

---

# Dinamica e controllo del Covid-19: commenti da due matematici

**Bernhelm Booß-Bavnbek**

*Università di Roskilde, Danimarca*

**Klaus Krickeberg**

*Manglieu, Francia e Bielefeld, Germania*

---

Poiché la pandemia di Covid-19 non è ancora terminata, potrebbe sembrare prematuro trarre delle conclusioni. Tuttavia, potremmo anche essere già in tempo per ricapitolare alcune lezioni che noi, come matematici, dovremmo aver imparato e che sono da applicare adesso. Quindi noi poniamo la domanda: perché la dinamica ed il controllo del Covid-19 sono di interesse per i matematici, e perché i matematici sono urgentemente necessari per controllare la pandemia?

Presenteremo dapprima i nostri commenti in un'esposizione dal basso verso l'alto, cioè seguendo gli eventi dal loro inizio come si sono evoluti nel tempo. Sono accaduti in modo diverso in diversi paesi, e l'obiettivo principale di questa prima parte è di confrontare tra loro queste evoluzioni nei pochi paesi selezionati.

Tuttavia, vi sono alcune caratteristiche generali, che presentiamo separatamente, come siamo abituati a fare in matematica. Queste includono la storia di alcune epidemie che hanno influenzato le reazioni delle persone in molti paesi, e alcuni strumenti matematici di base. Inoltre, vi

Since the Covid-19 pandemic is not yet over, it may appear to be premature to draw some conclusions. However, we may also be just in time to recapitulate some lessons we as mathematicians should have learned and are urged to apply now. Thus, we pose the question: Why are the dynamics and control of Covid-19 most interesting for mathematicians and why are mathematicians urgently needed for controlling the pandemic?

We shall first present our comments in a bottom-up approach, i.e., following the events from their beginning as they evolved through time. They happened differently in different countries, and the main objective of this first part is to compare these evolutions in a few selected countries with each other.

Still, there are some general features, which we present separately as we are used to doing in mathematics. They include the history of certain epidemics which have influenced the reactions of people in many countries, and some basic mathematical tools. In addition, there is a common

è un fattore comune, che uno degli autori (KK) ha fatto presente in un messaggio inviato il 12 marzo 2020 a un ufficio sanitario tedesco:

"L'estensione e l'evoluzione del Covid-19 nei vari paesi e regioni riflette lo stato dei loro sistemi sanitari. Questo era per esempio già evidente nel caso dell'epidemia di Ebola."

Infatti è la componente di sanità pubblica del sistema sanitario a giocare un ruolo cruciale.

La seconda parte dell'articolo non è orientata verso il paese, ma è focalizzata sul problema. Partendo da un determinato problema procediamo dall'alto verso il basso arrivando alle sue soluzioni e alle loro applicazioni in situazioni concrete. Abbiamo organizzato questa parte in base ai metodi matematici che hanno un ruolo nella loro soluzione. Ecco un esempio specifico in cui molta matematica è necessaria: sviluppare un vaccino e la strategia per applicarlo senza perdere di vista i principi etici di base.

## Dal basso verso l'alto

### 1. La preistoria

Nel seguito, il gentile lettore può consultare, quando necessario, il libro [1] per i concetti di base dell'epidemiologia.

La demografia come materia matematica era già sviluppata secoli fa ben oltre le sue origini elementari. Per molto tempo è rimasta l'unico strumento matematico nello studio dell'evoluzione delle malattie infettive. Ecco un primo esempio famoso. In Cina, India e Europa si è cercato di conferire l'immunità contro il vaiolo infettando leggermente gli individui in modo che contraessero una forma lieve della malattia in modo da essere in seguito immuni. Alcuni di questi morirono dopo una tale procedura, ma nel 1766 il matematico svizzero Daniel Bernoulli mostrò mediante un approccio demografico che la procedura aumenterebbe l'aspettativa di vita se applicata a ogni individuo [2]. Al giorno d'oggi, si pratica ampiamente la valutazione del rapporto costo-efficacia di una misura di sanità pubblica; ciò è fatto basandosi su metodi di economia matematica.

factor, which one of the authors (KK) defined on 12 March 2020 in an e-mail to a German health office:

"The extension and evolution of Covid-19 in various countries and regions reflects the state of their health systems. This was for instance already very obvious in the case of Ebola."

It is in fact the public health component of the health system that plays a crucial role.

The second part of the article is not country-oriented but problem-oriented. From a given problem we go top-down to its solutions and their applications in concrete situations. We have organised this part by the mathematical methods that play a role in their solution. Here is an example where specially much mathematics is needed: to develop a vaccine and the strategy for applying it without losing sight of basic ethical principles.

## Bottom-up

### 1. Prehistory

In the following, the gentle reader may consult when necessary the book [1] for the basic concepts of epidemiology.

Demography as a mathematical subject area was already developed centuries ago well beyond its elementary beginnings. For a long time, it remained the only mathematical tool in the study of the evolution of infectious diseases. Here is a famous early example. In China, India and Europe one tried to confer immunity against smallpox by infecting individuals slightly so they would contract a mild form of the disease and be immune afterwards. Some of them died by this procedure, but in 1766 the Swiss mathematician Daniel Bernoulli showed by a demographical approach that the procedure would increase life expectancy if applied to everybody [2]. Nowadays, evaluating the cost-effectiveness of a public health measure is done widely; it is based on methods of mathematical economy.

Il XIX secolo ha visto la scoperta di microrganismi come agenti patogeni di molte malattie e il loro studio principalmente mediante metodi microbiologici. Gli strumenti matematici per seguire un'epidemia sono rimasti essenzialmente demografici fin ben dentro il XX secolo. Alcuni medici hanno suggerito che ogni epidemia finisce perché alla fine non sono rimaste abbastanza persone che possano essere infettate: è questo un predecessore ingenuo del concetto di epidemiologia matematica di immunità del gregge (cfr. Sez. 8). Tuttavia, anche l'abbondante letteratura sulla pandemia influenzale del 1918-19, erroneamente chiamata influenza Spagnola, discute solo due possibili vie per la sua fine: un migliore trattamento clinico e mutazioni dell'agente patogeno.

Da un punto di vista virologico, l'influenza spagnola è stata una forma estrema della cosiddetta influenza stagionale. Il virus che la causa può essere uno di una grande varietà, il suo genere è indicato da A, B, C o D, dove alcuni di essi comprendono diverse specie. A è la più grave e ha sottotipi  $A(H_xN_y)$ ,  $x = 1, \dots, 18$  e  $y = 1, \dots, 11$ , dove  $x$  e  $y$  rappresentano proteine sulla superficie del virus. La strategia di controllo della normale influenza stagionale è ampiamente conosciuta anche tra i profani: identificare il ceppo del virus in autunno, sviluppare un vaccino il più velocemente possibile, e vaccinare le persone che si pensa siano a rischio. Tuttavia, il numero di infezioni e di decessi causati da un'influenza stagionale può essere alto quanto quello di alcune delle pandemie che saranno descritte ora.

L'influenza spagnola era dovuta all' $A(H_1N_1)$ . Immagini di quel tempo mostrano persone che indossano maschere che assomigliano a quelle usate adesso. Negli anni 1957-58 si è verificata un'altra variante chiamata influenza Asiatica e causata da  $A(H_2N_2)$ . È iniziata in Cina e poi è diventata una pandemia, passando dagli stati confinanti attraverso il Regno Unito e gli Stati Uniti. Le stime del numero di casi variano intorno a 500 milioni e quelle del numero di morti intorno a 3 milioni di persone. I suoi inizi apparivano molto simili a quelli dell'influenza spagnola, ma verso la fine si è reso disponibile un vaccino, un predecessore di quelli che sono usati abitualmente contro l'influenza stagionale.

L'influenza di Hong Kong del 1968-69, genera-

The 19th century saw the discovery of microorganisms as pathogens of many diseases and their study by mainly microbiological methods. The mathematical tools for following up an epidemic remained essentially demographical well into the 20th century. A few physicians suggested that every epidemic ends because there are finally not enough people left to be infected, which is a naïve predecessor to the mathematical-epidemiologic concept of herd immunity (see Sect. 8). Nevertheless, even the abundant literature on the influenza pandemic of 1918-19, wrongly called Spanish flu, only discusses two possible ways for it to end: better clinical treatment and mutations of the pathogen.

Seen from a virological viewpoint, the Spanish flu was an extreme form of the so-called seasonal influenza. The virus which causes them can be one of a large variety, its genus being denoted by A, B, C or D, where some of them include several species. A is the most serious one; it has subtypes  $A(H_xN_y)$ ,  $x = 1, \dots, 18$  and  $y = 1, \dots, 11$ , where  $x$  and  $y$  represent proteins on the surface of the virus. The strategy for controlling the normal seasonal influenza epidemic is widely known even among laymen: identify the strain of the virus in the autumn, develop a vaccine as fast as possible, and vaccinate people thought to be at risk. Nevertheless, the number of infections and deaths by a seasonal influenza can be as high as those caused by some of the pandemics to be described now.

The Spanish flu was due to  $A(H_1N_1)$ . Pictures from that time show people wearing masks that resembled those used now. In the years 1957-58 another digression from seasonal influenza occurred, called the Asian flu and caused by  $A(H_2N_2)$ . It started in China and then became a pandemic, passing from neighbouring states through the UK and the USA. Estimations of the number of cases vary around 500 million and of the number of deaths around 3 million. Its beginnings looked much like those of the Spanish flu, but towards the end a vaccine became available, a predecessor to the ones being routinely used now against the seasonal flu.

The Hong Kong influenza of 1968-69, genera-

ta dal virus A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), aveva caratteristiche simili e non sarà descritta oltre.

Parallelamente a queste e ad altre epidemie che entrano in scena, e in parte motivati da queste, sono emersi nella prima parte del XX secolo strumenti matematici radicalmente nuovi per lo studio della sanità pubblica, preceduti da alcuni studi sul finire del XIX secolo. Avevano un duplice aspetto. Il primo strumento si chiamava modello matematico-statistico. Il suo scopo è lo studio dell'influenza di fattori, chiamati anche determinanti, sulla salute della popolazione. Tali fattori possono, ad esempio, essere una mancanza di igiene o un ambiente inquinato. Un fattore può anche essere un trattamento preventivo o curativo mediante un'immunizzazione o un farmaco, rispettivamente; in questo caso l'obiettivo principale di uno studio è di stimare l'efficacia del trattamento. I piani di campionamento sono modelli statistici di un tipo diverso ma correlato. Essi formano la base di indagini a campione, che sono effettuate con profusione anche nel Covid-19, e non sono sempre molto illuminanti.

Il secondo strumento si chiama modellizzazione matematica dell'evoluzione di un'epidemia, o brevemente modellizzazione matematica. Ve ne sono di due tipi. In primo luogo, si può mirare alla curva epidemica, che è il numero cumulativo di casi fino ad un momento  $t$  in funzione di  $t$ . In questo caso, la modellizzazione matematica serve a stimare o prevedere questa curva sotto varie ipotesi sull'infettività di soggetti infetti. I primi predecessori sono presentati in [3], vedi Figura 1. La questione se l'infettività rimanga costante o diminuisca ha già avuto un ruolo importante. Versioni raffinate sono ancora in uso, in particolare per il Covid-19 (Sez. 7).

