

Szegedi Tudományegyetem

Bolyai Intézet

Alkalmazott és Numerikus Matematika Tanszék

**Egészségbiztonság Nemzeti
Laboratórium (ENL)**

Az IHME COVID-19 predikcióinak értékelése

Készítette:

Urszuly Csenge
matematika szakos
hallgató (BSc II. év)
Groningeni Egyetem

Témavezető:

Dr. Röst Gergely
tanszékvezető egyetemi docens
ENL szakmai vezető

Társtémavezető:

Dr. Ferenci Tamás
egyetemi docens, Óbudai Egyetem

Szeged
2022

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	3
2. Az IHME szervezete, előrejelzései és sajtóvisszhangja	5
2.1. Az Institute for Health Metrics and Evaluation washingtoni intézet	5
2.2. Az IHME COVID-19 előrejelzései és ezek kritikái	5
2.3. Az IHME előrejelzései a magyar sajtóban	6
3. Módszerek	7
3.1. Adatgyűjtés és a formátum kialakítása	7
3.2. R kódok fejlesztése	7
3.3. SEIR típusú járványterjedési modellek és illesztésük	8
3.4. Predikciók kiértékelési módszertana	9
4. Eredmények	12
5. Nemzetközi összehasonlítás	25
6. Diskusszió	31
Függelék	32
Irodalomjegyzék	33

1. Bevezetés

A SARS-CoV-2 első megerősített magyar esetét 2020. március 4-én regisztrálták, ezzel pedig egy elhúzódó járványügyi vészhelyzet vette kezdetét hazánkban. A vírus terjedésének megfékezésére számos korlátozó intézkedést vezettek be, úgy mint az iskolák és nem létfontosságú üzletek bezárása, kijárási korlátozások, kötelező maszkviselés, illetve az országba való ki- és beutazás szabályozása.

Ezen korlátozások, valamint a szintén alkalmazott gazdasági intézkedések hatékonyságának optimalizálásához, a járvány alakulásának követéséhez, a reális helyzetértékeléshez és kockázatelemzéshez, valamint a pandémiás felkészültséghez mind elengedhetetlen az epidemiológiai és matematikai modellezés [18]. Egy járvány lefutását előrejelző modell létrehozása iteratív, a kapott eredmények és a valós adatok összevetésével, majd a modell eszerinti javításával, fejlesztésével történik. Ezzel a módszerrel folyamatosan bővíthetjük, hangolhatjuk a modellt a felmerülő szempontok szerint, hogy ezáltal minél részletesebb képet kapjunk a várható eseményekről. A legtöbb előrejelzést közlő kutatás egy darab modellt használ, ehhez pedig vagy fixálja a paramétereket, vagy több különböző paraméterhalmazzal létrejött eredményt átlagol ki. Az előrejelzések minőségét nagyban befolyásolja a beérkezett adatok pontossága, mennyisége, típusa, azok modellbe való beépítése, valamint a modell alapját képező elméleti háttér ([9], [20]).

Nem szabad megfeledkezni a felmerülő bizonytalanságokról, a kapott eredmények lehetséges hibáiról és ezek transzparens közléséről. Az előrejelzések nagyban befolyásolják a döntéshozatalt [19], illetve a közvéleményt azáltal, hogy milyen fényben festik fel a vírus várható kimenetelét. A pontatlanságok nem megfelelő kommentárja miatt a predikciók a félretájékoztatás eszközévé válhatnak, illetve feleslegesen kelthetnek pánikot a publikumban.

A COVID-19 járvány előmenetelének előrejelzéséhez számos különböző modell készült, hazánkban ezek közül a média előszeretettel használta és különös gyakorisággal idézte a washingtoni Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) előrejelzéseit. E cikk fókuszában a magyarországi COVID-19 világjárvány második és harmadik járványhullámára vonatkozó IHME predikciók kiértékelése, és a levonható tapasztalatok összegzése áll.

Az IHME predikcióinak koronavírus alatt betöltött szerepe és publicitása miatt lényeges kérdés a használt modell potenciális hibáinak vizsgálata [19], hiszen így egy jövőbeni járvány esetén, ezek tudatában, helyén tudjuk kezelni a közzétett előrejelzéseket. Ezen kívül természetesen

a hiányok ismerete hozzájárulhat pontosabb és effektívebb modellek fejlesztéséhez. Az IHME esetében az előrejelzések megbízhatóságával, vagy annak hiányával való transzparencia szintén problémás volt, így ennek fontossága is szembetűnő tanulság a járványügyi előrejelzések közzevetői számára.

Az adatok kiértékeléséhez statisztikai hibafüggvényeket használtunk, figyelembe véve az előrejelzések és a valódi értékek abszolút százalékos eltérését, a konfidenciaintervallumok lefedési tulajdonságait, valamint a járványcsúcsok idejét és értékét. Ezen kívül egyszerűbb járványdinamikai modelleket (SEIR és SEIRD 3.3) is lefuttattunk az adatokon, így megfigyelve a betáplált adatok típusainak hatását a modell eredményességére.

2. Az IHME szervezete, előrejelzései és sajtóvisszhangja

2.1. Az Institute for Health Metrics and Evaluation washingtoni intézet

A 2007-ben alapított IHME egy független népegészségügyi intézet, amely a Washingtoni Egyetem Orvostudományi Karának égisze alatt működve készít statisztikákat és felméréseket globális egészségügyi problémák feltárására. Munkájuk része, hogy képet adjanak az egészségügyi ellátórendszerek hiányosságairól, és az azok fejlesztéséhez szükséges költségekről. Kiemelkedő fontosságú a Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) elnevezésű kutatásban való részvételük, amely során kutatók ezreinek együttműködésével mérik fel a világ különböző országaiban legrelevánsabb egészségügyi problémáit, ezeket pedig évente publikálva tájékoztatják a döntéshozókat a meghozandó lépésekről. Munkájuk kiegészült egészségügyi előrejelzések és modellek készítésével is, például egészségügyi költségvetésekről illetve a COVID-19 járvány előmeneteléről ([10], [11]). A predikciókon és statisztikákon túl kutatási és oktatási tevékenységet végezve célkitűzésük segíteni a döntéshozók és kutatók munkáját. Együttműködésben állnak többek között az Egészségügyi Világszervezettel (World Health Organization) és a Fehér Házzal.

2.2. Az IHME COVID-19 előrejelzései és ezek kritikái

A COVID-19 járvány keltette igényekre reagálva az intézet 2020 márciusától kezdve közöl publikus előrejelzéseket a covidos halálesetek számát illetően, ezek pedig nagy jelentőséggel bírtak az Egyesült Államok járványkezelési döntéshozatalára nézve [1]. Mostanra elérhető rendszeresen közzétett predikciójuk a fertőzöttek számára, kórházi ágyhasználatra, és a halálesetek számára vonatkozóan is.

A predikciók betöltött szerepe és rendkívüli publicitása ellenére az IHME modelljét súlyos kritikák érték ([2], [5], [6]), előrejelzéseik megbízhatóságával és ennél fogva használhatóságával kapcsolatban. A kritikák alapja volt például az előrejelzések stabilitásának hiánya, mivel rövid időtartamon belül közöltek nagy eltérésű predikciókat. Szintén problémás volt, hogy jelentéseik olykor túlzottan optimista, máskor pesszimista színben tüntették fel a várható eseményeket. Míg a predikciók körülbelül 4 hónappra előre közöltek napra pontos, konkrét értékeket a betegek és kórházban ápoltak számára vonatkozóan, ezáltal irreálisan precíz előrejelzést adva,

az emellett közölt túlságosan széles konfidenciaintervallummal ellehetetlenítették ezek használhatóságát.

Szintén kritikus pont volt maga az IHME által használt előrejelzési módszer, amelyre egy 2020. augusztusi cikk is rámutatott [6]. Az itt leírtak szerint az IHME elsősorban halálozási adatokat használt, és ezeket statisztikai módszerekkel feldolgozva, egy általánosított halálozási növekedési ráta görbéjéhez illesztve hozott létre predikciókat. A különböző régiók különbségeit a szociális távolságtartás hatásaként tudta be, további tényezőkre nem fektetett hangsúlyt. Ez a módszer nem veszi figyelembe és nem dolgozik a járvány lefutásának transzmissziós dinamikájával, így még inkább meghatározza a predikciók minőségét a betáplált adatsor, amelynek megbízhatósága a halálozási számok esetében gyakran megkérdőjelezhető. Ez különösen lényeges, mivel a kezdeti IHME modell a kínai COVID-19 adatokhoz illesztett, miközben 2020. márciusában Hubei tartomány Vuhan városában az összes halálozás becsült értéke több mint 18-szorosa volt a hivatalosan bejelentettnek [7].

A kritikákra reagálva az IHME fejlesztett előrejelzési módszerén, és immár epidemiológiai háttérre támaszkodva egy SEIR-modell lett a predikciók alapja, valamint innentől a halálozási adatokon túl a fertőzöttek számával is dolgoztak [8].

2.3. Az IHME előrejelzései a magyar sajtóban

A washingtoni intézet jelentős sajtóvisszhangot kapott hazánkban is, előrejelzéseikről beszámoltak, illetve hivatkoztak rájuk többek között a Szabad Európa, Napi.hu, Magyar Hang, Index, 444 hírportálok. 2021 márciusában különösen nagy visszhangot keltett az IHME aktuális predikciója, mely a hónap végére 500 főt meghaladó napi halálozási számot jelzett előre. Erről a hírről akkor a 444 hírportál számolt be elsőként, majd rá hivatkozva további oldalak is átvették az előrejelzéseket. Az intézet predikcióinak idézésénél előfordult, hogy az adott médium kitért az általános járványügyi modellek specifikus előrejelzéseinek korlátozott megbízhatóságára, a modell lehetséges tévedéseire. Azonban bőven akadtak írások, melyek ezen bizonytalanságok említése nélkül közölték le az adatokat. Az előrejelzéseket közlő cikkek rendszerint súlyos, katasztrofális kimenetelt felfestő címekkel operáltak, mint hogy "Magyar Covid-katasztrófát jelez előre a legfontosabb járványmodellező intézet", "Koronavírus: sokkoló előrejelzés Magyarországról amerikai járványmodelleztől", "Március végére naponta 500 ember halhat meg Magyarországon amerikai járványelemzők szerint", "Több százszal, de akár ezrekkel is nőhet a Covid-

halottak száma decemberig", "Novemberre napi tízezres fertőzésszámot jeleznek előre Magyarországon", stb. Hogy teljes képet kapjunk az IHME sajtóvisszhangjáról, szintén meg kell említeni, hogy annak előrejelzésével szemben kritikus cikkek is születtek, melyek megkérdőjelezték az intézet modelljének epidemiológiai megalapozottságát. Ilyenek voltak például a Függelék táblázatában található médiamegjelenések közül a Klubrádió és az Azonnali hírportál cikkei (6).

