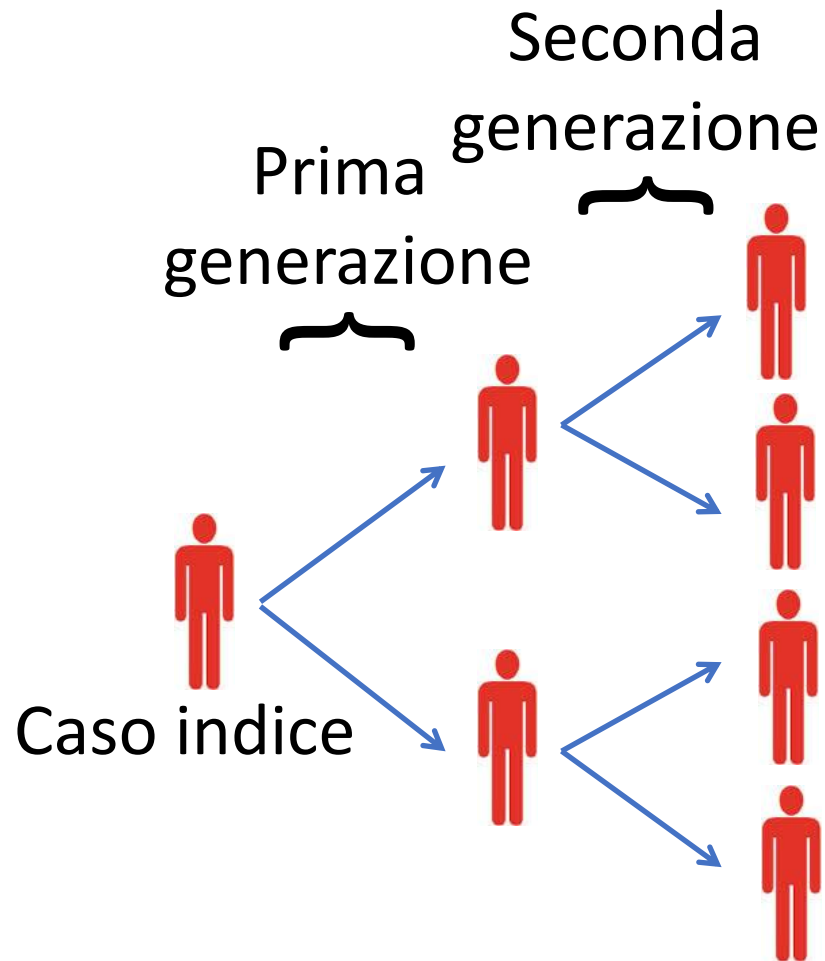


# Monitoraggio di COVID-19 in Italia

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

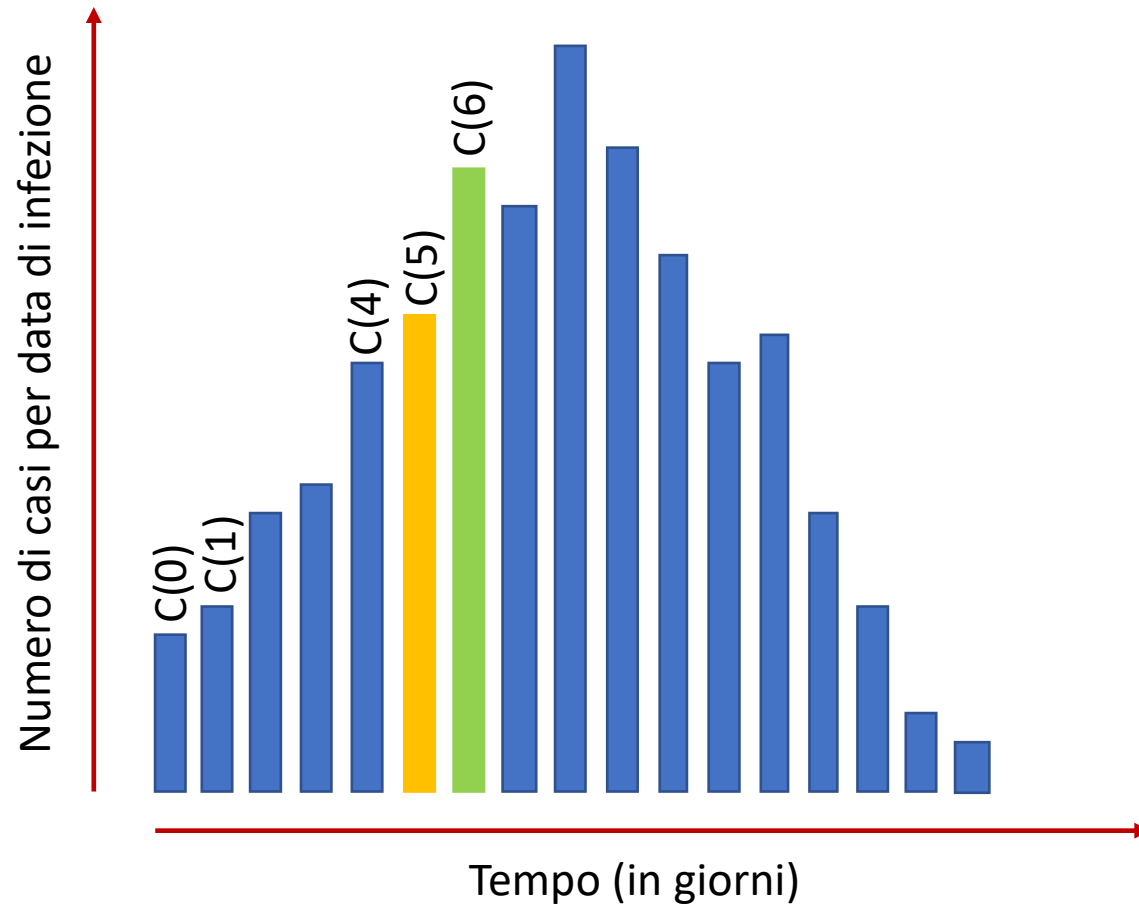