In secondo luogo, si possono costruire i cosiddetti modelli compartimentali (Sez. 8). Il primo, per il morbillo, è stato pubblicato nel 1889 da P.D. En'ko; cfr. [4]. Intorno al 1900, sono apparsi modelli compartimentali per la malaria. Quindi negli anni 20 del Novecento, furono messi a punto, e studiati intensamente, nuovi modelli per l'evoluzione del morbillo in popolazioni chiuse. Questi sono diventati molto influenti perché hanno già mostrato molte caratteristiche di base che sono riapparse più tardi nei modelli matematici di epidemie in altri e più complessi contesti.

Tali strumenti hanno trovato molte applicazio-

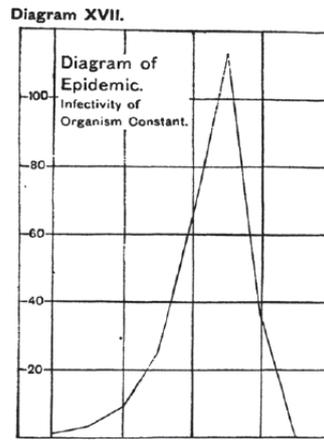
ated by the virus A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), had similar characteristics and will not be described further.

Parallel to these and other epidemics entering the scene, and partly motivated by them, basically new mathematical tools of public health emerged in the first part of the 20th century, preceded by a few studies in the late 19th. They were twofold. The first tool was called a statistical-mathematical model. Its aim is the study of the influence of factors, also called determinants, on the health of the population. Such factors may, for instance, be a lack of hygiene or a polluted environment. A factor can also be a preventive or curative treatment by an immunisation or a drug, respectively; in this case the main objective of a study is to estimate the efficacy of the treatment. Sampling plans are statistical-mathematical models of a different but related kind. They form the basis of sample surveys, which are likewise being done in profusion about Covid-19, and are not always very illuminating.

The second tool is called mathematical modelling of the evolution of an epidemic or briefly mathematical modelling. There are two kinds of it. First, one may aim for the epidemic curve, which is the cumulated number of cases up to a moment  $t$  as a function of  $t$ . In this case, mathematical modelling serves to estimate or predict this curve under various assumptions on the infectivity of infected subjects. Early predecessors are presented in [3], see Figure 1. The question whether the infectivity remains constant or decreases already played a role. Refined versions are still being used, in particular for Covid-19 (Sect. 7).

Second, one may build so-called compartmental models (Sect. 8). The first one, for measles, was published in 1889 by P.D. En'ko; see [4]. Around the year 1900, compartmental models for malaria appeared. Then in the 1920s, new models for the evolution of measles in closed populations were defined and intensively studied. They became very influential because they already displayed many basic features that reappeared later in mathematical models of epidemics in other and more complex settings.

Such tools found many applications. Dealing



**Figura 1:** Prime simulazioni numeriche di una curva epidemica fatte da J. Brownlee, 1907, discusse in [3].  
*Early numerical simulation of an epidemic curve by J. Brownlee, 1907, discussed in [3].*

ni. Trattare matematicamente grandi epidemie non era più un problema di sola demografia, anche se questo ha continuato ad essere lo strumento principale per la stima del numero di casi e di decessi. Sono stati utilizzati modelli statistici per stimare l'efficacia dei farmaci antivirali, ad esempio contro le infezioni da HIV e l'efficacia di varie immunizzazioni, comprese quelle contro le forme di influenza. La modellizzazione matematica delle epidemie è stata utilizzata nel pianificare strategie per debellare il vaiolo, la poliomielite, il morbillo e forse altre malattie. Nella letteratura scientifica, sono apparsi i primi articoli sulla modellizzazione delle epidemie influenzali. La pianificazione di una strategia di vaccinazione comporta sia una strategia statistico-matematica sia modelli matematici [5].

Questi progressi possono aver prodotto una sensazione generale di successo nell'affrontare le epidemie. Poi, nel periodo 2002-2019 si sono verificati alcuni eventi che hanno evocato ricordi di pandemie precedenti e minato tale fiducia.

## 2. Eventi inattesi 2002-2018

Nel novembre 2002 è scoppiata la prima epidemia di SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome). Si trattava di una zoonosi generata dal virus SARS-CoV-1, un ceppo della specie SARS-CoV. È stata identificata per la prima volta in Cina e non si è mai diffusa molto al di fuori dei paesi circostanti e il Canada. Nel luglio 2003 è stato dichiarato sradicato dopo aver causato 8.096 casi e 774 morti.

with large epidemics mathematically was no longer a matter of demography alone, although that continued to be the main tool for estimating the number of cases and deaths. Statistical-mathematical models were employed to estimate the efficacy of antiviral drugs, for instance against HIV-infections, and the efficacy of various immunisations, including those against forms of influenza. Mathematical modelling of epidemics was used in planning strategies to eradicate smallpox, poliomyelitis, measles and maybe others. The first articles on modelling influenza epidemics appeared in the scientific literature. Planning a vaccination strategy involves both statistical-mathematical and mathematical models [5].

These roads to progress may have produced a general feeling of success in dealing with epidemics. Then in the period from 2002 to 2019, a few events occurred that evoked memories of previous pandemics and undermined such beliefs.

## 2. Unexpected Events 2002 - 2018

In November 2002 the first SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) epidemic broke out. It was a zoonosis generated by the virus SARS-CoV-1, a strain of the species SARS-CoV. It was first identified in China and never spread much beyond the surrounding countries and Canada. In July 2003 it was declared eradicated after having caused 8,096 cases and 774 deaths.

Allo stesso modo, la Sindrome Respiratoria del Medio Oriente (MERS), dovuta al corona-virus MERS-CoV, portò a circa 2.500 casi e 870 decessi tra il 2012 e il 2020. Fu concentrata essenzialmente in Arabia Saudita e, in misura minore, in Corea del Sud, con la maggior parte delle infezioni che si verificarono tra il 2014 e il 2015. Essendo una Zoonosi trasportata in gran parte dai cammelli, è anche chiamata l'influenza dei cammelli

Inoltre, si è diffusa nel mondo una pandemia di influenza che assomigliava all'influenza spagnola sotto diversi aspetti. Era un nuovo ceppo chiamato A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)09 del virus H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> dell'influenza. La sua origine è oggetto di dibattito; una probabile ipotesi dice che, essendo una zoonosi portata dai maiali, essa ha infettato un essere umano in un allevamento di maiali messicano intorno al gennaio 2009. È stata quindi chiamata influenza suina o influenza messicana. Si è diffusa dal Nord America a tutto il mondo e è stata dichiarata estinta nell'agosto 2010. Le stime del numero di infezioni e di decessi variano enormemente, ma apparentemente ci sono stati più casi e meno morti che per l'influenza spagnola. Sono state sollevate accuse contro l'OMS in merito alla sua gestione dei vaccini contro l'influenza suina.

Infine, è apparsa un'altra influenza zoonotica, popolarmente chiamata influenza aviaria e nel linguaggio scientifico HPAI (Highly Pathogenic Avian Influenza). Il principale agente patogeno era un virus influenzale A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>). Era noto da molto tempo ma ha raggiunto un picco negli anni 2013-2017. Se vi sia stata una trasmissione per via aerea dal pollame all'uomo è stata una questione molto dibattuta, con ovvie implicazioni economiche. L'influenza aviaria si è diffusa ampiamente in tutto il mondo, ma il numero di casi umani conosciuti è rimasto basso, poco più di 70.

Oltre alle varie forme di influenza e alla epidemie generate dai corona-virus SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 o MERS-CoV, si sono verificate altre epidemie.

È istruttivo confrontarle con quelle appena citate, applicando in aggiunta anche criteri matematici. Ci limiteremo alle epidemie di Ebola. La maggiore ondata epidemica è stata l'epidemia del virus Ebola nell'Africa occidentale dal 2013 al 2016, che ha causato 28.646 casi e 11.323 morti. Vi è una differenza fondamentale nell'evoluzione

Similarly, the Middle East Respiratory Syndrome (MERS), due to the corona virus MERS-CoV, lead to around 2,500 cases and 870 deaths between 2012 and 2020. It was essentially concentrated in Saudi Arabia and, to a minor degree, in South Korea, with most infections happening around the years 2014 to 2015. Being a zoonosis carried largely by camels, it is also called the camel flu.

Moreover, a pandemic influenza invaded the world that resembled the Spanish flu in several respects. Its pathogen was a new strain called A(H1N1)09 of the H1N1 influenza virus. Its origin is being debated; a likely hypothesis says that, being a zoonosis carried by pigs, it infected a human on a Mexican pig farm around January 2009. It was therefore called swine flu or Mexican flu. It spread from North America to the whole world and was declared extinguished in August 2010. Estimations of the number of infections and deaths fluctuate enormously, but there were apparently more cases and fewer deaths than by the Spanish flu. Accusations against the WHO were raised about its handling of vaccines against the swine flu.

Finally, another zoonotic influenza appeared, popularly called bird flu and in scientific language Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI). The main pathogen was an A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) influenza virus. It had been known long ago but reached a peak in the years 2013 - 2017. Whether there was airborne transmission from poultry to humans was a hotly debated question with obvious economic consequences. The bird flu spread widely over the whole world, but the number of known human cases remained small, at just over 70.

In addition to various forms of influenza and the epidemics generated by the corona virus SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 or MERS-CoV, other epidemics occurred.

It is instructive to compare them with those just mentioned, also applying in addition mathematical yardsticks. We shall restrict ourselves to Ebola epidemics. Their most widespread outbreak was the Western African Ebola virus epidemic from 2013 to 2016, which caused 28,646 cases and 11,323 deaths. There is a fundamental

di un caso di influenza o di SARSCoV-1 o SARS-CoV-2 da un lato e di un caso di Ebola dall'altro, il che porta ad una differenza fondamentale nella loro modellizzazione matematica (sezioni 4 e 8). Un vettore del virus dell'influenza o di un corona-virus può trasmetterlo ad altri molto prima della comparsa dei primi sintomi, cioè molto prima della fine del periodo di incubazione. I soggetti infettati dal virus Ebola diventeranno contagiosi solo verso la fine del periodo di incubazione. Potrebbero quindi essere immediatamente isolati insieme ai loro ultimi contatti per evitare un'ulteriore trasmissione dell'infezione, a condizione che nella zona vi sia un servizio sanitario che lo faccia. Pertanto, il virus Ebola non si è diffuso in paesi che hanno una rete sanitaria primaria sufficientemente fitta, ma ha causato grande sofferenza in paesi che non l'hanno. La strategia dell'OMS per controllare l'epidemia era sbagliata. Ha insistito sui farmaci e la ricerca di un vaccino (che è diventato disponibile solo nel dicembre 2019), ma ha trascurato l'assistenza sanitaria di base. Allo scopo sarebbe stato ancora più utile, nei villaggi, formare rapidamente operatori sanitari e medici scalzi come era stato fatto decenni fa.

