

I tassi di riproduzione nelle epidemie

Max Pierini*

*info@maxpierini.it

NOTIZIÆ
nCoV website

April 28, 2020

1 I tassi di riproduzione: \mathcal{R}_0 e \mathcal{R}_t

1.1 Il modello SIRD

I processi di diffusione delle epidemie sono notevolmente complessi e dipendono da numerosi fattori. È tuttavia possibile, grazie all'utilizzo di specifici modelli matematici, stimare l'andamento di un'epidemia al fine di valutarne l'evoluzione naturale e/o l'efficacia delle contromisure di contenimento (distanziamento sociale, lockdown, ecc).

I modelli più spesso utilizzati sono di tipo compartimentale [1]: la popolazione viene suddivisa in *compartimenti* e il passaggio dei soggetti da un compartimento all'altro è definito da regole probabilistiche notevolmente semplificate.

Uno dei modelli compartimentali più usati per le malattie infettive è il **SIRD** [2]. La popolazione è suddivisa in:

- **S**: Suscettibili. Tutti coloro che non hanno contratto la malattia e potrebbero essere contagiati.
- **I**: Infetti. Coloro che hanno contratto la malattia, non sono guariti e potrebbero contagiare uno o più Suscettibili.
- **R**: Guariti (dall'inglese *Recovered*). I soggetti che hanno contratto la malattia e ne sono guariti.
- **D**: Deceduti. Tutti coloro che sono deceduti a causa della malattia specifica contratta in precedenza.

Le *regole di transizione* descrivono la possibilità di passaggio dei soggetti da un compartimento all'altro *fig.1* (in alcuni modelli più semplici, **R** e **D** sono 'uniti' in un unico comparto **R**, Rimossi, e il passaggio da Infetti a Rimossi è regolato dal tasso di rimozione, modello **SIR**).

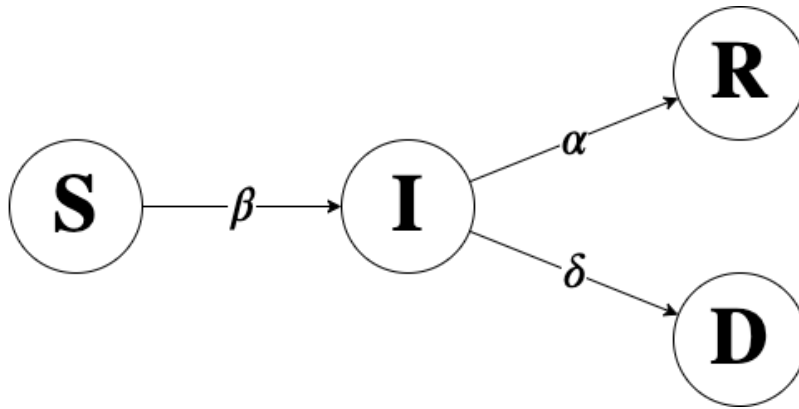


Figure 1: Struttura del modello **SIRD**

Il passaggio da Suscettibili **S** a Infetti **I** è determinato dal parametro di transizione β (da cui dipende direttamente il tasso di trasmissione della malattia). Un soggetto infettato non può “rientrare” nei Suscettibili dato che, una volta contratta la malattia, si suppone che svilupperà anticorpi e dunque non potrà essere infettato nuovamente. Questa è un’assunzione fondamentale per il modello utilizzato. Nel caso invece di malattie infettive in cui un Infetto può perdere l’immunità (a causa ad esempio di mutazioni dell’agente infettante) o di malattie infettive endemiche (come l’influenza stagionale) esistono modelli specifici.

Il passaggio da Infetti **I** a Guariti **R** è regolato dal tasso di guarigione α . Anche in questo caso, si suppone che il soggetto non possa essere reinfectato e che un eventuale decesso sia da attribuire a cause differenti dalla malattia in esame.

Il passaggio da Infetti **I** a Deceduti **D** è invece descritto dal tasso di letalità δ .

La quantità di soggetti presenti in ogni compartimento è, come si può facilmente dedurre, variabile nel tempo t .

Dunque parleremo di S_t , I_t , R_t e D_t rispettivamente per Suscettibili, Infetti, Guariti e Deceduti nel tempo t .

