

**INTRODUZIONE**

Un virus è un agente infettivo di piccolissime dimensioni (da 20 a 300 nm) costituito da materiale genetico (DNA o RNA) racchiuso in un contenitore proteico (capside), e a volte da un ulteriore involucro lipoproteico (pericapside). Può vivere e moltiplicarsi soltanto all'interno di alcune cellule (dette target) dell'organismo che lo ospita, che penetra tramite le proteine presenti sull'involucro più esterno e usa per produrre le particelle virali o virioni. La trasmissione tra un individuo infetto ed uno suscettibile può essere diretta (contatto pelle a pelle, bacio, rapporto sessuale, oppure tramite goccioline contaminate emesse dall'individuo infetto con tosse, starnuti o parlando) o indiretta (tramite oggetti o superfici contaminate o punture d'insetto). Avendo un ciclo vitale esponenzialmente più piccolo di quello degli organismi che lo ospitano, tutto ciò che si osserva durante un'epidemia virale (nuove diagnosi, ricoveri ospedalieri e decessi) è la conseguenza di infezioni contratte giorni o settimane prima. SARS-CoV-2 (Coronavirus-2 della sindrome respiratoria acuta grave) è un nuovo Coronavirus identificato in Cina nel dicembre 2019. La sua infezione provoca la malattia denominata COVID-19, le cui manifestazioni variano dall'assenza di sintomi (essere asintomatici) a sintomi simil-influenzali e, nei casi più gravi, a polmonite, insufficienza respiratoria, sepsi e shock settico, che possono esitare alla morte. A differenza degli altri coronavirus, il SARS-CoV-2 ha la capacità di diffondersi anche in fasi presintomatiche e asintomatiche, e si è diffuso così rapidamente che l'Organizzazione mondiale della sanità (Oms) ha dichiarato l'emergenza sanitaria internazionale il 30 gennaio e la pandemia l'11 marzo 2020. La letalità del ceppo originale è stata prontamente stimata tramite indagini nazionali di sieroprevalenza e sebbene non sia alta nella popolazione generale (< 1%), cresce con l'età e nei pazienti immunodepressi o con malattie concomitanti. L'elevatissimo numero di infezioni nel mondo (quasi 750.000.000 casi confermati al 31/12/2022) ha favorito le mutazioni nella sequenza genomica generando molte varianti del virus. Ad oggi sono state identificate cinque varianti ritenute 'pericolose': Alfa, Beta, Gamma, Delta e Omicron. Già dalla fine del 2020, le istituzioni nazionali ed internazionali sulla sorveglianza dei farmaci hanno approvato l'immissione in commercio (subordinata a condizioni) di differenti vaccini. Sebbene l'efficacia dei vaccini si sia ridotta contro la trasmissione delle nuove varianti è rimasta alta contro le forme severe della malattia specie nei primi 4 mesi dal completamento del ciclo vaccinale. La strategia vaccinale si è evoluta di conseguenza

consigliando una dose di richiamo a partire dal quarto mese del completamento del ciclo vaccinale o dall'ultima infezione. Il COVID-19 ha evidenziato i limiti nella gestione di un'epidemia su scala globale (pandemia). Molti degli studi epidemiologici utilizzati per prevedere la durata e l'estensione della pandemia si sono basati sul modello Suscettibili-Infetti-Rimossi (SIR), ma la loro capacità predittiva non è stata sempre accurata a causa delle assunzioni di base poco verosimili. Di seguito presentiamo un modello alternativo concepito durante il primo anno della pandemia e completato durante il secondo, in grado di valutare l'impatto delle politiche di contrasto all'epidemia incluso il lavoro agile e la campagna vaccinale.