### 3. Uno sguardo ad alcuni paesi

Solo pochissimi paesi hanno tratto profitto dalle esperienze di questi 18 anni premonitori per prepararsi con molto anticipo ad una possibile, e probabile, nuova epidemia. Altri hanno adottato misure appropriate solo ai primi segni del Covid-19, e molti hanno iniziato a pianificare quando l'epidemia aveva quasi raggiunto il suo apice. Faremo alcuni esempi. Per semplicità descriveremo sempre il risultato della strategia di un paese indicando il numero cumulativo di casi confermati e morti intorno al 1<sup>o</sup> giugno 2020. Per quanto riguarda l'affidabilità di questi dati, si vedano le Sezioni 5 e 6. Cominciamo con quelli che avevano pianificato per tempo.

**Taiwan:** Già nel 2004, l'anno dopo l'epidemia di SARS, il governo ha istituito il National Health Command Center (NHCC), che doveva preparare il Paese ad una possibile nuova epidemia. A partire dal 2017 era guidato dal popolare Ministro della Salute, Chen Shih-chung, che aveva studiato odontoiatria al Taipei Medical College. Il

difference in the evolution of a case of influenza or SARSCoV-1 or SARS-CoV-2 on the one hand and of an Ebola case on the other, which leads to a basic difference in their mathematical modelling (Sects. 4 and 8). A carrier of an influenza or corona virus can transmit it to others well before the first symptoms appear, that is well before the end of the incubation period. A subject infected by Ebola will only become infectious around the end of the incubation period. They could then be immediately isolated together with their latest contacts in order to avoid further transmission of the infection, provided that there is a health service nearby to do it. Therefore, Ebola did not spread to countries that have a sufficiently dense primary healthcare network, but it caused much suffering in countries that do not have it. The strategy of the WHO to control the epidemic was wrong. It insisted on drugs and the search for a vaccine (which only became available in December 2019), but neglected primary healthcare. For the present purpose it would even have been most useful to rapidly train village health workers and barefoot doctors as it had been done decades ago.

### 3. Looking at some countries

Only very few countries profited from the experiences of these premonitory 18 years to prepare much in advance for a possible, and probable, new outbreak of an epidemic. Some others only took appropriate measures at the first signs of Covid-19, and many started planning when the epidemic had almost reached its zenith. We shall sketch some examples. For simplicity we will always describe the result of the strategy of a country by indicating its cumulated numbers of confirmed cases and deaths around the 1 June 2020. Regarding the reliability of these data, see Sects. 5 and 6. We begin with those that had planned early.

**Taiwan:** Already in 2004, the year after the SARS-epidemic outbreak, the government established the National Health Command Center (NHCC), which was to prepare the country for a possible new epidemic. From 2017 on it was headed by the popular Minister of Health, Chen Shih-chung, who had studied dentistry at the

vicepresidente di Taiwan dal 2016 al 2020, Chen Chien-jen, era stato Ministro della Salute dal 2003 al 2005 dopo aver studiato genetica umana, sanità pubblica e epidemiologia all'Università Nazionale di Taiwan e all'Università Johns Hopkins negli Stati Uniti, ed essersi per un periodo dedicato alla ricerca. Così le decisioni sul controllo del Covid-19 sono state prese da politici competenti in materia di sanità, compresa quella pubblica.

Taiwan conta 23 milioni di abitanti, e molti di loro viaggiano da e per la Cina. Dal 31 dicembre 2019 in poi, quando l'OMS fu informata dell'epidemia a Wuhan, tutti i voli in arrivo da lì furono controllati e furono seguiti da controlli sui passeggeri in arrivo da qualsiasi altro posto. Un Tavolo d'azione fu istituito nel periodo dal 20 gennaio al 24 febbraio 2020: elencava 124 misure da adottare. Ogni giorno il pubblico riceveva informazioni chiare attraverso tutti i mezzi esistenti. Sulla base della tessera elettronica dell'assicurazione sanitaria che tutti i cittadini hanno fu rapidamente istituito il Tracciamento di Contatto, che significa il *follow-up* ripetuto delle persone sintomatiche, dei casi confermati e di tutti i loro contatti. I test virologici PCR utilizzati (Sez. 4) erano già disponibili e si dette inizio a quarantene ben organizzate. A fine gennaio, si pubblicarono le regole sull'uso delle mascherine; ne esisteva già una scorta sufficiente.

Come risultato sono stati trovati 442 casi confermati e registrati 7 decessi sino al 1<sup>o</sup> giugno.

**Vietnam:** La strategia vietnamita assomiglia a quella taiwanese in quasi tutti gli aspetti, con l'eccezione della ricerca di contatti. Un comitato direttivo con cui trattare nuove epidemie esisteva al Ministero della Sanità. Mise in atto il suo piano subito dopo il 23 gennaio, quando i primi individui infetti arrivarono negli aeroporti vietnamiti, tra i quali un vietnamita di ritorno dal Regno Unito. Tutte le scuole furono chiuse il 25 gennaio, e dal 1<sup>o</sup> febbraio tutti quelli che entravano in Vietnam dovevano passare due settimane in quarantena.

Altre misure sono state imposte o alleggerite in base all'evoluzione dell'epidemia, ad esempio un confinamento limitato o l'uso di mascherine. Il Ministero della Sanità ha rilasciato regolarmente informazioni precise e chiare per l'intera popolazione con tutti i mezzi disponibili, compresi

Taipei Medical College. The Vice-President of Taiwan from 2016 to 2020, Chen Chien-jen, had been Minister of Health from 2003 to 2005 after having studied human genetics, public health, and epidemiology at the National Taiwan University University and the Johns Hopkins University in the USA, followed by research. Thus, decisions about the control of Covid-19 were taken by politicians competent in matters of health, including public health.

Taiwan counts 23 million inhabitants, and many of them travel to and from China. From the 31 December 2019 onwards, when the WHO was notified of the epidemic in Wuhan, all incoming flights from there were checked, followed by controls of passengers arriving from anywhere else. An Action Table was produced in the period of 20 January to 24 February 2020, which listed 124 measures to be taken. The public obtained daily revised clear information by all existing means. "Contact tracing", which means repeated follow-up of symptomatic persons, of confirmed cases and of all of their contacts, was rapidly established on the basis of the electronic health insurance card that everybody has. The virological PCR-tests used (Sect. 4) were already available and quarantines well organised. In late January, rules about the wearing of masks were edited; a sufficient supply existed already.

As a result, 442 confirmed cases had been found and 7 deaths recorded up to the 1 June.

**Vietnam:** The Vietnamese strategy resembles the Taiwanese one in almost all aspects, with the exception of contact tracing. A Steering Committee to deal with new epidemics existed in the Ministry of Health. It put into effect its plan right after the 23 January, when the first infected individuals arrived at Vietnamese airports, among them a Vietnamese returning from the UK. All schools were closed on the 25 January, and since the 1 February everybody entering Vietnam had to spend two weeks in quarantine.

Other measures were imposed or relieved in accordance with the evolution of the epidemic, for instance a limited confinement or the wearing of masks. The Ministry of Health issued regular precise and clear information for the entire population by all available means, including smart-

gli smartphone. Inoltre, è stato fornito a tutti un sistema informativo personalizzato sulle cosiddette guide alla sopravvivenza. Ogni guida alla sopravvivenza definisce tre categorie di persone: F0: un caso confermato; F1: sospettato di essere infetto o di aver avuto contatti con una persona infetta; F2: aver avuto contatti con una persona in F1. Ci si aspetta che ogni persona determini la categoria alla quale appartiene. La guida alla sopravvivenza fornisce poi informazioni stampate su cosa si debba fare a seconda della categoria di appartenenza, ad esempio sottoporsi a un test. Sono utilizzati solo test PCR.

A differenza di Taiwan, la ricerca di contatti non utilizza strumenti elettronici. Lo fa la popolazione stessa, aiutata dalle guide alla sopravvivenza, insieme a un gran numero di membri ben addestrati dei servizi sanitari, ad esempio docenti universitari.

Alla fine del 2019, il Vietnam contava 98.257.747 abitanti. Al 1<sup>o</sup> giugno c'erano stati 328 casi confermati e 0 morti. Questi dati si basano su una forte sezione demografica dell'Ufficio statistico generale e su diversi sistemi informativi sanitari [6] e può difficilmente essere contestato.

La breve descrizione delle misure di controllo a Taiwan e in Vietnam ha mostrato le tre componenti principali del loro lato epidemiologico: tracciamento dei contatti; *lockdown*, che è la distanza fisica o sociale in senso lato compresi i controlli di quarantena e di frontiera; e indossare le mascherine. Possiamo chiamarlo strategia di sorveglianza e contenimento. A ciò si aggiunge il lato medico-clinico, dall'assistenza sanitaria di base, come i medici di base, fino ai grandi ospedali. Il suo stato è cruciale per il numero di morti causate dal virus SARS-CoV-2.

A differenza di Taiwan e del Vietnam, sembra che tutti gli altri paesi del mondo fossero impreparati alla fine del dicembre 2019. Alcuni di loro hanno adottato misure abbastanza sistematiche e rigorose che coprivano l'intera popolazione non appena si sono manifestati i primi casi. Questo è stato per esempio vero per la **Cina** alla fine di gennaio 2020, per la **Slovacchia** e la **Grecia** il 27 e 28 febbraio, per l'**Austria** il 10 marzo e per la **Danimarca** il 12 marzo. Una strategia danese alternativa, basata su una rigorosa rintracciabilità dei contatti e sulla quarantena, ma sinora non messa in atto fu propugnata in [7].

phones. In addition, there is a personalised information system of so-called survival guides given to everybody. Every survival guide defines three categories of persons: F0: a confirmed case; F1: suspected to be infected or having had contact with an infected person; F2: having had contact with a person in F1. Each person is expected to find the category to which it belongs. The survival guide then provides printed information about what it must do depending on its category, for example submit to a test. Only PCR-tests are used.

In contrast to Taiwan, contact tracing does not use electronic tools. It is done by the population itself, aided by the survival guides, together with a large number of well-trained members of the health services, for example university lecturers.

At the end of 2019, Vietnam had 98,257,747 inhabitants. On the 1 June there had been 328 confirmed cases and 0 deaths. These data are based on a strong demographic section of the General Statistical Office and on several Health Information Systems [6] and can hardly be contested.

The preceding sketch of control measures in Taiwan and Vietnam has shown us the three main components of their epidemiologic side: contact tracing; lockdown, that is physical or social distancing in the wide sense including quarantine and border controls; and wearing of masks. We may call this the surveillance-containment strategy. In addition, there is the medical-clinical side, from primary healthcare such as general practitioners up to large hospitals. Its state is crucial to the number of deaths caused by the virus SARS-CoV-2.

In contrast to Taiwan and Vietnam, it seems that all other countries in the world were unprepared at the end of December 2019. A few of them took fairly systematic and strict measures that covered the entire population as soon as the first cases had declared themselves. This was for example true for China at the end of January 2020, for Slovakia and Greece on the 27 and 28 February, for Austria on the 10 March and for Denmark on the 12 March. An alternative Danish strategy, based on rigorous contact tracing and quarantine, but not implemented until now was argued for in [7].

