

**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

“Modelli Matematici dell'Evolutione della Pandemia Covid-19 e dell'Effetto delle Misure di Contenimento”

Relatore: Prof. Giovanni Sparacino

Laureando: Riccardo Meneghini

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea 17/03/2022

Indice

Sommario	5
1. Modelli matematici della diffusione di epidemie: concetti generali	6
1.1. Definizioni preliminari	6
1.1.1. Il Coefficiente R_0	6
1.1.2. Il Coefficiente R_t	8
1.2. Il modello Suscettibili-Infetti-Ripresi (SIR)	8
2. Alcuni modelli proposti specificatamente per la pandemia Covid-19	12
2.1. Modello SEIHRDV	12
2.2. Modello SMEIHRDV	14
2.3. Modello PHIRDV	16
2.4. Modello SEIRDV	18
3. Analisi al dettaglio del modello SIDARTHE-V	25
3.1. Struttura	25
3.2. Affidabilità del modello	30
3.3. Strategie intermittenti “apri-chiudi” e “chiudi-apri”	31
3.4. Previsioni e limitazioni	32
4. Considerazioni conclusive	34
Appendice	36
Bibliografia	37
Sitografia	38

Sommario

A dicembre 2019, il primo caso di malattia da virus Covid-19, è stato identificato a Wuhan in Cina, e da allora si è diffuso in quasi tutti i Paesi del mondo, causando il disastro sanitario più cruciale del secolo a livello globale. Il virus ha infettato milioni di persone e ha portato migliaia di morti in tutto il mondo.

È subito emerso come contenere la diffusione dell'epidemia sia facilitato dall'utilizzo di modelli matematici capaci di prevedere l'andamento epidemico futuro. Tali modelli permettono ai governi di prendere i più adeguati provvedimenti in ambito sanitario, economico e sociale.

Un modello matematico è una descrizione semplificata, tramite formule ed equazioni, di un aspetto della realtà che si vuole conoscere. In specie, i modelli matematici utilizzati per lo studio dell'andamento epidemiologico sono quelli compartimentali, che suddividono una popolazione in diversi gruppi, chiamati compartimenti, associati ai vari stadi della malattia, e che si escludono vicendevolmente. Ogni compartimento è associato a una variabile che conta gli individui che si trovano in quella fase dell'infezione (Capitolo 1).

Per funzionare, un modello matematico deve essere calibrato con dati affidabili; se si prende il numero di contagiati presenti su una determinata area geografica, ad esempio, questo dipende dal numero di test di positività effettuati, e non rispecchia completamente il dato reale poiché non tutta la popolazione viene testata. Un ulteriore esempio deriva dai dati di mortalità raccolti nelle prime fasi della pandemia, i quali non facevano distinzione tra i decessi “da Covid” e i decessi “con Covid”, portando ad una errata stima del tasso di mortalità. In definitiva, dunque, prima di utilizzare un modello matematico sarà necessario verificare la veridicità dei dati.

Le considerazioni che seguiranno analizzeranno vari tipi di modelli compartimentali, che sono stati utilizzati per lo studio della pandemia Covid 19, descrivendone brevemente la struttura, i punti di forza e le limitazioni (Capitolo 2), soffermandosi maggiormente sul più completo, il SIDARTHE-V (Capitolo 3). Tali modelli evidenzieranno come le misure di contenimento adottate siano in grado di contrastare l'evoluzione pandemica, dimostrandosi fondamentali per il rallentamento e la conseguente soppressione dell'infezione (Capitolo 4).

1. Modelli matematici della diffusione di epidemie: concetti generali

1.1 Definizioni preliminari

Prima di affrontare lo studio di alcuni dei principali modelli matematici, è necessario dare alcune definizioni.

1.1.1 Il coefficiente R_0

L' R_0 , pronunciato "R naught" o, in italiano, "R con zero", è un termine matematico che indica la contagiosità di una malattia infettiva. È indicato anche come numero di riproduzione.

Questo parametro indica il numero di persone medio che un soggetto infetto è in grado di contagiare. Ad esempio, se una malattia ha un R_0 pari a 18, significa che, in media, una persona infetta trasmetterà la malattia ad altre 18 persone. Si applica ad una popolazione di persone che, prima dello scoppio di un'epidemia, erano tutte suscettibili (e quindi sane).

L' R_0 può essere utilizzato per prevedere la traiettoria di un'epidemia o calibrare le condizioni iniziali di un modello.

A seconda del valore di R_0 , si possono ricavare varie informazioni riguardo l'andamento di una malattia:

- Se R_0 è inferiore a 1, ogni infetto sarà in grado di contagiare meno di una persona, cioè non tutti gli infetti causeranno una nuova infezione. In questo caso, la malattia diminuirà e alla fine si estinguerà.
- Se R_0 è uguale a 1, ogni infezione esistente causa una nuova infezione. La malattia rimarrà viva e stabile, ma non ci sarà un focolaio o un'epidemia.
- Se R_0 è superiore a 1, ogni infezione esistente causa più di un nuovo contagio. La malattia in questo caso sarà in grado di diffondersi, con il conseguente rischio di focolai o epidemie.

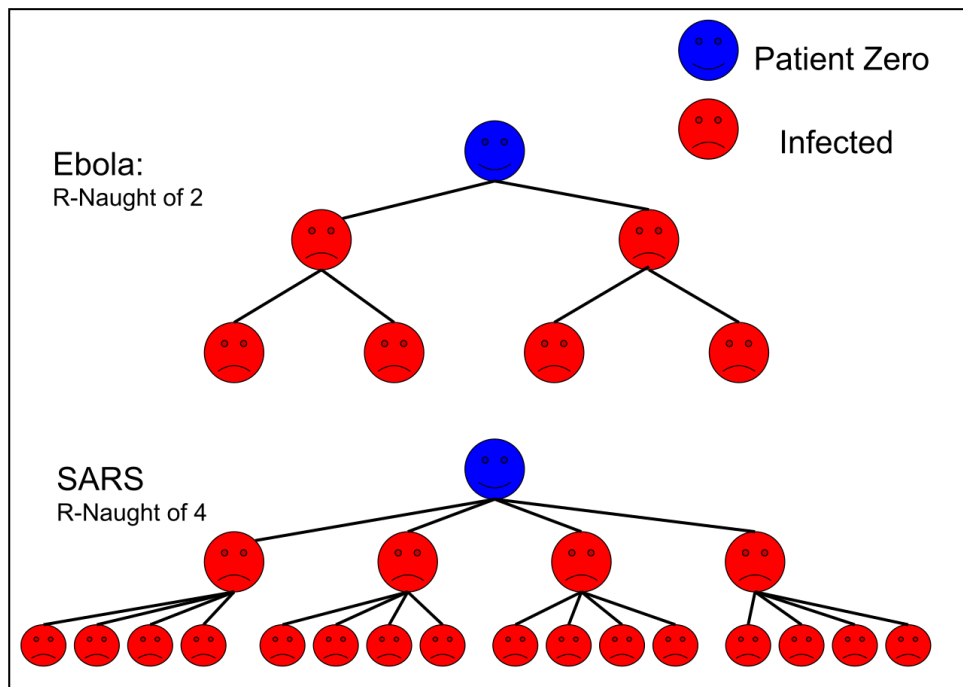
Per calcolare l' R_0 di una malattia vengono presi in considerazione i seguenti fattori:

- **Periodo infettivo.** Alcune malattie sono contagiose per periodi più lunghi di altre. Più è lungo il periodo infettivo di una malattia e più è probabile che una persona infetta possa

trasmettere la malattia ad altre persone. Un lungo periodo di infettività contribuirà a un valore R_0 più elevato.

- **Tasso di contatto interpersonale.** Se una persona che ha una malattia contagiosa entra in contatto con molte persone sane, la malattia verrà trasmessa più rapidamente. Invece se quella persona rimane a casa, in un ospedale o in quarantena mentre è contagiosa, la malattia verrà trasmessa più lentamente. Un alto tasso di contatto contribuirà a un valore R_0 più elevato.
- **Modalità di trasmissione.** Le malattie con una trasmissione più facile e veloce sono quelle che possono viaggiare attraverso l'aria, come l'influenza, il morbillo o il SARS-Cov 2 appunto. Al contrario, le malattie che vengono trasmesse attraverso i fluidi corporei, e quindi con la necessità di un contatto fisico, come l'Ebola o l'HIV, non sono così facili da contrarre o trasmettere. Dunque le malattie trasmesse per via aerea tendono ad avere un valore R_0 più elevato rispetto a quelle diffuse attraverso il contatto diretto.

Una chiara rappresentazione della diffusione delle malattie sulla base del loro R_0 è visibile in Fig(1)



Fig(1): Simulazione della trasmissibilità di una epidemia con $R_0=2$ (Ebola) e con $R_0=4$ (SARS)

[Wikipedia]

1.1.2 Il coefficiente R_t

Come detto, l' R_0 viene calcolato nelle prime fasi di un'epidemia, cioè quando non sono ancora state prese delle misure di contenimento (farmaceutiche e non). Successivamente, invece, si comincia a parlare di R_t .

La definizione dell' R_t , o “numero di riproduzione netto”, è equivalente a quella di R_0 , con la sola differenza che R_t viene continuamente ricalcolato con il trascorrere del tempo. Il valore di R_t si presta meglio, ad esempio, per monitorare l'efficacia degli interventi nel corso di un'epidemia.

1.2 Il modello Suscettibili-Infetti-Ripresi (SIR)

Da molti anni, nell'ambito dell'epidemiologia, si utilizzano dei modelli matematici, più o meno specifici, con lo scopo di riuscire a prevedere nel miglior modo possibile l'evoluzione e la proliferazione di quelle malattie che, per diffondersi, si servono del contatto umano (es. influenza, morbillo, SARS). Tali modelli, solitamente, utilizzano equazioni differenziali per adempiere al loro scopo.

Esistono modelli con vari livelli di complessità, dai più basilari ai più sofisticati, ma anche i modelli più semplici possono essere utili a descrivere a grandi linee il comportamento della dinamica epidemica, o anche solo per caratterizzarne alcune specifiche fasi.

Il modello base creato a tale scopo, e dal quale poi si estenderanno tutti gli altri, è il cosiddetto *modello SIR*, acronimo per *Suscettibile – Infected – Recovered*. Qualsiasi altro modello matematico più complesso, che abbia più o meno compartimenti, che utilizzi più o meno variabili o interazioni, che tenga conto o meno delle campagne vaccinali, affonda le sue radici nel SIR.

Il modello SIR considera la popolazione divisa in 3 gruppi o compartimenti:

- **S** - *Suscettibili* (tutte le persone sane che possono potenzialmente infettarsi. Nelle fasi iniziali di un'epidemia l'intera popolazione è suscettibile)
- **I** - *Infetti* (coloro che hanno la patologia, cioè quelle persone che al momento dello studio risultano positive al virus)
- **R** – *Ripresi / guariti* (cioè quella parte di popolazione che è guarita dalla patologia. In questo modello si assume che tale categoria non possa più essere infettata).

