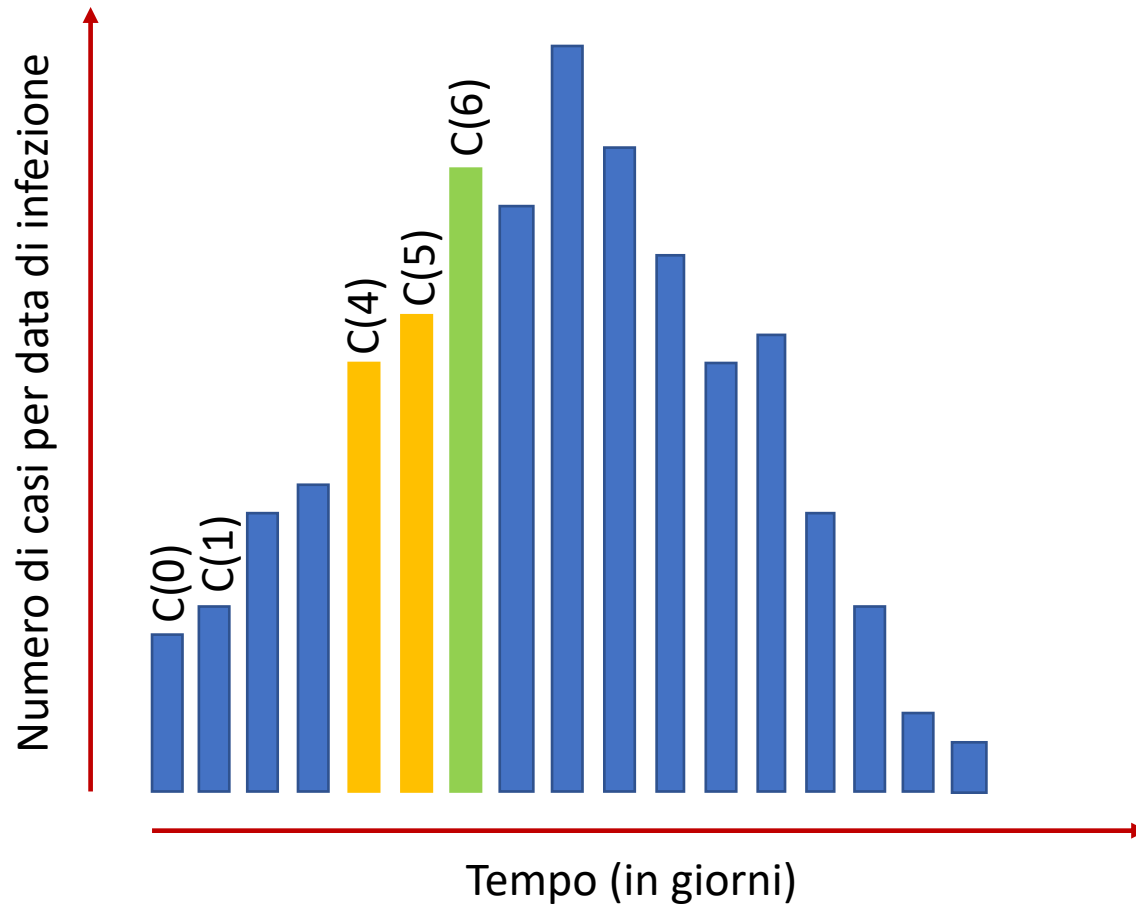
Domanda: Quanto vale $R(t)$ il giorno 6 (cioè $R(6)$) ?