Per quanto riguarda i risultati, l'evoluzione turbolenta in Cina è ben nota. In Danimarca, con una popolazione di 5.806 milioni, sono stati confermati circa 12000 casi e 593 decessi registrati; le cifre corrispondenti per l'Austria sono state di 8.86 milioni di persone, 16979 casi e 672 decessi.

Il confronto della Slovacchia, un paese di circa 5.5 milioni di abitanti, con la Grecia, che conta 10.72 milioni di persone, colpisce particolarmente perché rende visibile il ruolo di medici e ospedali. In Slovacchia ci sono stati 1528 casi confermati e 28 decessi. I dati corrispondenti per la Grecia sono stati 3058 e 183. Il numero relativamente molto più alto di vittime in Grecia, nonostante la reazione altrettanto precoce e quasi lo stesso numero di casi per numero di abitanti, è senza dubbio dovuto allo stato catastrofico del suo sistema sanitario, causato principalmente dalla crisi del debito a partire dal 2010.

Ci spostiamo quindi a un gruppo di paesi che hanno reagito tardi e non sistematicamente, applicando le varie misure in modo disordinato e solo a una parte della popolazione. Ecco alcuni di loro con il loro numero di abitanti in milioni, il numero cumulativo di casi confermati e il numero di vittime:

**Belgio:** 11.46; 59348; 9606.

**Spagna:** 46.94; 289046; 27136.

**Italia:** 60.36; 235561; 34043.

**Francia:** 66.99; 154591; 29296.

**Germania:** 83.02; 187000; 8831.

Il numero relativamente basso di morti in Germania riflette principalmente un sistema sanitario efficiente che ha saputo adattarsi facilmente all'epidemia. L'opposto è stato vero in Francia. Lì, circa 100000 letti d'ospedale erano stati eliminati nel periodo tra il 1993 e il 2018. Un arbitrario e rigoroso confinamento, non determinato da un ragionamento epidemiologico, è stato imposto il 17 marzo.

Infine, vi sono paesi che hanno deciso di non fare nulla, almeno per un lungo periodo. La loro motivazione, o pretesto, era soprattutto la fiducia nell'immunità di gregge (Sezioni 1 e 8), secondo cui l'epidemia si sarebbe fermata da sola. Questa era la strategia della **Svezia**, un paese che contava 10.23 milioni di persone, che ha portato a 37814 casi e 4403 morti. Nel **Regno Unito** ci sono stati,

Regarding the results, the turbulent evolution in China is well known. In Denmark, with a population of 5.806 million, about 12,000 cases had been confirmed and 593 deaths recorded, and the corresponding figures for Austria were 8.86 million people, 16,979 cases and 672 deaths.

The comparison of Slovakia, a country of around 5.5 million inhabitants, with Greece, which counts 10.72 million people, is particularly striking because it makes visible the role of their physicians and hospitals. In Slovakia there were 1,528 confirmed cases and 28 deaths. The corresponding data for Greece were 3,058 and 183. The relatively much higher number of fatalities in Greece, in spite of equally early reaction and almost the same number of cases per number of inhabitants, is no doubt due to the catastrophic state of its medical-clinical system, caused mainly by the debt crisis from 2010 onwards.

Next, we move to a group of countries that reacted late and not systematically, applying the various measures in a haphazard way and only to part of the population. Here are some of them with their numbers of inhabitants in millions, cumulated numbers of confirmed cases and numbers of fatalities:

**Belgium:** 11.46; 59,348; 9,606.

**Spain:** 46.94; 289,046; 27,136.

**Italy:** 60.36; 235,561; 34,043.

**France:** 66.99; 154,591; 29,296.

**Germany:** 83.02; 187,000; 8,831.

The relatively low number of deaths in Germany mainly reflects a sufficient medical-clinical system that could readily adapt itself to the epidemic. The opposite was true in France. There, about 100,000 hospital beds had been eliminated in the period between 1993 and 2018.

An arbitrary strict confinement, not determined by epidemiologic reasoning, was imposed on the 17 March. Finally, there are countries that decided to do nothing, at least for a long while. Their motivation, or pretext was above all a belief in herd immunity (Sects. 1 and 8), according to which the epidemic would stop by itself. This was the strategy of Sweden, a country counting 10.23 million people, which resulted in 37,814 cases and 4,403 deaths. In the United Kingdom there were, among 66.65 million inhabitants, around 290,000 cases and 41,128 fatalities, and in the

tra i 66.65 milioni di abitanti, circa 290000 casi e 41128 morti e negli **Stati Uniti** questi dati sono stati 328.2 milioni, 2.04 milioni, 115000 morti.

Questa panoramica delle strategie conferma che, come detto nell'introduzione, i risultati in effetti dipendono fortemente dallo stato della sanità pubblica. Si noti che al giorno d'oggi in ogni lingua del mondo il concetto di sanità pubblica è designato con una traduzione letterale o una leggera modifica di questa espressione. Per esempio, in danese è *folkesundhed*, cioè salute del popolo.

## Dall'alto verso il basso

In questa seconda parte, descriveremo la parte scientifica e in particolare i principi matematici coinvolti nello studio delle fasi successive delle pandemie. In breve: Sez. 4: Scoperta del nuovo virus, proprietà di base, test per la sua presenza in una persona. 5 e 6: Dati sull'evoluzione del Covid-19 in una popolazione. 7: Tentativi di analizzare matematicamente e prevedere tale evoluzione rappresentandola con una curva epidemica. 8: L'analogo per una rappresentazione da parte di un modello compartimentale. 9: Provare a fermare l'epidemia con un vaccino. 10: Cosa imparare e cosa fare?

### 4. Il nuovo virus SARS-CoV-2

Dopo il primo focolaio, alla fine di dicembre 2019, spesso descritto, di casi di polmonite di eziologia sconosciuta intorno a Wuhan, nel corso del gennaio 2020 gli scienziati cinesi hanno identificato un nuovo virus come agente patogeno. Essi hanno seguito le procedure abituali, cioè hanno determinato il carico di 26 agenti patogeni respiratori comuni nei pazienti. Non ne hanno trovato nessuno in abbondanza. Sospettivano che si trattasse di SARS-CoV, ma anche qui non sono riusciti a trovarlo. Hanno poi indagato su tutti i tipi di carica virale che avevano una leggera somiglianza (coincidenza in alcuni genomi) con la SARS-CoV e hanno rilevato un nuovo virus che ha mostrato un'abbondanza di virioni nei campioni respiratori dei pazienti. Microscopia elettronica e analisi di modelli matematici [8], [9] hanno mostrato che appartiene alla stessa specie

USA these data were 328.2 million, 2.04 million, 115,000 deaths.

This overview of strategies confirms that, as said in the introduction, the results indeed depend heavily on the state of public health. Note that nowadays in every language of the world the concept public health is designated by a literal translation or a slight modification of this expression. For instance, in Danish it is *folkesundhed* that is, health of the people.

## Top-down

In this second part, we will sketch the scientific and in particular mathematical principles involved in the study of successive stages of the pandemics. In short: Sect. 4: Discovery of the new virus, basic properties, testing for its presence in a person. 5 and 6: Data on the evolution of Covid-19 in a population. 7: Attempts at analysing mathematically and predicting such an evolution by representing it by an epidemic curve. 8: The analogous for a representation by a compartmental model. 9: Trying to stop the epidemic by a vaccine. 10: What to learn and what to do?

### 4. The New Virus SARS-CoV-2

After the often-depicted outbreak in late December 2019 of cases of pneumonia of unknown aetiology around Wuhan, in the course of January 2020 Chinese scientists identified a new virus as the pathogen. They followed the usual procedures, i.e., they determined the load of 26 common respiratory pathogens in the patients. They found none of them in abundance. They suspected SARS-CoV, but could not find it either. Then they investigated all kinds of viral load that had a slight similarity (coincidence in a number of genomes) with SARS-CoV and detected a novel virus which displayed abundant virions in respiratory specimens from patients. Electron microscopy and mathematical pattern analysis [8], [9] showed that it belongs to the same species as SARS-CoV-1 and MERS-CoV (Sect. 2); hence the name SARS-CoV-2.

di SARS-CoV-1 e MERS-CoV (Sez. 2); da qui il nome SARS-CoV-2.

A partire da questo lavoro in Cina, è apparso un gran numero di pubblicazioni sulle proprietà peculiari dell'agente patogeno e sui modi in cui agisce. Dal punto di vista virologico, è stata determinata la sua sequenza genetica. Si ritiene che il nuovo virus abbia origini zoonotiche, ma si è rapidamente stabilito che vi era contagi da uomo a uomo. La combinazione di caratteristiche della SARS e dell'influenza, che è intensa inibizione respiratoria dei pazienti e una trasmissione rapida, rendono il Covid-19, la malattia causata dalla SARS-CoV-2, particolarmente pericolosa. Per ulteriori lavori si veda [10].

Nel contesto clinico, sono stati determinati diversi periodi nell'evoluzione di un caso (vedi la loro definizione in [1], Sez. 5.2): Il periodo d'incubazione mediano è di 5,2 giorni; il periodo di latenza medio è di 4,6 giorni, cioè, in generale il periodo infettivo inizia infatti prima della fase prodromica. Abbiamo discusso le implicazioni nella Sez. 2 nel confronto con Ebola. La durata media del periodo infettivo è di 6 giorni per i casi lievi e asintomatici; per i casi gravi e critici questo periodo dura in media 22 giorni e termina solo con la guarigione o la morte.

Le molteplici applicazioni per il controllo della pandemia sia delle loro caratteristiche virologiche sia di quelle cliniche appariranno nelle Sezioni 7, 8, 9 e 10. Il loro studio è ancora attivo e può persino ribaltare i risultati precedenti; questo è accaduto di recente, per esempio, nelle cosiddette immunità incrociate. Tuttavia, in questo articolo tratteremo solo applicazioni all'elemento fondamentale delle strategie di controllo ben progettate, ovvero i test per le infezioni.

Il primo passo di un programma di test consiste nel definire la popolazione di interesse. Chi sarà sottoposto al test? I soggetti entrati in contatto con persone infette? O chi si lamenta dei propri sintomi? O tutti quelli che provengono da una regione dove esistono casi? Vedi l'esempio del Vietnam nella Sez. 3.

E poi, quale sarà lo scopo? Scoprire il presenza del virus o di qualche tipo di anticorpo? A seconda dello scopo ci sono test virologici e test sierologici. Il consueto test virologico si chiama test PCR-(*Polymerase Chain Reaction*). Decine di test sierologici di qualità variabile sono stati, e

Starting with this work in China, a large number of publications about the peculiar properties of the pathogen and the ways it is acting have appeared. On the virological side, its genetic sequence was determined. The new virus is believed to have zoonotic origins, but human to human infection was rapidly established. The combination of SARS and influenza features, that is intensive respiratory inhibition of patients and rapid transmission, make Covid-19, the disease caused by SARS-CoV-2, particularly dangerous. For further work see [10].