Osservazione: Tutti i soggetti deceduti a causa della patologia vengono fatti rientrare in quest'ultimo scompartimento. Tali soggetti, per una patologia con basso tasso di mortalità, possono essere trascurati, senza che l'efficacia del modello venga intaccata in maniera rilevante.

Il modello si basa sulle “leggi di azioni di massa” (tipiche del mondo della chimica), utilizzate qui per descrivere la cinetica delle variazioni delle quantità $S(t)$, $I(t)$, $R(t)$, assunte appunto come variabili del tempo.

Supponendo costante la popolazione durante tutto il processo, si evince la seguente relazione:

$$S(t) + I(t) + R(t) = N$$

Dove N rappresenta appunto il numero totale di individui, costante nel tempo.

Le equazioni dinamiche costituenti il modello sono:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta \cdot I \cdot \frac{S}{N}; \\ \frac{dI}{dt} &= \beta \cdot I \cdot \frac{S}{N} - \gamma \cdot I; \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma \cdot I,\end{aligned}$$

che dipendono dai seguenti parametri:

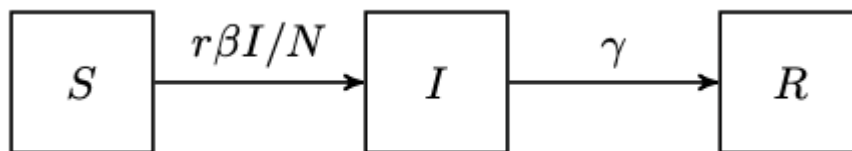
- la popolazione totale N ;
- la velocità di trasmissione β , misurata come numero medio di contatti che ogni persona ha con il resto della popolazione, moltiplicata per la probabilità di trasmissione tra una persona infetta e una persona suscettibile;
- e il tasso di rimozione γ , dato anche da $1/D$, dove D è la durata del periodo durante il quale una persona è infetta. Tale coefficiente indica la velocità con cui un infetto guarisce, cioè passa da I a R .

Già ad una prima analisi si possono evincere delle caratteristiche:

La prima equazione indica la variazione della popolazione suscettibile, la quale non potrà far altro che diminuire nel tempo (ecco perché il segno negativo) in proporzione diretta con l'aumento del

numero di infetti I . La seconda equazione dà indicazioni circa la variazione del numero di infetti, i quali dipenderanno dalla velocità di trasmissione β e dal tasso di rimozione γ . La terza indica che il numero di persone guarite sarà linearmente dipendente dal numero di infetti e dal tasso di rimozione.

Queste equazioni sono rappresentate dal seguente schema grafico:



*Fig (2): Schema di funzionamento del Modello SIR
[Fisica E Astronomia “Augusto Righi”, terza missione]*

Dove r indica la probabilità di trasmissione tra una persona infetta e una persona suscettibile.

Lo schema mostra i “compartimenti” che contengono i vari gruppi in cui è divisa la popolazione, e le frecce rappresentano i “flussi” di popolazione da un gruppo all’altro: un soggetto sano (S) può solo diventare infetto (I) e poi guarito (R).

Vediamo uno schema rappresentativo di quanto detto finora:

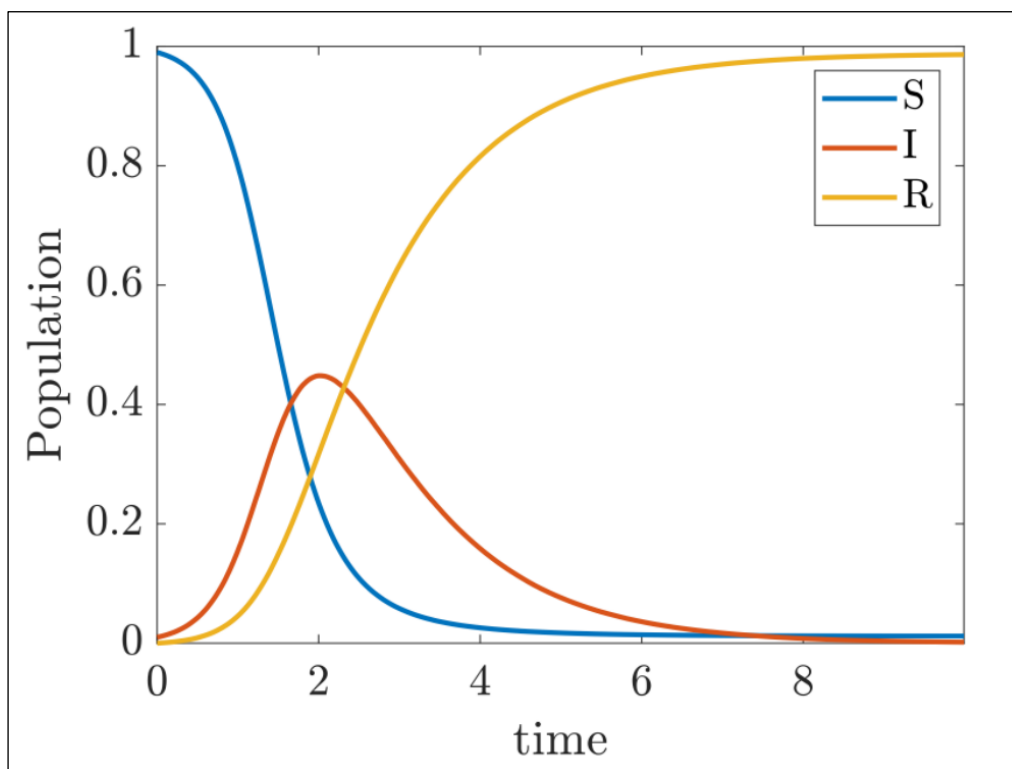


Fig (3): Interazione dei compartimenti nel modello SIR

[Modelli Matematici Per Controllare L'impatto Sociale Dell'epidemia, M. Zanella e G. Toscani]

Tipicamente, come condizioni iniziali del sistema si considerano:

1. una popolazione sostanzialmente sana quasi al 100% (S circa uguale a N);
2. basso numero di infetti (I molto piccolo);
3. nessun guarito ($R = 0$).

Dunque:

$$\begin{aligned}S(t = 0) &\simeq N; \\I(t = 0) &\ll 1; \\R(t = 0) &= 0\end{aligned}$$

Dopo un tempo sufficientemente lungo, cioè facendo tendere t all'infinito, tutta la popolazione, inizialmente suscettibile, guarirà ($R = N$).

Nella fase intermedia, però, si possono avere differenti dinamiche che dipendono da quanto velocemente l'epidemia si propaga:

- “esplosione” di casi infetti in un breve lasso di tempo (una curva con un picco molto alto di infetti tutti nello stesso arco temporale);
- una dinamica più “diluita” (che dura un tempo più lungo rispetto al caso precedente) in cui la percentuale di infetti sul totale della popolazione rimane più ridotta.

I parametri del sistema (r , β e γ) saranno determinanti per il verificarsi di una situazione rispetto all'altra. L'unico parametro regolabile con interventi umani è β , da qui le scelte dei governi di attuare i “lockdown”, in modo da abbassare il più possibile i contatti tra le persone (e quindi diminuire tale parametro).

I parametri descritti vengono tipicamente “riassunti” in un unico parametro: il coefficiente riproduttivo R_0 . Per questo modello l' R_0 si calcola con:

$$R_0 = \frac{r \cdot \beta}{\gamma}$$

Il quale rappresenta un bilancio tra il flusso di nuovi infetti immessi nel sistema (numeratore) e il flusso di infetti che diventano guariti (denominatore).

2. Alcuni modelli proposti specificatamente per la pandemia Covid-19

Dallo scoppio della pandemia Covid – 19 ad oggi sono stati creati un gran numero di modelli compartimentali differenti, ognuno con le proprie caratteristiche e i propri obiettivi, con diverso grado di complessità e accuratezza.

In questo capitolo verranno illustrati brevemente alcuni dei modelli principali, presentando una sommaria illustrazione della struttura, dei punti di forza e dei limiti di ciascuno.

2.1 Modello SEIHRDV (Mohammadali Dashtbali e Mehdi Mirzaie, 14 Aprile 2021)

Questo modello è costituito da 7 compartimenti:

- 1) **S** – *Suscettibili*;
- 2) **E** – *Esposti* (cioè soggetti infetti, ma ancora nel periodo di incubazione, dunque privi di sintomi);
- 3) **I** – *Infetti*;
- 4) **H** – *Ospedalizzati* (cioè soggetti ricoverati in ospedale);
- 5) **R** – *Guariti*;
- 6) **D** – *Deceduti*;
- 7) **V** – *Vaccinati* (cioè soggetti immunizzati).

Le equazioni dinamiche che costituiscono questo modello sono:

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= - (1 - \alpha)\beta \frac{S(t)}{NI}(t) - \alpha S(t), \\ \frac{dE(t)}{dt} &= (1 - \alpha)\beta \frac{S(t)}{NI}(t) - \gamma E(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \gamma E(t) - \nu I(t), \\ \frac{dH(t)}{dt} &= \nu I(t) - \delta_{1H}(t) - \delta_{2H}(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \delta_{1H}(t), \\ \frac{dD(t)}{dt} &= \delta_{2H}(t), \\ \frac{dV(t)}{dt} &= \alpha S(t),\end{aligned}$$

Dove:

- β denota il tasso di infezione;
- γ^{-1} è il tempo medio di latenza, es: se $\gamma^{-1}=2$ giorni, allora $\gamma=0.5$;
- δ_1 è il tasso di guarigione;
- δ_2 è il tasso di mortalità;
- α è la copertura vaccinale;
- ν è il tasso di ospedalizzazione, essendo ν^{-1} il periodo medio di ricovero in ospedale.

Osservazione: Tutte queste quantità sono assunte costanti

Vale la regola $S(t) + E(t) + I(t) + H(t) + R(t) + D(t) + V(t) = N$, con N numero totale della popolazione.

Lo schema grafico di questo modello è il seguente:

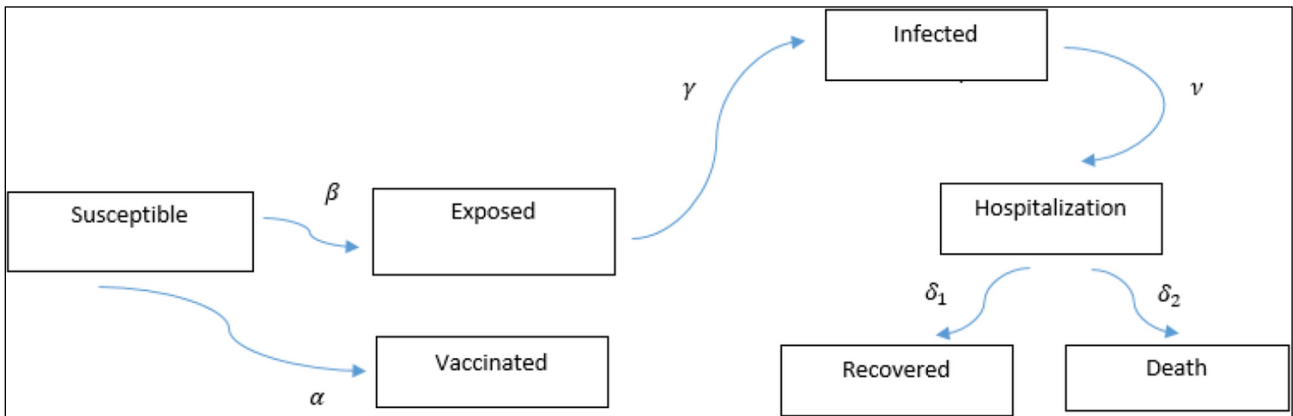


Fig (4): Schema di funzionamento del Modello SEIHRDV

[A compartmental model that predicts the effect of social distancing and vaccination on controlling COVID-19, M. Dashtbali e M. Mirzaie]

Questo primo modello è in grado di approssimare abbastanza fedelmente l'andamento epidemico, potendo fruttare ben 4 compartimenti in più del modello SIR. Risulta banale intuire come aumentando il numero di compartimenti si riesca a comprendere nel modello più fasi dell'infezione, descrivendo sempre più accuratamente lo scenario epidemico reale.