Chi sono i potenziali infettori? $C(5)$

Risposta: $C(6) \approx R(6)C(5)$ e quindi

$$R(6) \approx C(6)/C(5)$$

Un esempio di calcolo approssimato di $R(t)$

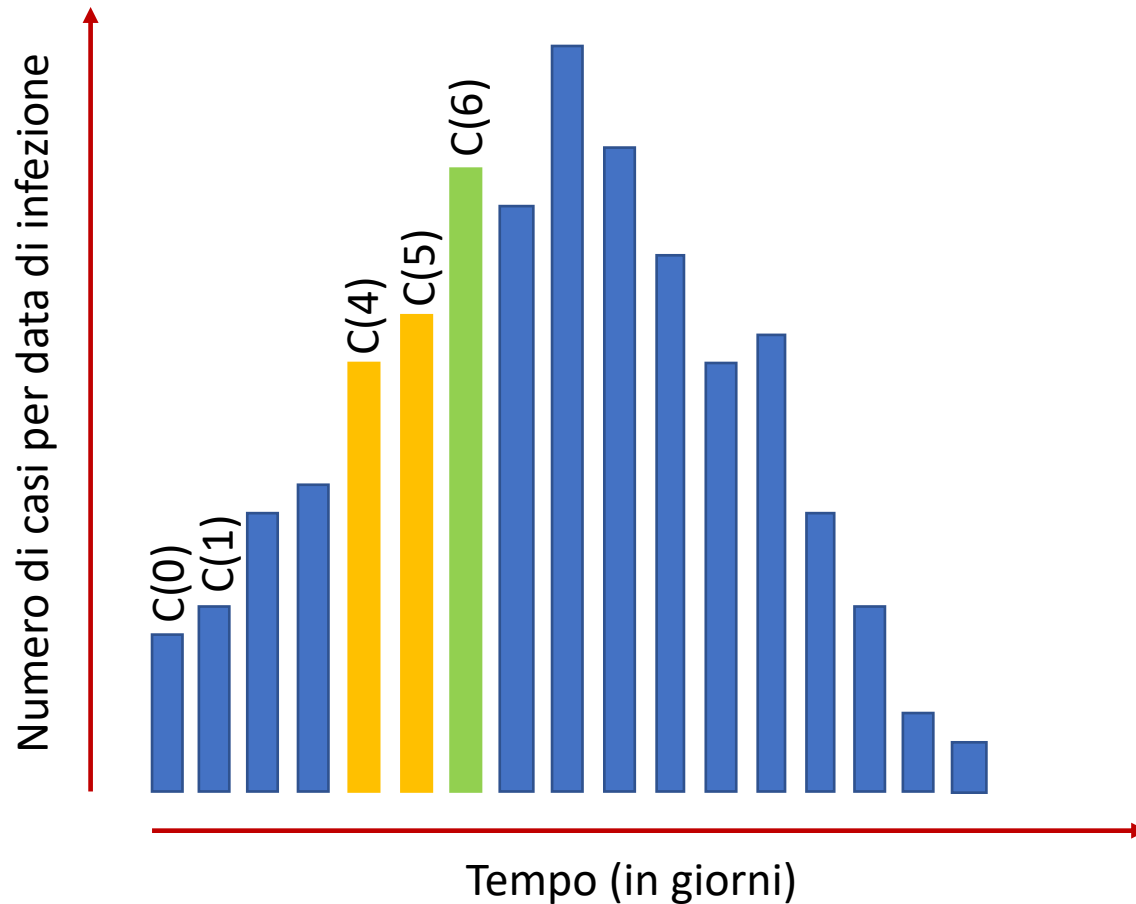


E si resta infettivi 2 giorni, con uguale infettività?

Chi sono i potenziali infettori? $C(4)$ e $C(5)$

Risposta: $C(6) \approx R(6)[0.5C(4) + 0.5C(5)]$

Un esempio di calcolo approssimato di $R(t)$



E si resta infettivi 2 giorni, con differente infettività?

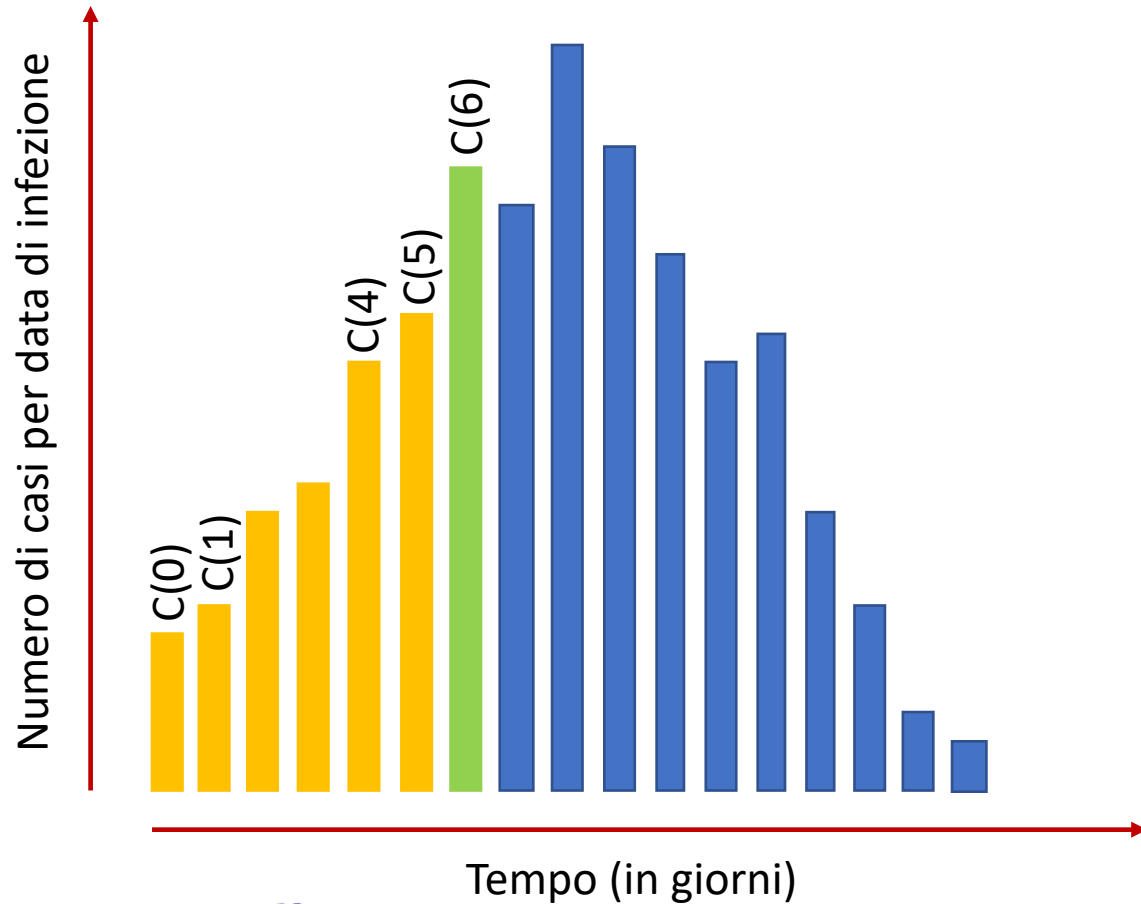
Infettività: $\varphi(1)$ [quella del giorno dopo] e $\varphi(2)$ [quella del secondo giorno], con $\varphi(1) + \varphi(2) = 1$