In the clinical context, several periods in the evolution of a case were determined (see their definition in [1], Sect. 5.2): The median incubation period is 5.2 days; the mean latency period is 4.6 days, i.e., in general the infectious period indeed starts before the prodromal phase. We have discussed the implications in Sect. 2 in comparison with Ebola. The mean length of the infectious period is 6 days for mild and asymptomatic cases; for severe and critical cases this period lasts on average 22 days and ends only by recovery or death.

The manifold applications for the control of the pandemic of both their virological and their clinical characteristics will appear in Sects. 7, 8, 9 and 10. Their study is still active and may even reverse former results; this happened recently for example about so-called crossimmunities. However, in this article we will only treat applications to the basic element of well-designed control strategies, namely testing for infections.

The first step of a test programme is to define the target population. Who will be tested? Subjects who had contact with infected people? Or those who complain about symptoms? Or everybody coming from a region where cases exist? See the example of Vietnam in Sect. 3.

Next, what will be the objective? To discover the presence of the virus or that of some kind of antibodies? Depending on the objective there are virological and serological tests. The usual virological test is called the PCR-(*Polymerase Chain Reaction*) Test. Dozens of serological tests of vary-

sono tuttora, sviluppati e in alcuni paesi persino offerti al grande pubblico. Ricordiamo che la caratterizzazione di un test con una popolazione di interesse e un dato scopo è un argomento classico di epidemiologia clinica (cfr. [1], Sect. 19.2).

Tornando al ruolo fondamentale del *test* nelle strategie di controllo, osserviamo solo che nei paesi poveri o nei paesi ricchi con funzionari della sanità pubblica disattenti, la popolazione di interesse era spesso determinata dalla carenza di kit di prova e dall'influenza delle istituzioni che li richiedeva per sè.

## 5. Demografia: Epidemiologia descrittiva

È questa la statistica medica classica, che fornisce per una specifica malattia il numero di casi e di morti insieme a il quando e il dove e ad alcuni dati aggiuntivi come sesso, età e, talvolta, professione dei soggetti. Nel contesto attuale abbiamo a che fare con il Covid-19 come la malattia dovuta a un'infezione da virus SARS-CoV-2.

In linea di principio, i metodi per trovare il numero di i casi confermati e i decessi causati dal Covid-19 sono gli stessi di qualsiasi altra malattia. Essi oscillano ampiamente tra paesi. Sia la diagnosi di un caso di malattia sia la descrizione della causa del decesso può essere relativamente corretta o molto inaffidabile. In particolare, trovare una diagnosi corretta per qualcuno che si lamenta di seri problemi di salute dipende molto dai metodi locali di tracciamento dei contatti e dallo stato del sistema clinico-medico. Un'altra difficoltà deriva dall'esistenza di forme asintomatiche della malattia, cioè soggetti infettati dal SARS-CoV-2 che non mostrano sintomi.

Nella Sez. 3 abbiamo citato il Vietnam, che utilizza i suoi normali sistemi informativi demografici e sanitari [6]. Include nelle sue statistiche casi asintomatici trovati tramite il tracciamento dei contatti. Altri paesi ottengono il loro dati di morbosità e mortalità da un sistema che riporta lo stato della sanità. Un tale sistema è in parte basato su metodi di campionamento da varie fonti, per esempio ospedali e uffici sanitari locali. In Germania, l'Istituto Robert Koch, un istituto centrale dedicato principalmente alle malattie infettive, riferisce sui risultati sul Covid-19. Negli

ing quality have been and still are being developed and even offered to the general public in some countries. Recall that the characterisation of a test with a given target population and a given objective is a classical subject of clinical epidemiology ([1], Sect. 19.2.)

Coming back to the fundamental role of testing in control strategies, we only remark that in poor countries or in rich countries with inattentive public health officials, the target population was often determined by the shortage of test kits and by the influence of institutions that required them for themselves.

## 5. Demography: Descriptive Epidemiology

This is classical medical statistics, which gives for a specific disease the number of cases and deaths together with the when and where and a few additional data such as sex, age and sometimes profession of the subjects. In the present context we are dealing with Covid-19 as the disease due to an infection by the virus SARS-CoV-2.

In principle, the methods for finding the number of confirmed cases and fatalities by Covid-19 are the same as for any other disease. They fluctuate widely between countries. Both the diagnosis of a case of a disease and the description of the cause of a death may be relatively correct or most unreliable. In particular, finding a correct diagnosis for somebody who complains about acute health problems depends very much on the local contact tracing methods and on the state of the clinical-medical system. An additional difficulty arises from the existence of asymptomatic forms of the disease, that is, subjects infected by SARS-CoV-2 who display no symptoms.

In Sect. 3 we have mentioned Vietnam, which uses its normal demographic and health information systems [6]. It includes in its statistics asymptomatic cases found by contact tracing. Other countries obtain their morbidity and mortality data from a health reporting system. Such a system is partly based on sampling methods from various sources, for example hospitals and local health offices. In Germany, the Robert Koch Institute, a central institute mainly devoted to infectious diseases, reports on the results for Covid-19. In the USA, the Johns Hopkins University plays

Stati Uniti, la Johns Hopkins University svolge un ruolo simile. Anche altri paesi utilizzano i dati degli uffici dell'assicurazione sanitaria.

Tuttavia, molti paesi non dispongono né di un sistema di informazione sanitaria né di un sistema di segnalazione sanitaria, o non lo usano per il Covid-19. Si usa un insieme di metodi alternativi. Ad esempio, la Francia conta solo i casi confermati di ricovero in ospedale e solo i decessi che si verificano in ospedale o in una residenza per anziani collegata a una struttura medica.

Riassumendo, possiamo dire che i dati sulla morbosità, e in misura minore i dati sulla mortalità, per il Covid-19 che si trovano in varie pubblicazioni periodiche sono abbastanza inaffidabili, con pochissime eccezioni. Le fonti non sono sempre chiaramente indicate.

Un'importante idea alternativa è di confrontare la situazione attuale con quella degli anni passati. Parlando in maniera ingenua anche in questo caso, si presume che il più alto numero di casi attuali e il numero di morti, e solo questi, sono il risultato del Covid-19. Date le difficoltà diagnostiche sopra menzionate, questa idea si applica principalmente ai decessi e difficilmente ai casi non letali. Così, nel metodo dell'eccesso di mortalità, misuriamo solo quanti decessi in più per qualsiasi causa sono avvenuti quest'anno rispetto al periodo corrispondente nel passato. Per il Regno Unito, ad esempio, abbiamo citato nella Sez. 3 la cifra di 41128 decessi fino al 1<sup>o</sup> giugno come fornito dal Servizio Sanitario Nazionale. Per contro, l'Ufficio Nazionale di Statistica ha innalzato a circa 62000 decessi la mortalità in eccesso!

Infine, ecco un'idea interessante basata sulla più classica forma di modello statistico. Un grafico nell'articolo [11] mostra in doppia scala logaritmica per ognuno dei 16 paesi selezionati il punto del piano le cui coordinate sono, rispettivamente, il numero stimato di infezioni per milione di abitanti nel giorno del *lockdown* e l'eccesso di mortalità. Un veloce occhiata ci convince che sono correlati positivamente. Una semplice analisi di regressione basata su questo grafico permetterebbe anche di stimare uno di questi valori in funzione dell'altro per qualsiasi altro paese.

## 6. Demografia avanzata

a similar role. Still other countries use data from health insurance offices.

However, many countries have neither a health information system nor a health reporting system, or they do not use it for Covid-19. A host of alternative methods is being employed. For example, France only counts hospitalised confirmed cases and only deaths which happen in a hospital or in a retirement home that is connected with a medical structure.

Summing up, we may say that morbidity data, and to a lesser degree mortality data, for Covid-19 that one finds in various periodic publications are fairly unreliable, with very few exceptions. The sources are not always clearly indicated.

An important alternative idea is to compare the present situation with that in years past. Speaking naïvely again, we assume that the present higher case frequencies and death toll, and only these, are the result of Covid-19. Given the diagnostic difficulties mentioned above, this idea is mainly applied to fatalities and hardly to non-lethal cases. Thus, in the method of excess mortality we only measure how many more deaths by any cause happened this year than in the corresponding period in the past. For the UK we have for instance quoted in Sect. 3 the figure of 41,128 deaths up to the 1 June as supplied by the National Health Service. By contrast, the National Statistical Office advanced about 62,000 deaths as excess mortality!

Finally, here is an interesting idea based on the most classical form of a statistical-mathematical model. A graphic in the paper [11] shows in double logarithmic scale for every one of 16 selected countries the point in the plane whose coordinates are, respectively, the estimated number of infections per million inhabitants on lock-down day, and the excess mortality. A short glance convinces us that they are positively correlated. A simple regression analysis based on this graphic would also allow us to estimate one of these values by the other one for any other country.

## 6. Advanced Demography

Questa procede in diverse direzioni al di là delle classiche statistiche sanitarie, tutte ugualmente rilevanti per il Covid-19. In primo luogo, si conducono indagini a campione invece di utilizzare i dati da tutta la popolazione di interesse. Queste indagini sono state, ad esempio, utilizzate per studiare l'influenza dei fattori sociali sull'evoluzione di vari aspetti della malattia. In particolare in alcuni Paesi è stato indagato a fondo il fattore essere un immigrato o discendere da immigrati. In secondo luogo, si raccolgono più tipi di dati sui casi e sui decessi, per esempio sulla morbosità e la mortalità per gruppi di età. In terzo luogo, l'insieme dei dati non solo è registrato, e forse pubblicato, ma anche trasformato e interpretato in vari modi. Qui la standardizzazione è la procedura più conosciuta. Un esempio fittizio sarebbe il numero di vittime da Covid-19 in Danimarca, se la Danimarca avesse la stessa struttura di età del Vietnam e se in ciascun gruppo d'età avesse avuto la stessa mortalità da Covid-19 della stessa fascia d'età in Vietnam.

Nella Sez. 9 incontreremo i modelli statistici come strumento matematico di base per sviluppare un trattamento preventivo del Covid-19. Con il loro aiuto, si studia l'influenza di vari fattori su alcune variabili  $E$  di interesse in uno studio clinico. Svolge qui un ruolo l'idea di controllo per l'influenza di un altro fattore, che potrebbe essere un elemento di disturbo nello studio dell'azione di  $E$ . Sembra che la maggior parte dei demografi da un lato, e la maggior parte degli epidemiologi clinici, dall'altro, ignorino che la procedura matematica di standardizzazione è la stessa di quella di controllo per un elemento di disturbo (Ref. [1], Lezione 21). Però un matematico non si stupirà!