**MODELLO DELL'INCIDENZA GIORNALIERA DELLE INFEZIONI**

Per i molti asintomatici non rilevati, i decessi sono più affidabili dei casi confermati per stimare l'incidenza dell'infezione. Sia  $p_k$  la letalità giornaliera del virus e  $D_k$  il numero di decessi tra i contagi del  $k$ .mo giorno della pandemia ( $N_k$ ), assumendo che, condizionatamente a  $D_k$ ,  $N_k$  si distribuisce come una binomiale negativa

$$P\{N_k = n | D_k = d\} = \binom{n-1}{d-1} p_k^d (1-p_k)^{n-d} \quad (1)$$

la sua media fornisce una stima ( $\hat{N}_k$ ) dei contagi giornalieri

$$\hat{N}_k = \frac{D_k}{p_k} \quad (2)$$

I decessi  $D_k$  possono essere ricavati dai decessi giornalieri ( $d_n$ ) riportati nelle statistiche ufficiali tramite la seguente media mobile pesata

$$D_k = \sum_{n \geq k} \pi_k^{(n)} d_n,$$

dove i pesi  $\pi_k^{(n)}$  rappresentano le proporzioni di decessi nell' $n$ .mo giorno ma relativi a infezioni contratte il  $k$ .mo giorno ( $k \leq n$ ). Sia  $\alpha_n$  la variabile binaria rappresentante l'evento 'essere sopravvissuto l' $n$ .mo giorno' e  $T$  il tempo intercorso tra l'infezione ed il decesso, i pesi  $\pi_k^{(n)}$  possono essere stimati dalla probabilità

$$\pi_k^{(n)} = P\{n-k \leq T < n-k+1 | \alpha_n = 1\}.$$

Data la simmetria osservata nelle stime dei quartili ( $Q_1, Q_2, Q_3$ ) di questi tempi, è plausibile assumere che essi si distribuiscono secondo la seguente normale troncata

$$\frac{d}{dt} P\{T < t | \alpha_k = 1\} = \frac{e^{-\frac{1}{2} \frac{(t-\mu)^2}{\sigma^2}}}{\int_0^{2\mu} e^{-\frac{1}{2} \frac{(t-\mu)^2}{\sigma^2}} dt} \quad t \in [0, 2\mu),$$

con  $\mu = \frac{Q_3 - Q_1}{2}$  e  $\sigma = \frac{Q_3 - Q_1}{1.34896}$ . Per quanto riguarda la probabilità di decesso causata dall'infezione, è plausibile assumere una dipendenza dalla variante infettante

( $\xi$ : 0 = ceppo originario, 1 = Alfa, 2 = Beta, 3 = Gamma, 4 = Delta, 5 = Omicron), dall'età al contagio ( $j$ : 0 = 0 - 9 anni, ..., 8 = 80 - 89 anni, 10 = 90+ anni) e dallo status vaccinale dell'individuo ( $V$ : 0 = non vaccinato, 1 = ciclo incompleto, 2 = ciclo completato da oltre 4 mesi, 3 = ciclo completato entro 4 mesi, 4 = dose addizionale) ma non dal giorno in cui si sia contratta l'infezione. Per cui, siano  $X_{j,\xi,V}$  e  $Y_{k,j,\xi,V}$  le variabili binarie rappresentanti gli eventi 'morire dopo l'infezione' e 'infettarsi il  $k$ .mo giorno' per classe d'età, variante infettante e status vaccinale, la probabilità di morire dopo un'infezione contratta il  $k$ .mo giorno della pandemia può essere espressa come

$$p_{k,j,\xi,V} = p_{j,\xi,V} = P\{X_{j,\xi,V}|Y_{k,j,\xi,V}\}. \quad (3)$$

La (3) implica che la letalità giornaliera del virus ( $p_k$ ) in 1) e 2) dipende dal giorno in cui si contrae l'infezione solo tramite la variante predominante, la distribuzione dell'infezione tra le varie classi d'età e la copertura vaccinale e può essere calcolata dalla seguente media

$$p_k = \sum_j \sum_{\xi} \sum_V p_{j,\xi,V} \frac{N_{k,j,\xi,V}}{N_{k,\dots}}, \quad (4)$$

dove  $N_{k,j,\xi,V}$  è il numero giornaliero di contagi per età, variante e status vaccinale mentre  $N_{k,\dots}$  è il numero giornaliero di contagi. Inoltre, assumendo che gli hazard di decesso delle varianti per classe d'età ( $h_{j,\xi,0}$ ) siano proporzionali nel tempo, si ottiene la relazione

$$p_{j,\xi,0} = 1 - (1 - p_{j,0,0})^{h_{j,\xi,0}}$$

e la (4) può essere riscritta come

$$p_k = \sum_j \left\{ \sum_{\xi} \left[ \sum_V RR_{j,\xi,V} \frac{N_{k,j,\xi,V}}{N_{k,j,\xi,V}} \right] \left[ 1 - (1 - p_{j,0,0})^{h_{j,\xi,0}} \right] \frac{N_{k,j,\xi,V}}{N_{k,j,\xi,V}} \right\} \frac{N_{k,j,\xi,V}}{N_{k,\dots}}, \quad (5)$$