$R_0 < 1$  → Eliminazione della malattia

$R_0 > 1$  → 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

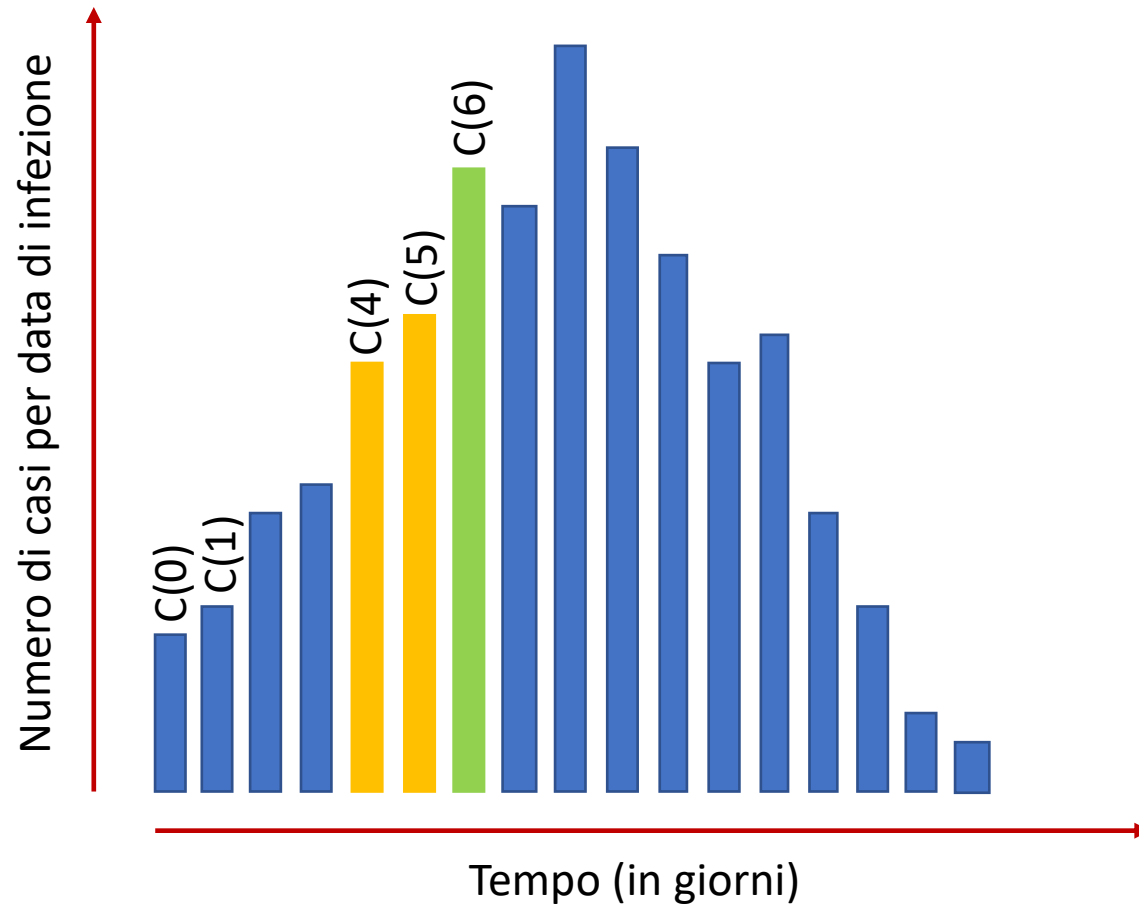
Domanda: Quanto vale  $R(t)$  il giorno 6 (cioè  $R(6)$ ) ?