## 7. Modellando la curva epidemica

Abbiamo accennato a questo concetto classico nella Sez. 1; (cfr. [1], Sez. 4.6). Sia  $C$  un'epidemia,  $V$  una regione geografica,  $t_0$  un istante di tempo che può essere quello del primo caso di  $C$  in  $V$ , e  $f(t)$  per  $t \geq t_0$  il numero di casi osservati e riportati di  $C$  che si erano manifestati in  $V$  prima o all'istante  $t$ . Quindi si chiama  $f$  curva epidemica di  $C$  in  $V$ . In particolare, occorre dire se siano inclusi o no i casi non confermati. Misurare  $f(t)$  al variare del tempo  $t$  è il compito

It goes in several directions beyond classical health statistics, all of them likewise relevant to Covid-19. Firstly, sample surveys are conducted instead of using the data from the entire target population. They have for example been used to study the influence of social factors on the evolution of various aspects of the disease. In particular the factor to be an immigrant or to descend from them was thoroughly investigated in some countries. Secondly, more types of data about cases and deaths are collected, for example about morbidity and mortality by age groups. Thirdly, data sets are not only being registered and perhaps published, but also transformed and interpreted in various ways. Here, standardisation is the best-known procedure. A fictitious example would be the number of fatalities by Covid-19 in Denmark, if Denmark had the same age structure as Vietnam and in each age group it had the same Covid-19 mortality as in the same age group in Vietnam.

In Sect. 9 we shall meet statistical-mathematical models as a basic mathematical tool in developing a preventive treatment of Covid-19. With their help, one studies the influence of various factors on some outcome variable  $E$  of interest in a clinical trial. Here the idea of controlling for the influence of another factor, which might be a confounder in the study of the action of  $E$ , plays a role. It looks as if most demographers on the one hand, and most clinical epidemiologists on the other, ignore that the mathematical procedure of standardising is the same as that of controlling for a confounder (Ref. [1], Lesson 21). A mathematician will not be astonished, though!

## 7. Modelling the Epidemic Curve

We have mentioned this classical concept in Sect. 1; (see [1], Sect. 4.6). Let  $C$  be an epidemic,  $V$  a geographical region,  $t_0$  a moment of time which may be that of the first case of  $C$  in  $V$ , and  $f(t)$  for  $t \geq t_0$  the number of observed and reported cases of  $C$  that had declared themselves in  $V$  before or at the instant  $t$ . Then  $f$  is called the epidemic curve of  $C$  in  $V$ . In particular, it needs to be said whether unconfirmed cases are included or not. Measuring  $f(t)$  as the time  $t$  goes along is the

dei servizi demografici competenti (Sezioni 5 e 6). Questo processo è quindi soggetto a tutte le carenze elencate sopra.

Ottenere qualche informazione su  $f$  per le varie regioni  $V$  è naturalmente una delle principali preoccupazioni della popolazione di un paese colpito da  $C$ . Tale informazione è altrettanto vitale per le autorità sanitarie che cercano di controllare  $C$ . Tuttavia, è auspicabile una conoscenza molto maggiore. Cosa possiamo apprendere sui meccanismi di  $C$  osservando  $f(t)$ ? Questo era già stato oggetto dei lavori descritti in [3]; si veda la Sez. 1. In particolare, vi è un modo per prevedere gli aspetti dell'evoluzione futura di  $f$ , avendo osservato i valori  $f(t)$  per un certo periodo di tempo?

A queste domande si risponde generalmente con una modellizzazione di  $f$ , cioè facendo alcune ipotesi sulla sua forma e stimando alcuni parametri in essa contenuti. È stato pubblicato un gran numero di articoli su questo problema. Alcuni di questi usano metodi di estrapolazione noti dall'economia matematica. Una rassegna recente di varie idee e tecniche di base si possono trovare in [12], dove si descrive un modello mediante un'equazione integro-differenziale.

Ci limiteremo a discutere di un'applicazione, ovvero il cosiddetto numero di riproduzione di base  $R_0$ . Questo compare costantemente nelle pubblicazioni divulgative. Per definirlo, consideriamo un soggetto  $s$  che risulta infetto in un momento  $t^* \geq t_0$ . Sia  $\mu(s, t^*)$  il numero di tutti i soggetti infettati da  $s$  dopo il tempo  $t^*$  sotto forma di infezioni secondarie, terziarie, ecc. Quindi  $R_0$  è la media di  $\mu(s, t^*)$  su tutti i soggetti  $s$ . Così dipende da  $t^*$ . Proprio a questa dipendenza è interessata la gente: un valore inferiore a 1 è considerato come una previsione dell'estinzione di  $C$  dopo  $t^*$ . Nel caso  $C = \text{Covid-19}$ , erano stati stimati valori fino a 5.7, nella fase iniziale, vale a dire  $t^*$  vicino al momento dell'inizio dell'epidemia di  $C$ . L'articolo [7] presenta un'interessante fattorizzazione di  $R_0$  per confrontare i diversi approcci al controllo della sua grandezza.

## 8. Modelli compartimentali

Abbiamo accennato alla loro origine storica nella Sez. 1. Abbiamo distinto due maniere di modellare matematicamente l'evoluzione di un'epide-

task of the relevant demographic services (Sects. 5 and 6). This process is therefore subject to all the deficiencies listed there.

To get some knowledge about  $f$  for various regions  $V$  is of course one of the main concerns of the population of a country invaded by  $C$ . Such knowledge is equally vital for health authorities who attempt to control  $C$ . However, much more knowledge is desirable. What can we learn about the mechanism of  $C$  by observing  $f(t)$ ? This was already the subject of the papers described in [3]; see Sect. 1. In particular, is there a way to predict aspects of the future evolution of  $f$ , having observed the values  $f(t)$  for a while?

Answers to these questions are generally given by modelling  $f$ , that is by making certain assumptions about its shape and by estimating certain parameters in it. A very large number of papers have been published about this issue. Some of them use extrapolation methods known from mathematical economy. A recent survey on various basic ideas and techniques can be found in [12], where a model is described in terms of an integro-differential equation.

We will restrict ourselves to a discussion of an application, namely a so-called basic reproduction number  $R_0$ . It appears constantly in popular publications. To define it, let us look at a subject  $s$  that is infected at a time  $t^* \geq t_0$ . Let  $\mu(s, t^*)$  be the number of all subjects infected by  $s$  after  $t^*$  in the form of secondary, tertiary etc. infections. Then  $R_0$  is the average of  $\mu(s, t^*)$  over all  $s$ . Thus, it depends on  $t^*$ . It is precisely this dependence in which people are interested: a value less than 1 is looked upon as predictor of the extinction of  $C$  after  $t^*$ . In the case  $C = \text{Covid-19}$ , values as high as 5.7 had been estimated in the beginning, that is, for  $t^*$  close to the time of the first outbreak of  $C$ . The article [7] presents an interesting factorisation of  $R_0$  in order to compare different approaches to control the size of it.

## 8. Compartmental Models

We have sketched their historical origin in Sect. 1. We distinguished between two ways of mathematically modelling the evolution of an epidemic.

mia. I modelli del primo tipo (Sez. 7) rappresentano l'evoluzione temporale del numero di soggetti in un certo stato, per esempio lo stato essere infetti. Al contrario, i modelli compartimentali rappresentano anche i *cambiamenti* di questo stato in alcuni momenti sotto la forma di transizioni di un soggetto da un comparto ad un altro.

Il modello SIR, che abbiamo indicato nella Sez. 1 come "intensamente studiato negli anni '20 del secolo scorso", è particolarmente semplice ed è servito per in confronto con molti altri, in particolare per quelli applicati a Covid-19. Si tratta di tre comparti:  $S$  sono i soggetti suscettibili, non ancora infetti,  $I$  quelli infetti, e  $R$  consiste di soggetti rimossi o per la guarigione con immunità o per la morte. Le transizioni tra i comparti sono descritte da equazioni differenziali per le variabili  $S(t)$ ,  $I(t)$  e  $R(t)$  che danno il numero dei soggetti nei comparti in funzione del tempo  $t$ . In queste equazioni sono presenti alcuni parametri come la probabilità di transizione da un comparto all'altro. Sotto varie ipotesi, il sistema risultante delle equazioni differenziali per  $S$ ,  $I$  e  $R$  può essere risolto in modo esplicito o numericamente.

Una prima importante applicazione è quella di stimare un numero di riproduzione  $R_0$  come definito nella Sez. 7. Può essere espresso per mezzo dei parametri di base.

In secondo luogo, si scopre che il limite  $S_\infty$  di  $S(t)$  per  $t \rightarrow \infty$  è strettamente positivo, il che significa che una certa parte della popolazione non sarà mai contagiata. Questo ha portato al concetto di immunità di gregge, che, tuttavia, ha dato origine a molta confusione tra le persone che pensavano di avere qualcosa da dire sulla questione.

Dopo l'inizio dell'epidemia di Covid-19, sono stati definiti e analizzati molti altri modelli compartimentali più complessi. I loro parametri hanno rappresentato, tra le altre caratteristiche, la strategia di controllo sottostante da utilizzare. Vi era ad esempio la strategia del non fare niente e anche la strategia della mitigazione, che consisteva nelle componenti meno stringenti della strategia di sorveglianza e contenimento definita nella Sez. 3. Nel molto discusso articolo [13], Neil Ferguson e i collaboratori hanno descritto la forma della funzione  $I$ , che è il numero di soggetti infetti nella strategia del "non fare niente". A partire dal valore 0 in poi aumenta,

Models of the first kind (Sect. 7) represent the temporal evolution of the number of subjects in a certain state, for instance the state to be infected. By contrast, compartmental models also represent changes of this state at some moments in the form of transitions of a subject from one compartment to another one.

The SIR-model, which we designated in Sect. 1 "as intensively studied in the 1920s", is particularly simple and has served as a paragon for many others, in particular for those applied to Covid-19. It involves three compartments:  $S$  are the susceptible, not yet infected subjects,  $I$  the infected ones, and  $R$  consists of subjects removed by recovery with immunity or death. The transitions between compartments are described by differential equations for the numbers  $S(t)$ ,  $I(t)$  and  $R(t)$  of subjects in the compartments as a function of time  $t$ . They involve certain parameters such as transition probabilities from one compartment to another one. Under various assumptions, the resulting system of differential equations for  $S$ ,  $I$  and  $R$  can be solved explicitly or numerically.

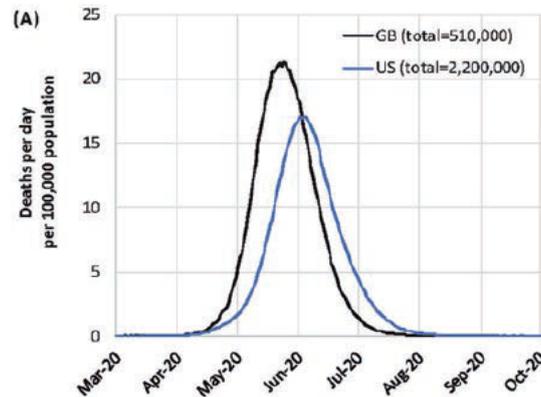
A first important application is to estimate a basic reproduction number  $R_0$  as defined in Sect. 7. It can be expressed by the basic parameters.

Secondly, it turns out that the limit  $S_\infty$  of  $S(t)$  for  $t \rightarrow \infty$  is strictly positive, which means that a certain part of the population will never be infected. This led to the concept of herd immunity, which, however, gave rise to much confusion among people who thought they had something to say about the matter.