In assenza di malattia, **S** sarà pari all’intera popolazione, che chiameremo **N**, mentre gli altri compartimenti saranno vuoti.

Possiamo immaginare quindi l’inizio di una possibile epidemia generata nel momento iniziale $t = 0$ da un singolo individuo Infetto ($I_0 = 1$) il quale può contagiare un certo numero di Suscettibili.

Man mano che l’epidemia avanza ($t_0 + \Delta t_1$ nella figura 2), il numero di Infetti aumenterà e diminuirà il numero dei Suscettibili.

Successivamente ($t_0 + \Delta t_2$ nella figura 2), alcuni soggetti inizieranno a guarire e per altri il decorso risulterà fatale.

In questo caso ci riferiamo ad un Δ temporale arbitrario. Solitamente, nel corso di un’epidemia, i dati raccolti hanno cadenza giornaliera. Dunque quando si parla di Δ ci si riferisce (laddove non altrimenti specificato) alla differenza giornaliera dei dati.

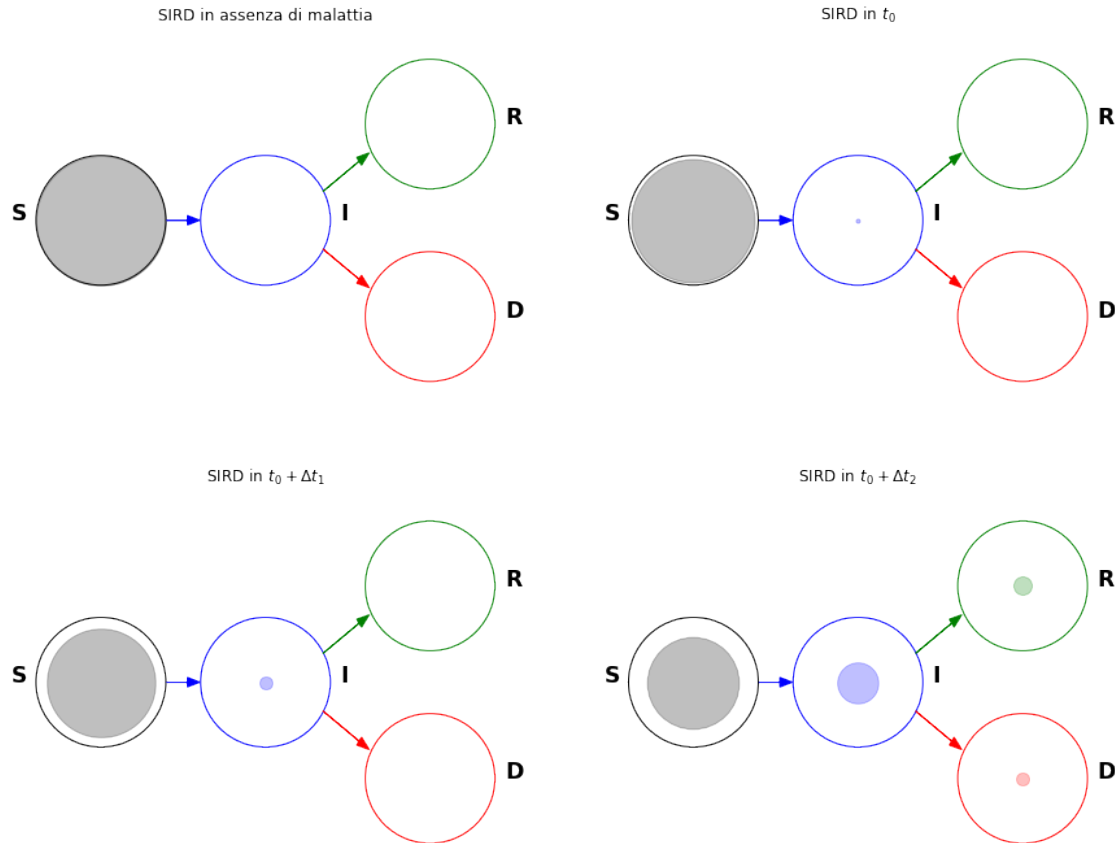


Figure 2: Transizioni nei compartimenti **SIRD** nel tempo.