3. Módszerek

3.1. Adatgyűjtés és a formátum kialakítása

A második és harmadik hullámra vonatkozó IHME predikciók bejelentett járványügyi adatokkal való összehasonlításának alapjául a napi halálos esetek és a kórházban ápoltak száma szolgáltak. A munkamenetet képezte a szükséges adatok letöltése az IHME honlapjáról, illetve az Our World in Data (OWID) projekt oldaláról [4], majd ezekből a magyar adatok kigyűjtése és megfelelő formátumba hozása az R statisztikai programnyelv segítségével. Az IHME honlapján található fájlok esetében nem egyértelmű a dátumozás, ahogyan azt említik is [12], mivel a feltöltött predikciók dátuma többször eltér a letöltött fájlban feltüntetett dátumtól. Ebben a cikkben a honlapon felsorolt előrejelzési dátumokat használtuk. A rendelkezésre állók közül a 2020. szeptember 3. és 2021. május 28. közöttieket dolgoztuk fel, a 2021. április 30-ai kivételével, amely egy üres tábla. Az adatok táblázatba rendezése során több technikai probléma is felmerült, például, hogy azok nem tartalmazzák a predikció dátumát, a fájlnev pedig, ahogy már említettük, ettől van, hogy eltér. Így ezeknek az elnevezését kézzel kellett manuálisan az előrejelzés dátumára állítani. A fájlok igen nagy kiterjedése miatt (35-92 MB) a kódok lefuttatása gyakran időigényes volt.

3.2. R kódok fejlesztése

A munka során használt R kódok megtekinthetők a Függelékben található (6) linken. Az adatok kigyűjtéséhez készített függvény az összes, a kiválasztott mappában található XLS formátumú fájlban végigfutva alakítja ki grafikonok készítéséhez szükséges formátumot (a `data.table` csomag használatával és formátumában), majd ebből a függvénynek argumentumként megadott országhoz tartozó adatokat tartja meg. A grafikonok készítéséhez a `ggplot2` [25] adatvizualizációs csomagot használtuk.

Az egyes statisztikai metrikák esetén a megírtuk a számítást végző függvényeket, majd azokat lefuttattuk az adataink megfelelően összerendezett értékein. Ez SEIRD modell esetében a `deSolve` [24], differenciálegyenletek megoldására fejlesztett csomag segítségével készítettük el a kezdeti értékekből a predikció dátumáig ismert adatokhoz illesztett görbéinket. Az illesztés során a hibafüggvényt az R-ben meghívott, `NLopt` [26] könyvtárbeli algoritmusok segítségével minimalizáltuk. Az egyik ezek közül a BOBYQA [21] optimalizáló algoritmus volt, a másik pedig a NLOPT-GN-CRS2-LM, amely a CRS (Controlled Random Search) [22] optimalizáló algoritmusok egyik típusa.

3.3. SEIR típusú járványterjedési modellek és illesztésük

Az SEIR modell egy, a teljes népességet négy csoportra osztó kompartment modell, amely fertőző betegségek egy populáción belüli lefutását írja le. A négy csoportot a fogékonyak (Susceptible), lappangók (Exposed), fertőzőek (Infected) és felgyógyultak (Recovered) alkotják, ezekből áll össze az SEIR elnevezés. Ennek megfelelően az $S(t), E(t), I(t), R(t)$ változók azt fejezik ki, hogy hányan vannak az adott kompartmentben t időpontban. A négy fázison minden beteg ebben a sorrendben esik át, valamint a modell feltételezi, hogy a felgyógyultak immunissá válnak, és ebben a csoportban maradnak. A modell három fő paramétere a fertőzési ráta (β), a lappangás átlagos időtartama (α^{-1}) és a populációban aktívan fertőzőként eltöltött idő hossza (γ^{-1} , ez nem egyezik meg a felgyógyulási idővel, hiszen a fertőzöttek pl. izoláció révén is kikerülhetnek ebből az osztályból), működését pedig az (1, 2, 3, 4) egyenletrendszer adja meg:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta \cdot \frac{I(t) \cdot S(t)}{N(t)}, \quad (1)$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta \cdot \frac{I(t) \cdot S(t)}{N(t)} - \alpha \cdot E(t), \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = \alpha \cdot E(t) - \gamma \cdot I(t), \quad (3)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma \cdot I(t). \quad (4)$$

A dolgozat keretében a kórházi betegek és a napi halálozások számát vizsgáltuk, így itt az SEIRD, azaz az SEIR modellt az elhunytak (Dead) csoportjával kiegészített verziója is releváns. Ezt az előbb megadott egyenletrendszerből kapjuk, kiegészítve az (5) egyenlettel:

$$\frac{dD}{dt} = \mu \cdot I(t), \quad (5)$$

ahol a μ a fertőzöttek halálozási rátáját adja meg. Értelemsterűen az SEIR modellben ekkor az R egyenletében a γ rátát $(\gamma - \mu)$ -re kell módosítani, de az R egyenlet megoldását amúgy nem fogjuk használni a számolások során. A modell (mind az SEIR, mind az SEIRD) kiegészíthető továbbá, hogy a kórházban ápoltak számára is becslést tudjon adni, egy további (Hospital) kompartmenttel, amiben az adott t időpontban kórházban lévők számát leegyszerűsítve a fertőzöttek $I(t)$ számának egy fix h arányával becsüljük, vagyis

$$H(t) = h \cdot I(t). \quad (6)$$

3.4. Predikciók kiértékelési módszertana

Az adatsorok közötti hibát először átlagos abszolút eltérést (MAPE, az angol mean absolute percentage error elnevezés után) számolva értékeltük ki:

$$\text{MAPE} = \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n \left| \frac{A_t - F_t}{A_t} \right|, \quad (7)$$

ahol n az előrejelzések száma, A_t a bekövetkezett, F_t pedig a jósolt t -edik érték. Gyakran használt statisztikai metrika még az átlagos négyzetes hiba, az MSE (mean squared error):

$$\text{MSE} = \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (A_t - F_t)^2, \quad (8)$$

ahol n , A_t , F_t a korábban leírt értékek. Az MSE jellemzője, hogy a kiugró eltéréseket bünteti a másodfokú függvény tulajdonságaiból fakadóan. Hátránya viszont, hogy nincs tekintettel adatsorok nagyságrendi különbségére. Esetünkben a halálozási és kórházi betegszámok között két nagyságrend különbség van, így, ha azok hibáját egy skálán, egymáshoz viszonyítva szeretnénk látni, akkor az MSE helyett a MAPE-ra lesz szükségünk, a hibák százalékos kiértékelése miatt.

Az előrejelzéseket és a tényleges adatokat a MIS (Mean Interval Score) hibafüggvénnyel is összehasonlítottuk [3], amelyet a (9) képlet ad meg:

$$\begin{aligned} \text{MIS} = \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (U_t - L_t) + \frac{2}{0.05} (L_t - A_t) I\{A_t < L_t\} + \\ \frac{2}{0.05} (A_t - U_t) I\{A_t > U_t\}, \end{aligned} \quad (9)$$

ahol n az előrejelzések száma, L_t és U_t rendre az alsó és felső határai a t -edik napi predikció 95%-os konfidenciaintervallumának, I pedig egy indikátor változó, amelynek értéke 1, ha az A_t értéke az adott intervallumba esik, és 0, ha nem. Egy előrejelzés 95%-os konfidenciaintervalluma az az intervallum, ahova az előrejelzést adó modell szerint a bekövetkező érték 95%-os valószínűséggel esni fog. A konfidenciaintervallum lefedését a (10) képlettel vizsgáltuk:

$$\text{Coverage} = \frac{\sum_{t=1}^n (I\{L_t < A_t < U_t\})}{n}, \quad (10)$$

ahol a változók és paraméterek továbbra is a korábban definiáltak. A függvény itt azt adja meg, hogy a bekövetkezett adatok hány százaléka esett az aznapra prediktált 95%-os intervallumba. A MIS függvényt szintén a konfidenciaintervallumok lefedési tulajdonságainak vizsgálatához használjuk. Abban az esetben, ha a bekövetkezett érték valóban az előrejelzés 95%-os konfidenciaintervallumába esik, a MIS-hez az adott t -idő szerinti előrejelzés az intervallum szélességének n -ed részével járul hozzá. Abban az esetben pedig, ha kívül esik ezen, az előbbin kívül egy plusz hibapontot is kap, az intervallum közelebbi határától vett távolságával arányosan. Ha két n előrejelzésből álló predikción belül ugyanannyi esetben esik a valós érték a konfidenciaintervallumba, a kisebb MIS érték szűkebb prediktált konfidenciaintervallumokat jelez.

Ezen kívül kirajzoltuk az esetszámok tetőzésének valós időpontját és csúcsertékét a prediktált értékekhez képest. Ebben az esetben az intervallumra eső maximum értéket a (11) képlet adja meg:

$$\text{Max érték} = \max_{t \in T} B(t), \quad (11)$$

ahol T azon t időpontok halmaza, amelyekre predikció készült, $B(t)$ pedig az adott t -időpontbeli értéke a vizsgált előrejelzésnek vagy valós adatnak. Ehhez hasonlóan a (12) képlet a csúcserték időpontját adja meg:

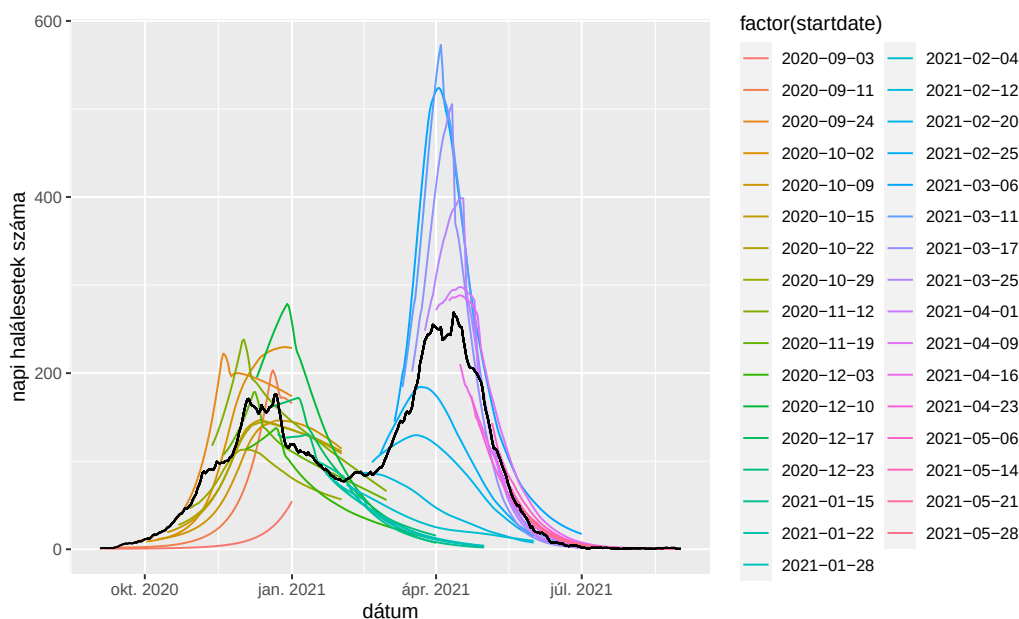
$$\text{Max idő} = \operatorname{argmax}_{t \in T} B(t). \quad (12)$$