dove  $RR_{j,\xi,V}$  è il rischio relativo vaccinati/non-vaccinati per classe d'età e variante

$$RR_{j,\xi,V} = \frac{p_{k,j,\xi,V}}{p_{k,j,\xi,0}} \quad (6)$$

mentre  $N_{k,j,\xi}$  e  $N_{k,j,\dots}$  sono rispettivamente i contagi giornalieri per classe d'età e variante e per classe d'età.

## APPLICAZIONI ALLA SALUTE PUBBLICA

L'analisi delle variazioni dell'incidenza giornaliera dell'infezione (2) consente la valutazione del lavoro agile come misura di contrasto alla pandemia (Tabella 1). Specifiche assunzioni sulla probabilità (5) permettono di quantificare l'impatto della campagna vaccinale e degli eventuali eccessi di mortalità. Infatti, esprimendo la probabilità in (3) come rapporto di probabilità, la (6) diventa

$$RR_{j,\xi,V} = \frac{P\{X_{j,\xi,V}=1, Y_{k,j,\xi,V}=1\} / P\{Y_{k,j,\xi,V}=1\}}{P\{X_{j,\xi,V,0}=1, Y_{k,j,\xi,0}\} / P\{Y_{k,j,\xi,0}=1\}}.$$

e nel caso in cui i vaccini non abbiano avuto effetto sul contagio ( $P\{Y_{k,j,\xi,V}=1\} = P\{Y_{k,j,\xi,0}=1\}$ ) si riduce a

$$RR_{j,\xi,V}^{(0)} = \frac{P\{X_{j,\xi,V}=1, Y_{k,j,\xi,V}=1\}}{P\{X_{j,\xi,V,0}=1, Y_{k,j,\xi,0}=1\}}. \quad (7)$$

Infine, siano  $Pop_{k,j,\xi,V}$  e  $D_{k,j,\xi,V}$  rispettivamente la popola-

zione a rischio di contagio nel  $k$ .mo giorno e i decessi tra essi per classe d'età, variante del virus e status vaccinale, dalla relazione

$$D_{k,j,\xi,V} = P\{X_{j,\xi,V}, Y_{k,j,\xi,V}\} Pop_{k,j,\xi,V}$$

la (7) si può riscrivere come

$$RR_{j,\xi,V}^{(0)} = \frac{D_{k,j,\xi,V} / Pop_{k,j,\xi,V}}{D_{k,j,\xi,0} / Pop_{k,j,\xi,0}}$$

Sostituendo  $RR_{j,\xi,V}$  con  $RR_{j,\xi,V}^{(0)}$  nella (5) si ottiene la probabilità ( $p_k^{(0)}$ ) di morire dopo il contagio contratto il  $k$ .mo giorno della pandemia che ci sarebbe stata senza i vaccini. Infine, sostituendo nella (2)  $p_k$  con  $p_k^{(0)}$  si ottiene il numero di contagi che ci sarebbe stato senza vaccini

$$\widehat{N}_k^{(0)} = \frac{D_k}{p_k^{(0)}}. \quad (8)$$

Inoltre, se i vaccini non avessero avuto alcun effetto protettivo sulla mortalità, il rischio relativo (6) sarebbe stato pari ad 1 e la (5) si sarebbe ridotta a

$$p_k^{(0)} = \sum_j \left\{ \sum_{\xi} \left[ 1 - (1 - p_{j,0,0})^{h_{j,\xi,0}} \right] \frac{N_{k,j,\xi,V}}{N_{k,j,\xi,V}} \right\} \frac{N_{k,j,\xi,V}}{N_{k,\dots}}. \quad (9)$$

Moltiplicando la (9) per la (8) si ottiene il numero di decessi che ci sarebbe stato senza vaccini anche tra i contagiati evitati, mentre moltiplicandola per la (1) si ottengono i decessi evitati tra i contagiati reali. Infine, se la distribuzione dei contagi non dipendesse dall'età, sarebbe uguale alla distribuzione della popolazione per età. Ma siccome studenti e lavoratori hanno giornalmente un numero maggiore di contatti rispetto ai pensionati, è plausibile assumere che la pandemia sia fuori controllo quando l'età mediana dei casi accertati sia maggiore o uguale a quella dell'intera popolazione. Definiamo come eccesso di mortalità il numero di decessi oltre la soglia ottenuta sostituendo alla proporzione dei contagi per età ( $\frac{N_{k,j,\xi,V}}{N_{k,\dots}}$ ) nella (5) la corrispondente proporzione di popolazione ( $\frac{P_j}{P}$ ).