1.2 Il tasso netto di riproduzione \mathcal{R}_0

Il numero medio di contagi generati dal primo Infetto in $t = 0$ è chiamato appunto *tasso netto di riproduzione* o *numero di riproduzione di base* \mathcal{R}_0 [3].

Nella figura 3 dunque, il tasso di riproduzione di base sarà $\mathcal{R}_0 = 3$, ovvero: il primo individuo infetto ne può contagiare in media 3, ciascuno di loro ne potrà contagiare altri 3, eccetera.

Quindi al tempo $t = 1$, gli Infetti saranno quattro, $I_1 = 4$ e i Suscettibili saranno l'intera popolazione meno i quattro individui Infetti ovvero $S_1 = N - I_1 = N - 4$.

Al tempo $t = 2$, gli Infetti saranno già tredici, $I_2 = 13$ e i Suscettibili saranno l'intera popolazione meno i tredici soggetti Infetti ovvero $S_2 = N - I_2 = N - 13$

Più elevato è il numero di riproduzione di base \mathcal{R}_0 più velocemente si propagherà un'epidemia.

Per ciascuna malattia infettiva, viene calcolato (e ricalcolato) un tasso di riproduzione di base medio che diventa dunque un indice del grado di contagiosità della malattia, utile per comparare tra di loro differenti patologie ed eventuali modifiche del grado di contagiosità di una malattia in tempi e/o luoghi differenti.

Concludendo la linea temporale, al termine dell'epidemia nel tempo t_ω , il compartimento degli Infetti sarà nuovamente vuoto ma avremo una certa quantità di Guariti e Deceduti e la popolazione Suscettibile (in caso di una nuova epidemia della stessa malattia) sarà dunque ridotta a $S_\omega = N - (R_\omega + D_\omega)$.

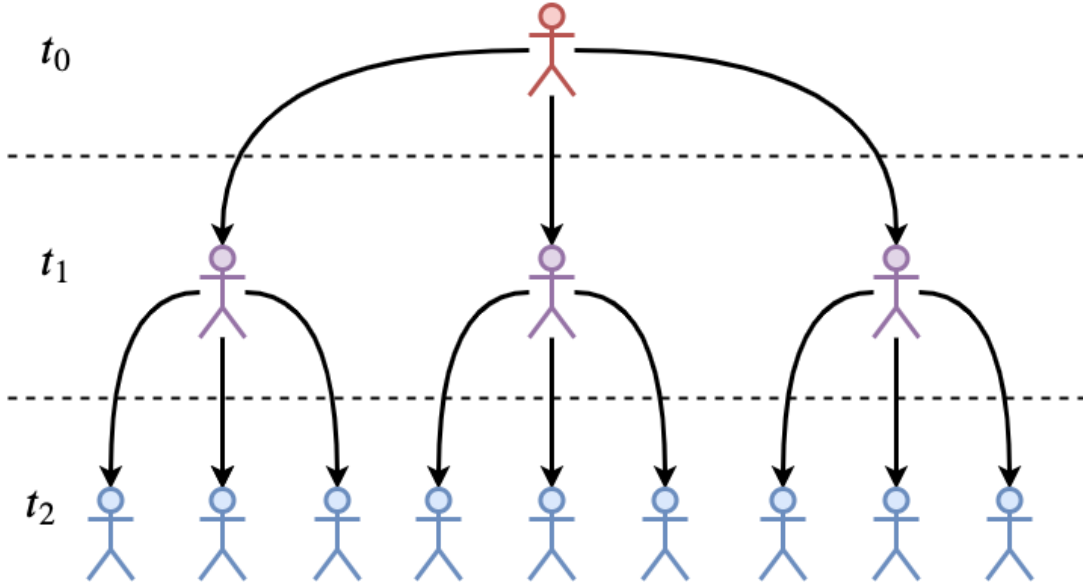


Figure 3: Esempio di numero di riproduzione di base $\mathfrak{R}_0 = 3$.

Fin qui abbiamo però considerato il tasso di riproduzione come una quantità costante.

È però intuibile che durante un'epidemia il passaggio dei soggetti da un compartimento all'altro non sia costante ma si modifichi nel tempo. Ad esempio:

- le contromisure di distanziamento sociale e i lockdown possono (e sono volti propriamente a) diminuire il più possibile il tasso di trasmissione β
- nuove cure, farmaci o vaccini possono influire positivamente sia sul tasso di guarigione α che sul tasso di letalità δ .