Hogy teljesebb képet kapjunk az IHME modelljének feltételezett hibájáról, egyszerűbb SEIR és SEIRD (3.3) modelleket futtattunk le az IHME számára rendelkezésre álló, bejelentett magyar adatokon. Ezekből több variációt is próbáltunk, a halálozási, a kórházi, illetve a két adatsorhoz közösen illesztve. Mivel a két adatsor nagyságrendileg eltér, így az egyszerre

kettőhöz való illesztés során négyzetes hiba helyett a két adatsor MAPE-ének (5) összegét minimalizáltuk. A különböző verziók közül a két adatsorhoz egyszerre történő illesztés volt a legeredményesebb, így itt csak ennek az eredményét közöljük. Az R kód segítségével ebben az esetben az SEIRD-modell (3.3, 5) differenciál-egyenletrendszerét oldottuk meg, a kórházi betegek csoportjával kiegészítve. A mi esetünkben a függvény kezdőértékként az $N = 10^6$, $S(0) = N - 10$, $E(0) = 10$, $I(0) = 0$, $R(0) = 0$, $D(0) = 0$, $\beta = 0.5$, $\alpha = 0.5$, $\gamma = 0.4 + 0.0005$, $\mu = 0.0005$, $h = 0.05$ értéket kapta. Az IHME által használt előrejelzési t dátumokon végigfutva mindig a 0-ik naptól az adott t időpontig ismert valós kórházi és halálozási adatokhoz illesztettük a felsorolt paraméterekből kapott SEIRD görbéket. A kezdeti bemeneti értékekből az eredményként kapott paraméter listáig a létrejött halálozási és kórházi számokra vonatkozó két MAPE összegének minimalizálásával jutottunk. A kezdeti értékek közül α , β és γ nagyságrendileg megfelel a COVID-19 járványra jellemző paramétereknek [17]. A γ inverzeként kapott 2.5 körüli érték ebben az esetben az aktívan fertőző időszak átlagos, napokban kifejezett hosszára vonatkozik, amely után a fertőző egyének izolálódnak, vagy átkerülnek a felgyógyultak, illetve elhunytak csoportjába. A $\frac{\beta}{\gamma}$ -ként megkapott reprodukciós szám 1.25 körüli értéke szintén megközelíti a COVID-19 második hullámára jellemző 1.3-at [16]. Az általunk használt egyszerű SEIRD modell egyik limitációja, hogy nem számol a kórházi és elhunyt csoportokba való átkerülésnek a megfertőződéstől vett hosszabb idejével. A magyar járvány matematikai csoport modellje [17] ezekkel az időtartamokkal is számol, az orvosi irodalomból vett paraméterekkel.

4. Eredmények

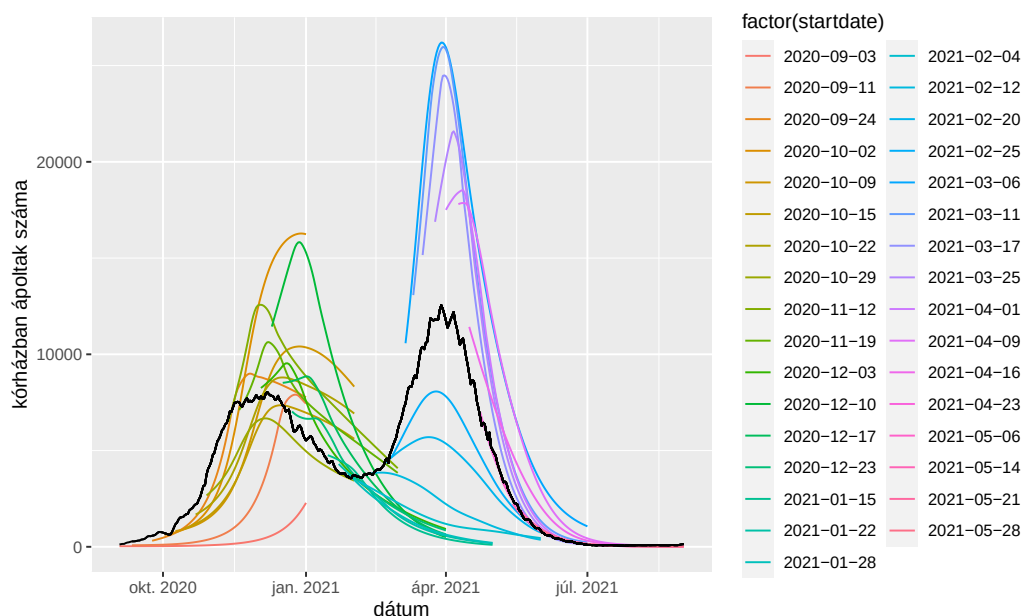
Az IHME előrejelzéseit és a ténylegesen bejelentett magyar adatokat egyszerűen egy grafikonon egymás mellett kirajzolva is tanulságos eredményt kapunk, lásd 1. és 2. ábra.



1. ábra. A grafikonon a fekete görbe a hivatalos napi halálesetek számát mutatja, míg a színes görbék a különböző kezdődátumokkal készült IHME predikciók

Az 1. grafikonra ránézve leolvasható, hogy a predikciók nem festettek valós képet a bekövetkezett szcenárióról. Az első görbe a második magyar COVID-19 járványhullámot írja le, 2020. szeptembere és 2021 februárja között. Ez esetén a predikciók hibája egyrészt visszavezethető 2020. novemberében bevezetett korlátozó intézkedésekre, amelyekkel a modell nem tudott előre kalkulálni. A harmadik, 2021. februárja és 2021. júliusa közé eső hullám esetén az eltérések még kirívóbbak, tekintve, hogy a prediktált maximum napi halálozási szám (573) több mint kétszerese volt a valóban elért értéknek (269, lásd 11. ábra).

A 2. grafikonról hasonló megállapítások vonhatók le, hozzáátve, hogy itt a nagyságrendi különbség miatt még súlyosabbak az eltérések. Ebben az esetben is közel kétszer akkora, 12553 helyett 24494 volt a harmadik hullám jósolt maximumának értéke, mint a valójában bekövetkezett. Elmondható még, hogy a harmadik hullám esetén nem készült a valódi ki-

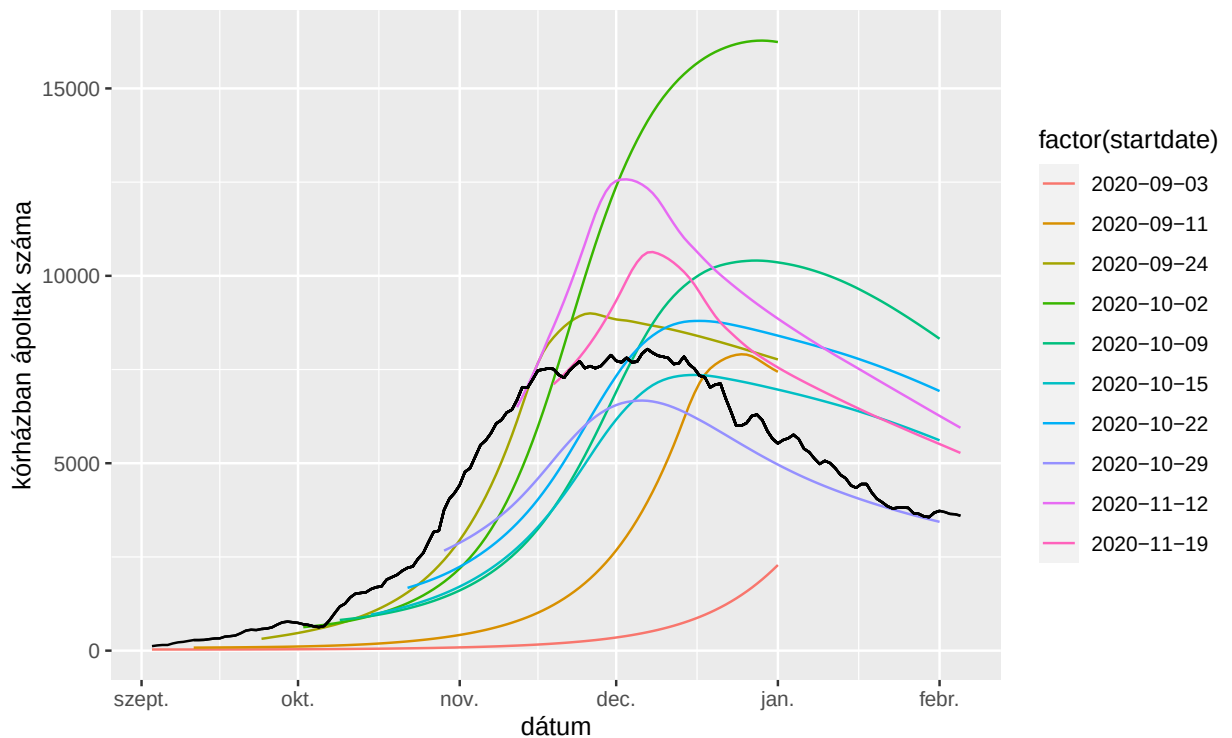


2. ábra. A grafikonon a fekete görbe a kórházban ápoltság COVID-19 fertőzöttek számát mutatja, a színes görbék pedig a különböző kezdődátumokkal készült IHME predikciók.

menetelt megközelítő predikciós görbe, az előrejelzések mind jelentősen alul vagy felülbecsülték azt. A második hullám görbénél szembejövő még, hogy a predikcióknak nem sikerült eltalálniuk a hullám csúcsát, ennek egyik oka lehet a már korábban említett 2020. novemberi intézkedések bevezetése. Ennél az ábránál szintén megfigyelhető, hogy a predikciók gyakran már a kiindulóértéket sem találták el. Ez arra vezethető vissza, hogy az IHME nem használta a kórházi betegek számát bemeneti értéként, helyette azokat is a halálozási számokból származtatta.