Il SEIHRDV ha, però, molte limitazioni, legate al fatto che tutti i parametri utilizzati sono delle costanti e molte fasi della malattia non vengono prese in considerazione. Inoltre, spicca un ulteriore problema: non è in grado di tener conto della diversa propensione dei suscettibili a contrarre il virus; secondo alcuni studi, infatti, fattori come l'età, il fumo, l'obesità e caratteristiche genetiche possono influenzare la suscettibilità alle malattie. Per ovviare a quest'ultimo problema è stato proposto il prossimo modello.

2.2 Modello SMEIHRDV (Mohammadali Dashtbali e Mehdi Mirzaie, 14 Aprile 2021)

Essendo una rielaborazione di quello precedente, questo modello presenta 8 compartimenti:

- 1) **S, E, I, R, D, e V** sono i medesimi di prima, ai quali si aggiunge
- 2) **M** – *Semi suscettibili* (cioè soggetti suscettibili aventi una propensione minore nel contrarre la malattia).

Il tasso di infezione del nuovo compartimento M è supposto essere la metà di quello del compartimento S, in modo da includere anche quella fascia di popolazione avente una minor propensione nel contrarre il Covid 19.

Le nuove equazioni dinamiche costituenti questo modello sono:

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= - (1 - \alpha)(\sigma(t))\beta_1 \frac{S(t)}{NI}(t) - \alpha S(t), \\ \frac{dM(t)}{dt} &= - \beta_2(\sigma(t)) \frac{M(t)}{NI}(t), \\ \frac{dE(t)}{dt} &= (1 - \alpha)\beta_1 \frac{S(t)}{NI}(t) + \beta_2 \frac{M(t)}{NI}(t) - \gamma E(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \gamma E(t) - \nu I(t), \\ \frac{dH(t)}{dt} &= \nu I(t) - \delta_{1H}(t) - \delta_{2H}(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \delta_{1H}(t), \\ \frac{dD(t)}{dt} &= \delta_{2H}(t), \\ \frac{dV(t)}{dt} &= \alpha S(t). \end{aligned}$$

Dove:

- γ^{-1} , δ_1 , δ_2 , α e ν sono gli stessi del modello precedente;
- β_1 e β_2 rappresentano i nuovi tassi di infezione, rispettivamente da S ad E e da M ad E (come già detto, $\beta_1 = 2 \beta_2$);
- $\sigma(t)$ è un parametro stimato utilizzando il numero di decessi confermati al giorno t. Viene calcolato mediante la formula $\sigma(t) = \frac{1}{p(1+c(t))}$, dove c(t) indica il rapporto tra il numero di decessi giornalieri al tempo t e il numero di pazienti diagnosticati quotidianamente al tempo t, mentre p è un valore (in Italia $p^{-1}=0.56$) che considera le eterogeneità negli spostamenti individuali, comprendendo differenze sociali e spaziali.

Lo schema grafico di questo modello è il seguente:

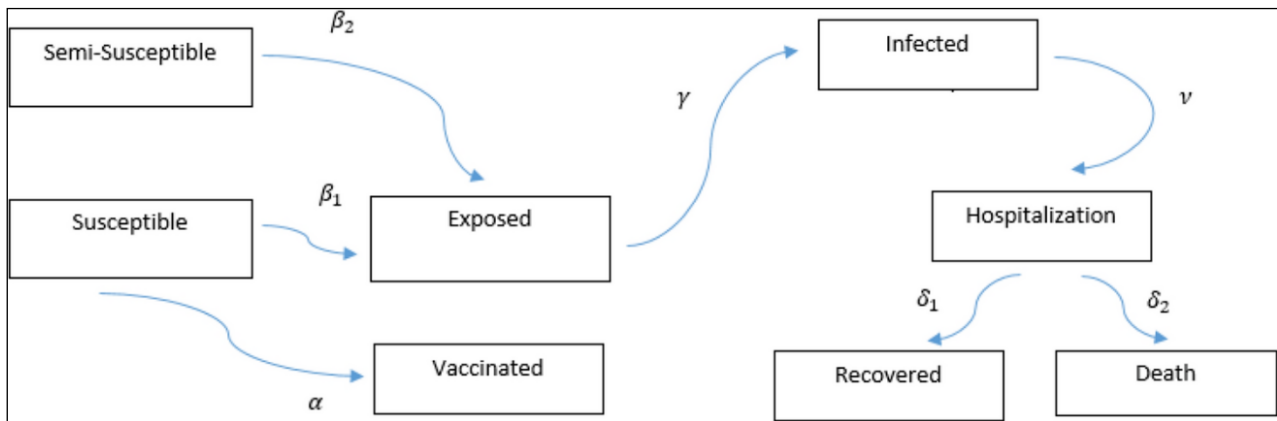


Fig (5): Schema di funzionamento del Modello SMEIHRDV

[A compartmental model that predicts the effect of social distancing and vaccination on controlling COVID-19, M. Dashtbali e M. Mirzaie]

Se si prova a confrontare i due modelli appena descritti, utilizzando i dati forniti dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) appare subito evidente che il secondo modello, il SMEIHRD, è più accurato e riesce a riprodurre più fedelmente la situazione reale.

Ciò è facilmente verificabile grazie al seguente grafico:

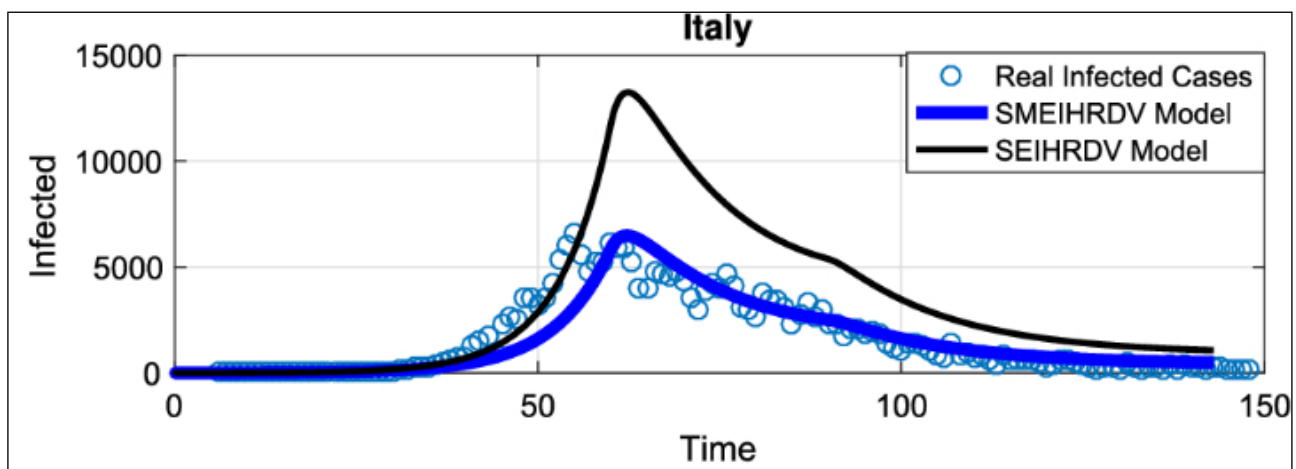


Fig (6): Adattamento dei modelli con dati reali. Il grafico indica il numero di individui infetti previsto dai modelli "SEIHRDV" e "SMEIHRDV" per l'Italia (dal 31 gennaio al 23 giugno 2021). I punti blu indicano i casi infetti reali, mentre le linee nere e blu rappresentano rispettivamente i risultati dei modelli "SEIHRDV" e "SMEIHRDV".

[A compartmental model that predicts the effect of social distancing and vaccination on controlling COVID-19, M. Dashtbali e M. Mirzaie]

2.3 Modello PHIRDV (A. Chattopadhyay, D. Choudhury, G. Ghosh, B. Kundu e S. K. Nath, 2 giugno 2021)

Quest'altro esempio di modello pone maggiormente la sua attenzione all'andamento della mortalità.

I 6 compartimenti del modello PHIRDV sono:

- 1) **H** – *Suscettibili sani* (cioè soggetti privi di qualsiasi patologia);
- 2) **P** – *Suscettibili con patologie* (cioè soggetti negativi al Covid 19, ma aventi altre patologie);
- 3) **I** – *Infetti*;
- 4) **R** – *Guariti*;
- 5) **D** – *Deceduti*;
- 6) **V** – *Vaccinati* (cioè soggetti immunizzati).

Lo scopo del PHIRDV è quello di studiare la propagazione interattiva dell'infezione cercando di prevedere, nella maniera più accurata possibile, i futuri profili di mortalità ed infezione.

Nel fare ciò, questo sistema compartimentale stabilisce il rapporto mortalità – infezione come descrittore dinamico chiave dell'evoluzione della pandemia, al posto del solito indice di diffusione R_t .

Proprio per questo, tale modello effettua una distinzione all'interno del compartimento dei soggetti suscettibili. Sulla base delle evidenze scientifiche, il Covid 19 è molto più letale su soggetti aventi delle patologie pregresse, rispetto che su soggetti completamente sani. Questa caratteristica è tipica di tutte quelle malattie che colpiscono l'apparato respiratorio.