Queste variazioni nel tempo dei tassi di transizione possono a loro volta influire sulla quantità di soggetti mediamente infettati e dunque su \mathfrak{R}_0 [4] [5] [6].

Dal punto di vista matematico infatti, \mathfrak{R}_0 dipende dai tre tassi di transizione (dove Δ si riferisce in questo caso alle variazioni giornaliere dei compartimenti):

$$\mathfrak{R}_0 = \frac{\Delta I + (\Delta R + \Delta D)}{\Delta R + \Delta D} = \frac{\beta I_0 S_0}{\alpha I_0 + \delta I_0}$$

ma dato che, come abbiamo visto precedentemente, all'istante iniziale $t = 0$ il compartimento degli Infetti contiene un solo soggetto $I_0 = 1$

$$\mathfrak{R}_0 = \frac{\beta S_0}{\alpha + \delta}$$

Visto in quest'ottica, \mathcal{R}_0 perde il significato di numero di riproduzione di base ma diventa un utile indice di diffusione dell'epidemia: non più quindi la quantità di contagi generati da un'individuo infetto al tempo iniziale t_0 bensì il rapporto variabile nel tempo tra il tasso di trasmissione e i tassi di rimozione, ovvero tra la variazione giornaliera di nuovi Infetti e nuovi Guariti o Deceduti.

Se il numero di riproduzione di base nel tempo resta maggiore di 1 ($\mathcal{R}_0 > 1$) significa che il numero di nuovi Infetti è maggiore del numero giornaliero di Guariti o Deceduti e dunque l'epidemia continuerà ad alimentarsi. Quando invece scende al di sotto dell'unità ($\mathcal{R}_0 < 1$) l'epidemia è sotto controllo e tenderà ad estinguersi (più o meno velocemente) perché il numero giornaliero di nuovi Guariti o Deceduti è maggiore del numero di nuovi Infetti.

1.3 Il tasso di riproduzione effettivo \mathcal{R}_t

Analizzando popolazioni di ridotte dimensioni, è possibile anche affidarsi al calcolo del *tasso di riproduzione effettivo* \mathcal{R}_t per una valutazione a medio/lungo termine di un'epidemia [7] [8].

$$\mathcal{R}_t = \mathcal{R}_0 \frac{S_t}{S_0}$$

L'utilità di \mathcal{R}_t è che può variare nel tempo anche in caso di un \mathcal{R}_0 costante, ovvero anche nel caso in cui le contromisure di contenimento non siano efficaci o non siano state applicate e/o nessuna nuova cura migliori il tasso di guarigione o influisca sul tasso di mortalità. È anche dunque un parametro utile per valutare il corso naturale di un'epidemia in assenza di interventi contenitivi o medici.

1.4 Calcoli ed esempi: Italia

Mostreremo di seguito alcuni semplici esempi di calcolo di \mathcal{R}_0 ed \mathcal{R}_t basati sui dati italiani pubblicati dal Dipartimento di Protezione Civile [9].

1.4.1 \mathcal{R}_0 "statico"

La stima di \mathcal{R}_0 "statico" è notevolmente complessa e dipende da numerosi fattori, tra cui i più importanti

- la scelta accurata del tempo iniziale t_0
- le caratteristiche demografiche della popolazione esaminata
- le vie e la dinamica di trasmissione del contagio
- il tracciamento dei contatti
- l'età e il sesso della popolazione considerata

tutti questi parametri possono influire sul numero di riproduzione di base caratteristico della malattia in esame [10] [11].

Per COVID-19, l'Organizzazione Mondiale della Sanità e numerosi altri centri di ricerca nel mondo hanno pubblicato stime di \mathcal{R}_0 che sono comprese tra 1.4 e 5.7 [11]. Per avere un termine di paragone, ad esempio, la varicella ha un numero di riproduzione di base di 10-12 e l'influenza stagionale di 0.9-2.1 [12]. Dunque COVID-19 ha un \mathcal{R}_0 piuttosto elevato.