Chi sono i potenziali infettori? C(4) e C(5)

Risposta: $C(6) \approx R(6)[\varphi(2)C(4) + \varphi(1)C(5)]$

Nota: l'infettività può essere approssimata col tempo di generazione, cioè la distribuzione del tempo che passa tra l'infezione di un caso indice e l'infezione dei suoi casi secondari.

Un esempio di calcolo approssimato di R(t)



In generale, vale

$$C(6) \approx R(6)[\varphi(6)C(0) + \varphi(5)C(1) + \varphi(4)C(2) + \varphi(3)C(3) + \varphi(2)C(4) + \varphi(1)C(5)]$$

Dove $\varphi(t)$ rappresenta l'infettività t giorni dopo l'infezione.

In forma compatta:

$$C(6) \approx R(6) \sum_{s=1}^6 \varphi(s)C(6-s)$$

E per ogni generico tempo t vale:

$$C(t) \approx R(t) \sum_{s=1}^t \varphi(s)C(t-s)$$

Stima Bayesiana di $R(t)$

The distribution of the net reproductive number $R(t)$ was estimated by applying a well-established statistical method [5-7], which is based on the knowledge of the distribution of the generation time and on the time series of cases. In particular, the posterior distribution of R for any time point t was estimated by applying the Metropolis-Hastings MCMC sampling to a likelihood function defined as follows:

$$\mathcal{L} = \prod_{t=1}^T P\left(C(t); R(t) \sum_{s=1}^t \varphi(s)C(t-s)\right)$$

where

- $P(k; \lambda)$ is the probability mass function of a Poisson distribution (i.e., the probability of observing k events if these events occur with rate λ).
- $C(t)$, is the daily number of new cases (imported or locally acquired) at time t ;
- $R(t)$ is the net reproduction number at time t to be estimated;
- $\varphi(s)$ is the distribution of the generation time calculated at time s .

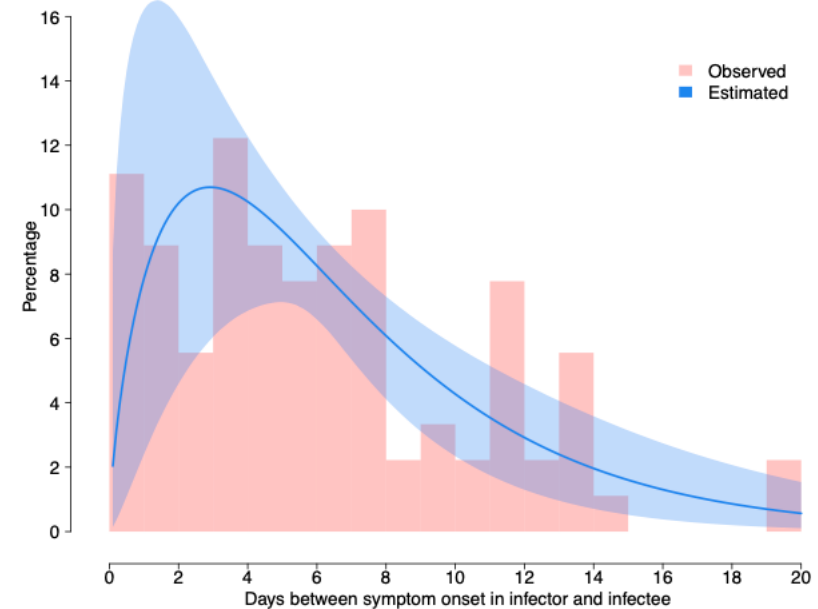
Da infezione a insorgenza sintomi

Problemi:

- Il giorno in cui si infettano i casi non è noto
- Il tempo di generazione non è noto

Soluzioni:

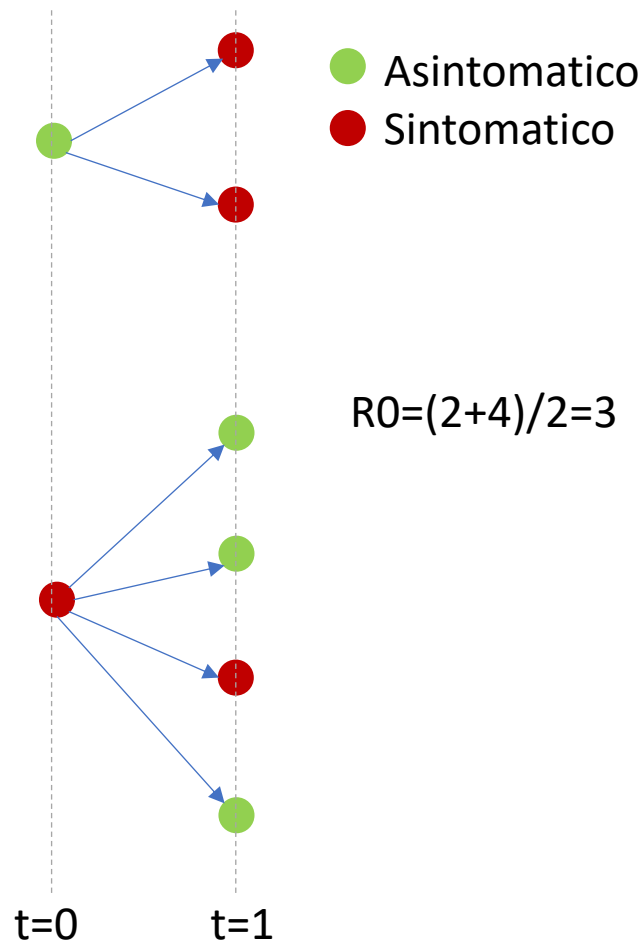
- Si può approssimare il tempo di generazione con l'intervallo seriale (la distribuzione che passa tra l'insorgenza dei sintomi in un caso indice e l'insorgenza dei sintomi nei suoi casi secondari)
- Si applica l'equazione di prima alla serie temporale dei casi per data di insorgenza dei sintomi



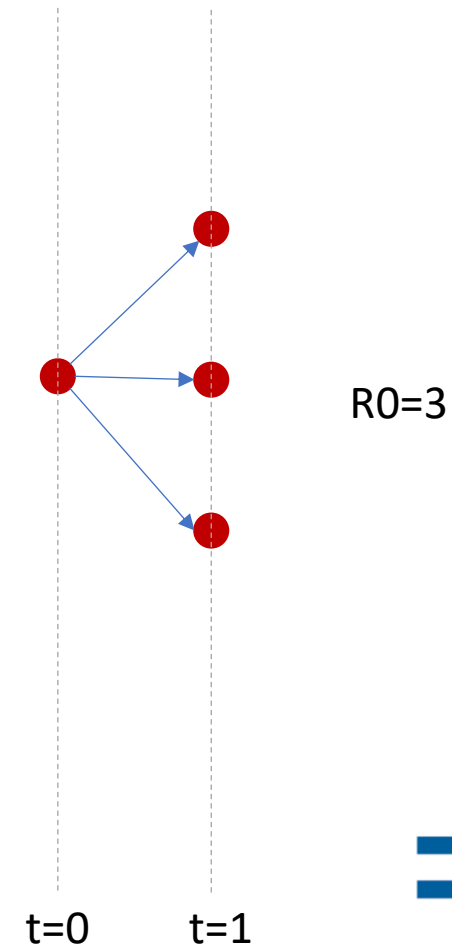
Distribuzione gamma [(shape 1.87, SD 0.26; scale 0.28, SD 0.04] di media 6.6 giorni

Il metodo e' robusto rispetto al reporting

Epidemia reale (50% asintomatici,
i sintomatici trasmettono il doppio)