## VALIDAZIONE DEL MODELLO

L'ISS ha calcolato l'impatto della campagna vaccinale contro il COVID-19 in Italia fino 31/01/2022 applicando al numero osservato di eventi (contagi, ricoveri ospedalieri, decessi) un coefficiente che dipende dall'efficacia vaccinale nel prevenirli (metodo ampiamente diffuso durante la stagione influenzale). Sia  $VE_{kj}$  l'efficacia del vaccino per status vaccinale ( $k$ : 0 = non vaccinati, 1 = ciclo incompleto, 2 = ciclo completato da oltre 4 mesi, 3 = ciclo completato entro 4 mesi, 4 = dose addizionale) e classe d'età ( $j$ : 1 = <60 anni, 2 = 60-69 anni, 3 = 70-79 anni, 4 = 90+ anni) definita da

$$VE_{kj} = \frac{R_j^{(0)} - R_j^{(k)}}{R_j^{(0)}} \quad \text{con} \quad R_j^{(k)} = \frac{n \cdot \text{Eventi}_{kj}}{\text{Popolazione}_{kj}} \quad \text{e} \quad k = 0, 1, \dots, 4; j = 1, \dots, 4 \quad (10)$$

e siano  $VC_{kjr}$  e  $NAV_{kjr}$  rispettivamente la copertura vaccinale ed il numero di eventi settimanali evitati con i vaccini per status vaccinale, classe d'età e regione ( $r$ : 1 = Piemonte, ..., 20 = Sardegna), allora si ha che

$$NAV_{rjk} = \frac{N_{rj}}{(1 - VC_{kjr}) R_j^{(0)} + \sum_{k=1}^4 VC_{kjr} R_j^{(k)}} \sum_{k=1}^4 [R_j^{(0)} - R_j^{(k)}] VC_{kjr} \quad (11)$$

dove  $N_{rj}$  è il numero di eventi osservati per regione e classe d'età. Il rapporto  $\frac{N_{rj}}{(1-V_{Ckjr})R_j^{(0)} + \sum_{k=1}^k V_{Ckjr}R_j^{(k)}}$  può essere interpretato come la media armonica pesata delle popolazioni di vaccinati e non vaccinati che hanno prodotto i casi osservati. Siccome la media armonica è minore della media aritmetica, è lecito attendersi che  $NAV_{rjk}$  tenda a sottostimare i casi evitati dai vaccini rispetto alla (2). Sebbene i due metodi di stima siano molto differenti portano a risultati quasi sovrapponibili per i decessi evitati dai vaccini al 31/01/2022 (44.083 Vs 45.770) e a stime dello stesso ordine di grandezza per le diagnosi evitate (3.749.786 Vs 4.626.027) per lo stesso periodo. La sottostima della (11) cresce quando si considerano i casi confermati probabilmente perché i vaccinati tendono ad avere una maggiore propensione a sottoporsi al test diagnostico rispetto ai non vaccinati.

### VALUTAZIONE DELLE POLITICHE DI SALUTE PUBBLICA: LAVORO AGILE

Dal 24/02/2020 al 28/02/2022 sono state stimate 20.833.018 (20.728.924 - 20.937.375) infezioni distribuite su 5 onde. La letalità media è stata dello 0,73%, variando tra un massimo di 2,78% nella prima