1.4.2 \mathcal{R}_0 "dinamico"

\mathcal{R}_0 "dinamico" può essere calcolato con diversi metodi e diversi modelli matematici. Utilizzando il modello **SIRD**, il calcolo più semplice possibile si riduce al rapporto tra la variazione giornaliera di nuovi Infetti e la variazione di nuovi Guariti e Deceduti [2]:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\Delta I}{\Delta R + \Delta D} + 1$$

vediamo un esempio di applicazione di questa formula semplificata sui casi di COVID-19 in Italia (fig. 4), "smussando" il più possibile la variabilità dei dati giornalieri dovuta a errori, correzioni, numero di tamponi effettuati e comunicazione dei risultati, eccetera.

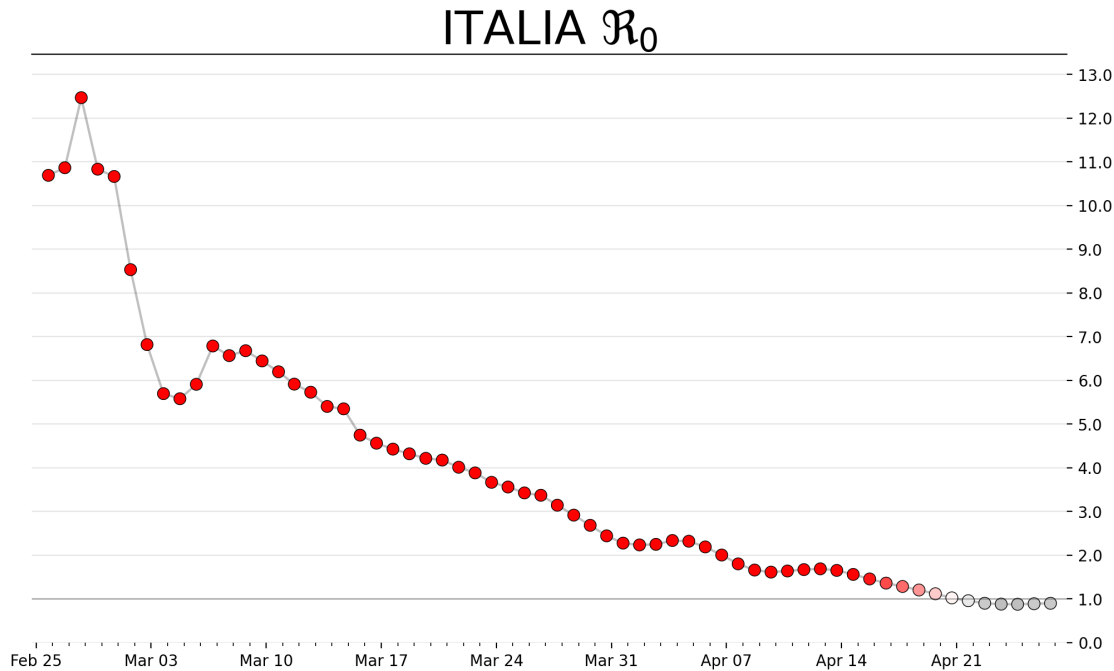


Figure 4: \mathcal{R}_0 "dinamico" di COVID-19 in Italia.

Ricordiamo che, come detto in precedenza, nel caso di calcolo di \mathcal{R}_0 dinamico il suo significato non è più quello del numero di riproduzione di base, ovvero del numero di soggetti contagiati mediamente da un infetto, ma solo di un valore soglia: quando \mathcal{R}_0 è minore di 1 l'epidemia è sotto controllo.

Notiamo che dal 21 Aprile $\mathcal{R}_0 < 1$ dunque ci sono buone probabilità che l'epidemia di COVID-19 sia in via di estinzione. Ma vediamo anche però che è "intorno a 1" il che indica che le misure di contenimento non possono essere abbandonate troppo velocemente: l'abbattimento di \mathcal{R}_0 in questo caso dipende proprio dall'effetto positivo delle contromisure adottate.

		R0
data		
2020-04-17	17:00:00	1.281164
2020-04-18	17:00:00	1.200606
2020-04-19	17:00:00	1.114617
2020-04-20	17:00:00	1.020266
2020-04-21	17:00:00	0.955652
2020-04-22	17:00:00	0.897395
2020-04-23	17:00:00	0.877171
2020-04-24	17:00:00	0.874121
2020-04-25	17:00:00	0.886059
2020-04-26	17:00:00	0.896871

1.4.3 \mathcal{R}_t

Come si accennava, per il calcolo di \mathcal{R}_t la popolazione non deve essere eccessivamente ampia. L'intera popolazione italiana è troppo numerosa per una stima efficace di \mathcal{R}_t ma si può stimare il suo valore nel tempo per regione.