Le equazioni dinamiche che costituiscono questo modello sono:

$$\begin{aligned} \frac{dH}{dt} &= -\beta_1 HI + q_{1H}R + q_{2H}V - h_{2v}H - \gamma H, \\ \frac{dP}{dt} &= -\beta_2 PI - (\gamma + \delta)P + q_{1P}R + q_{2P}V - p_{2v}P, \\ \frac{dI}{dt} &= (\beta_1 H + \beta_2 P + \beta_3 R)I - (\gamma + \zeta)I - wI, \\ \frac{dR}{dt} &= wI - \beta_3 RI - \gamma R - q_{1H}R - q_{1P}R, \\ \frac{dV}{dt} &= -(q_{2H} + q_{2P})V - \gamma V + h_{2v}H + p_{2v}P, \\ \frac{dD}{dt} &= \gamma(H + R + V) + (\gamma + \delta)P + (\gamma + \zeta)I. \end{aligned}$$

Dove:

- β_1 denota il tasso di infezione dei soggetti sani;
- β_2 indica il tasso di infezione dei soggetti aventi patologie pregresse;
- β_3 rappresenta il tasso di recidiva (cioè di quei soggetti che da guariti si riammalano);
- q_1H è il tasso di conversione dal compartimento R ad H, indica cioè il passaggio da guariti a nuovamente suscettibili;
- q_2H è il tasso di conversione tra il compartimento V e H, cioè rappresenta il passaggio da immuni a nuovamente suscettibili, quando l'effetto del vaccino svanisce;
- q_1P è il tasso di conversione da R a P, cioè da guariti a suscettibili con patologie, meccanismo simile a q_1H ;
- q_2P è il tasso di conversione da V a P, cioè da immunizzati a suscettibili con patologie, simile a q_2H ;
- γ indica il tasso di mortalità per interferenza non Covid;
- δ rappresenta il tasso di mortalità aggiuntivo dovuto ad agenti patogeni preesistenti;
- ζ è il tasso di mortalità degli infetti, indica infatti il passaggio da infetti I a deceduti D;
- w indica il tasso di recupero, cioè la guarigione dei pazienti infetti;
- h_{2v} è la velocità con cui i suscettibili sani sono messi in quarantena;
- p_{2v} è la velocità con cui i suscettibili con patologie pregresse sono messi in quarantena.

Come per gli altri modelli, anche in questo vale $H(t) + P(t) + I(t) + R(t) + V(t) + D(t) = N$, con N numero totale della popolazione.

Lo schema grafico di questo modello è il seguente:

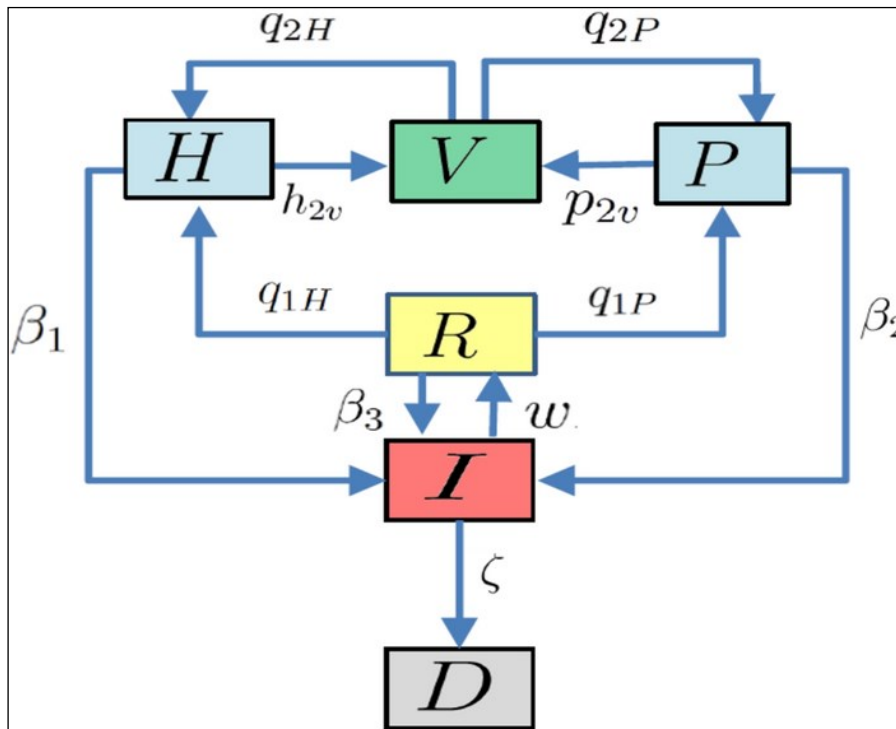


Fig (7): schema di funzionamento del modello PHIRVD.

[Infection kinetics of Covid-19 and containment strategy, A. Chattopadhyay, D. Choudhury, G. Ghosh, B. Kundu e S. K. Nath]

Osservazione: questo modello, a differenza di quelli precedenti, tiene conto della possibilità di reinfezione, cioè del fatto che un soggetto, guarito dal Covid 19, torna ad essere suscettibile, e quindi può potenzialmente ammalarsi nuovamente. Inoltre, considera anche l'immunizzazione temporanea, e non definitiva.

Questo modello è in grado di fornire previsioni probabilistiche altamente accurate per il numero di infetti e deceduti. Infatti, confrontandolo con i dati reali, esprime un alto grado di affidabilità. Inoltre, utilizzando il rapporto mortalità – infezione come descrittore chiave della pandemia, è in grado di prevedere accuratamente il tempo di recidiva dell'infezione, cosa che il classico indice R_t non è in grado di fare.

Tuttavia anch'esso ha dei limiti. In primo luogo le previsioni che il PHIRDV è in grado di fornire non superano le tre settimane, quindi è un modello da utilizzare a breve termine. Inoltre, è fortemente dipendente dal numero di casi di positività segnalati, e tali casi presentano due problemi:

- derivano dalle informazioni fornite dai test giornalieri (intrinsecamente inquinati da errori) e non rappresentano necessariamente le effettive dinamiche di propagazione della malattia;
- non sempre sono in grado di fornire le informazioni necessarie al corretto funzionamento del modello, ovvero l'esistenza o meno di patologie pregresse nei soggetti risultati positivi al Covid 19.

2.4 Modello SEIRDV (E. Antonelli, E. Loli Piccolomini e F. Zama, 12 novembre 2021)

Questo modello, rappresentando un'estensione del modello SEIRD al quale è stato aggiunto il compartimento dei vaccinati, si ripropone di studiare l'evoluzione epidemica sulla base di due calcoli diversi del tasso di infezione β . Tale parametro, infatti, viene qui calcolato sia come funzione lineare (tipica di tutti i modelli visti finora), sia come funzione esponenziale.

Il SEIRDV è costituito da 6 compartimenti:

- 1) **S** – *Suscettibili*;
- 2) **E** – *Esposti* (cioè soggetti infetti, ma ancora nel periodo di incubazione, dunque privi di sintomi);
- 3) **I** – *Infetti*;
- 4) **R** – *Guariti*;
- 5) **D** – *Deceduti*;
- 6) **V** – *Vaccinati* (cioè soggetti immunizzati).

Le equazioni che regolano questo modello sono:

$$\begin{aligned}
 S' &= -\frac{\beta}{N}SI - \nu S, \\
 E' &= \frac{\beta}{N}SI - \alpha E \\
 I' &= \alpha E - \gamma I \\
 R' &= \gamma(1 - \eta) I \\
 D' &= \gamma\eta I \\
 V' &= \nu S
 \end{aligned}$$

Dove:

- β denota il tasso di infezione, nel seguito verrà studiato sia come funzione lineare che come funzione esponenziale;
- α rappresenta il tasso di incubazione per la transizione dallo stadio esposto E a quello infetto I, il suo valore è legato al periodo di incubazione (IA) tramite la relazione $IA=1/\alpha$. L'incubazione media per il Covid 19 varia dai 2 ai 14 giorni;
- γ rappresenta il tasso di asportazione, il suo valore è legato al periodo infettivo medio (TI) tramite la relazione $\gamma=1/TI$;
- η rappresenta la frazione degli individui deceduti, il suo valore dipende da situazioni ambientali che cambiano nel tempo, come l'età della popolazione, la diffusione del virus, la disponibilità di cure mediche e trattamenti;
- ν indica il tasso di vaccinazione.

Tutti questi parametri, ad eccezione di β , sono delle costanti (questo aspetto, come visto anche precedentemente, rappresenterà una limitazione).

Dopo il periodo infettivo medio TI , i soggetti infetti si sono divisi in guariti R e deceduti D con pesi rispettivamente di $1 - \eta$ e η , dove $0 \leq \eta \leq 1$.

Anche per il SEIRDV vale $S(t) + E(t) + I(t) + R(t) + D(t) + V(t) = N$, con N numero totale della popolazione.

Se si divide l'intervallo di tempo $[t_0, T]$, per il quale si applica il modello, in p sotto intervalli $\Delta k = [t_{k-1}, t_k]$, dove $(k = 1, 2, \dots, p)$ e $(t_p = T)$, in modo da ottenere, indipendentemente dell'ampiezza del lasso di tempo considerato, un minor numero di sotto intervalli pur mantenendo le informazioni originali, la rappresentazione grafica di questo modello risulta:

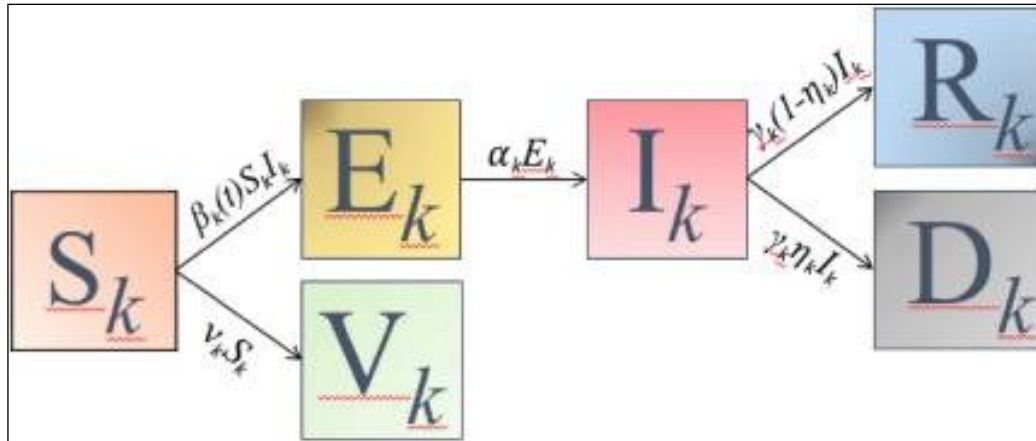


Fig (8): schema di funzionamento del modello SEIRDV.

[Switched forced SEIRDV compartmental models to monitor COVID-19 spread and immunization in Italy, E. Antonelli, E. Loli Piccolomini e F. Zama]

Una volta fatto questo, si può rappresentare il tasso di infezione β come una funzione continua dipendente dal tempo e modellata sulla base dei dati epidemici $\beta(t)$. Tale funzione può essere ristretta all'intervallo Δ_k , con $k = 1, 2, \dots, p$, ottenendo $\beta_k(t)$.

Considerando il tasso di infezione come una funzione LINEARE (indicheremo questa scelta come SEIRDV-L), la restrizione $\beta_k(t)$ si ottiene nel seguente modo:

$$\beta_k(t) = \frac{t - t_k}{t_{k-1} - t_k} \beta_{k-1} + \frac{t - t_{k-1}}{t_k - t_{k-1}} \beta_k, \quad t \in \Delta_k,$$

Considerando invece il tasso di infezione come una funzione ESPONENZIALE (indicheremo questa scelta come SEIRDV-E), $\beta_k(t)$ si calcola come:

$$\beta_k(t) = \beta_{k-1} e^{-\rho(t-t_{k-1})/(t_k-t_{k-1})}, \quad \rho = -\log\left(\frac{\beta_k}{\beta_{k-1}}\right), \quad t \in \Delta_k.$$

Osservazione: per entrambe le scelte vale l'uguaglianza:

$$\beta_k(t_k) = \beta_{k+1}(t_k), \quad k = 1, \dots, p-1$$

verificando quindi la continuità di β in $[t_0, T]$.