onda a 0,15% nella quinta. I vaccini hanno prevenuto 10.000.000 di contagi e 115.000 decessi. L'introduzione dei test rapidi su larga scala (gennaio 2021) ha permesso di adattare in modo efficace le politiche di contenimento dell'infezione alla situazione epidemiologica corrente. Le misure restrittive alla mobilità della popolazione sono state una strategia efficace di soppressione dei contagi, mentre il lavoro agile e la didattica a distanza sono state valide misure di mitigazione. Sebbene durante il periodo iniziale l'introduzione del lavoro agile sia stato accompagnato da altre misure di contenimento dei contagi (rendendo complesso scorporare il suo effetto), la sua riduzione nelle PA (stabilita col decreto legislativo del 15 ottobre 2021) permette una valutazione diretta. Il ritorno al lavoro 'in presenza' nelle PA è associato con forti aumenti dei tassi medi giornalieri delle curve epidemiologiche, che nelle due settimane successive hanno raddoppiato i casi d'infezione e incrementato di 2/3 il numero dei decessi (Tabella 1). Inoltre, i tassi giornalieri delle curve dei contagi e decessi hanno continuato a crescere per i seguenti 3 mesi e solo l'effetto della campagna vaccinale ha evitato l'adozione di nuove politiche restrittive (Figura 1).

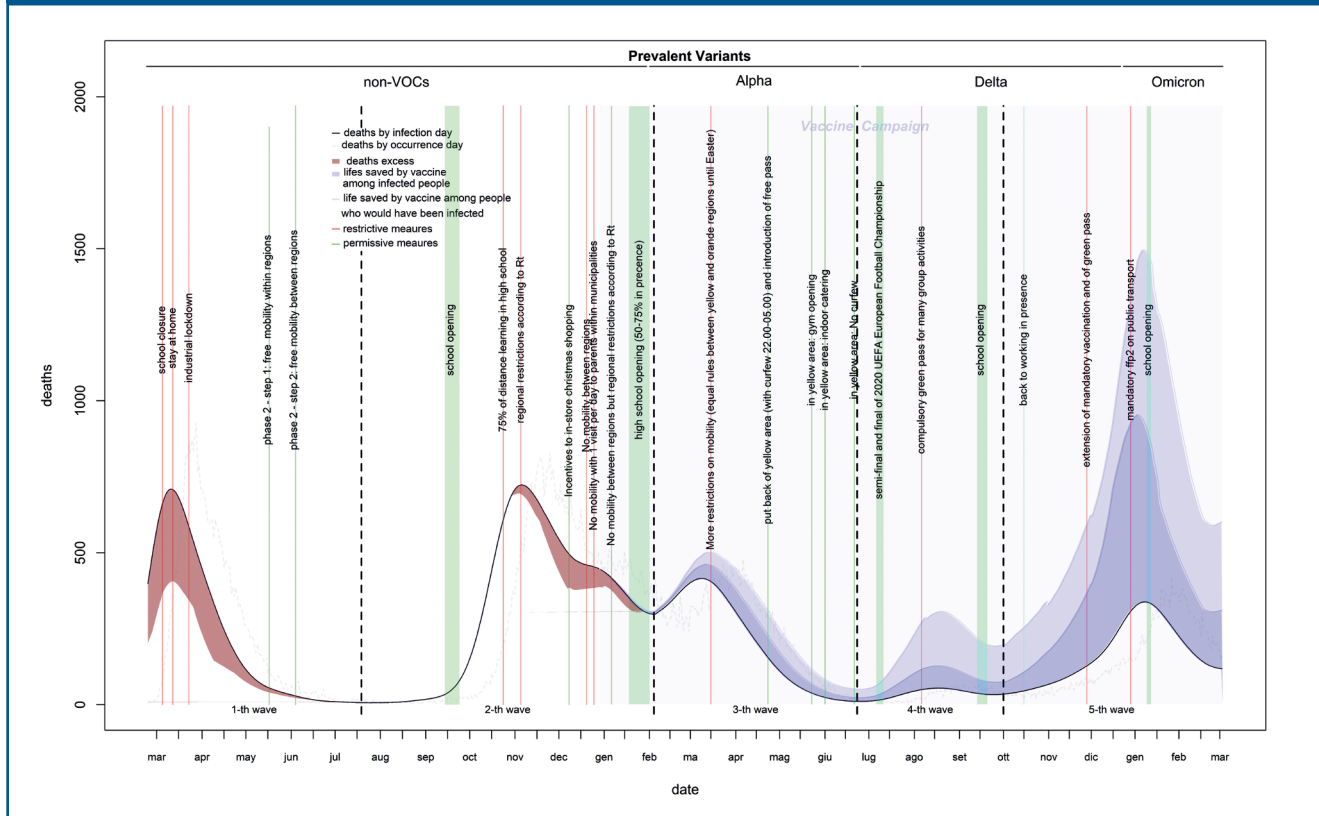
**Tabella 1** Variazione percentuale del tasso medio delle curve d'incidenza dei contagi e dei decessi prima e dopo l'implementazione delle politiche adottate