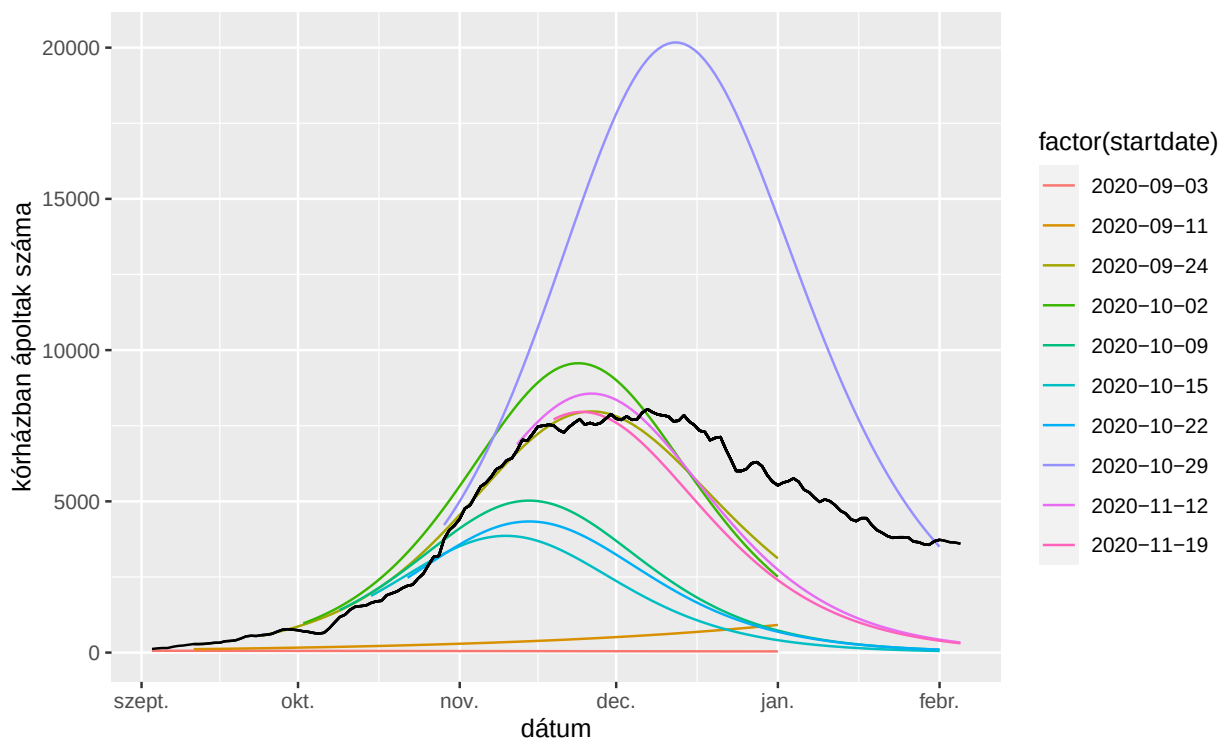
Ez alapján jogosan merül fel a kérdés, hogy egy kórházi számokhoz is illesztő modell nem adna-e pontosabb predikciót a kórházban ápoltság számára, mint az, amelyik csak a halálozási számokból dolgozik. Ebből a feltevésből kiindulva futtattuk le SEIRD modellünket (3.3, 5), amely viszont nem számol egymás után bekövetkező járványhullámokkal, így az összehasonlítás alapjául a második hullámot (az első görbét) választva, az erre az időszakra eső predikciókat vizsgáltuk. Ez látható a 3. ábrán, ahol az utolsó kiértékelt előrejelzés a november 19-ei, mivel az ezután következők már túl voltak a bekövetkezett járványcsúcs időpontján. Minden előrejelzésből legfeljebb 2021.02.05-ig értékeltük itt ki az adatokat, hogy ezáltal a második hullámra futtatott SEIRD-moddellel összehasonlítható le-

gyen.



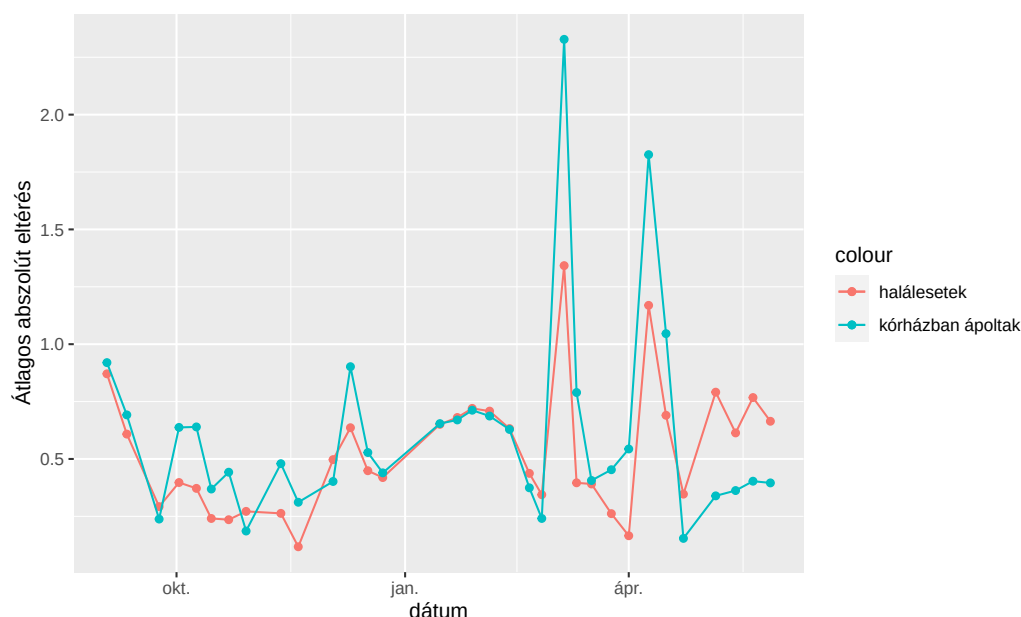
3. ábra. A grafikonon a fekete görbe a kórházban ápolott COVID-19 fertőzöttek számát mutatja, a színes görbék pedig a különböző kezdődátumokkal készült IHME predikciók a második hullámra.

Az SEIRD modellt a 2020.09.03. és 2021.02.05. közötti adatokhoz illesztettük, hogy az valóban a második hullám leírására szolgáljon. Ezután az előrejelzéseket leszűkítettük a járványcsúcs előttiekre, hiszen ezeknek van elsősorban predikciós értéke a döntéshozók számára. Így alakult ki a 2020. november 19-ig tartó előrejelzési lista, amelyre kapott eredményeink a 4. ábrán láthatók.



4. ábra. A grafikonon a fekete görbe a kórházban ápolott COVID-19 fertőzöttek számát mutatja, a színes görbék pedig a különböző kezdődátumokkal készült SEIRD predikcióink a második hullámra.

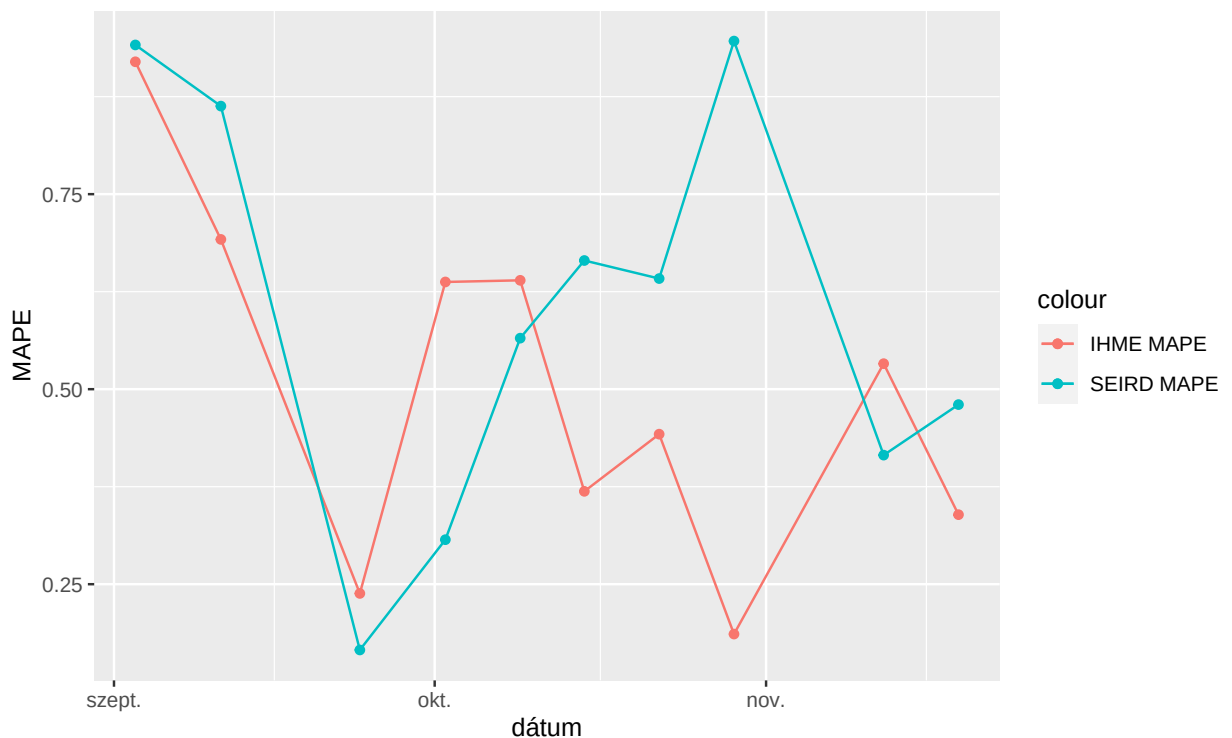
A kigyűjtött, valamint az SEIRD modellel létrehozott adatok a 3.4. szekcióban tárgyalt statisztikai módszerekkel kerültek kiértékelésre. Az IHME által a kórházban ápoltak, valamint a napi halálozások számára adott előrejelzésekből átlagos abszolút eltérését számolva (MAPE) a vizsgált időszakban, a (5) grafikont kaptuk. Az átlagos abszolút eltérés a százalékos hibák számtani közepét használja, így a kórházi számok esetén a 2021. március 6-ai 2 feletti érték azt jelenti, hogy az aznapi előrejelzés által prediktált intervallumon a százalékok átlaga meghaladta a 200%-ot. Szintén leolvasható, hogy a 25% alatti MAPE-ja mindössze 4 - 4 predikciónak van a két adatsor esetén. A szakirodalom szerint az 5% alatt MAPE érték számít elfogadott pontosságúnak; a 10% és 25% közötti MAPE érték alacsony, de még mindig elfogadható pontosságú; a 25% feletti érték pedig nagyon alacsony pontosságot jelent, olyannyira, hogy az előrejelzés nem elfogadható ezen a szinten túl, megbízhatósága szempontjából [13].



5. ábra. A kék görbe a kórházban ápoltság COVID-19 fertőzöttek számának adott időpontbeli előrejelzéshez tartozó MAPE értéket mutatja, míg a piros ugyanezt, a napi halálesetekre vonatkozóan. A konkrét MAPE értékeket a teli körök mutatják, míg az őket összekötő görbe a trend leolvasására szolgál.