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 $R(t)$

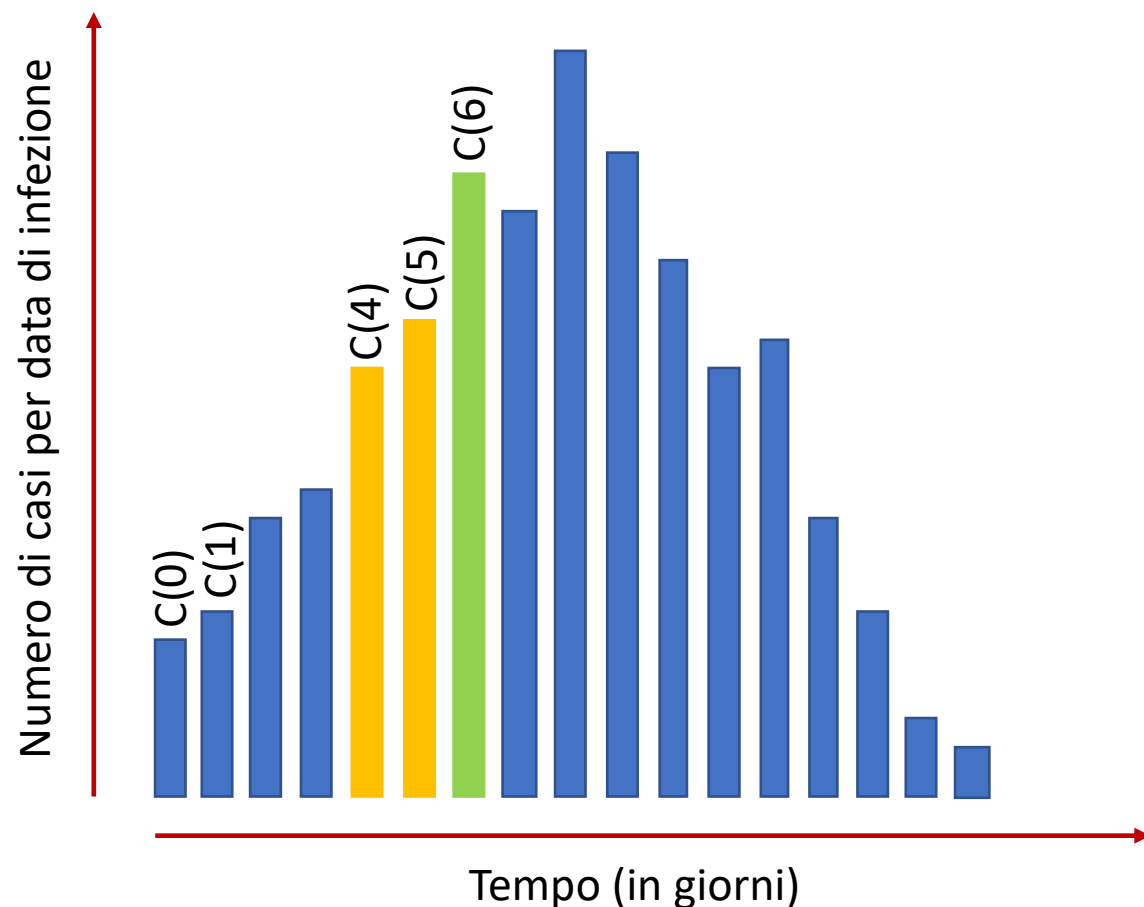


E si resta infettivi 2 giorni, con uguale infettività?

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?

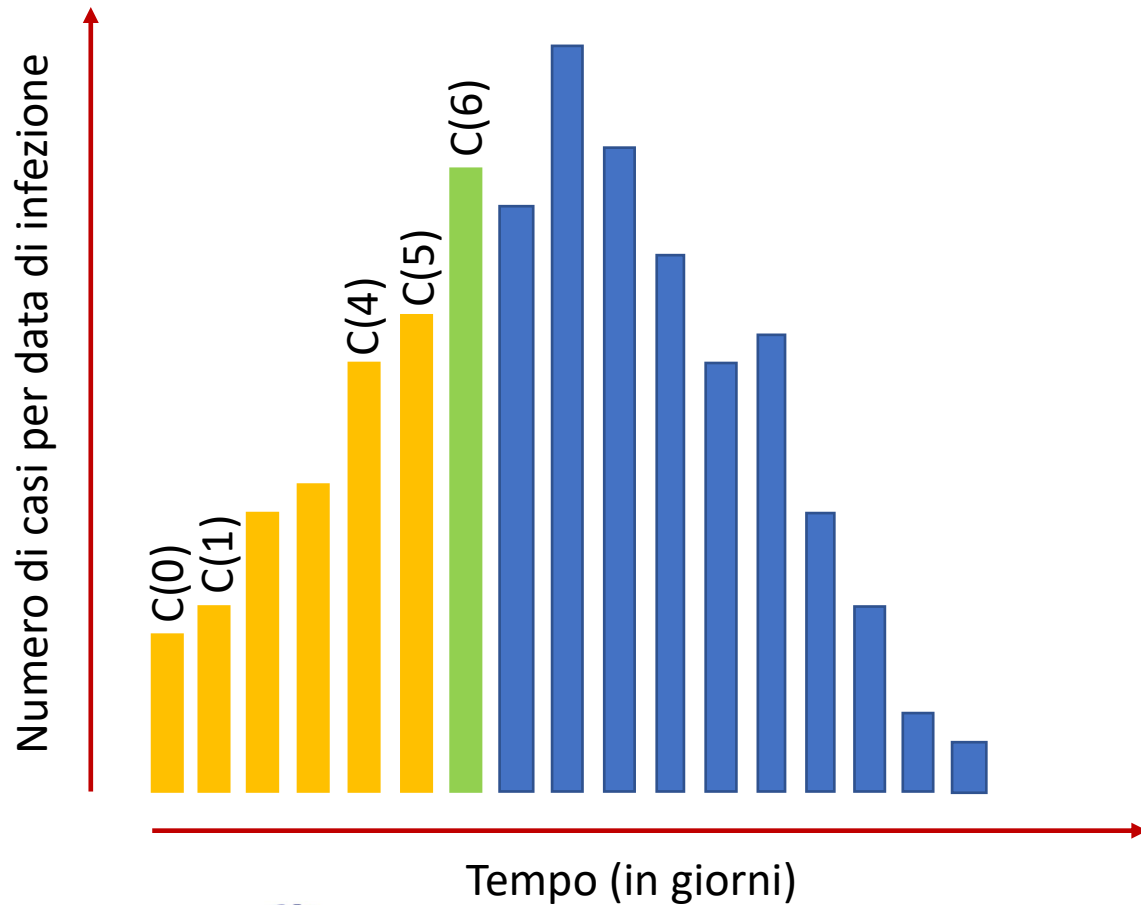
Infettività:  $\varphi(1)$  [quella del giorno dopo] e  $\varphi(2)$  [quella del secondo giorno], con  $\varphi(1) + \varphi(2) = 1$

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 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  $\lambda$ ).
- $C(t)$ , 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  $s$ .