Anche in questo caso, i modelli e gli strumenti matematici di calcolo sono numerosi e molto complessi. Mostriamo in figura 5 il risultato di un calcolo *Bayesiano* dinamico nel tempo t basato sulla variazione giornaliera di nuovi contagi [7] [8].

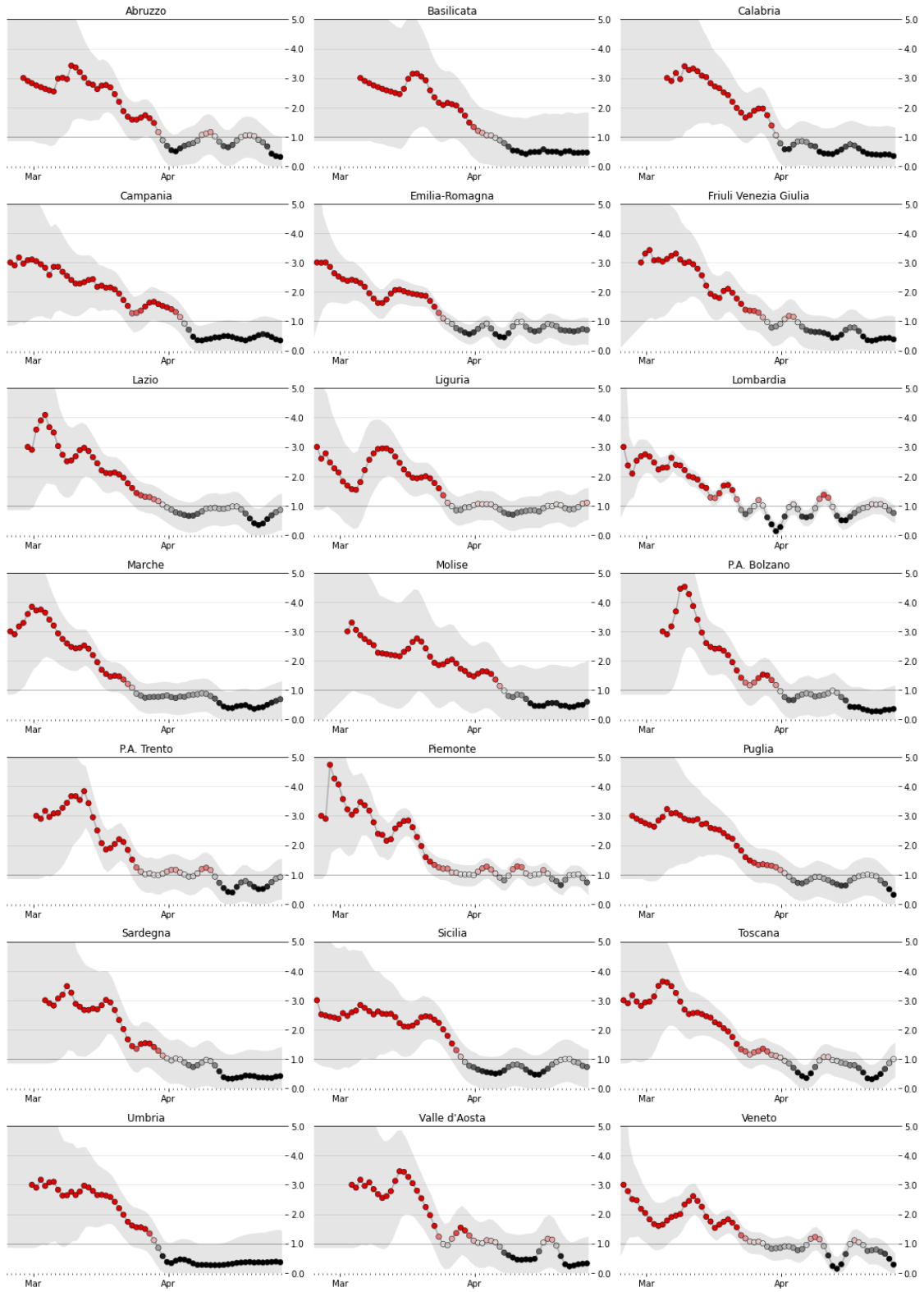


Figure 5: \mathcal{R}_t di COVID-19 nelle regioni italiane.

