

## **Approfondimento (disponibile sul sito) dell'Istituto Superiore di Sanità**

### **ISS, 9 settembre 2020 - Perché l'Rt Nazionale non sempre cresce sopra 1 se i casi aumentano? Come interpretare l'Rt nella fase di transizione epidemica di Covid-19 in Italia**

Nelle ultime 5 settimane in Italia si è assistito ad un aumento nell'incidenza dei casi di COVID-19 mentre l'indice di trasmissione nazionale ( $R_t$ ) calcolato sui casi sintomatici non sempre ha superato il valore medio di 1 nello stesso periodo, tranne nell'ultima settimana.

Sebbene possa non essere intuitivo, i due dati non sono in contraddizione ma danno informazioni complementari.

#### **Perché non sono in contraddizione?**

I due indicatori sono calcolati su dati leggermente diversi. Infatti il conteggio dei casi si riferisce al numero complessivo delle persone con infezione confermata da SARS-CoV-2 diagnosticate ciascun giorno sul territorio italiano (per data di diagnosi), mentre l' $R_t$  è calcolato sul sottogruppo dei casi con sintomi non importati e riferito ai tempi in cui questi sintomi si sono sviluppati (per data di inizio sintomi). Quindi il calcolo dell' $R_t$  è relativo ad una parte della curva e ad un periodo temporale "sfalsato" di circa 1 settimana.

#### **$R_0$ , $R_t$ : cosa sono, come si calcolano?**

Il numero di riproduzione di una malattia infettiva ( $R_0$ ) è il numero medio di infezioni trasmesse da ogni individuo infetto ad inizio epidemia, in una fase in cui normalmente non sono effettuati specifici interventi (farmacologici e no) per il controllo del fenomeno infettivo.  $R_0$  rappresenta quindi il potenziale di trasmissione, o trasmissibilità, di una malattia infettiva non controllata. Tale valore  $R_0$  è funzione della probabilità di trasmissione per singolo contatto tra una persona infetta ed una suscettibile, del numero dei contatti della persona infetta e della durata dell'infettività. La definizione del numero di riproduzione netto ( $R_t$ ) è equivalente a quella di  $R_0$ , con la differenza che  $R_t$  viene calcolato nel corso del tempo.  $R_t$  permette ad esempio di monitorare l'efficacia degli interventi nel corso di un'epidemia.

$R_0$  e  $R_t$  possono essere calcolati su base statistica a partire da una curva di incidenza di casi giornalieri (il numero di nuovi casi, giorno per giorno). Per calcolare  $R_0$  o  $R_t$  non è necessario conoscere il numero totale di nuove infezioni giornaliere.

#### **Perché calcoliamo $R_t$ solo sui soli casi sintomatici?**

Il metodo statistico di calcolo di  $R_t$  è robusto se viene calcolato su un numero di infezioni individuate secondo criteri sufficientemente stabili nel tempo. Regione per regione, i criteri con cui vengono individuati i casi sintomatici o i criteri con cui vengono ospedalizzati i casi più gravi sono costanti, e il numero di questo tipo di pazienti è quindi strettamente legato alla trasmissibilità del virus. Al contrario, l'individuazione delle infezioni asintomatiche dipende molto dalla capacità di effettuare screening da parte dei dipartimenti di prevenzione e questa può variare molto nel tempo. Ad esempio, la capacità di fare screening può aumentare significativamente quando diminuisce l'incidenza totale della malattia e quindi il carico di lavoro sul sistema sanitario. Il risultato è che un maggiore o minore aumento dei casi asintomatici trovati non dipende dalla trasmissibilità del virus ma dal numero di analisi effettuate.

Per questi motivi, le stime di  $R_0$  ed  $R_t$  non tengono conto delle infezioni asintomatiche. Si sottolinea a tal riguardo l'aumento continuo della capacità offerta diagnostica dei tamponi rino-naso faringei per la diagnosi molecolare e di altri test di screening quali test sierologici e test rapidi antigenici il cui utilizzo ha aumentato la probabilità di identificare le infezioni asintomatiche.

Quindi si è scelto di stimare la trasmissibilità di SARS-COV-2 nelle diverse regioni italiane fin da febbraio 2020 a partire dalla curva dei casi sintomatici giornalieri in quanto meno influenzato dal cambiamento che si è verificato in Italia nelle politiche di accertamento diagnostico su soggetti asintomatici (che in queste settimane costituiscono la maggior parte dei casi diagnosticati).