# Bibliografia

1. WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in West Africa—the first 9 months of the epidemic and forward projections. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1481-1495.
2. Cori A, Ferguson NM, Fraser C, Cauchemez S. A new framework and software to estimate time-varying reproduction numbers during epidemics. *American journal of epidemiology.* 2013;178(9):1505-12.
3. Liu Q-H, Ajelli M, Aleta A, Merler S, Moreno Y, Vespignani A. Measurability of the epidemic reproduction number in data-driven contact networks. *Proc Natl Acad Sci.* 2018; 115(50):12680–5.
4. Flavia Riccardo, Marco Ajelli, Xanthi Andrianou, Antonino Bella, Martina Del Manso, Massimo Fabiani, Stefania Bellino, Stefano Boros, Alberto Mateo Urdiales, Valentina Marziano, Maria Cristina Rota, Antonietta Filia, Fortunato (Paolo) D'Ancona, Andrea Siddu, Ornella Punzo, Filippo Trentini, GiorgioGuzzetta, Piero Poletti, Paola Stefanelli, Maria Rita Castrucci, Alessandra Ciervo, Corrado Di Benedetto, Marco Tallon, Andrea Piccioli, Silvio Brusaferrò, Giovanni Rezza, Stefano Merler, Patrizio Pezzotti, COVID-19 working group. Epidemiological characteristics of COVID-19 cases in Italy and estimates of the reproductive numbers one month into the epidemic, *Medrxiv*, 2020.
5. Giorgio Guzzetta, Flavia Riccardo, Valentina Marziano, Piero Poletti, Filippo Trentini, Antonino Bella, Xanthi Andrianou, Martina Del Manso, Massimo Fabiani, Stefania Bellino, Stefano Boros, Alberto Mateo Urdiales, Maria Fenicia Vescio, Andrea Piccioli, COVID-19 working group, Silvio Brusaferrò, Giovanni Rezza, Patrizio Pezzotti, Marco Ajelli, Stefano Merler. The impact of a nation-wide lockdown on COVID-19 transmissibility in Italy. *Arxiv*, 2020.
6. Juanjuan Zhang, Maria Litvinova, Wei Wang, Yan Wang, Xiaowei Deng, Xinghui Chen, Mei Li, Wen Zheng, Lan Yi, Xinhua Chen, Qianhui Wu, Yuxia Liang, Xiling Wang, Juan Yang, Kaiyuan Sun, Ira M. Longini Jr., M. Elizabeth Halloran, Peng Wu, Benjamin J. Cowling, Stefano Merler, Cecile Viboud, Alessandro Vespignani, Marco Ajelli, Hongjie Yu. Evolving epidemiology of novel coronavirus diseases 2019 and possible interruption of local transmission outside Hubei Province in China: a descriptive and modeling study. *Lancet Inf. Dis.* 2020.