After the outbreak of Covid-19, many more involved compartmental models were defined and analysed. Their parameters represented among other features the underlying control strategy to be used. There was for instance the do nothing strategy and also the mitigation strategy, which consisted of the less stringent components of the surveillance-containment strategy defined in Sect. 3. In the much-discussed paper [13] Neil Ferguson and collaborators described the shape of the function  $I$ , that is the number of infected subjects, for the do nothing strategy. From the value 0 on it increases, reaches a maximum, decreases and finally reaches 0 at a certain

raggiunge un massimo, diminuisce e infine raggiunge lo 0 ad un certo momento  $t_{\text{happy}}$ . Questo aveva apparentemente motivato i paesi Regno Unito, Stati Uniti, Svezia e Brasile ad adottare questa strategia per troppo tempo, ignorando che Ferguson aveva previsto (vedi Figura 2) circa 500 mila morti causate dall'epidemia in il Regno Unito e 2.2 milioni negli Stati Uniti prima della sua estinzione al momento  $t_{\text{happy}}$ .

moment  $t_{\text{happy}}$ . This had apparently motivated the countries UK, USA, Sweden and Brazil to adopt this strategy for too long, ignoring that Ferguson predicted (see Figure 2) about 500,000 deaths caused by the epidemic in the UK and 2.2 million in the USA before extinction at the moment  $t_{\text{happy}}$ .



**Figura 2:** *Morti attese causate da una epidemia con una strategia "do-nothing". Figura riprodotta da [13] con il permesso della School of Public Health, Imperial College London.*  
*Expected deaths caused by the epidemic for the do-nothing strategy, reproduced from [13] with permission of School of Public Health, Imperial College London.*

Al momento, i modelli compartimentali non svolgono quasi alcun ruolo pratico, soprattutto perchè contengono troppi parametri sconosciuti. Alcuni parametri come l'infettività vengono prima stimati con l'aiuto di un modello della curva epidemica, che non sembra essere un percorso di grande successo.

At present, compartmental models play hardly any practical role, mainly because they contain too many unknown parameters. Some parameters such as infectivity are first estimated with the help of a model of the epidemic curve, which does not seem to be a very successful detour.

## 9. Trattamenti preventivi e curativi

Non sarà certo una sorpresa che diverse compagnie farmaceutiche abbiano iniziato un percorso di sviluppo di prodotti curativi e trattamenti preventivi di vari disturbi che la SARS-CoV-2 può infliggere a una persona. Fino ad ora, non è stato trovato un trattamento curativo. Vi sono solo i metodi ben noti da utilizzare nel trattamento di aspetti non specifici di un caso, come la riduzione del dolore, facilitare la respirazione o accorciare i tempi di recupero con un antivirale. Ci limiteremo quindi ai trattamenti *preventivi*, cioè alle vaccinazioni.

L'obiettivo di un'immunizzazione con un vaccino contro un danno sanitario collegato al Covid-

## 9. Preventive and Curative Treatments

It will hardly be a surprise that several pharmaceutical companies have started a run for developing curative and preventive treatments of various ailments which SARS-CoV-2 may inflict on a person. Up until now, no curative treatment was found. There are only the well known methods to be used in the treatment of non-specific aspects of a case, such as reducing pain, facilitating breathing or shortening the recovery time by an antiviral drug. We shall therefore restrict ourselves to preventive treatments, that is, to immunisations.

The objective of an immunisation by a vaccine against a Covid-19 connected health deficiency

19 deve essere definito allo stesso modo di qualsiasi altra malattia infettiva. Innanzitutto occorre determinare la popolazione di interesse "chi intendiamo proteggere"? Poi, quali sono le carenze sanitarie che vogliamo prevenire? Per quanto tempo deve durare l'effetto preventivo? Questo è un aspetto particolarmente importante del vaccino, ma di solito lo si trascura quando se ne annuncia uno nuovo. Ad esempio, nella maggior parte dei soggetti la vaccinazione contro il morbillo rimane attiva per tutta la loro durata della vita. Per il Covid-19, l'azienda che sta cercando di sviluppare il vaccino potrebbe accontentarsi di qualche mese, sperando che la SARS-CoV-2 sia poi scomparsa. Infine, occorre determinare l'efficacia, il che rappresenta la parte della popolazione obiettivo effettivamente protetta. Può anche essere definita in termini epidemiologici considerando come esposti tutti i soggetti che non hanno ricevuto il trattamento. Allora l'efficacia è la "frazione eziologica tra i soggetti esposti", (cfr. anche [1], Sez. 15.1, 16.1, 17.1).

Vi è oggi un consenso generale sul fatto che il processo di sviluppo di un vaccino contro una malattia infettiva debba seguire una linea comune ben definita (cfr. [1], Lezione 18, e [5]). Questo dovrebbe valere per il Covid-19, e quindi lo ricorderemo qui.

Per prima cosa, si selezionano una o più sostanze, che, per alcuni motivi, di solito virologici, sembrano possibili candidati per un vaccino. Ognuna di queste deve essere sottoposta a un test clinico per esplorarne le proprietà più importanti. Un tale studio clinico consiste di tre fasi I, II e III. La fase I si occupa di vari aspetti principalmente farmacologici come effetti collaterali per vari possibili dosaggi.

I modelli statistici sono gli strumenti essenziali delle fasi II e III. La fase II mira a fornire una prima idea dell'efficacia del vaccino selezionato. Quindi, si costruisce artificialmente una popolazione obiettivo relativamente piccola. Qui sorgono due problemi di base. Il primo è la definizione di variabile di risposta di interesse. Spesso si studia solo l'immunogenicità, cioè la formazione di anticorpi, ma non di protezione contro la malattia. È un problema particolarmente complesso e sfaccettato nel caso del Covid-19. In secondo luogo, la popolazione di interesse deve includere tra i soggetti vaccinati un numero sufficiente

needs to be defined in the same way as for any other infectious disease. First the target population needs to be determined: whom do we intend to protect? Next, what are the health deficiencies we want to prevent? For how long is the preventive effect to last? This is a particularly important aspect of the vaccine, but is usually suppressed when a new one is announced. For instance, the measles vaccination remains active in most subjects for their entire lives. For Covid-19, the company which is trying to develop the vaccine may be satisfied with a few months, hoping that SARS-CoV-2 will have disappeared after that. Finally, the efficacy needs to be found, which represents the part of the target population actually protected. It may also be defined in epidemiologic terms by regarding as exposed all subjects that have not obtained the treatment. Then the efficacy is the etiological fraction among the exposed subjects (see also [1], Sects. 15.1, 16.1, 17.1).

Nowadays, there is general agreement that the process of developing a vaccine against an infectious disease needs to run along a well-defined common line ([1], Lesson 18, and [5]). This ought to hold for Covid-19, too, and we shall therefore recall it here.

First, one or several substances are selected, which, for some reasons, usually virological ones, look like possible candidates for a vaccine. Each of them needs to be submitted to a clinical trial in order to explore its most important properties. Such a clinical trial consists of three phases I, II and III. Phase I deals with various mainly pharmacologic aspects such as side effects for various possible dosages.

Statistical-mathematical models are the essential tools of the phases II and III. Phase II aims at providing a first idea of the efficacy of the selected vaccine. Thus, a relatively small target population is built artificially. Here two basic problems arise. The first is the definition of the outcome variable of interest. Often only the immunogenicity is being studied, which means the formation of antibodies, but not protection against the disease. It is a particularly complex and manifold problem in the case of Covid-19. Secondly, the target population needs to include among the vaccinated subjects a sufficient number of people who

di persone che sarebbero esposte alla malattia qualora non fossero vaccinate. Poiché la morbilità del Covid-19 nell'intera popolazione di un paese è piccola, tale gruppo deve essere costruito con sfida, cioè infettando artificialmente i suoi membri. Di solito sono volontari e il loro rischio di morire è ridotto, tranne che nelle fasce d'età in cui la mortalità da parte della malattia è alta, cioè, nel caso del Covid-19, per le persone anziane. Di fronte a questo problema etico, in passato gli Stati Uniti hanno usato, per varie malattie infettive, detenuti i cui termini di pena sono stati abbreviati come ricompensa. Vi è stato un tempo in cui il Vietnam, mentre sviluppava un certo vaccino, inviava i campioni per la sperimentazione della Fase II negli Stati Uniti per provarli in questo modo perché le norme dell'etica vietnamita vietano ogni tipo di rischio.

Vi sono di solito diverse prove nella fase II allo scopo di selezionare il potenziale vaccino da studiare alla fine in una prova della fase III. Si tratta di una prova sul campo nel senso che un campione di soggetti viene estratto dall'intera popolazione di interesse, ad esempio tra tutti gli abitanti di un paese all'interno di una certa fascia d'età. La variabile risultante non è l'immunogenicità, ma la protezione contro la malattia nel senso dell'efficacia desiderata. La numerosità del campione è determinata in anticipo dalla precisione della stima prevista dell'efficacia. Come già detto in precedenza, la decisione sulla durata del processo di prova è un elemento cruciale. Se si considera sufficiente un'elevata efficacia durante le prime due settimane dopo la vaccinazione, la prova può essere interrotta dopo due settimane; questa filosofia è alla base delle vaccinazioni contro l'influenza stagionale. Se siamo interessati alla sua efficacia durante i primi dieci anni dopo la vaccinazione, la prova deve durare dieci anni. Oltre ad altri problemi, questo ha causato il lungo ritardo nello sviluppo di un vaccino contro l'Ebola (fine della Sez. 2). Speriamo che non sorvoli su questo aspetto chi cerca di vendere molto presto un vaccino per il Covid-19.

## 10. Conclusioni e prospettive

La pandemia ha funzionato come una lente d'ingrandimento. In alcuni luoghi, ha mostrato una società fondamentalmente ben funzionante.

would attract the disease when not vaccinated. Since Covid-19 morbidity in the entire population of a country is small, such a group must be constructed by challenge, that is, by infecting its members artificially. They are usually volunteers and their risk of dying is small except in the age groups where the lethality by the disease is high, that is, in the case of Covid-19, for elderly people. Faced with this ethical problem, the USA used, for various previous infectious diseases, prison inmates whose terms were shortened as a reward. There was a time when Vietnam, while developing a certain vaccine, sent its samples for the Phase II trial to the USA to be tested in this way because Vietnamese ethical standards forbade all kinds of challenge.

There are usually several phase II trials in order to select the potential vaccine to finally be studied in a phase III trial. This is a field trial in the sense that a sample of subjects is drawn from the entire population of interest, for instance from among all inhabitants of a country within a certain age group. The outcome variable is not immunogenicity but protection against the disease in the sense of the desired efficacy. The size of the sample is determined beforehand by the precision of the intended estimate of the efficacy. As noted above, the decision about the duration of the trial is a crucial element. If high efficacy during the first two weeks after vaccination is considered sufficient, the trial may be stopped after two weeks; this philosophy underlies the vaccinations against the seasonal influenza. If we are interested in its efficacy during the first ten years after vaccination, it must last ten years. This has, in addition to other problems, caused the long delay in developing an Ebola vaccine (end of Sect. 2). We hope that it will not be glossed over by those who are trying to sell a Covid-19 vaccine very soon.