#### **Come vengono considerati i casi importati nel calcolo di $R_t$ ?**

Una considerazione a parte meritano le infezioni (sintomatiche) importate, cioè le infezioni contratte all'estero ed individuate al successivo ritorno in Italia. Queste infezioni possono essere considerate in due modi diversi: A) dal momento dell'ingresso in Italia queste persone (sia italiane che non) possono trasmettere esattamente come le persone che si sono infettate in Italia; B) oppure, queste persone sono rapidamente identificate (es. all'aeroporto) e

isolate non contribuendo alla trasmissione in Italia. Essendo molto alta l'attenzione sugli ingressi/rientri dall'estero questo ci farebbe propendere per lo scenario B; tuttavia, sono già stati descritti diversi focolai autoctoni originatisi da persone infettatesi all'estero. Di conseguenza, è probabile che il loro contributo stia da qualche parte tra gli scenari A) e B). In assenza di dati di sufficiente qualità per comprendere meglio il ruolo delle infezioni importate dall'estero sull'epidemiologia di COVID-19 in Italia, si è al momento deciso di considerare lo scenario A). Va rimarcato che se fosse al contrario vero lo scenario B), questo comporterebbe una trasmissibilità di SARS-COV-2 in Italia maggiore di quanto riportato, anche perché le infezioni importate rappresentano una percentuale non trascurabile del totale in questo ultimo periodo.

### **Qual è l'informazione aggiuntiva che ci fornisce l'Rt calcolato in questo modo in aggiunta al dato sul numero di nuovi casi diagnosticati?**

Rt ci dice che, nonostante sia osservato un aumento continuo dei casi totali da metà luglio, al netto dei casi asintomatici identificati attraverso attività di screening/tracciamento dei contatti e dei casi importati da stato estero (categorie non mutuamente esclusive), vi è stata stabilizzazione e solo recentemente un lieve aumento della trasmissibilità. Questo ci permette di affermare assieme ad altri dati che, sebbene il numero di casi riportato giornalmente sia numericamente simile a quanto riportato alla fine di febbraio 2020, la fase epidemiologica è completamente diversa con casi diagnosticati quasi esclusivamente in sintomatici ed un Rt stimato ad oltre 2.

### **Come va interpretato?**

Questo dato, letto assieme a quello sul numero di nuovi casi diagnosticati ogni giorno, suggerisce che il grande lavoro svolto dai servizi territoriali ha per il momento contenuto la diffusione del virus sul nostro territorio. La maggior parte dei casi è identificato attraverso screening di popolazione e ricerca dei contatti con identificazione dei focolai e rapida realizzazione di misure di isolamento e quarantena. Il fatto che non vi sia sovraccarico dei servizi assistenziali è una conferma di questo. Allo stesso tempo però l'aumento dei casi diagnosticati conferma che ci sia una elevata circolazione del virus (sia autoctono che re-introdotta da altri Paesi) dà conto dell'aumento del lavoro richiesto agli stessi servizi territoriali le cui capacità di risposta rischiano di essere messe a dura prova.

### **Nota metodologica**

La stima di R(t) viene effettuata con un metodo statistico consolidato [1], che stima la distribuzione a posteriori tramite un algoritmo Markov Chain Monte Carlo (MCMC) applicato alla seguente funzione di verosimiglianza

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

Dove, oltre a R(t):

- P(k; λ) è la densità di una distribuzione Poisson, ovvero la probabilità di osservare k eventi se questi avvengono a una frequenza media λ.
- C(t) è il numero di casi sintomatici con data di inizio sintomi al giorno t, con t=1,...,T
- I(t) è il numero di casi sintomatici importati da un'altra regione o dall'estero aventi data inizio sintomi nel giorno t; essendo un sottoinsieme di C(t), si ha che C(t) ≥ I(t) a ogni t.
- p(T) è la distribuzione del tempo di generazione (una distribuzione gamma con parametri di shape = 1.87 e rate = 0.28, stimata su dati della regione Lombardia [2]).

### **Bibliografia essenziale**

[1] Cori A, Ferguson NM, Fraser C, Cauchemez S. A new framework and software to estimate time-varying reproduction numbers during epidemics. *Am J Epidemiol.* 2013;178(9):1505-1512. doi:10.1093/aje/kwt133

[2] D Cereda, M Tirani, F Rovida, V Demicheli, M Ajelli, P Poletti, F Trentini, G Guzzetta, V Marziano, A Barone, M Magoni, S Deandrea, G Diurno, M Lombardo, M Faccini, A Pan, R Bruno, E Pariani, G Grasselli, A Piatti, M Gramegna, F Baldanti, A Melegaro, S Merler. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. *ArXiv:2003.09320v1*, 2020.