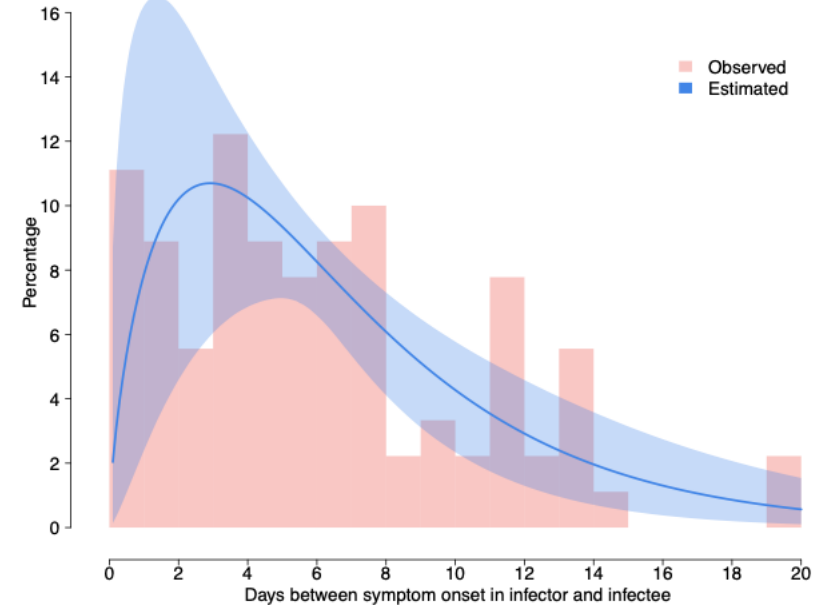
# Da infezione a insorgenza sintomi

## Problemi:

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

## Soluzioni:

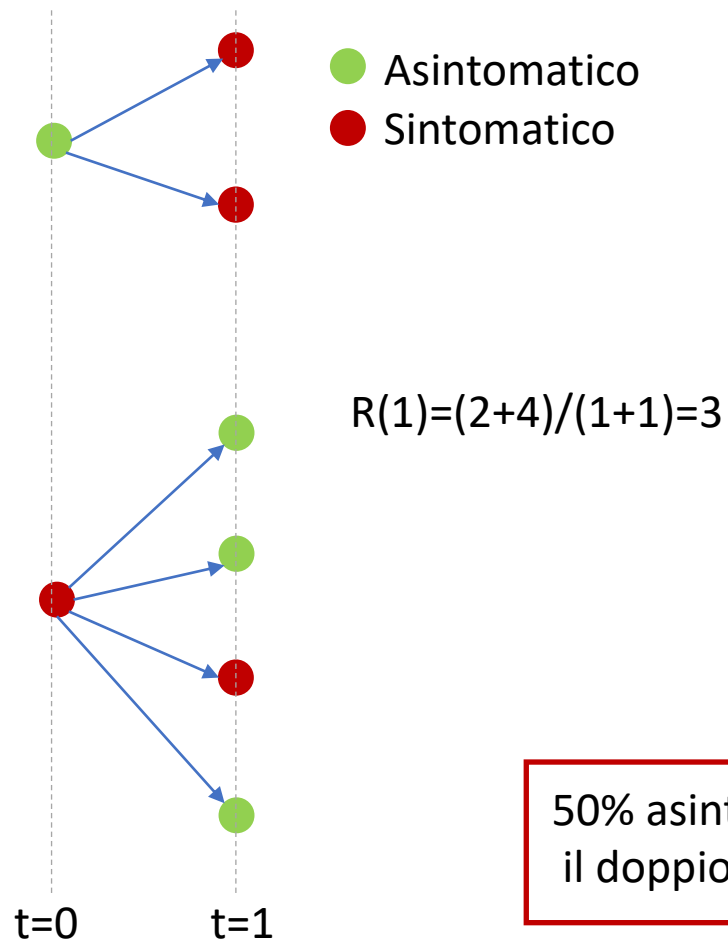
- Si può approssimare il tempo di generazione con l'intervallo seriale (la distribuzione che passa tra l'insorgenza dei sintomi in un caso indice e l'insorgenza dei sintomi nei suoi casi secondari)
- Si applica l'equazione di prima alla serie temporale dei casi per data di insorgenza dei sintomi



Distribuzione gamma [(shape 1.87, SD 0.26; scale 0.28, SD 0.04] di media 6.6 giorni  
[Cereda et al 2020]  
[Lavezzo et al 2020]