Come dicevamo, \mathcal{R}_t varia anche in assenza di variazioni di \mathcal{R}_0 , ovvero in assenza di interventi contenitivi (o medici) e/o della loro efficacia. Grazie quindi alla stima di \mathcal{R}_t regionale possiamo tentare una prima “grezza” analisi e stimare il numero di riproduzione di base di COVID-19 in Italia al tempo t_0 facendo una media di \mathcal{R}_t regionale entro i primi giorni e prima del 11 Marzo 2020, giorno del primo lockdown. Successivamente effettuare una media degli \mathcal{R}_0 regionali e ottenere così un valore medio nazionale.

	primi casi confermati
REGIONE	
Abruzzo	2020-02-27 18:00:00
Basilicata	2020-03-05 17:00:00
Calabria	2020-03-05 17:00:00
Campania	2020-02-24 18:00:00
Emilia-Romagna	2020-02-24 18:00:00
Friuli Venezia Giulia	2020-02-28 18:00:00
Lazio	2020-02-28 18:00:00
Liguria	2020-02-24 18:00:00
Lombardia	2020-02-24 18:00:00
Marche	2020-02-24 18:00:00
Molise	2020-03-02 18:00:00
P.A. Bolzano	2020-03-04 17:00:00
P.A. Trento	2020-03-01 17:00:00
Piemonte	2020-02-25 18:00:00
Puglia	2020-02-26 18:00:00
Sardegna	2020-03-03 18:00:00
Sicilia	2020-02-24 18:00:00
Toscana	2020-02-24 18:00:00
Umbria	2020-02-29 17:00:00
Valle d'Aosta	2020-03-03 18:00:00
Veneto	2020-02-24 18:00:00

Dunque il primo giorno comune in cui tutte le regioni italiane hanno almeno un caso confermato di contagio (nell’archivio pubblicato dal Dipartimento di Protezione Civile) è il 05 Marzo 2020.

	data	casi
REGIONE		
Abruzzo	2020-03-05 17:00:00	8
Basilicata	2020-03-05 17:00:00	1
Calabria	2020-03-05 17:00:00	2
Campania	2020-03-05 17:00:00	45
Emilia-Romagna	2020-03-05 17:00:00	698
Friuli Venezia Giulia	2020-03-05 17:00:00	21
Lazio	2020-03-05 17:00:00	44
Liguria	2020-03-05 17:00:00	28
Lombardia	2020-03-05 17:00:00	2251
Marche	2020-03-05 17:00:00	124
Molise	2020-03-05 17:00:00	7
P.A. Bolzano	2020-03-05 17:00:00	1

P.A. Trento	2020-03-05 17:00:00	7
Piemonte	2020-03-05 17:00:00	108
Puglia	2020-03-05 17:00:00	14
Sardegna	2020-03-05 17:00:00	2
Sicilia	2020-03-05 17:00:00	18
Toscana	2020-03-05 17:00:00	61
Umbria	2020-03-05 17:00:00	9
Valle d'Aosta	2020-03-05 17:00:00	2
Veneto	2020-03-05 17:00:00	407

Il minimo lasso temporale utilizzabile è dunque di 7 giorni (differenza tra il 05 Marzo 2020 e l'11 Marzo 2020).

Questo ci dà la possibilità di effettuare una media degli \mathcal{R}_0 regionali dei primi 7 giorni di contagi confermati in ciascuna regione.