Rappresentare il tasso di infezione β come una funzione permette al modello di essere molto più efficace nelle previsioni future, perché in questo modo riesce ad adattarsi meglio all'andamento epidemico reale; infatti, la contagiosità di una malattia è in continua evoluzione, muta in base a

diversi fattori come, per esempio, il cambio delle stagioni o la comparsa di nuove varianti, e si discosta notevolmente dall'essere una costante.

A titolo informativo, viene riportato di seguito un esperimento preliminare svolto sul modello SEIRDV allo scopo di integrare nel modello la possibilità di variare i parametri in ogni intervallo Δ_k , così facendo si può definire una regola di commutazione Θ impostando i valori dei parametri

$$\Theta(t) = (\alpha_k, \beta_k, \gamma_k, \eta_k, \nu_k)^T, \quad t \in \Delta_k.$$

prima descritti:

In questo modo, se le dinamiche della diffusione pandemica lo richiedessero, si ha la possibilità di variare qualsiasi parametro per mantenerlo aggiornato con l'evoluzione dell'infezione.

Tale relazione permette di arrivare alla rappresentazione del modello SEIRDV tramite il modello di stato:

$$\begin{pmatrix} u' \\ \Theta' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} F_{\Theta}(t, u) \\ \mathbf{0} \end{pmatrix}, \quad u = (S(t), E(t), I(t), R(t), D(t), V(t))$$

con variabile di stato $(u, \Theta)^T$.

A seguito di un'opportuna procedura di calibrazione del modello, basata sull'analisi dei dati reali ricavati da un periodo di tempo noto (al fine di ottenere una calibrazione accurata si consiglia un lasso di tempo non inferiore a 85 giorni), risulta evidente come il modello SEIRDV-E riesca a rappresentare più efficacemente l'andamento epidemico rispetto al SEIRDV-L.

Dunque la scelta di utilizzare una funzione esponenziale per il tasso di infezione porta a dei risultati più fedeli alla realtà.

Tutto ciò lo si può scorgere in Fig(8), dove in (a) vengono tracciate le funzioni calibrate dell'andamento degli infetti I assieme ai dati reali e in (b) la differenza dei risultati tra la scelta di SEIRDV-L e SEIRDV-E:

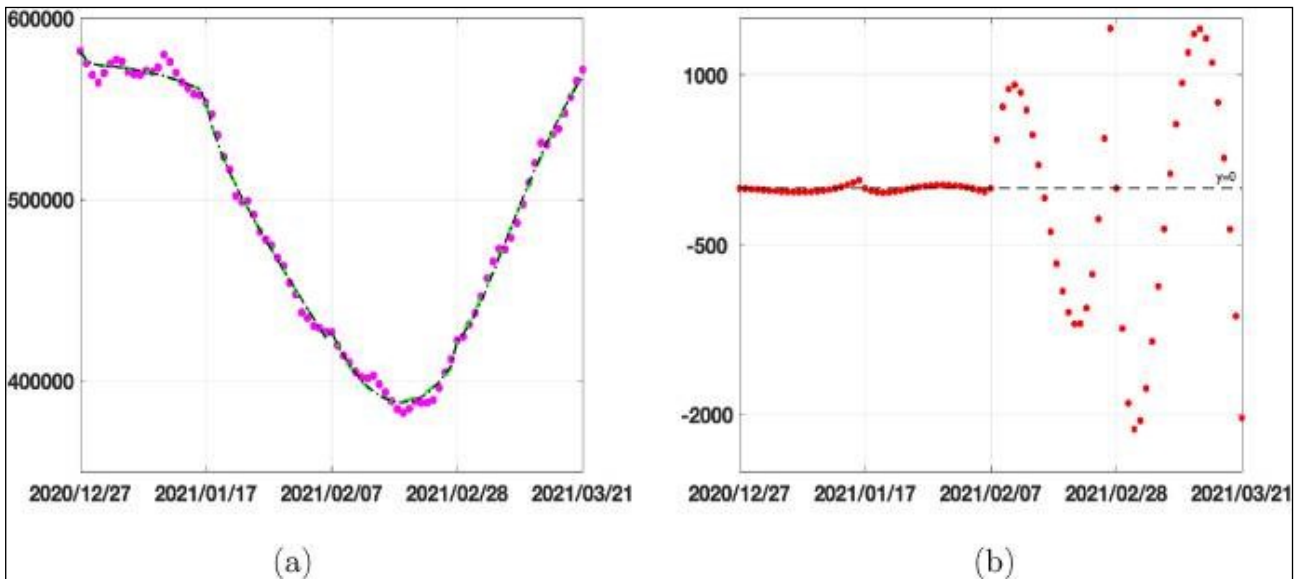


Fig (9): Risultati della calibrazione sul compartimento infetto I.

(a) Dati dal 27/12/2020 al 21/01/2021 rappresentati con cerchi magenta, calibrazione SEIRDV-L con linea tratteggiata nera e calibrazione SEIRDV-E con linea continua verde.

(b) Differenza di previsione tra SEIRDV-E (linea nera) e SEIRDV-L (cerchi rossi).

[Switched forced SEIRDV compartmental models to monitor COVID-19 spread and immunization in Italy, E. Antonelli, E. Loli Piccolomini e F. Zama]

Grazie alla Fig(9) (b) si nota come l'approssimazione lineare, dopo un certo lasso di tempo, cominci ad allontanarsi dal valore dell'esponenziale e non riesca a riprodurre fedelmente l'andamento.

La parte (a), invece, mostra la buona qualità complessiva di questo modello paragonato ai dati reali.

Osservazione: vengono utilizzati i dati di un lasso di tempo non troppo recente in modo da essere certi della loro veridicità, tenendo fede a quanto detto nell'introduzione a proposito della veridicità dei dati.

Per questo modello il numero di riproduzione R_t è calcolato come segue:

$$R_t = \frac{\beta(t)}{\hat{\gamma}(t)}, \quad \hat{\gamma}(t) = \begin{cases} \gamma_k & t_{k-1} < t < t_k, \quad 1 < k < p \\ (\gamma_k + \gamma_{k-1})/2 & t = t_k, \quad 1 < k < p \\ \gamma_1 & t = t_1 \\ \gamma_p & t = t_p \end{cases}$$

Il modello SEIRDV rivela un dato interessante, frutto del seguente studio.

Per prevedere il comportamento futuro dell'evoluzione della malattia in un intervallo medio breve di m -giorni $[T, T_m]$, con $T_m=T+M$, si può scrivere l'ultima equazione del modello come:

$$V' = \mathcal{U}$$

ottendendo il tasso di vaccinazione ν come rapporto tra U e S .

Si possono impostare ora i parametri $\Theta_\sigma = (\alpha_p, \beta_p, \gamma_p, \eta_p, \sigma \cdot \nu)$ calcolati nell'ultimo intervallo di calibrazione Δp , con $\sigma > 1$, per simulare un progressivo aumento del tasso di vaccinazione.

Utilizzando tre valori crescenti di ν si arriva a tracciare il seguente grafico:

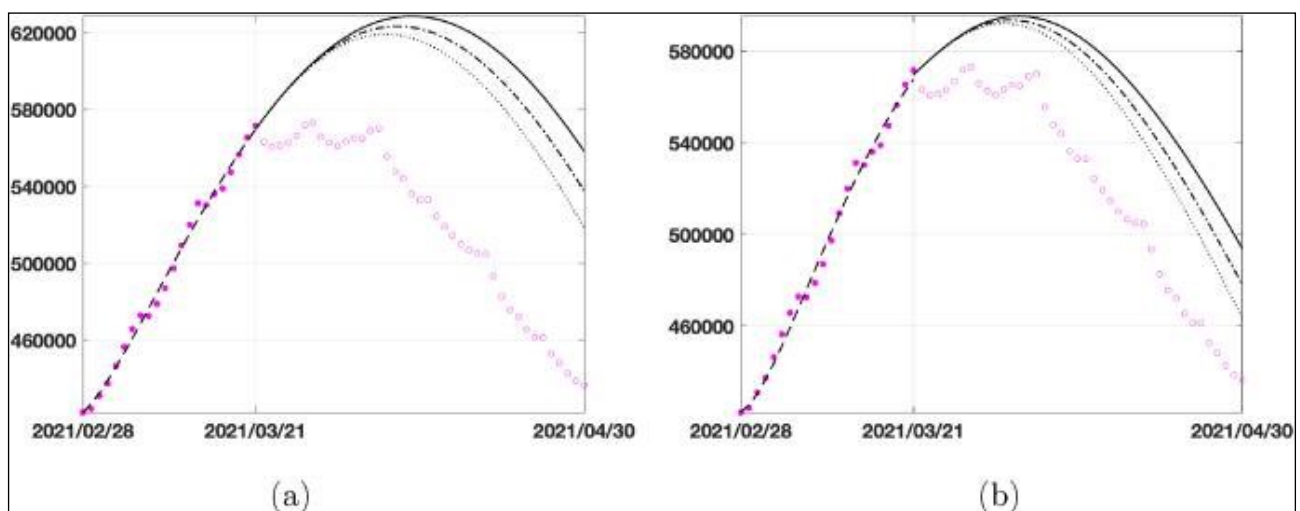


Fig (10): Previsioni a 40 giorni per il compartimento degli infetti I in Italia considerando diversi tassi di vaccinazione ν : $\nu=0,0018$ (linea continua nera), $\nu=0,0045$ (linea tratteggiata nera), $\nu=0,0072$ (linea a puntini neri) per i modelli SEIRDV-L (a) e SEIRDV-E (b). I cerchi magenta rappresentano i dati reali.

[Switched forced SEIRDV compartmental models to monitor COVID-19 spread and immunization in Italy, E. Antonelli, E. Loli Piccolomini e F. Zama]

La Fig(10) evidenzia che diversi tassi di vaccinazione producono delle curve di infetti molto simili, questo ad indicare che, nella fase iniziale della campagna vaccinale, l'evoluzione epidemica non era particolarmente sensibile al numero di vaccini somministrati.

Questo è un risultato interessante, che aiuta a capire il grande valore degli interventi non farmaceutici per il contenimento dell'epidemia adottati pari passo alla campagna vaccinale.

Osservazione: La Fig(10) evidenzia ancora una volta la miglior efficacia della scelta SEIRDV-E.

Il modello SEIRDV, dunque, si presenta molto valido per la previsione dell'epidemia, forte della sua scelta di utilizzare un'approssimazione esponenziale del tasso di infezione, però anch'esso presenta dei limiti:

- Non è in grado di tenere in considerazione gli interventi non farmaceutici, come il distanziamento sociale, il lockdown, l'uso delle mascherine.
- Non considera la recidività, cioè la possibilità di reinfezione a seguito della guarigione, e nemmeno il fatto che un soggetto si possa immunizzare a seguito dell'infezione.

Lascia dunque spazio a dei modelli più completi.