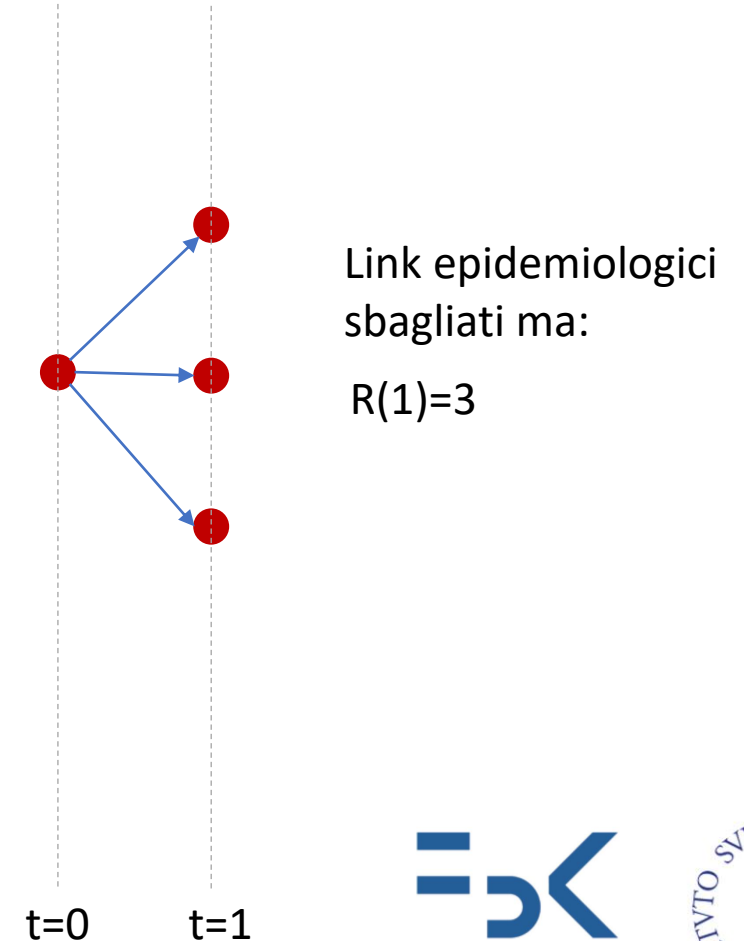
# Il metodo e' robusto rispetto al reporting