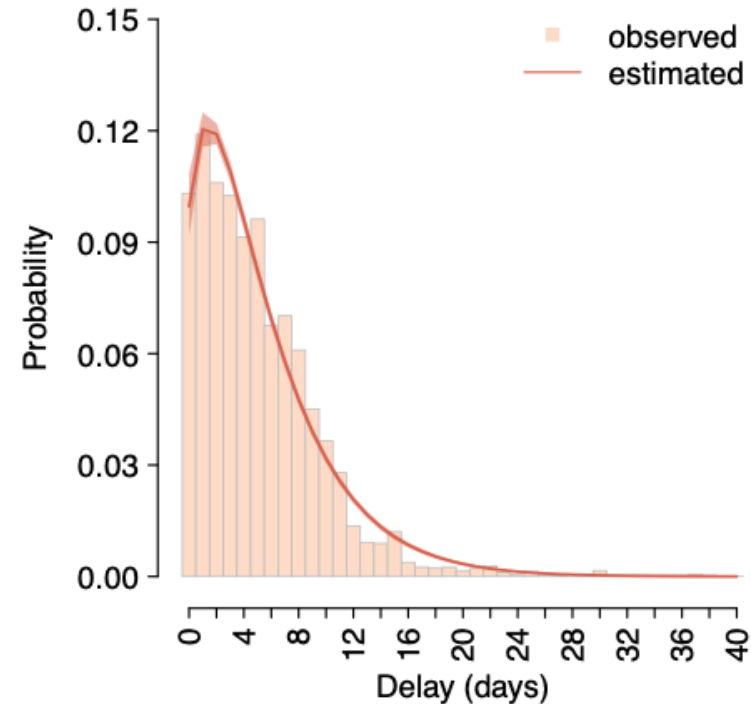


Epidemia osservata



Stime di $R(t)$ in tempo reale

- Impossibile, a meno di
 1. "forzare" i dati con tecniche di "data imputation"
 2. velocizzare enormemente il processo di raccolta ed informatizzazione dei dat. Sotto un certo limite, tempo da sintomi a prima visita, non si puo` scendere.
 3. interdersi sul significato delle stime
- Saggio non fornire stime per gli ultimi 10 – 15 giorni



Distribuzione del tempo da inizio sintomi a conferma di laboratorio

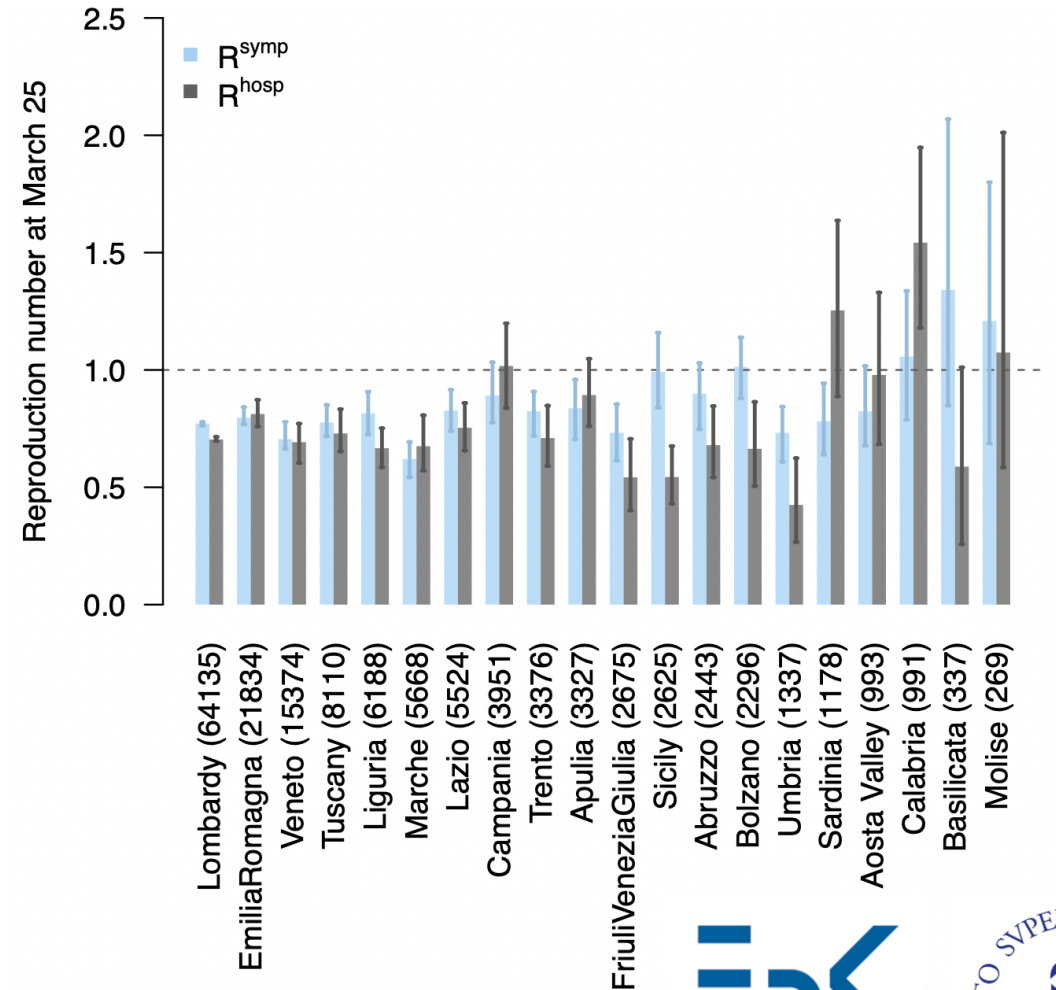
Cambi di strategia di testing

Problema:

- La stima di $R(t)$ e' sensibile a cambiamenti delle strategie di testing

Soluzione:

- Si applica l'equazione di prima alla serie temporale dei casi ospedalizzati (campione piu' piccolo ma criteri di ospedalizzazioni piu' stabili, almeno a livello di singola regione)
- Ritardo ulteriore nelle stime di $R(t)$



Stime di $R(t)$ a bassa incidenza

Problema:

- Quando l'incidenza è bassa, piccole variazioni nel numero di casi possono risultare in rilevanti variazioni di $R(t)$ e grande incertezza statistica

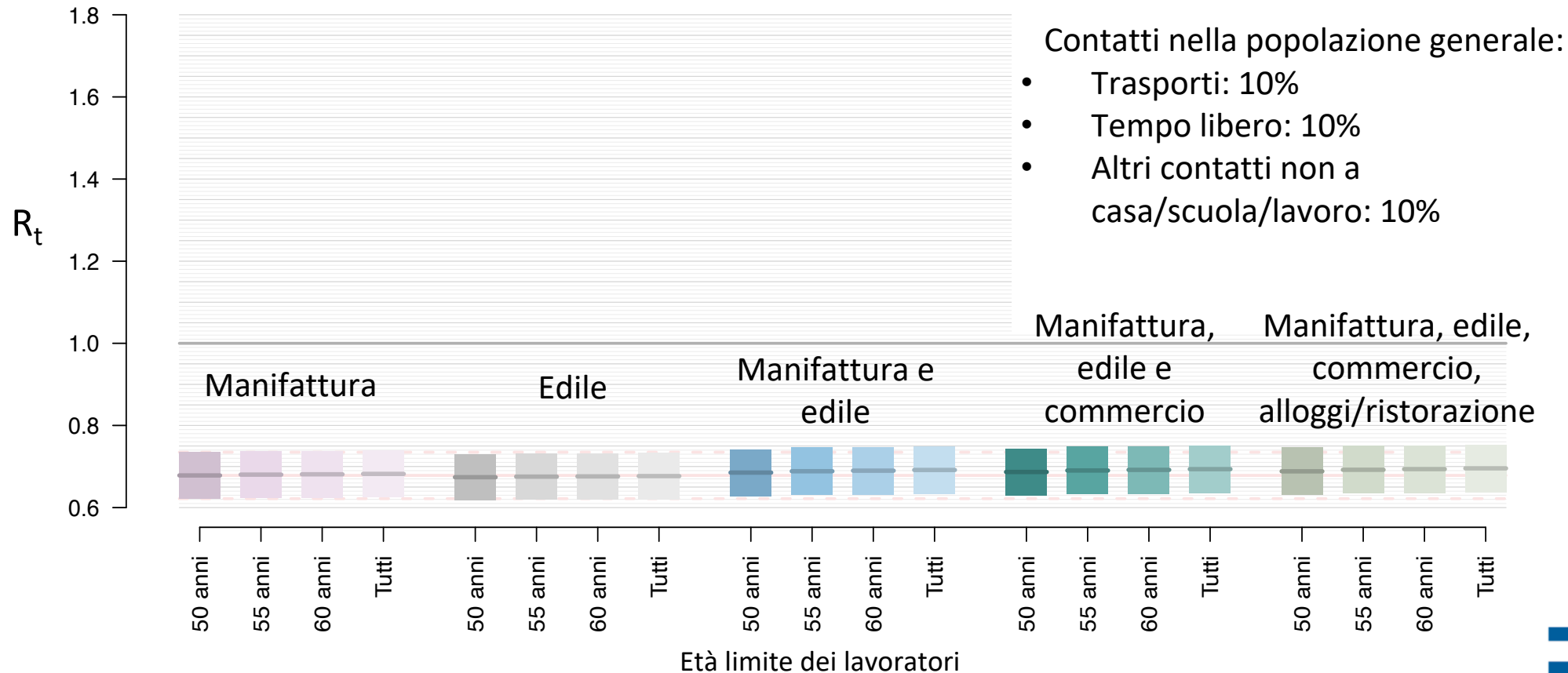
Soluzione:

- Media mobile (7 giorni)
- Bisogna indagare le cause. Cluster chiuso? Trasmissione comunitaria?