Piccola postilla per il SEIRDV: poiché è risaputo che l'efficacia del vaccino non è completa, questo modello fornisce la possibilità di considerare anche tale aspetto, con un esperimento preliminare che

$$\begin{aligned}
 S' &= -\frac{\beta}{N}SI - \mathcal{U}, \\
 V' &= \mathcal{U} - \rho\frac{\beta}{N}VI \\
 E' &= \frac{\beta}{N}SI - \alpha E + \rho\frac{\beta}{N}VI \\
 I' &= \alpha E - \gamma I \\
 R' &= \gamma(1 - \eta)I \\
 D' &= \gamma\eta I
 \end{aligned}$$

estende il modello alle seguenti equazioni:

dove il parametro $\rho \in [0, 1]$ misura l'efficacia del vaccino.

Tale esperimento offre degli ottimi spunti per un approfondimento futuro.

3. Analisi al dettaglio del modello SIDARTHE-V

(G. Giordano, M. Colaneri, A. Di Filippo, F. Blanchini, P. Bolzern, G. De Nicolao, P. Sacchi, P. Colaneri e R. Bruno, 16 aprile 2021)

Uno dei modelli più completi costruiti fino ad oggi, per quanto riguarda la diffusione del Covid 19, è il SIDARTHE-V, che merita un'analisi più dettagliata.

Questo modello presenta dei notevoli miglioramenti rispetto a quelli studiati precedentemente. Per citarne alcuni: è in grado di seguire i cambiamenti nel tasso di trasmissione (dovuto alla comparsa di nuove varianti del virus, oppure al cambio delle stagioni), riesce a catturare i flussi di ospedalizzazione e quantificare i costi del sistema sanitario in termini di decessi, occupazione ospedaliera e occupazione di terapia intensiva (ICU), inoltre analizza anche le differenze, dal punto di vista dei costi economici e umani, delle fasi di apertura e chiusura dei luoghi sociali.

Potendo contare su più compartimenti, riesce a rappresentare meglio le dinamiche reali della diffusione epidemica, studiando molte più situazioni diverse di positività.

Infine, come si potrà notare nel seguito, il SIDARTHE-V sarà anche in grado di tener conto dei tassi di efficienza dei vari vaccini presenti sul mercato, quali: Pfizer/BioNTech (95%), Moderna (94%), AstraZeneca (81% dopo la seconda dose) e J&J (85%).

3.1 Struttura

Il modello SIDARTHE-V è costituito da ben 9 compartimenti:

- 1) **S** – *Suscettibili*;
- 2) **I** – *Infetti asintomatici* (NON rilevati);
- 3) **D** – *Diagnosticati* (cioè soggetti infetti asintomatici ma rilevati);
- 4) **A** – *Infetti sintomatici* (cioè con sintomi, ma NON rilevati);
- 5) **R** – *Riconosciuti* (cioè soggetti infetti e rilevati);
- 6) **T** – *Minacciati* (cioè quei soggetti riconosciuti aventi sintomi gravi potenzialmente letali);
- 7) **H** – *Guariti*;
- 8) **E** – *Deceduti* (a causa dell'infezione);
- 9) **V** – *Vaccinati* (soggetti immunizzati senza essere stati infettati).

Si nota subito quanto questo modello sia più dettagliato nell'analizzare i vari tipi di infetti (sintomatici e asintomatici, rilevati e non rilevati).

Le nove equazioni che descrivono le interazioni fra i compartimenti del modello sono:

$$\dot{S}(t) = -S(t)(\alpha I(t) + \beta D(t) + \gamma A(t) + \delta R(t)) - \varphi(S(t))$$

$$\begin{aligned} \dot{I}(t) = S(t)(\alpha I(t) + \beta D(t) + \gamma A(t) + \delta R(t)) \\ - (\varepsilon + \zeta + \lambda) I(t) \end{aligned}$$

$$\dot{D}(t) = \varepsilon I(t) - (\eta + \rho) D(t)$$

$$\dot{A}(t) = \zeta I(t) - (\theta + \mu + \kappa) A(t)$$

$$\dot{R}(t) = \eta D(t) + \theta A(t) - (\nu + \xi + \tau_1) R(t)$$

$$\dot{T}(t) = \mu A(t) + \nu R(t) - (\sigma + \tau_2) T(t)$$

$$\dot{H}(t) = \lambda I(t) + \rho D(t) + \kappa A(t) + \xi R(t) + \sigma T(t)$$

$$\dot{E}(t) = \tau_1 R(t) + \tau_2 T(t)$$

$$\dot{V}(t) = \varphi(S(t))$$

Dove:

- α è la velocità di trasmissione (definita come la probabilità di trasmissione della malattia in un singolo contatto moltiplicata per il numero medio di contatti per persona) in un contatto fra un suscettibile e un infetto I;
- β è la velocità di trasmissione in un contatto tra un suscettibile e un diagnosticato D;
- γ è la velocità di trasmissione in un contatto tra un suscettibile e un infetto sintomatico A;
- δ è la velocità di trasmissione in un contatto tra un suscettibile e un riconosciuto R;
- ε indica il tasso di probabilità di rilevamento rispetto ai casi asintomatici;
- θ invece, indica il tasso di probabilità di rilevamento rispetto ai casi sintomatici;
- ζ rappresenta la probabilità che un individuo infetto non rilevato sviluppi sintomi clinicamente rilevanti;
- η rappresenta, invece, la probabilità che un individuo infetto rilevato sviluppi sintomi clinicamente rilevanti;
- μ denota la velocità con cui individui sintomatici infetti non rilevati A, sviluppano sintomi potenzialmente letali;
- ν denota, invece, la velocità con cui individui sintomatici infetti rilevati R, sviluppano sintomi potenzialmente letali;
- τ_1 indica il tasso di mortalità per i soggetti infetti con sintomi (presumibilmente nei reparti ospedalieri);
- τ_2 indica, invece, il tasso di mortalità per i soggetti infetti con sintomi acuti (presumibilmente in terapia intensiva);

- λ , κ , ξ , ρ e σ denotano il tasso di recupero per le cinque classi di individui infetti, rispettivamente;
- $\varphi(S(t))$ è una funzione di vaccinazione che rappresenta la velocità con cui gli individui suscettibili raggiungono l'immunità attraverso la vaccinazione. L'immunità può essere raggiunta grazie a qualsiasi tipo di vaccino, senza alterare la validità del modello.

I parametri α , β , γ e δ , detti “parametri di contagio”, possono essere modificati grazie a politiche di distanziamento sociale e l'uso di dispositivi di protezione individuale, con lo scopo di ridurre al minimo i contatti fra le persone e quindi il contagio.

I parametri ε e θ , detti “parametri di diagnosi”, riflettono la bontà ed il numero di test eseguiti sulla popolazione. Possono essere aumentati tramite massicce campagne di contact tracing.

I parametri ζ e η , detti “parametri di insorgenza dei sintomi”, sebbene dipendenti dalla malattia, possono essere parzialmente ridotti da terapie e dall'acquisizione dell'immunità contro il virus.

I restanti parametri possono essere modificati mediante l'uso di terapie più efficaci e l'acquisizione dell'immunità.

Anche per il modello SIDARTHE-V vale la solita relazione:

$$S(t) + I(t) + D(t) + A(t) + R(t) + T(t) + H(t) + E(t) + V(t) = N$$

Con N pari al numero totale della popolazione, deceduti compresi.

Lo schema grafico di questo modello è il seguente:

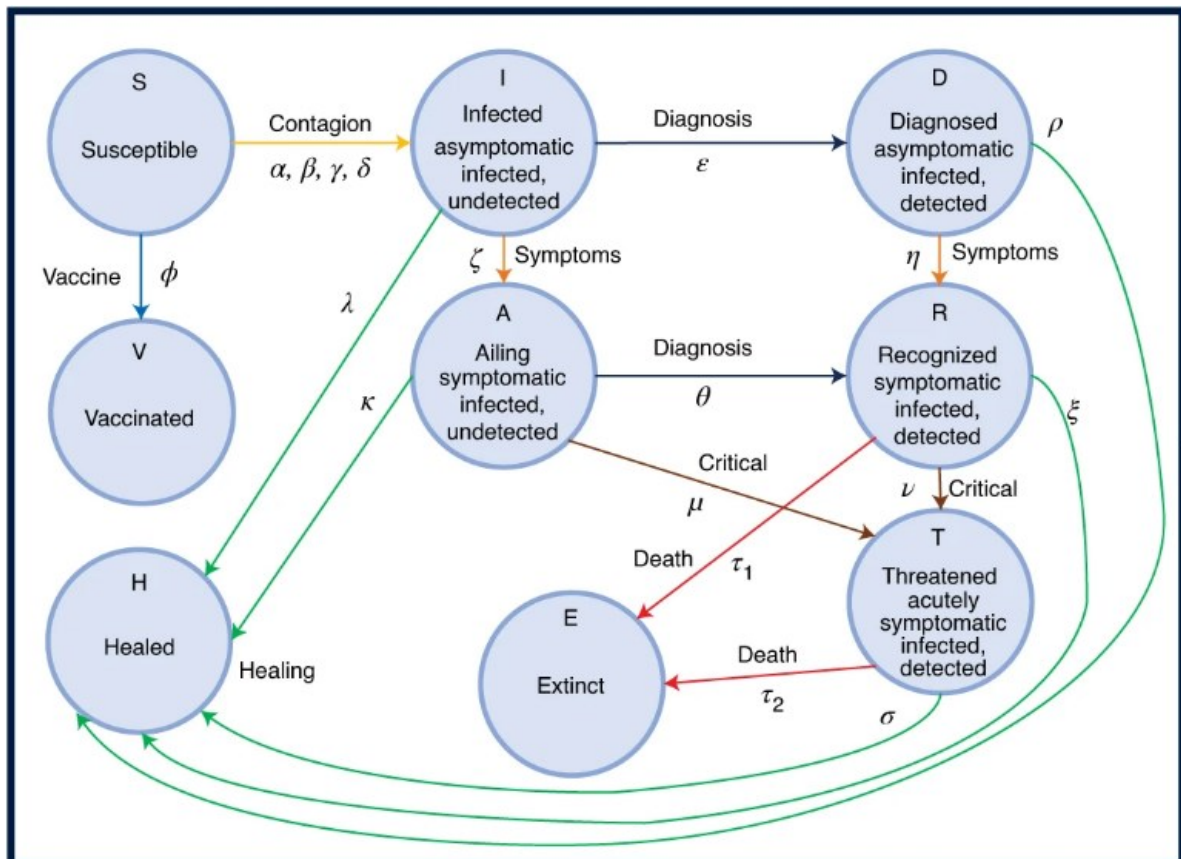


Fig (11): Schema di funzionamento del Modello SIDARTE-V

[Modeling vaccination rollouts, SARS-CoV-2 variants and the requirement for non-pharmaceutical interventions in Italy, G. Giordano, M. Colaneri, A. Di Filippo, F. Blanchini, P. Bolzern, G. De Nicolao, P. Sacchi, P. Colaneri e R. Bruno]

A questo punto è possibile fare una considerazione: facendo tendere t all'infinito ($t \rightarrow \infty$) (rappresentando dunque le fasi finali di un'epidemia) e mantenendo la funzione di vaccinazione $\varphi(S(t)) > 0$ (con $S(t) > 0$), le variabili associate ai compartimenti convergono a:

$$\bar{S} = 0, \bar{I} = 0, \bar{D} = 0, \bar{A} = 0, \bar{R} = 0, \bar{T} = 0, \bar{H} \geq 0, \bar{E} \geq 0, \bar{V} \geq 0$$

Ciò fa dedurre che la popolazione finale sarà composta solamente dai soggetti vaccinati/immunizzati, guariti e deceduti. Considerando i compartimenti H, E e V come frazioni della popolazione, vale la seguente relazione:

$$\bar{H} + \bar{E} + \bar{V} = 1$$

Questa situazione rappresenta il termine dell'epidemia e la conseguente scomparsa del virus.