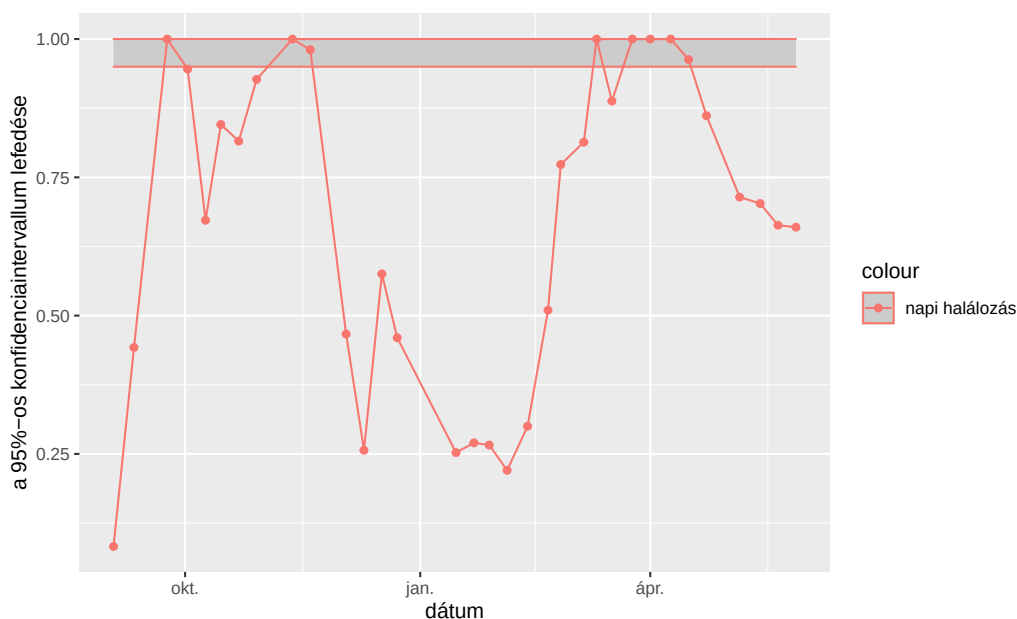
Az IHME predikcióinak és az általunk lefuttatott SEIRD átlagos abszolút eltéréseinek összehasonlítása a második hullámra vonatkozóan a 6. ábrán látható. Míg a [13] cikkben leírtak szerint az SEIRD sem ad az intervallum nagyrészen megbízható pontosságú értéket, mindkét modell esetén csak 1 érték süllyed jelentősen a 25%-os hibahatár alá, egy az IHME-nél látható 23.8%-os MAPE értéken kívül. Az általunk alkalmazott SEIRD-modell nem vesz figyelembe korcsoportokat, szezonális változást, a szociális távolságtartás változását a vizsgált populációban. Az általunk illesztett $\alpha, \beta, \gamma, \mu, h$ paraméterek mind konstansok, azokat nem igazítottuk semmilyen intézkedés, befolyásoló tényező hatására, a valós események szerint. A korstruktúra elhanyagolása mind a két módszer esetén megfigyelhető a 3. és 4. grafikonok 2020.09.03 és 2020.09.24-es rendkívül alulbecslő predikciós görbéin, mivel ez a teljesítmény annak köszönhető nagyrészt, hogy a járványhullám első időszakában a nagyrészt fiatalok körében terjedő vírus helyzetéről nincs információja a modellnek, hiszen ebben a korosztályban jóval kisebb a kórházi kezeléshez vezető, illetve halálos kimenetelű esetek száma. A magyar járvány matematikai csoport korstrukturált modellt használt [17], ami ezt a jelenséget is tudta követ-

ni és előre jelezni a járvány áttérjedését az idősebb korcsoportokra [16]. A szezonális hatása szintén nem elhanyagolható a COVID-19 vírus esetén, ugyanis kutatások támasztják alá [14], [15], hogy a vírus fertőzőképességét befolyásolhatja a magas hőmérséklet, az alacsony szélesség, illetve az alacsony relatív páratartalom [15]. Emellett az iskolai szünetek is jelentősen befolyásolják a gyerekek közötti kontaktusok számát. Mindezeket a faktorokat elhanyagolva tehát az SEIRD modell mégsem adott az IHME előrejelzéseinél nagyságrendileg rosszabb eredményt, a MAPE értékeket vizsgálva a második hullámon. A kettő közül ráadásul az SEIRD produkált alacsonyabb minimum MAPE értéket a vizsgált intervallumon (16.6%), és a 10 előrejelzésből 4 alkalommal jobb volt, 3 alkalommal nem jelentkeztett lényeges különbség, és csak 3 alkalommal kapott jóval rosszabb MAPE értéket, mint az IHME modellje.



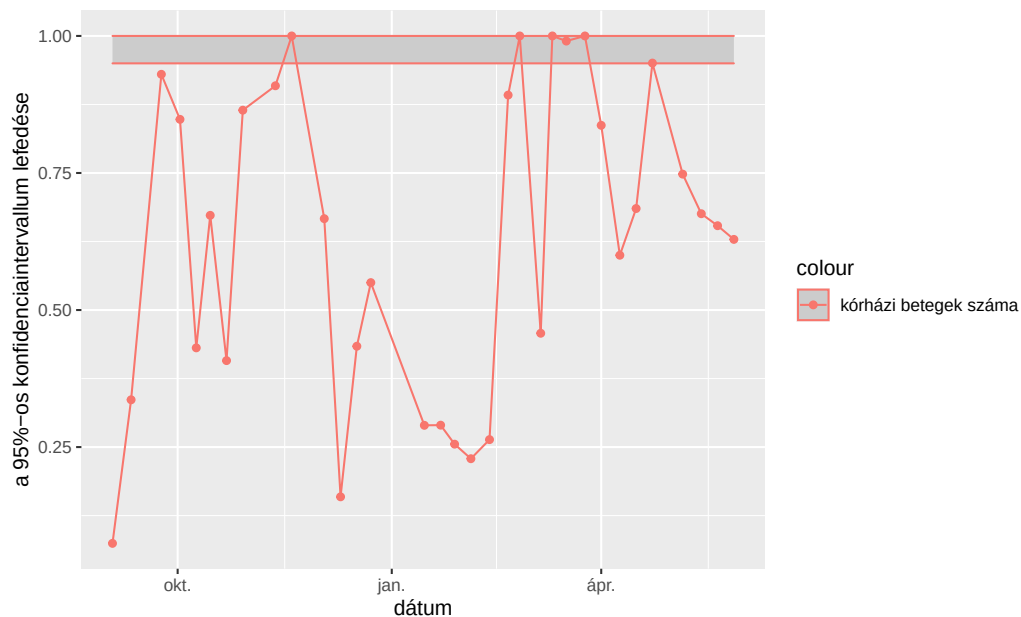
6. ábra. A kék görbe az SEIRD modell a kórházban ápoltság COVID-19 fertőzöttek számának adott időpontbeli előrejelzéséhez tartozó MAPE értékét mutatja, míg a piros görbe ugyanezt, az IHME predikcióira vonatkozóan.

Az IHME predikciói esetében a 95%-os konfidenciaintervallum lefedését az 7. és 8. ábrák mutatják. Mindkét esetben jól látszik, hogy a lefedettség csak elenyésző esetben éri el a 95%-ot, ezáltal pedig maga a konfidenciaintervallum használhatósága sem elfogadható mértékű.

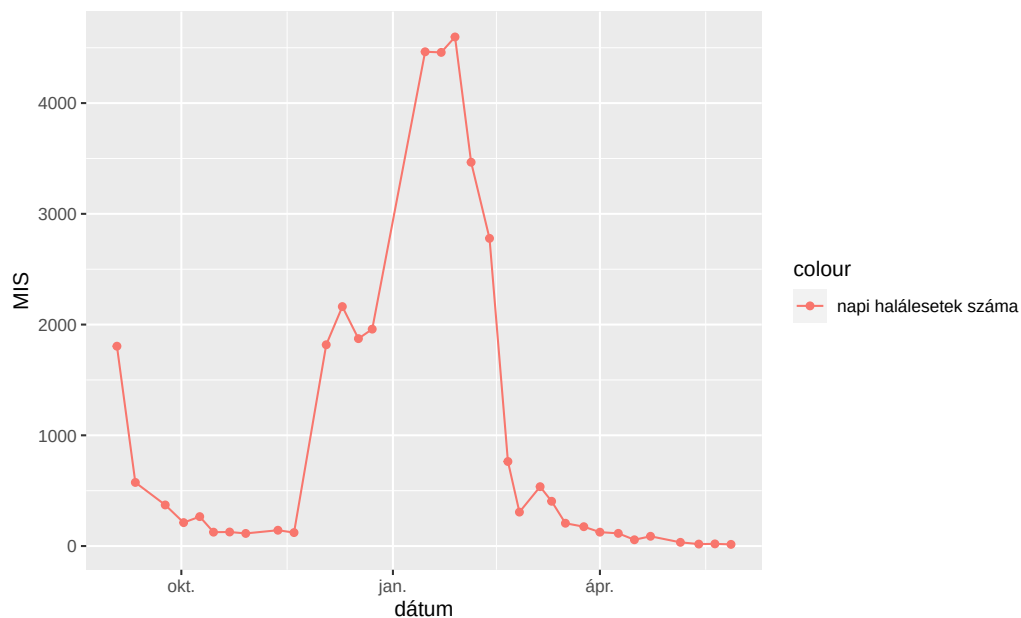


7. ábra. A görbe a napi halálozások számának adott időpontbeli előrejelzéshez tartozó 95%-os konfidenciaintervallum általi lefedési értéket adja meg.

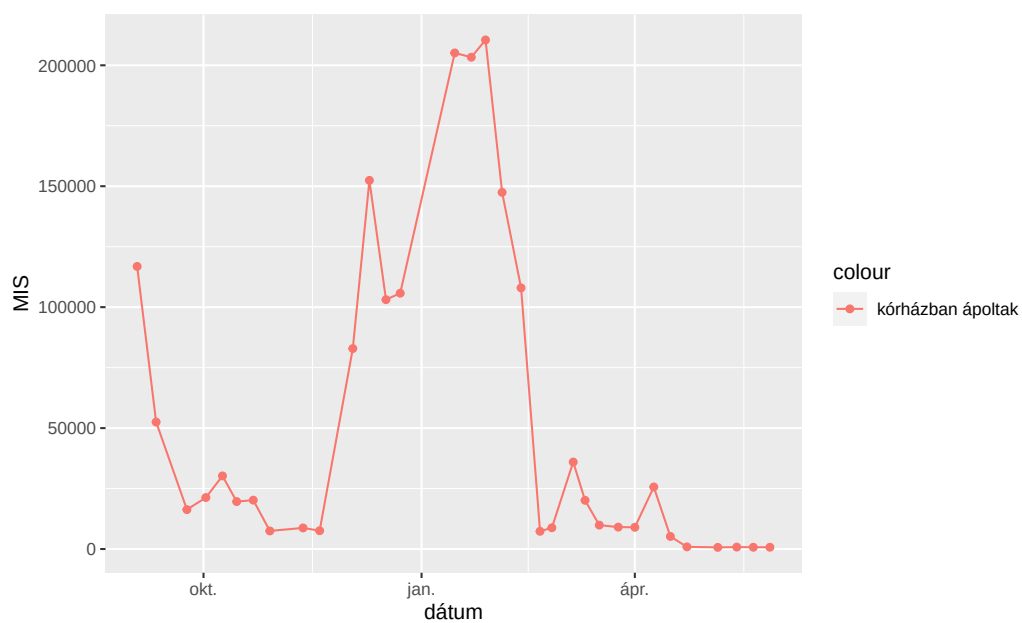
A 9. grafikon a MIS függvény értékeit mutatja a napi halálozási adatokon, míg a 10. grafikon ugyanezt, a kórházi betegek számára vonatkozóan. Két, azonos predikciószámú előrejelzés közül az alacsonyabb MIS értékkel rendelkező számít pontosabbnak. Esetünkben ugyan nincs másik, ugyanerre az esetszámmra készült, ismert 95%-os konfidenciaintervallummal rendelkező modell, amelynek értékeivel a kapott eredményt összevetethetjük. Mélyebb statisztikai elemzés nélkül, pusztán arányaiban összevethető azonban a [3] mexikói cikk eredményeivel. Elmondhatjuk, hogy a cikk szerint Mexikóváros esetén 30 napos előrejelzések mellett, 13 predikcióval, és napi 200 halálozáshoz közeli csúccsal a MIS értéke a leggyengébben teljesítő modell esetén sem érte el a 4000-et, míg a 9. ábránkon az IHME előrejelzései 3 alkalommal is meghaladják azt.