Misura		Variazione (%)			
		Contagi		Decessi	
		7 gg	14 gg	7 gg	14 gg
05/03/2020	Scuole chiuse*	-67	-98	-73	-105
12/03/2020	Stop alla mobilità*	-189	-152	-238	-179
23/03/2020	Industrial lockdown*	-77	-228	-77	-87
17/05/2020	Mobilità intraregionale**	30	48	35	57
04/06/2020	mobilità libera**	29	40	10	27
14/09/2020	Scuole aperte**	610	1128	544	1027
24/10/2020	75% didattica a distanza nelle scuole superiori*	-57	-83	-37	-63
05/11/2020	Restrizioni alla mobilità regionale basate su Rt*	-502	-219	-151	-148
08/12/2020	Incentivi per spese natalizie**	92	97	46	59
20/12/2020	Stop alla mobilità tra regioni*	-182	25	32	9
24/12/2020	Stop alla mobilità*	-816	-1101	-62	-43
07/01/2021	Restrizioni alla mobilità regionale basate su Rt*	-100	-112	-33	-77
25/01/2021	Apertura scuole superiori (50-75% in presenza)**	126	180	123	150
15/03/2021	Rafforzamento delle restrizioni alla mobilità (Pasqua)*	-355	-431	-266	-1582
23/04/2021	Introduzione free pass*	-22	-37	13	24
23/05/2021	In area gialla: apertura palestre**	19	35	29	50
01/06/2021	In area gialla: catering al chiuso**	24	46	33	56
21/06/2021	In area gialla: No coprifuoco**	140	167	94	134
09/07/2021	Fasi finali europeo di calcio**	113	323	186	492
06/08/2021	Green pass obbligatorio*	-189	-156	-41	-71
17/09/2021	Apertura scuole**	81	94	94	120
<b>15/10/2021</b>	<b>Lavoro "in presenza" come modalità standard nella PA**</b>	<b>49</b>	<b>90</b>	<b>27</b>	<b>66</b>
27/11/2021	Estensione obbligo vaccinale e green pass**	33	140	24	63
27/12/2021	Mascherine ffp2 obbligatorie sul trasporto pubblico*	-56	-88	-44	-76

\*Misure restrittive; \*\* Misure permissive  
(Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale)

Figura 1

Decessi con COVID-19 in Italia per giorno di contagio (2020 - 2022)



(Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale)

PER ULTERIORI INFORMAZIONI

Contatti: p.ferrante@inail.it

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA ESSENZIALE

Url: <https://www.frontiersin.org/research-topics/42790/lessons-and-policy-consequences-of-mathematical-modelling-in-relation-to-ongoing-pandemics> [consultato giugno 2023].

Ferrante P. The first year of COVID-19 in Italy: incidence, lethality, and health policies. Journal of Public Health Research 2022 Jan 31;11(1):jphr - 2021.

Ferrante P. The first 2 years of COVID-19 in Italy: Incidence, lethality, and health policies. Frontiers in Public Health 2022 Nov 1;10:986743.

Sacco C, Mateo-Urdiales A, Rota MC, Fabiani M, Boros S, Bressi M, Petrone D, Vescio MF, Del Manso M, Bella A. 2022. Infezioni da SARS-CoV-2, ricoveri e decessi associati a COVID-19 direttamente evitati dalla vaccinazione. Nota tecnica.

Url: [https://www.iss.it/documents/20126/6703853/NT\\_Eventi+evitati+COVID19\\_LAST.pdf/a140e155-bd62-adcd-1b29-d1be3464ed48?t=1649832260103](https://www.iss.it/documents/20126/6703853/NT_Eventi+evitati+COVID19_LAST.pdf/a140e155-bd62-adcd-1b29-d1be3464ed48?t=1649832260103) [consultato giugno 2023].

PAROLE CHIAVE

COVID-19, Incidenza, Letalità, Health policy, Binomiale negativa, Medie mobili