Il numero di riproduzione R_0 , in questo modello, è calcolato come:

$$R_0 = \frac{\alpha + \frac{\beta\varepsilon}{r_2} + \frac{\gamma\zeta}{r_3} + \delta\left(\frac{\eta\varepsilon}{r_2r_4} + \frac{\zeta\theta}{r_3r_4}\right)}{r_1}$$

dove:

$$r_1 = \varepsilon + \zeta + \lambda, r_2 = \eta + \rho, r_3 = \theta + \mu + \kappa, r_4 = \nu + \xi + \tau_1$$

e $r_5 = \sigma + \tau_2$

Come già detto, l' R_0 è un valore statico calcolato all'inizio dell'epidemia; dunque, quando la frazione degli individui suscettibili è 1 (cioè quando tutta la popolazione è rappresentata dal compartimento dei suscettibili) e con tutti i parametri settati ai loro valori iniziali. Successivamente, con il progredire dell'epidemia e con l'evoluzione dei parametri, si parlerà di R_t , calcolato tenendo in considerazione la frazione dei suscettibili dipendenti dal tempo: $R_t = R_0 * S(t)$.

Si può notare come tutti i parametri, tranne φ , siano presenti nel calcolo dell' R_t . Poiché, come detto, questi parametri dipendono dalle misure di contenimento adottate, dalla loro efficacia e dall'efficienza dei test di positività, l' R_t avrà un valore variabile nel tempo. Tale valore fornisce importanti informazioni riguardo la bontà delle strategie adottate per combattere il virus.

L'epidemia comincerà a sopprimersi solamente quando la disuguaglianza $R_t < 1$ sarà verificata da un certo t in poi.

Per comprendere meglio il comportamento del sistema, lo si può dividere in tre sottosistemi:

- il primo include solo la variabile S (corrispondente agli individui suscettibili);
- il secondo, denominato sottosistema IDART, include I, D, A, R e T (cioè tutti gli individui infetti);
- il terzo include i compartimenti H, E e V.

Il sistema complessivo può essere visto come un sistema lineare positivo soggetto a un segnale di feedback u . Definendo $x = [I D A R T]^T$, si può riscrivere il sottosistema IDART come:

$$\dot{x}(t) = Fx(t) + bu(t) = \begin{bmatrix} -r_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \varepsilon & -r_2 & 0 & 0 & 0 \\ \zeta & 0 & -r_3 & 0 & 0 \\ 0 & \eta & \theta & -r_4 & 0 \\ 0 & 0 & \mu & \nu & -r_5 \end{bmatrix} x(t) + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} u(t)$$

$$y_S(t) = c^T x(t) = [\alpha \quad \beta \quad \gamma \quad \delta \quad 0] x(t)$$

$$y_H(t) = f^T x(t) = [\lambda \quad \rho \quad \kappa \quad \xi \quad \sigma] x(t)$$

$$y_E(t) = d^T x(t) = [0 \quad 0 \quad 0 \quad \tau_1 \quad \tau_2] x(t)$$

$$u(t) = S(t)y_S(t)$$

Le variabili rimanenti soddisfano le equazioni differenziali:

$$\dot{S}(t) = -S(t)y_S(t) - \varphi(S(t))$$

$$\dot{H}(t) = y_H(t)$$

$$\dot{E}(t) = y_E(t)$$

$$\dot{V}(t) = \varphi(S(t))$$

Quindi, il sistema complessivo è descritto dalla dinamica dello stadio di infezione:

$$\dot{x}(t) = (F + bS(t)c^T)x(t)$$

assieme alle equazioni per $S(t)$, $E(t)$ e $H(t)$.

3.2 Affidabilità del modello

Per testare l'affidabilità del modello, sono stati presi i dati reali (circoscritti alla popolazione dello Stato italiano) relativi ad un intervallo di tempo di 386 giorni (precisamente dal 24/02/2020 al 26/03/2021).

Oggetto dello studio è la comparazione tra l'andamento epidemico effettivo e la previsione del SIDARTHE-V. Si consideri che nell'arco di tempo oggetto dello studio, la campagna vaccinale non era ancora iniziata, pertanto, il compartimento dei vaccinati è pari a $V = 0$, come di conseguenza la funzione vaccinale $\varphi(S(t)) = 0$.

Per riprodurre l'evoluzione epidemica nel tempo, i parametri di sistema sono costantemente aggiornati nei seguenti giorni: [1 4 12 22 28 36 38 40 47 60 75 119 151 163 182 213 221 253 258 275 276 293 308 320 325 328 342 346 351 368 373 386].

Per ciascuno di tali giorni, ogni parametro di sistema avrà un valore differente (riportati nell'appendice)

Questi parametri permettono di osservare la variazione del valore R_t nel tempo:

$R_t = [2,5200$ 1,7692 1,9725 1,3859 0,9593 1,0448 0,9162 0,8533 1,0138 0,8997 0,8715 0,5008
1,1494 1,3398 1,3776 1,4154 1,3439 1,2464 1,0104 0,9827 0,9097 0,9812 1,0685 0,9726 0,8150
0,9113 1,0709 0,9516 1,1747 1,2004 1,2651 1,0579].

Il grafico riportante i risultati di tale studio è il seguente:

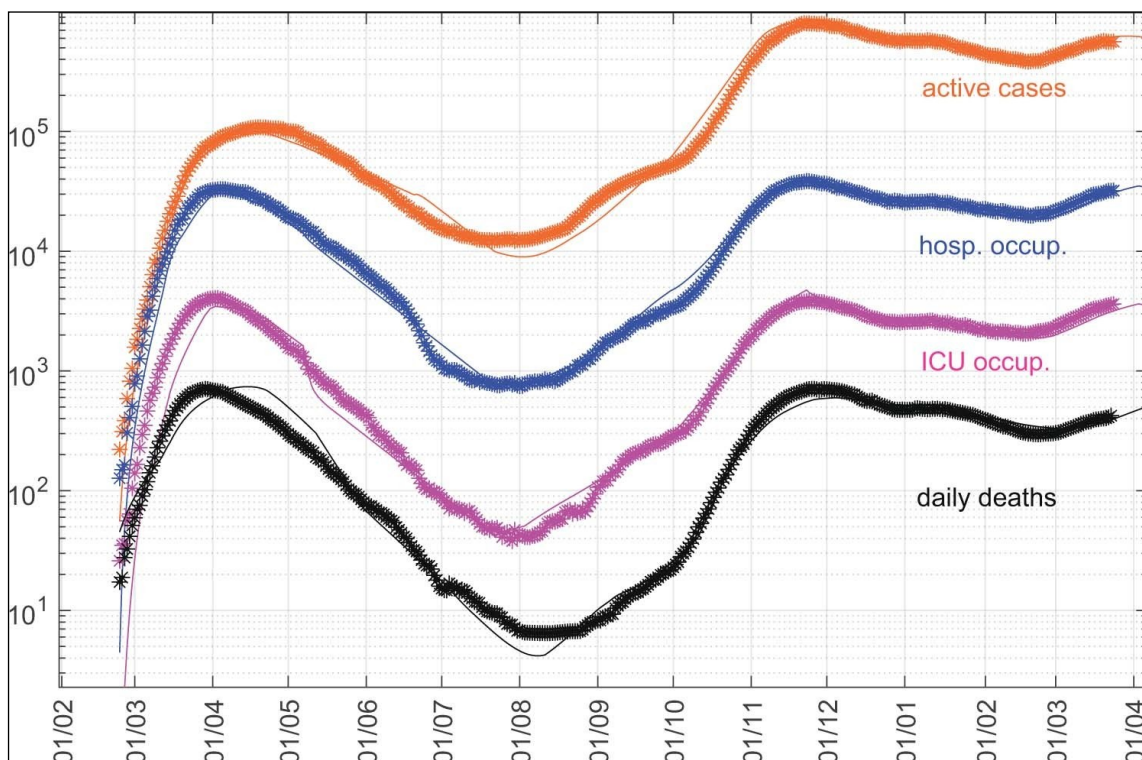


Fig (12): Dati reali (asterischi) e previsione (linee continue), basati sul modello SIDARTHE-V, dell'evoluzione temporale della pandemia in scala logaritmica. Casi attivi (cioè $R + T + D$) in arancione, occupazione ospedaliera (cioè $R + T$) in blu, occupazione delle terapie intensive ICU (cioè T) in viola e decessi giornalieri (cioè D) in nero.

[Modeling vaccination rollouts, SARS-CoV-2 variants and the requirement for non-pharmaceutical interventions in Italy, G. Giordano, M. Colaneri, A. Di Filippo, F. Blanchini, P. Bolzern, G. De Nicolao, P. Sacchi, P. Colaneri e R. Bruno]

Il grafico evidenzia un buon riscontro tra le previsioni del modello e i dati reali, confermando l'affidabilità del SIDARTHE-V.

Osservazione: Qualsiasi scelta dei parametri, differente da quella fatta, che è in grado di riprodurre con successo in numero totale di casi osservati realmente, può essere utilizzata senza compromettere la validità del modello.

3.3 Strategie intermittenti “apri-chiudi” e “chiudi-apri”

È interessante considerare come sia possibile applicare, in uno scenario probabile, strategie intermittenti che si basano sull'alternanza di fasi aperte (associate a un R_t più grande) e fasi chiuse (associate ad un R_t più piccolo) con una proporzione fissa. Per fase aperta si intende un periodo di tempo in cui si mantengono aperti tutti i luoghi pubblici, come scuole, ristoranti, negozi, pur mantenendo le misure di precauzione; per fase chiusa, invece, si intende la chiusura di suddetti luoghi.

A fronte di una pandemia, quale quella da Covid 19, le possibili scelte da prendere per cercare di mantenere sotto controllo il numero di contagi, sono due: attuare prima una fase o un periodo di apertura e successivamente una di chiusura (identificata come “apri-chiudi”) o, alternativamente, prevedere un periodo di chiusura cui seguirà una fase di apertura (identificata come “chiudi-apri”).