8. ábra. A görbe a kórházi betegek számának adott időpontbeli előrejelzéshez tartozó 95%-os konfidenciaintervallum általi lefedési értéket adja meg.

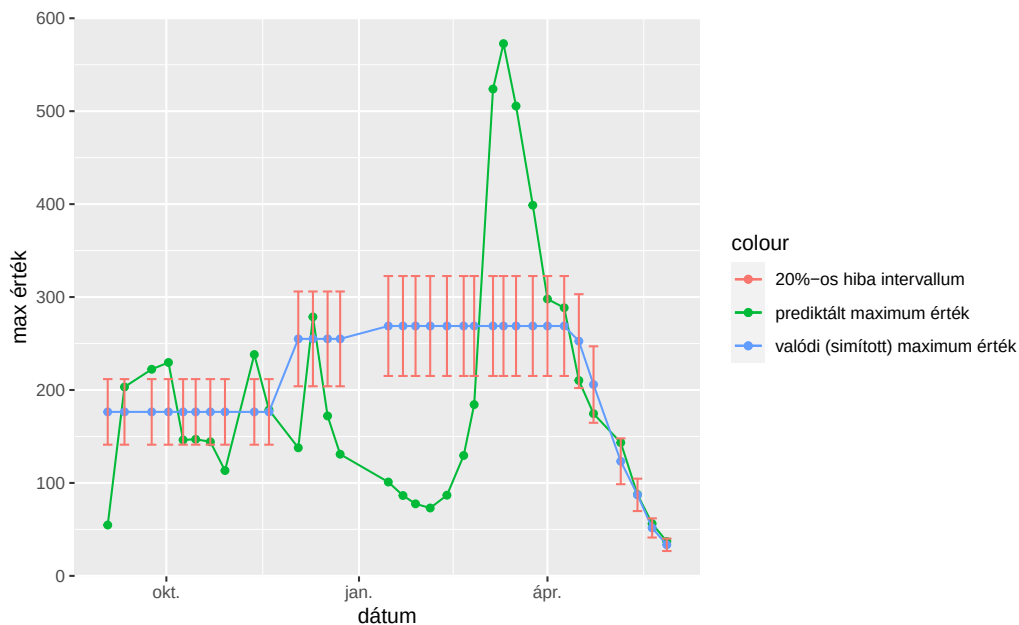


9. ábra. A görbe a napi halálos esetek számának adott időpontbeli előrejelzéshez tartozó MIS hibaértéket mutatja. Hasonlóan a MAPE grafikonjához, itt is a teli körök mutatják a konkrét felvett értékeket.



10. ábra. A görbe a kórházban ápoltság COVID-19 fertőzöttek számának adott időpontbeli előrejelzéséhez tartozó MIS hibaértéket mutatja. Itt is, hasonlóan a MAPE grafikonjához, a teli körök mutatják a konkrét felvett értékeket.

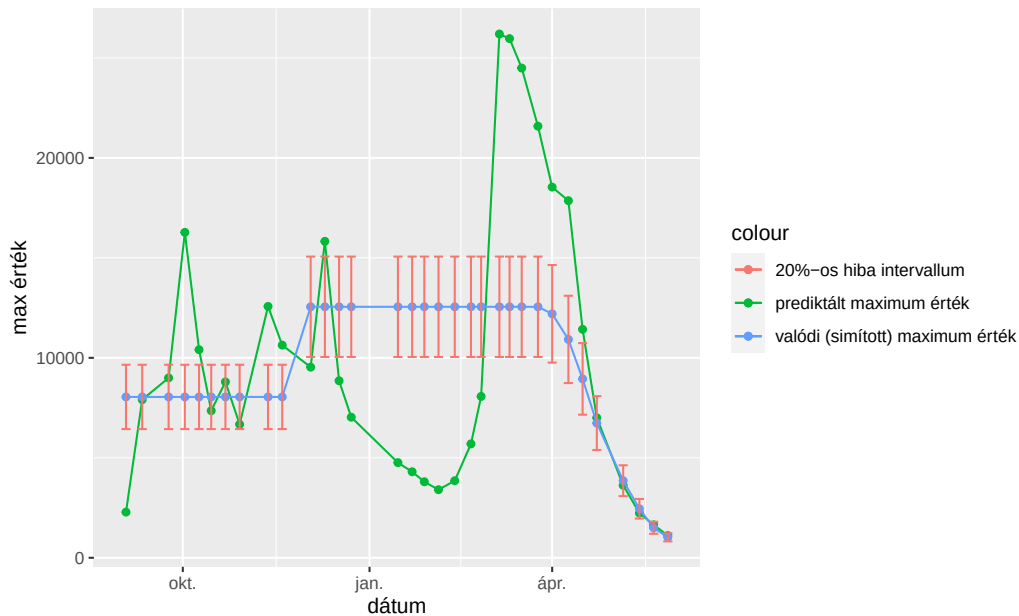
A halálozási számok és kórházi betegek száma esetén is összehasonlításra került, hogy az egyes előrejelzések mennyire találták el az előrejelzett időintervallumra vonatkozó maximum értéket, ezt mutatja a 11. és a 12. ábra. Az ábrákon, hasonlóan a MAPE grafikonjához, a teli körök mutatják a konkrét felvett értékeket, így például a 2021.02.25 és 2021.03.06-i előrejelzéseket összekötő görbe hiába "megy keresztül" látszólag a két előrejelzés 20%-os hibaintervallumán, valójában a két dátum között nem volt predikció, és az azokon becsült maximum értékek pedig kívül estek a hibahatáron. A valós maximum értékek mindig az adott predikciós intervallum által lefedett járványgörbe maximumához tartoznak. Így azok a predikciók esetén, amelyek lefedik a második hullám csúcsáig terjedő időszakot, a csúcserték a második hullám csúcsa. Ugyanez elmondható a harmadik érték csúcsáról.



11. ábra. A zöld görbe az adott előrejelzés intervallumára eső jósolt maximum napi halálozási számot mutatja, míg a kék az adott előrejelzés időintervallumára eső bekövetkezett maximumot. A piros oszlopok a bekövetkezett értéktől való 20%-os eltérés hibahatárát adják meg.

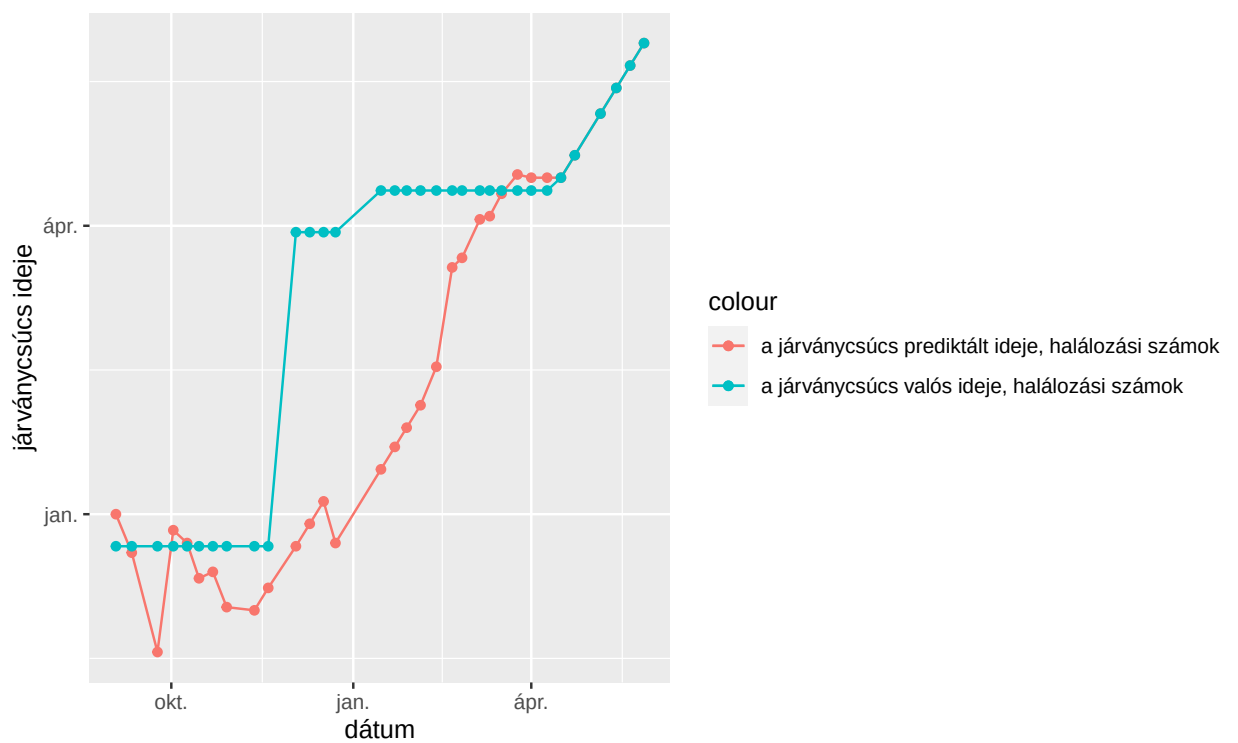
A 11. ábrán a két járványcsúcs értékei közötti maximumok azokhoz a predikciókhoz tartoznak, amelyek által lefedett időszakok még nem tartalmazzák a harmadik hullám csúcsertéket, de ahol már a harmadik hullámhoz tartozott nagyobb érték, mint a második hullám maximuma. A harmadik hullám lecsengésének értékeit a predikciók sikeresen eltalálták,

hiszen itt a csökkenő értékek mellett a kezdeti időponthoz tartozó, eleve adott értéket mutatja a maximum.