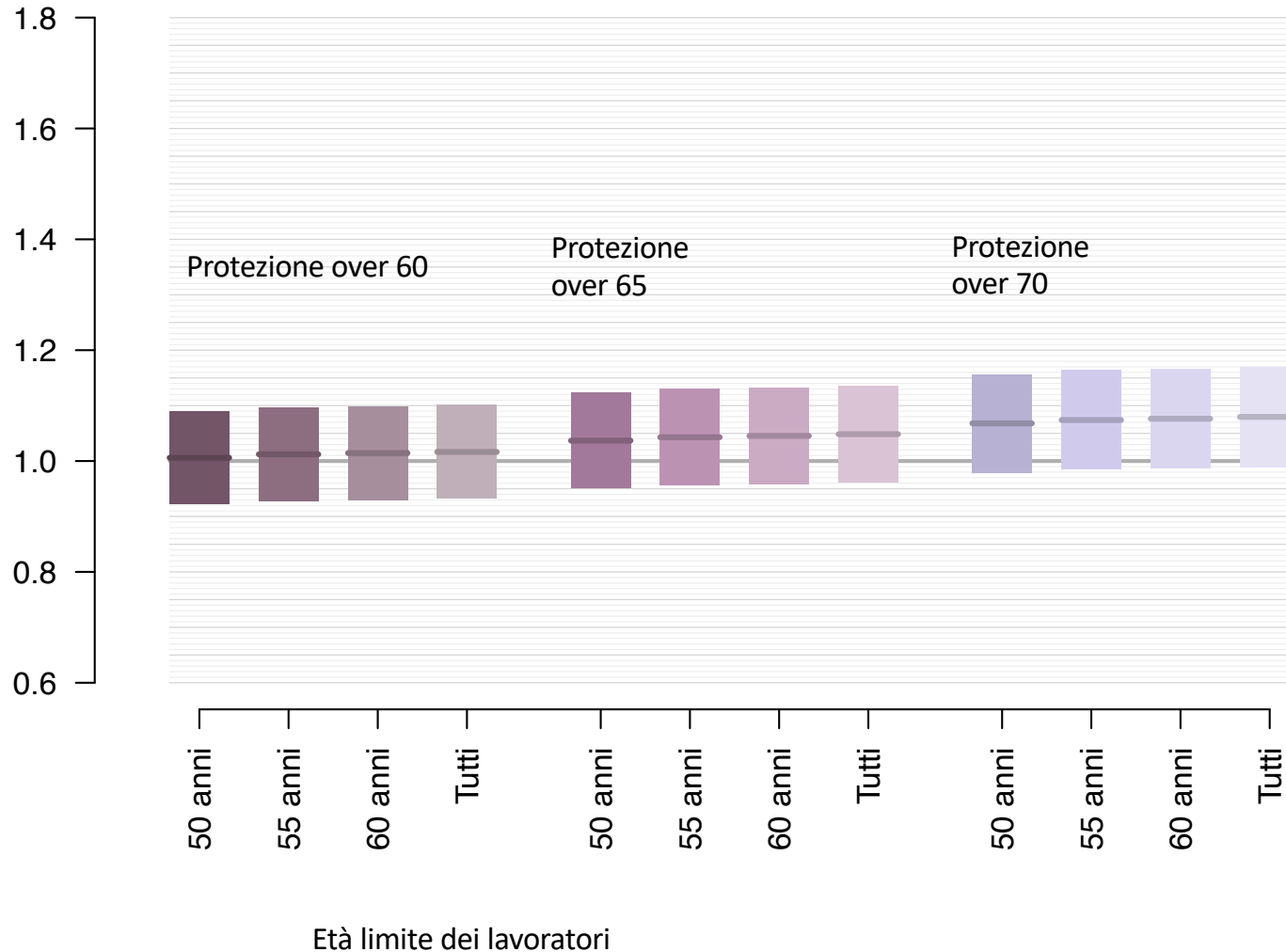
Regione	Rt medio	LowerCI	UpperCI
Abruzzo	0,75	0,52	1,02
Basilicata	0,88	0,39	1,38
Bolzano	0,44	0,3	0,61
Calabria	0,8	0,48	1,22
Campania	0,6	0,43	0,84
EmiliaRomagna	0,53	0,48	0,59
FriuliVeneziaGiulia	0,51	0,37	0,68
Lazio	0,62	0,5	0,75
Liguria	0,65	0,51	0,81
Lombardia	0,57	0,52	0,6
Marche	0,29	0,18	0,41
Molise	0,42	0,09	0,74
Piemonte	0,53	0,47	0,59
Puglia	0,96	0,72	1,19
Sardegna	0,48	0,28	0,73
Sicilia	1,12	0,79	1,55
Toscana	0,6	0,49	0,72
Trento	0,44	0,29	0,61
Umbria	0,83	0,39	1,25
Valled'Aosta	0,52	0,33	0,75
Veneto	0,53	0,43	0,63

Riapertura di alcuni settori produttivi (scenario ottimistico)

- riattivazione alcuni settori con diverse restrizioni sulle età dei lavoratori
- contatti nella popolazione generale rimangono al livello del lockdown



Riapertura di manifattura, edile e commercio con parziale rilascio delle restrizioni sulla popolazione generale



Per tutta la popolazione:

- contatti nel tempo libero al livello del lockdown: 10%

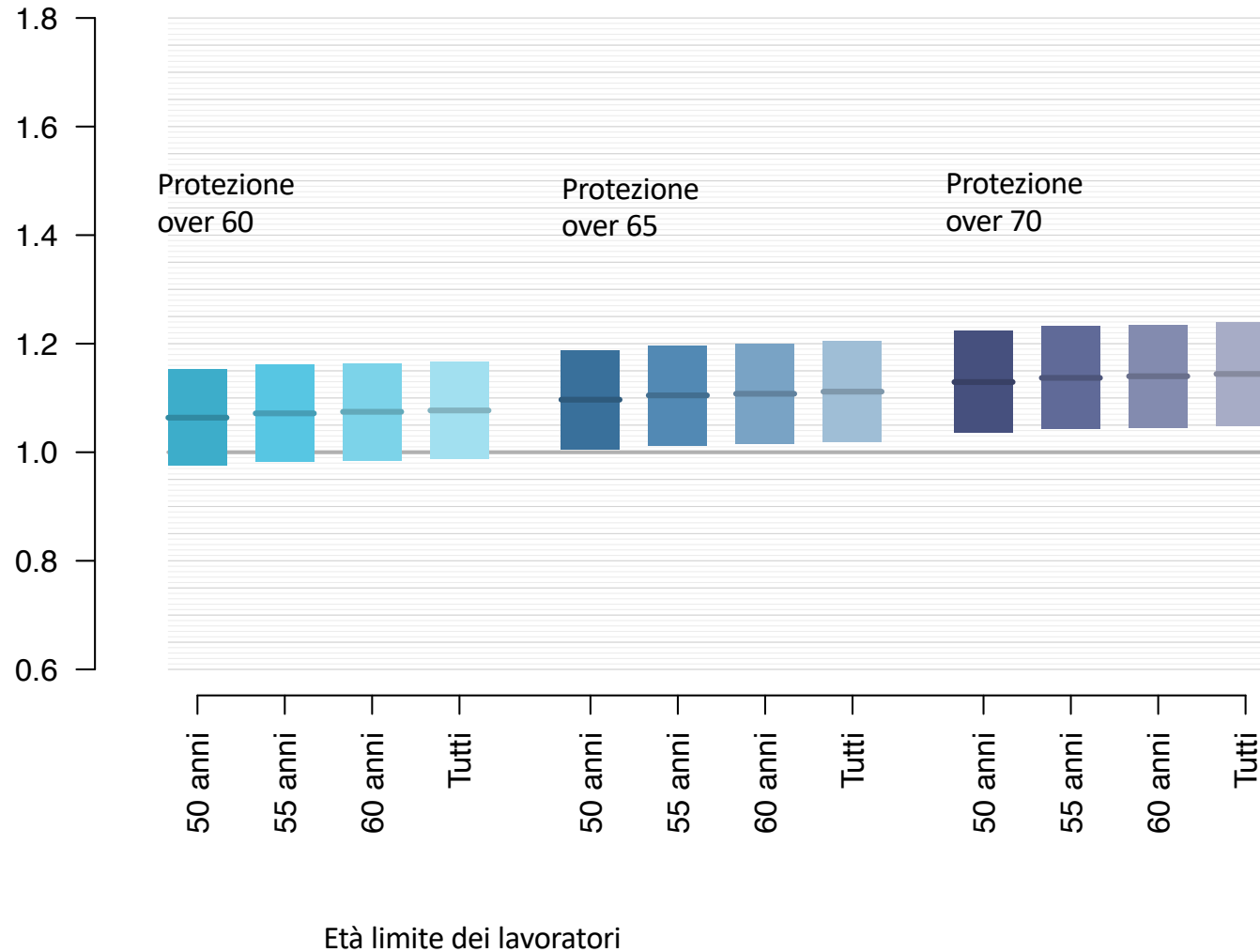
Protezione per fasce di età più a rischio (>60 anni, >65 anni, >70 anni), contatti nei seguenti luoghi al livello del lockdown:

- Trasporti: 10%
- Altre attività: 10%

Aumento dei contatti rispetto al lockdown per le fasce di età meno a rischio nei seguenti luoghi:

- Trasporti: 20% (include gli spostamenti dei lavoratori riattivati)
- Altre attività: 100%

Riapertura di manifattura, edile, commercio e alloggi/ristorazione con parziale rilascio delle restrizioni sulla popolazione generale



Protezione per fasce di età più a rischio (>60 anni, >65 anni, >70 anni), contatti nei seguenti luoghi al livello del lockdown

- Trasporti: 10%
- Tempo libero: 10%
- Altre attività : 10%

Aumento dei contatti rispetto al lockdown per le fasce di età meno a rischio nei seguenti luoghi:

- Trasporti: 20% (include gli spostamenti dei lavoratori riattivati),
- Tempo libero: 34%
- Altre attività: 100%

Considerazioni finali

- Il modello non tiene conto della possibile efficacia dell'uso di alcuni DPI (assenza di evidenza scientifica)
- Il modello non tiene conto del comportamento delle persone in termini di mantenimento del distanziamento sociale (assenza di monitoraggio)
- Immunità iniziale: difficile da stimare correttamente in assenza dei risultati dello studio sierologico
- Si assume stessa trasmissibilità per asintomatici e sintomatici (assenza di evidenza scientifica), hanno comunque lo stesso viral load.

NON rappresenta una limitazione il fatto che non si siano considerate differenze regionali. Il modello è fatto su base regionale e tiene conto delle differenze tra regione e regione.

Ritengo scientificamente cruciale questa fase di monitoraggio:

Singapore (lockdown fino a inizio giugno), Corea (chiusi bar e locali notturni), Svezia (3225 morti, in crescita), Germania ($R_0 > 1$), Giappone (seconda onda, ad aprile, molto peggio della prima)