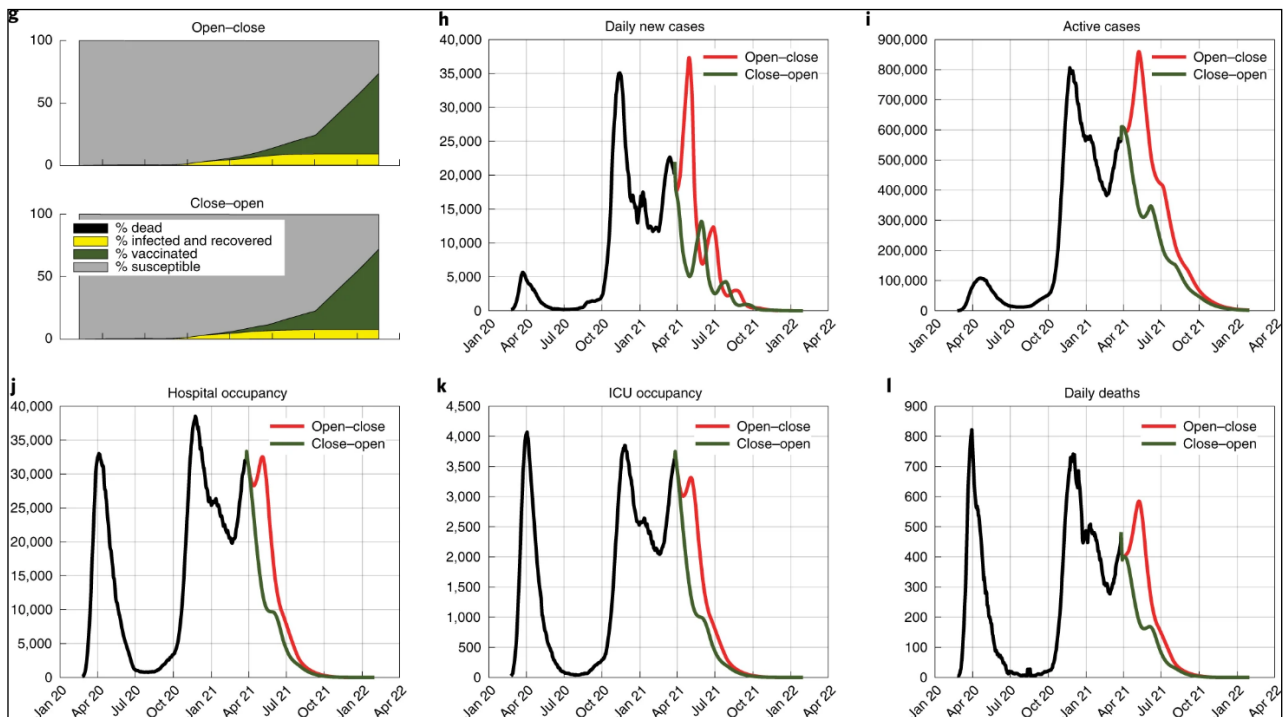
Il modello in esame permette di prevedere quale delle due strategie sia la migliore da attuare. Risulta infatti che, quando si pianifica su un periodo di tempo fisso e si deve impostare l'ordine di due fasi (apri e chiudi) con lunghezza fissa, iniziare con la fase di chiusura è sempre un vantaggio. Ciò accade perché i costi associati al sistema sanitario dipendono dal numero totale di casi di infezione nel periodo di tempo considerato, che è molto più grande se la fase aperta viene prima; quindi, iniziare con una fase di chiusura riduce drasticamente i costi e le perdite sanitarie.

D'altra parte, i costi socioeconomici sono proporzionali alla durata e al rigore delle restrizioni, indipendentemente dal momento in cui vengono applicate; quindi, le chiusure intermittenti producono costi socioeconomici simili. Dato un periodo di tempo prestabilito e fasi di chiusura e

apertura di lunghezza fissa, la strategia “chiudi-apri” non comporta alcun costo socioeconomico aggiuntivo, rispetto a quella “apri-chiudi”, perché le fasi di chiusura (e apertura) hanno la stessa durata in entrambi gli scenari.

Questo principio vale indipendentemente dalle dimensioni iniziali della pandemia e dalla durata della fase.

Il riscontro di quanto detto si osserva nel seguente grafico, frutto di una previsione fatta il 16 aprile 2021 utilizzando il modello SIDARTHE-V:



Fig(13): Evoluzione temporale dell’epidemia in presenza di un tasso di vaccinazione medio (64% della popolazione vaccinata entro gennaio 2022), quando vengono applicate due strategie intermittenti alternative, con un valore medio di R_t pari a 1,1. La strategia “apri-chiudi” (linea rossa) ha un valore di R_t che passa ogni mese da 1,27 a 0,9; mentre quella “chiudi-apri” (linea verde) ha un valore di R_t che, viceversa, passa ogni mese da 0,9 a 1,27.

[Modeling vaccination rollouts, SARS-CoV-2 variants and the requirement for non-pharmaceutical interventions in Italy, G. Giordano, M. Colaneri, A. Di Filippo, F. Blanchini, P. Bolzern, G. De Nicolao, P. Sacchi, P. Colaneri e R. Bruno]

3.4 Previsioni e limitazioni

Una volta verificata l’affidabilità del modello, lo si può utilizzare per costruire delle previsioni sull’evoluzione pandemica futura.

Il modello SIDARTHE-V permette di sfruttare un gran numero di dati ed ottenere delle previsioni affidabili di una moltitudine di scenari differenti, valutando l'effetto delle campagne di vaccinazione e delle misure di contenimento con interventi non farmaceutici NPI (non-pharmaceutical interventions) variando molti parametri come:

- il ritmo di vaccinazione (in % della popolazione vaccinata entro una data prestabilita);
- il numero di riproduzione R_t ;
- la scelta di una strategia “apri-chiudi” o “chiudi-apri”;
- la data di inizio della campagna vaccinale;
- i tassi di efficienza dei vaccini;
- e qualsiasi altra condizione che si voglia testare per scoprirne la ricaduta futura.

I risultati di alcune di queste prove dimostrano che gli interventi non farmaceutici (NPI) hanno un effetto maggiore sull'evoluzione epidemica rispetto alla sola vaccinazione, sostenendo la necessità di mantenere le NPI in atto durante la prima fase della campagna di vaccinazione. Inoltre, riscontra che la vaccinazione da sola non è in grado di controllare la diffusione del virus, perché sia efficace deve essere accompagnata dall'implementazione continua di NPI.

Questo modello prevedeva che, da aprile 2021 a gennaio 2022, in uno scenario senza lancio del vaccino e NPI deboli (con $R_t = 1,27$), potevano verificarsi fino a 298.000 decessi associati a COVID-19. Tuttavia, l'implementazione rapida delle vaccinazioni aveva la possibilità di ridurre la mortalità a un minimo di 51.000 morti.

L'implementazione di NPI restrittive (con $R_t = 0,9$) poteva ridurre i decessi COVID-19 a 30.000 senza vaccinare la popolazione, e a 18.000 con un rapido lancio dei vaccini.

Inoltre, adottare strategie di apertura-chiusura preferendo la scelta “chiudi-apri” poteva ridurre i decessi (da 47.000 a 27.000) e i costi del sistema sanitario.

Tuttavia, anche il modello SIDARTHE-V presenta delle limitazioni:

- non è in grado di considerare l'eterogeneità geografica;
- ipotizza che i vaccini siano efficaci contro tutte le varianti del virus;
- ipotizza anche che i soggetti vaccinati siano immuni già dopo tre settimane dalla somministrazione della prima dose;
- infine, considera l'immunità, data dal vaccino, permanente.

4. Considerazioni conclusive

In questo elaborato abbiamo evidenziato quanto i modelli matematici siano fondamentali nella previsione della dinamica futura dell'epidemia da SARS-Cov 2.

Sono stati descritti cinque dei principali modelli utilizzati a tale scopo: SEHIRDV, SMEHIRDV, PHIRDV, SEIRDV e SIDARTE-V. Abbiamo analizzato punti di forza e limitazioni, soffermandoci maggiormente sul più completo, il SIDARTE-V.

Ogni modello ha dimostrato come l'utilizzo e l'implementazione di misure di contenimento (farmaceutiche e non), quali l'uso dei vaccini, il distanziamento sociale, l'uso dei dispositivi di protezione individuali, sia fondamentale per contrastare l'evoluzione pandemica.

Questo elaborato riporta i risultati di molte previsioni fatte nel corso dell'anno 2021, offrendo in questo modo degli ottimi spunti per il futuro: sarebbe interessante utilizzare i modelli descritti (a seguito di opportune ricalibrature) per effettuare delle previsioni che da oggi possano tenere in considerazione anche l'introduzione della terza dose di vaccino, mai considerata finora.

Per fare ciò si possono calibrare i modelli utilizzando i dati aggiornati (relativi allo Stato italiano) ai seguenti indirizzi:

- <https://github.com/pcm-dpc/COVID-19/tree/master/dati-andamento-nazionale> per i dati epidemiologici sull'evoluzione dell'epidemia di COVID-19;
- <https://www.istat.it/it/archivio> per le informazioni demografiche sulla popolazione;
- <https://mappe.protezionecivile.gov.it/it/mappe-emergenze/mappe-coronavirus> per il totale dei casi registrati e delle persone attualmente positive, il numero dei guariti e delle persone decedute.

Prevenire e controllare le pandemie, qualunque esse siano, sarà una sfida sempre più fondamentale in futuro, a causa della probabilità di nuove ricadute virali derivanti dalla sempre più crescente impronta ecologica degli esseri umani. Lo sviluppo di modelli matematici più complessi e affidabili sarà l'obiettivo primario per affrontare questa sfida.

Bibliografia

- Giordano G., Colaneri M., Di Filippo A., Blanchini F., Bolzern P., De Nicolao G., Sacchi P., Colaneri P. e Bruno R., Modeling vaccination rollouts, SARS-CoV-2 variants and the requirement for non-pharmaceutical interventions in Italy, in “*Nature Medicine*”, 16 aprile 2021
- Bates Ramirez V., What Is "R-naught"? Gauging Contagious Infections, in “*Healthline*”, 20 aprile 2020
- Alamo T., G. Reina D., Millán Gata P., M. Preciado V. e Giordano G., Data-driven methods for present and future pandemics: Monitoring, modelling and managing, in “*PMC*”, 29 giugno 2021
- Antonelli E., Loli Piccolomini E. e Zama F., Switched forced SEIRDV compartmental models to monitor COVID-19 spread and immunization in Italy, in “*PMC*”, 12 novembre 2021
- K Chattopadhyay A., Choudhury D., Ghosh G., Kundu B. e Kumar NathS., Infection kinetics of Covid-19 and containment strategy, in “*Scientific Reports*”, 2 giugno 2021
- Dashtbali M. e Mirzaie M., A compartmental model that predicts the effect of social distancing and vaccination on controlling COVID-19, in “*Scientific Reports*”, 14 aprile 2021

Sitografia

- https://datascience.unifi.it/wp-content/uploads/2020/03/Guida_al_trattamento_dei_dati_Covid_19.pdf
- <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01334-5>
- <https://www.healthline.com/health/r-naught-reproduction-number>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8238691/>
- <https://fisica-astronomia.unibo.it/it/terza-missione/societa/covid-19/codid-19>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8588733/>
- <https://www.nature.com/articles/s41598-021-90698-2>
- <https://www.studiofavari.com/2020/03/06/coronavirus-matematica-contagio/>
- <https://www.nature.com/articles/s41598-021-86873-0#Fig3>