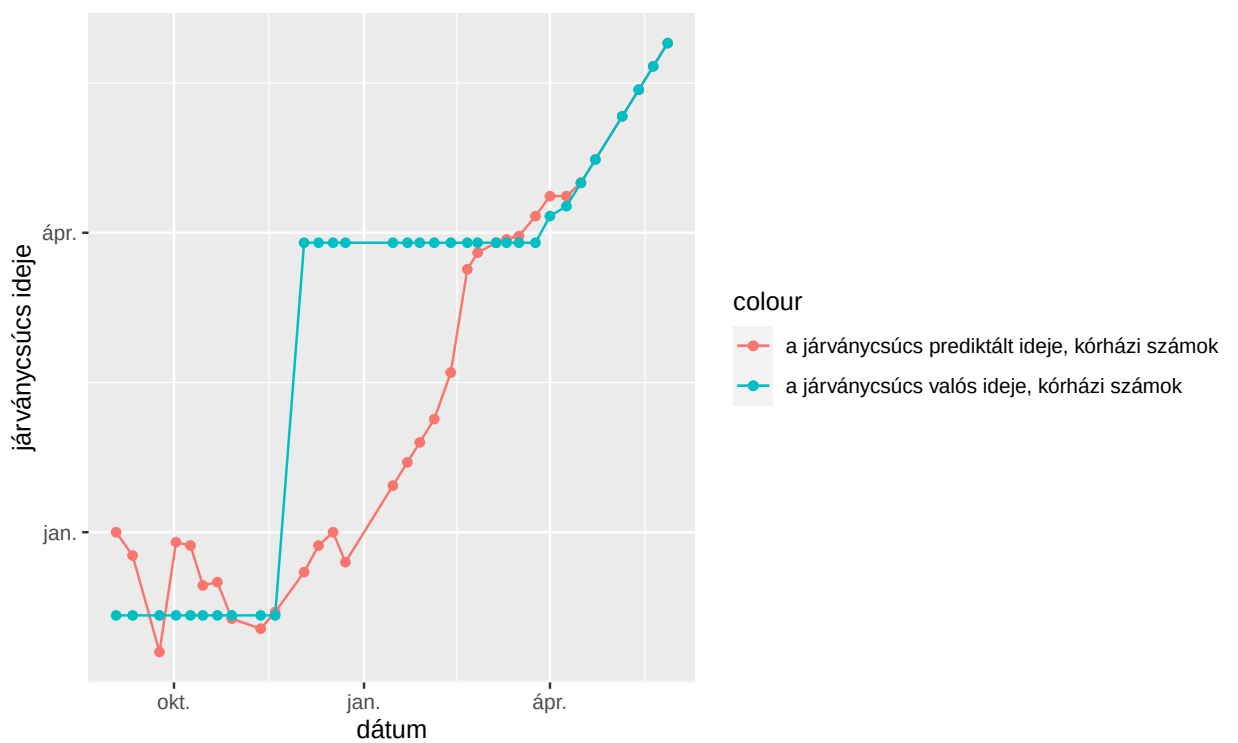


12. ábra. A zöld görbe az adott előrejelzés intervallumára eső jósolt maximum kórházi betegszámot mutatja, míg a kék az adott előrejelzés időintervallumára eső bekövetkezett maximumot. A piros oszlopok a bekövetkezett értéktől való 20%-os eltérés hibahatárát adják meg.

A maximum értékek után a csúcserőértékek idejének előrejelzését is összevetettük a bekövetkezett időpontokkal, mindkét adattípus esetében, ezt mutatják a 13. és 14. ábrák. A kék görbe mindkét grafikonon a tetőzés valós időpontját mutatja. A maximum értékhez hasonlóan itt is az eleinte stagnáló értékek (mindkét esetben) az első járványcsúcs idejét mutatják, ezután egy ugrással a harmadik hullám csúcsának idejét, majd 2021. áprilisa után, ahol a predikció dátuma túlhalad a tetőzés idején, az előrejelzett intervallum maximuma mindig a kezdődátum, így ezt a dátumot mutatja a grafikon. A piros, prediktált értékekhez tartozó grafikonon jól látható, hogy szinte egyáltalán nincs stagnáló időszak, ahol a modell stabilan egy adott tetőzési időpontot jósolt volna. A csúcs várható időpontjának ilyen szintű bizonytalansága ellehetetleníti a predikcióra alapuló döntéshozatalt, az egészségügyi rendszer célzott felkészítését a tetőzésre.



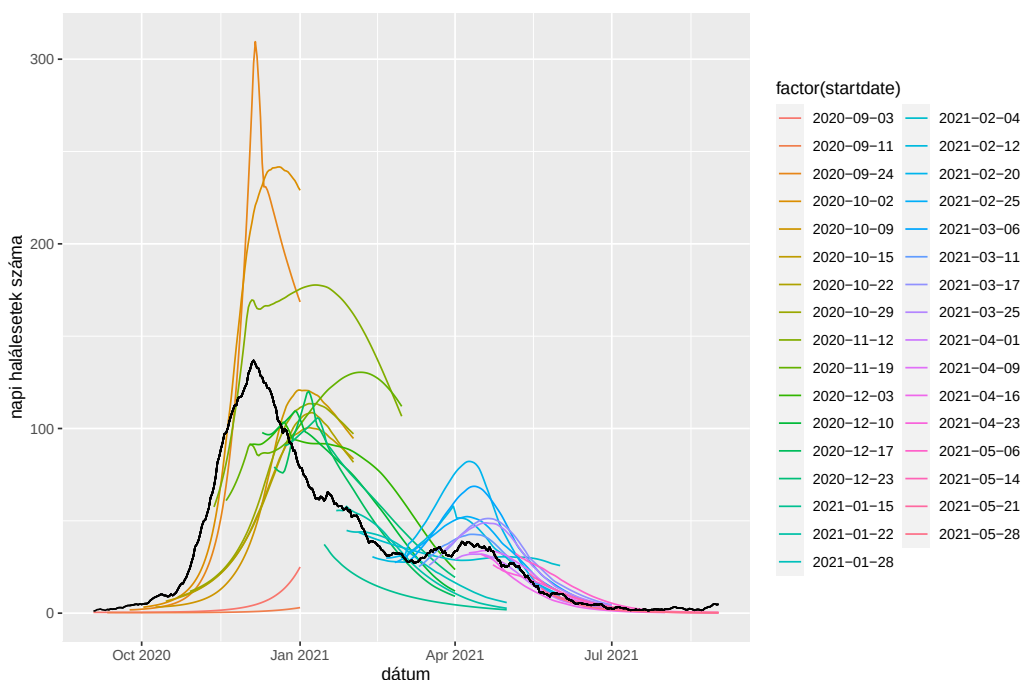
13. ábra. A piros görbe az adott előrejelzés intervallumára eső jósolt maximum napi halálozás idejét mutatja, míg a kék az adott intervallumra eső valós maximum idejét.



14. ábra. A piros görbe az adott előrejelzés intervallumára eső jósolt maximum kórházi betegszám idejét mutatja, míg a kék az adott intervallumra eső valós maximum idejét.

5. Nemzetközi összehasonlítás

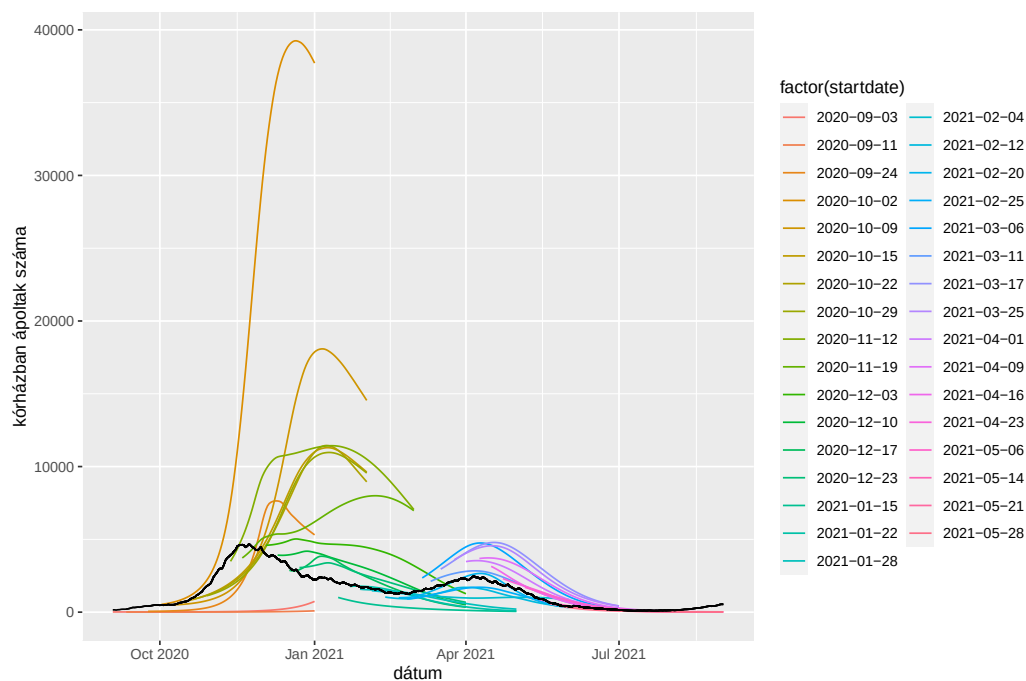
Különböző országok különbözőképp definiálhatják a COVID-19 halál fogalmát, és a kórházi betegfelvételnél is különböző protokollok lehetnek [23]. Szintén előfordulhatnak csúszások, hibák a jelentésekben [7], ezekkel pedig az IHME modellje nem tudott számolni. A predikciók kiértékelésekor így felmerült a kérdés, hogy a hazánkra jellemző adatközlési módok, és az IHME számára hozzáférhető adatok minősége mennyiben befolyásolhatta annak predikciós teljesítményét. Ennek utánajárva megvizsgáltuk más európai országok, Dánia, Ausztria és Portugália esetében az intézet előrejelzéseinek hatékonyságát. Itt nem alkalmaztunk statisztikai metrikákat, csupán a jósolt és valós adatsorokat írtuk közös grafikonon, ezáltal egy képet kapva azok általános teljesítményéről.



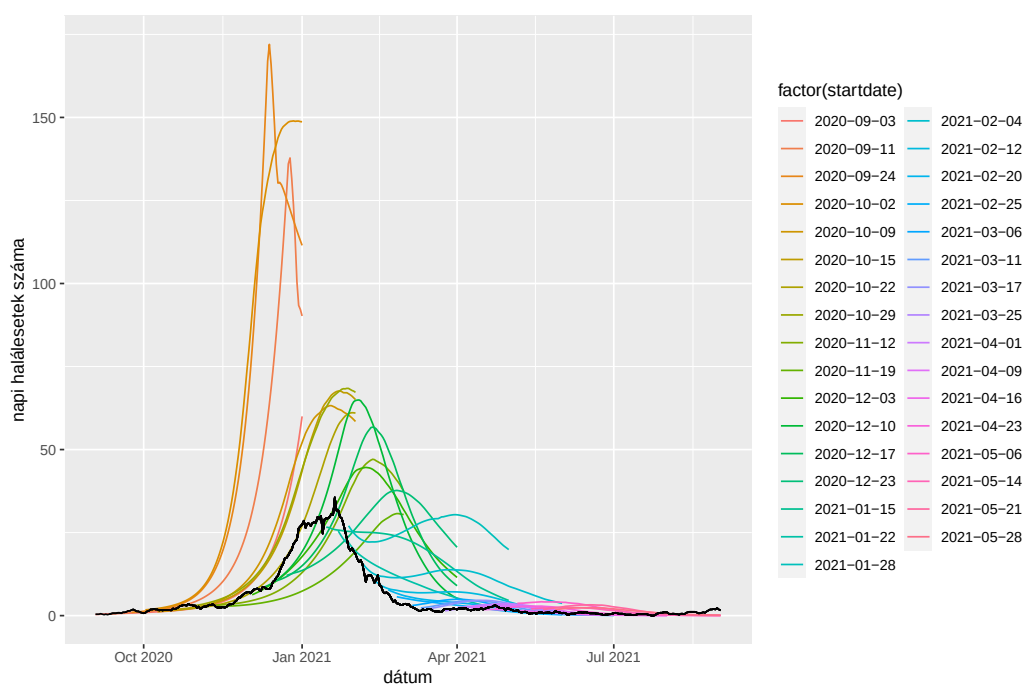
15. ábra. Az ábra Ausztria IHME predikcióira vonatkozik. A grafikonon a fekete görbe a hivatalos napi halálesetek számát mutatja, míg a színes görbék a különböző kezdődátumokkal készült IHME predikciók

A 15., 16., 17., 18., 19., 20. ábrákon ezek a predikciók láthatók, a valós értékekkel összevetve. Pusztán ránézésre is látszik, hogy ezek sem festettek fel használhatóbb, a valóságot pontosabban előrejelző scenáriókat a magyar verziókhöz képest. Dánia és Ausztria esetében a 15., 16., 17., 18.