Epidemia reale



50% asintomatici, i sintomatici trasmettono il doppio degli asintomatici

Epidemia osservata



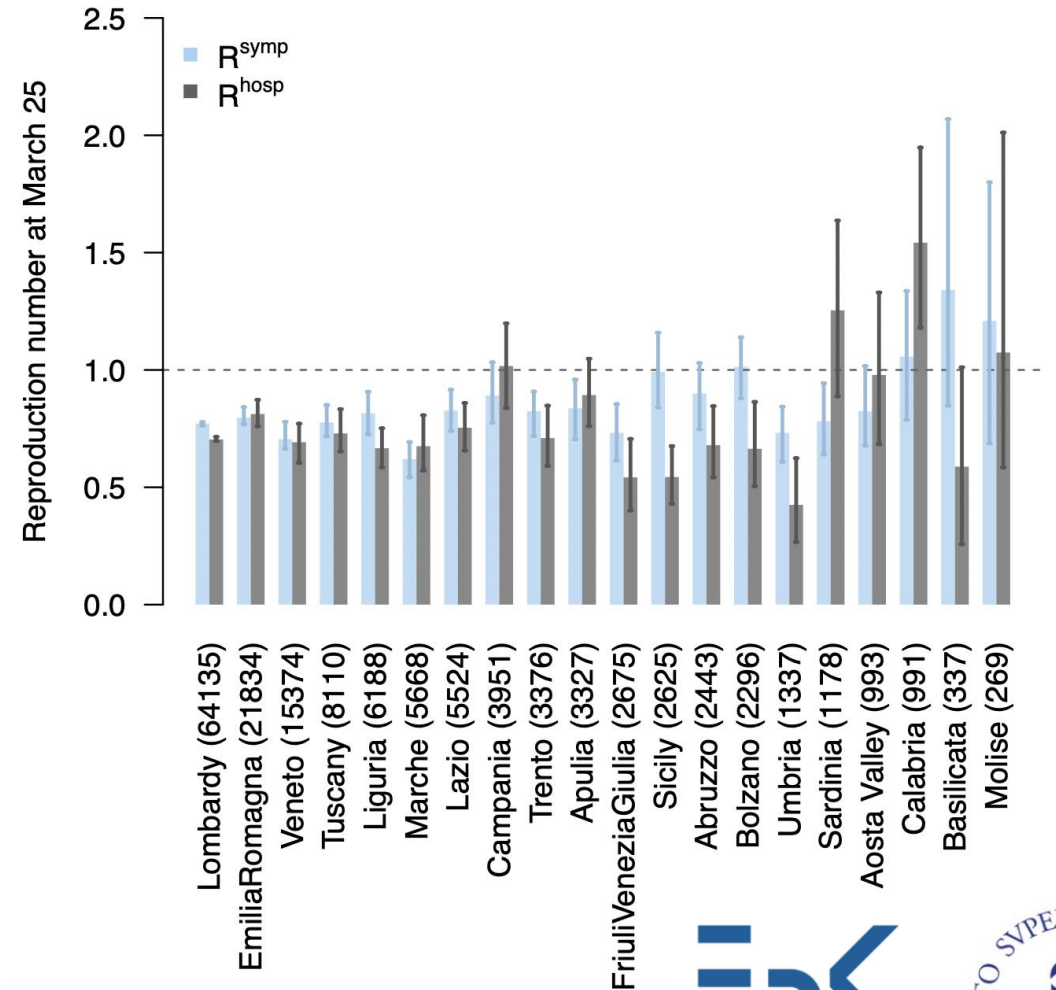
# Cambi di strategia di testing

Problema:

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

Soluzione:

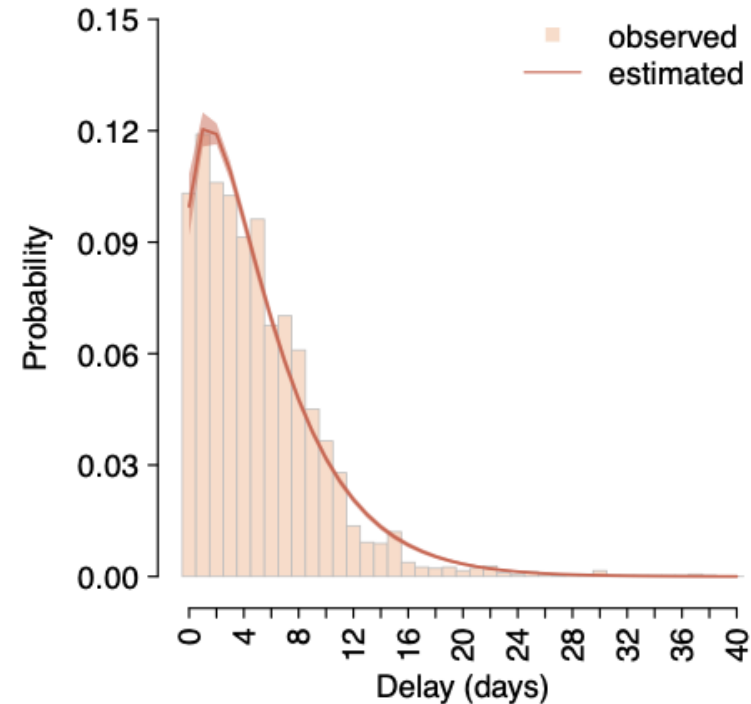
- Si applica l'equazione di prima alla serie temporale dei casi ospedalizzati (campione piu' piccolo ma criteri di ospedalizzazioni piu' stabili, almeno a livello di singola regione)
- Ritardo ulteriore nelle stime di  $R(t)$



[Guzzetta et al 2020]

# 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 dati. Sotto un certo limite, tempo da sintomi a prima visita, non si puo` scendere.
  3. intendersi sul significato delle stime
- Saggio non fornire stime per gli ultimi 10 – 15 giorni



Distribuzione del tempo da inizio sintomi a conferma di laboratorio

[Cereda et al 2020]

# 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

Stime al 19 aprile