REGIONE	R0 medio	INIZIO	FINE
Abruzzo	2.767143	27 Feb 2020	04 Mar 2020
Basilicata	2.767143	05 Mar 2020	11 Mar 2020
Calabria	3.145714	05 Mar 2020	11 Mar 2020
Campania	3.035714	24 Feb 2020	01 Mar 2020
Emilia-Romagna	2.774286	24 Feb 2020	01 Mar 2020
Friuli Venezia Giulia	3.147143	28 Feb 2020	05 Mar 2020
Lazio	3.520000	28 Feb 2020	05 Mar 2020
Liguria	2.438571	24 Feb 2020	01 Mar 2020
Lombardia	2.584286	24 Feb 2020	01 Mar 2020
Marche	3.357143	24 Feb 2020	01 Mar 2020
Molise	2.874286	02 Mar 2020	08 Mar 2020
P.A. Bolzano	3.712857	04 Mar 2020	10 Mar 2020
P.A. Trento	3.068571	01 Mar 2020	07 Mar 2020
Piemonte	3.681429	25 Feb 2020	02 Mar 2020
Puglia	2.804286	26 Feb 2020	03 Mar 2020
Sardegna	3.101429	03 Mar 2020	09 Mar 2020
Sicilia	2.540000	24 Feb 2020	01 Mar 2020
Toscana	2.961429	24 Feb 2020	01 Mar 2020
Umbria	3.005714	29 Feb 2020	06 Mar 2020
Valle d'Aosta	2.948571	03 Mar 2020	09 Mar 2020
Veneto	2.400000	24 Feb 2020	01 Mar 2020

Da cui possiamo ricavare che \mathcal{R}_0 medio italiano per COVID-19 nelle prime fasi dell'epidemia potrebbe essere pari a 2.96 (2.40-3.71).

References

- [1] R. Fassina, "Modelli matematici per lo studio delle epidemie.(mathematical models for the study of epidemic diseases)," 2013. [Online]. Available: http://tesi.cab.unipd.it/44083/1/TESI_FassinaRiccardo.pdf

- [2] M. Baccini, G. Cereda, C. Viscardi, A. Gottard, and F. Mealli, "Oltre il picco: analisi e previsioni dell'epidemia da sars-cov-2 in toscana," *EP Repository*, Apr 2020. [Online]. Available: <https://repo.epiprev.it/index.php/2020/04/10/oltre-il-picco-analisi-e-previsioni-dellepidemia-da-sars-cov-2-in-toscana/>
- [3] J. H. Jones, "Notes on r_0 ," *Department of Anthropological Sciences - Stanford University*, May 2007. [Online]. Available: <https://web.stanford.edu/~jhj1/teachingdocs/Jones-on-R0.pdf>
- [4] N. G. Becker, K. Glass, B. Barnes, P. Caley, D. Philp, J. McCaw, J. McVernon, and J. Wood, "Using mathematical models to assess responses to an outbreak of an emerged viral respiratory disease," *Final Report to the Australian Government Department of Health and Ageing. National Centre for Epidemiology and Population Health, Australian National University*, 2006. [Online]. Available: <https://www1.health.gov.au/internet/publications/publishing.nsf/Content/mathematical-models>
- [5] A. Agosto, A. Campmas, P. Giudici, and A. Renda, "Monitoring covid-19 contagion growth in europe. cepe working document no 2020/03, march 2020," 2020. [Online]. Available: <http://aei.pitt.edu/102672/>
- [6] S. M. Kissler, C. Tedijanto, M. Lipsitch, and Y. Grad, "Social distancing strategies for curbing the covid-19 epidemic," 2020. [Online]. Available: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20041079v1>
- [7] K. Systrom, "Estimating covid-19's r_t in real-time," *GitHub*. [Online]. Available: <https://github.com/k-sys/covid-19/blob/master/RealtimeR0.ipynb>
- [8] L. M. A. Bettencourt and R. M. Ribeiro, "Real time bayesian estimation of the epidemic potential of emerging infectious diseases," *PLoS ONE*, vol. 3, no. 5, 2008. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2366072/>
- [9] D. di Protezione Civile, "Dpc covid-19 github repository," *GitHub*, Apr 2020. [Online]. Available: <https://github.com/pcm-dpc/COVID-19>
- [10] P. L. Delamater, E. J. Street, T. F. Leslie, Y. T. Yang, and K. H. Jacobsen, "Complexity of the basic reproduction number (r_0)," *Emerging Infectious Diseases*, vol. 25, no. 1, p. 1–4, 2019. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302597/>
- [11] WHO, "Coronavirus disease 2019 (covid-19) situation report—56," 2020. [Online]. Available: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200316-sitrep-56-covid-19.pdf?sfvrsn=9fda7db2_2
- [12] "Basic reproduction number," *Wikipedia*, Apr 2020. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Basic_reproduction_number