## 10. Outlook

The pandemic has functioned like a magnifying glass. In some places, it has shown a basically well-functioning society. In other places it has

In altri luoghi ha rivelato scandali e intollerabili disuguaglianze sociali. In particolare, ha rispecchiato lo stato del sistema sanitario pubblico di un paese.

Questo articolo si è proposto di descrivere il ruolo della matematica nella pandemia. Come detto sopra, vi sono due parti di queste conclusioni. Prendiamo la prima, cioè: cosa si può imparare dall'epidemia? Nella Sezione 1 abbiamo dato una panoramica dei principali rami della matematica che svolgono un ruolo importante. Poi le Sezioni 4-9 hanno dato un cenno delle applicazioni più frequenti; titoli e ordine delle sezioni corrispondono vagamente ai rami della matematica in questione. Così, vi sono state analisi di modelli matematici nel lavoro di laboratorio e nei modelli matematico-statistici nel giudicare la qualità dei test; metodi demografici nella raccolta dei dati, diversi modi per modellare matematicamente l'evoluzione della pandemia e l'epidemiologia clinica nei tentativi di sviluppare un vaccino.

In questo modo, l'articolo mirava a chiarire il potenziale ruolo della matematica nel prendere decisioni. Da un lato si è scoperto che in pratica il ruolo della curva epidemica o dei modelli compartimentali è molto più limitato rispetto a quanto divulgato in molte pubblicazioni. Le decisioni basate su di esse possono anche avere conseguenze disastrose, ad esempio quelle basate sul concetto matematico di immunità di gregge. Pertanto, la fiducia cieca nelle argomentazioni matematiche è ingiustificata.

D'altra parte, negare l'esistenza di un valido fondamento matematico per una strategia di controllo è altrettanto dannoso. È stato fatto in Danimarca con la strategia del tracciare e confinare secondo un rapporto di un gruppo di esperti di accademici e funzionari sanitari, che rifletteva gli interessi degli ambienti medici, industriali e governativi.

Questo commento ci porta alla seconda parte delle nostre conclusioni, ovvero: cosa fare in futuro? Gli autori di questo articolo avevano incominciato all'inizio di maggio con

"Dal momento che la pandemia di Covid-19 non è finita...".

Mentre stiamo per finire il nostro lavoro alla metà luglio, non è ancora finita! È ancora molto atti-

revealed scandals and intolerable social inequalities. In particular, it has reflected the state of a country's public health system.

The present article aimed at describing the role of mathematics in the pandemic. As said above, there are two parts to this outlook. Let us take up the first one, namely: What can be learnt from the epidemic? In Sect. 1 we gave an overview of the main branches of mathematics that play a role. Then the Sects. 4–9 sketched the most frequent applications; their titles and their order correspond vaguely to the branches of mathematics concerned. Thus, there were mathematical pattern analysis in laboratory work and statistical-mathematical models in judging the quality of tests; demographic methods in the collection of data; different ways to model the evolution of the pandemic mathematically; and clinical epidemiology in attempts to develop a vaccine.

In this way, the article aimed to clarify the potential role of mathematics in making decisions. On the one hand, it turned out that in practise the role of the epidemic curve or compartmental models is much more restricted than advertised in many publications. Decisions based on them may even have disastrous consequences, for instance those based on the mathematical concept of herd immunity. Thus, blind trust in mathematical arguments is unjustified.

On the other hand, denying the existence of a valid mathematical-scientific foundation for a control strategy is just as detrimental. It was done in Denmark with the tracing and lock-down strategy by a report of an expert group of health academics and officials, which reflected the interests of medical, industrial and governmental circles.

This comment leads us to the second part of our outlook namely: what to do in the future? The authors of this article started it in early May with the line

"Since the Covid-19 pandemic is not over, ...".

While we are finally finishing our work in the middle of July, it is still not over! It is still even

va, ma ha preso una forma largamente diversa. Per questo sembra naturale analizzarne le attuali caratteristiche alla luce dei fatti che abbiamo descritto nelle precedenti Sezioni 4-9 e domandarci: Quali lezioni possiamo trarre sulle strategie di controllo da applicare ora?

Il Covid-19 non ha più una sola fonte. Riappare in regioni grandi o piccole di molte parti del mondo, che possono essere di varie forme ed estensioni: un'unica casa di riposo per anziani in Francia, due distretti in Germania, una grande città come Pechino, un'intera provincia in Spagna, o un intero paese come la Nuova Zelanda. Li chiameremo focolai per distinguerli dai cluster, che indicano insiemi discreti di persone. Un seguito preciso dell'evoluzione dei casi in questi focolai si scontra con le molteplici difficoltà spiegate nelle Sezioni 5 e 6 e non saranno ripetute qui.

Una prima domanda naturale da porsi è, quindi: perché i focolai attivi persistono e riappaiono? La Sez. 3 ha presentato tre componenti di strategie di controllo di successo: la ricerca dei contatti, il *lockdown* e le mascherine. Mentre il tracciamento dei contatti continua a malincuore, il *lockdown* e l'uso di mascherine sono stati ampiamente abbandonati, spesso a causa delle politiche di governi in cerca di popolarità.

E poi, cosa si dovrebbe fare? Nelle Sezioni 7, 8 e 9 abbiamo spiegato, utilizzando in particolare argomentazioni matematiche, in che misura le strategie di controllo lì trattate soffrono di gravi inconvenienti. Questo ci lascia con la combinazione di due misure: all'interno di un nido un rigoroso *lock-down* come il distanziamento sociale e il divieto di grandi assembramenti; ai suoi confini: chiuderli o permettere il passaggio solo se combinati con la quarantena. Ad esempio, la Nuova Zelanda, considerata come singolo nido, ha adottato queste misure rigorose. Di conseguenza, non ci sono ora nuovi casi, tranne due casi intorno al 14 luglio in strutture di isolamento gestite. Altri focolai si comporteranno in modo simile, speriamo.

very active but has taken a largely different form. Hence it seems natural to analyse its present characteristics in the light of the facts we have described in the Sections 4–9 above and to ask ourselves: Which lessons can we draw regarding the control strategies to be applied now?

Covid-19 no longer surges from a single source. It reappears in large or small regions of many parts of the world, which may be of various forms and extensions: a single home for the elderly in France, two districts in Germany, a large city like Beijing, an entire province in Spain, or a whole country like New Zealand. We shall call them “nests” to distinguish them from “clusters”, which denote certain discrete sets of people. A precise followup of the evolution of cases in these nests meets with the manifold difficulties explained in Sects. 5 and 6 and will not be repeated here.

A first natural question to ask is, then: Why do active nests persist and reappear? Sect. 3 presented three components of successful control strategies: contact tracing; lock-down and masks. While contact tracing continues reluctantly, lock-down and wearing masks were widely abandoned, often as a result of governmental policies seeking popularity.

Next, what should be done? In the Sections 7, 8 and 9 we have explained, using in particular mathematical arguments, to what extent the strategies of control treated there suffer from serious drawbacks. This leaves us with the combination of two measures: within a nest a rigorous lock-down such as social distancing and preventing larger assemblies of people; at its borders: closing them or only allowing passage when combined with quarantine. For example, New Zealand, regarded as a single nest, has taken such rigorous measures. As a result, there are now no new cases, except two cases around the 14 July in managed isolation facilities. Other nests will act similarly, we hope.

*Questo articolo è apparso in "Newsletter of the the European Mathematical Society 117 (Sept. 2020) 29". Ringraziamo gli autori e la European Mathematical Society per il permesso di tradurlo e riprodurlo.*



- [1] K. Krickeberg, V. T. Pham, T.M.H. Pham: *Epidemiology. Key to Public Health*, Springer, Berlin (2019).
- [2] K. Dietz: *The first epidemic model: a historical note on P.D. En'ko*, Austral. J. Statist., 30A (1988) 56.
- [3] P. E. M. Fine: *John Brownlee and the measurement of infectiousness: an historical study in epidemic theory*, J. R. Statist. Soc. A, 142 (1979) 347.
- [4] K. Dietz, J. A. P. Heesterbeek: *Daniel Bernoulli's epidemiological model revisited*, Mathematical Biosciences, 180 (2002) 1.
- [5] M. E. Halloran, Jr. Longini, M. Ira, C. Struchiner: *Design and Analysis of Vaccine Studies*, Springer, Berlin (2010).
- [6] K. Krickeberg: *Principles of health information systems in developing countries*, Health Information Management J., 36 (2007) 8.
- [7] L. Simonsen, V. Andreasen: *Alternative corona strategy: we can beat the infection down for the count with quarantine and tracing of infectors (in Danish)*. Videnskab.dk. (2020)  
<https://videnskab.dk/kultur-samfund/alternativ-corona-strategi-vi-kan-banke-smitten-helt-i-bund-med-karantaene-og>
- [8] D. Mumford, A. Desolneux: *Pattern Theory. The Stochastic Analysis of Real-world Signals*, AK Peters, Ltd., Natick, MA (2010).
- [9] N.C. Jones, P.A. Pevzner: *An Introduction to Bioinformatics Algorithms*, MIT Press, Cambridge, MA (2004).
- [10] K.G. Andersen: *The proximal origin of SARS-CoV-2*, Nature Medicine, 26 (2020) 450.
- [11] *FT analysis of mortality data from M. Wolf*, *The risks of lifting lockdowns prematurely are very large*, Financial Times. 4 June 2020.  
<https://www.ft.com/content/2a6cd7c2-a5b5-11ea-92e2-cbd-9b7e28ee6>
- [12] F. Koehler-Rieper, C.H.F. Roehl, E. De Micheli: *A novel deterministic forecast model for COVID-19 epidemic based on a single ordinary integro-differential equation*, European Journal of Physics PLUS, 135 (2020) 599.
- [13] N. Ferguson, et al. : *Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand*, MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis, Imperial College London, UK, (2020) doi: 10.25561/77482.  
<https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-9-impact-of-npis-on-covid-19/>



**Bernhelm Booß-Bavnbek:** nato nel 1941, ha studiato matematica dal 1960 al 1965 all'Università di Bonn. Ha svolto ricerca, insegnamento e prassi prima in econometria e ricerca operativa, poi in analisi geometrica e processi di membrane in fisiologia cellulare. Affiliato all'Università di Roskilde dal 1977.

**Klaus Krickeberg:** nato nel 1929, ha studiato matematica dal 1946 al 1951 all'Università Humboldt di Berlino. Professore in diverse Università europee ed estere. Ha svolto ricerca, insegnamento e prassi prima in matematica e poi in epidemiologia e salute pubblica. Molto di questo lavoro è stato svolto in paesi in via di sviluppo. Pensionato dal 1998.

**Bernhelm Booß-Bavnbek:** born in 1941, studied mathematics from 1960 to 1965 at Bonn University. Research, teaching and practical work first in econometrics and operations research and then in geometric analysis and membrane processes of cell physiology. Affiliated to Roskilde University since 1977.

**Klaus Krickeberg:** born in 1929, studied mathematics from 1946 to 1951 at the Humboldt-University Berlin. Professor at several universities in Europe and outside; research, teaching and practical work first in mathematics and then in epidemiology and public health. Much of this was done in developing countries. Retired since 1998.