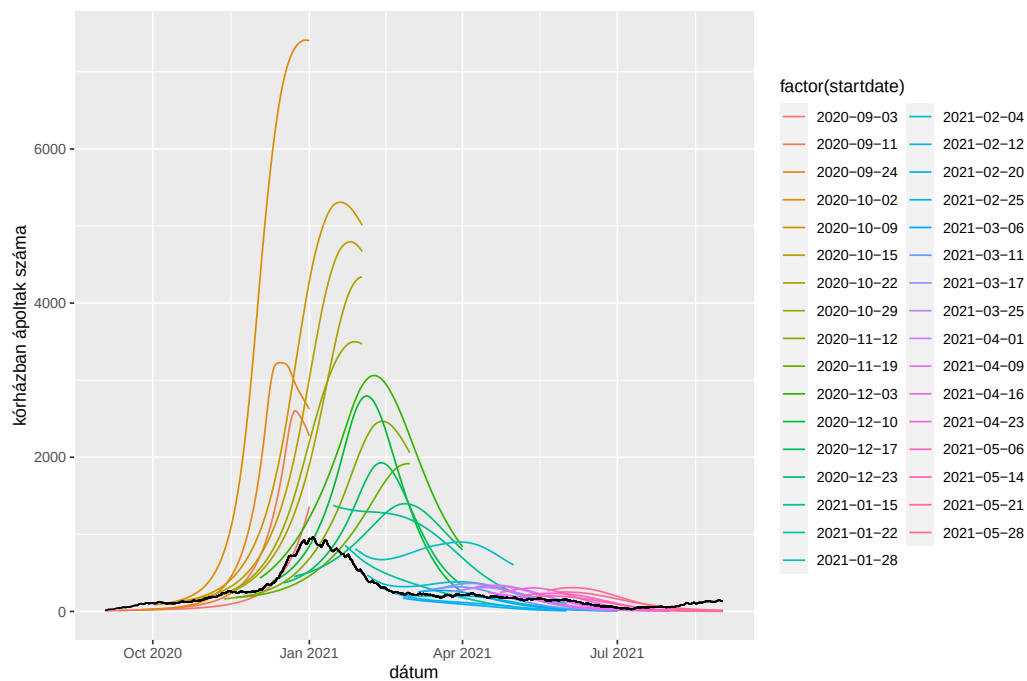
ábrákon a második járványhullám elején látható, jelentősen nagyobb számokat prediktáló előrejelzések hibái részben annak köszönhetők, hogy az IHME itt sem tudott kalkulálni a bevezetett korlátozó intézkedésekkel.



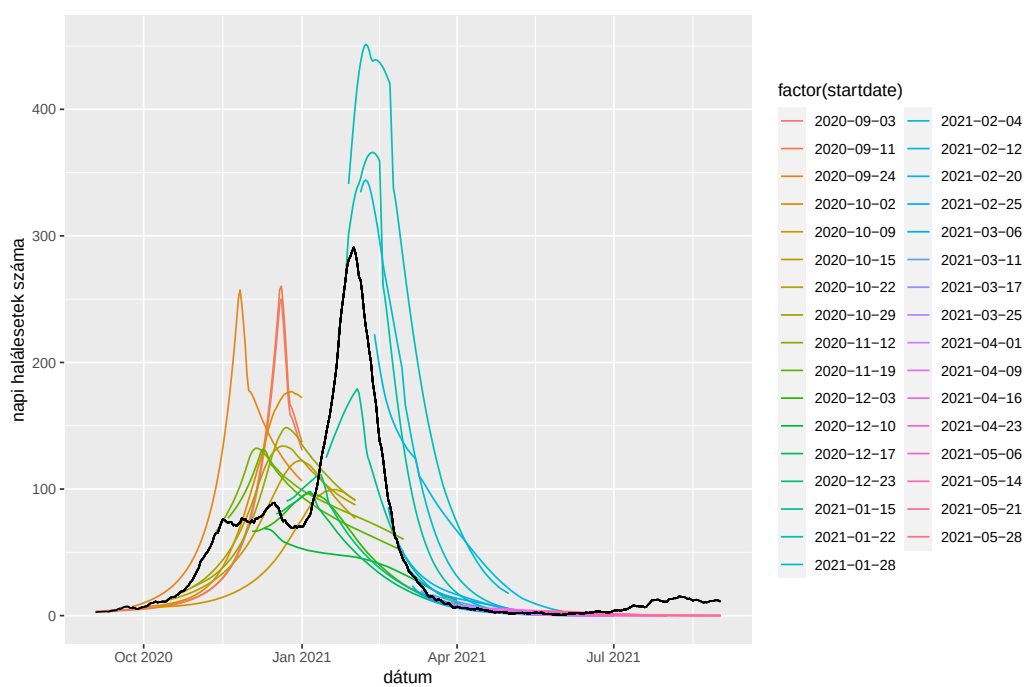
16. ábra. Az ábra Ausztria IHME predikcióira vonatkozik. A grafikonon a fekete görbe a kórházban ápolott COVID-19 fertőzöttek számát mutatja, a színes görbék pedig a különböző kezdődátumokkal készült IHME predikciók.



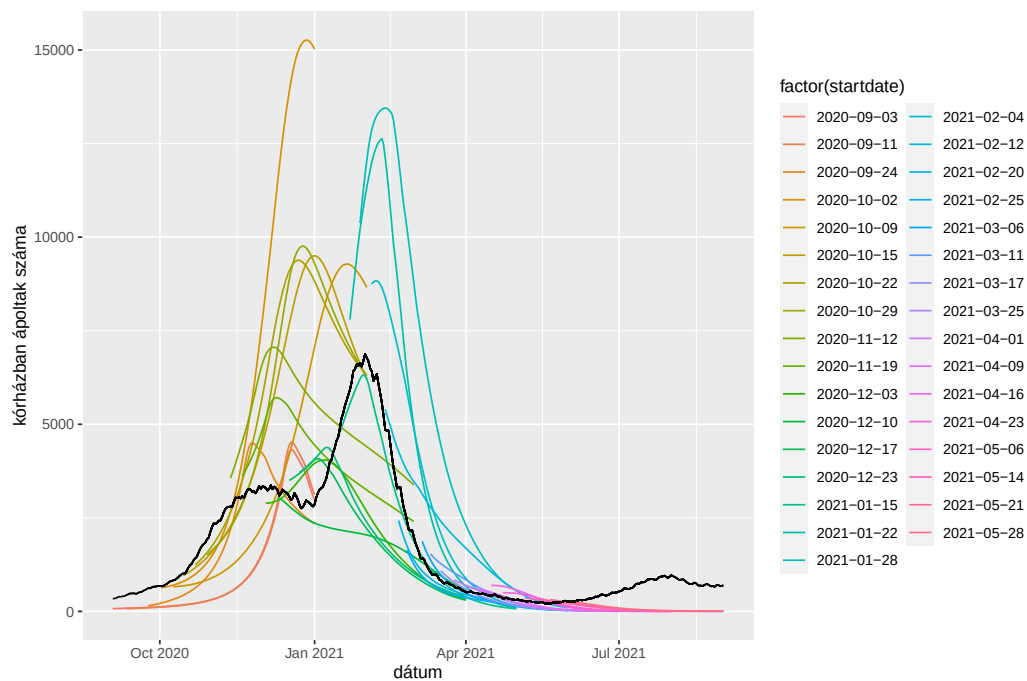
17. ábra. Az ábra Dánia IHME predikcióira vonatkozik. A grafikonon a fekete görbe a hivatalos napi halálesetek számát mutatja, míg a színes görbék a különböző kezdődátumokkal készült IHME predikciók.



18. ábra. Az ábra Dánia IHME predikcióira vonatkozik. A grafikonon a fekete görbe a kórházban ápolott COVID-19 fertőzöttek számát mutatja, a színes görbék pedig a különböző kezdődátumokkal készült IHME predikciók.



19. ábra. Az ábra Portugália IHME predikcióira vonatkozik. A grafikonon a fekete görbe a hivatalos napi halálesetek számát mutatja, míg a színes görbék a különböző kezdődátumokkal készült IHME predikciók



20. ábra. Az ábra Portugália IHME predikcióira vonatkozik. A grafikonon a fekete görbe a kórházban ápolott COVID-19 fertőzöttek számát mutatja, a színes görbék pedig a különböző kezdődátumokkal készült IHME predikciók.

6. Diszkusszió

Összességében elmondható, hogy a dolgozatunk számos problémás aspektust tárt fel az IHME magyarországi COVID-19 predikcióival, illetve ezek közlésével kapcsolatban. Ezek közül a legfontosabbak:

- Az IHME vizsgált magyar predikciói jelentősen eltértek a valóságban bekövetkezett scenáriótól, mind a napi halálesetek, mind a kórházban ápoltak számát, mind a járvány csúcsának idejét tekintve.
- Az IHME modell prediktív ereje lényegében megegyezett a legegyszerűbb SEIRD modellével.
- Az IHME modell több módszertani hiányossággal bírt, ezek egyike a korcsoportok elhanyagolása.
- Az IHME modell nem volt Magyarország specifikus, pedig valójában különböző országok különbözőféleképpen jelentettek és előfordultak csúszások az adatokban. A szociális távolságtartás bevezetése és lefolyása sem egyezik meg globális szinten különböző országok között.
- A nemzetközi összehasonlításból láthattuk, hogy más országokra sem volt túl jó az IHME predikciók minősége, tehát a problémát nem csak a magyar adatok megkérdőjelezhető minősége okozta.
- Kevés bemeneti adatot használt a modelljük, például kórházi betegszámot nem, emiatt a predikció volt, hogy már a predikció napján se volt pontos.
- A predikciók instabilitása is szembeűnő, hiszen például 184-ről 573-ra változott a prediktált halálozási csúcs 2021. február 25. és március 6. között.
- A sajtó gyakran megfelelő kontextus és magyarázat nélkül közölte az IHME predikcióit, ami az itt leírtak miatt nem volt megfelelő módja a publikum tájékoztatásának.

Az IHME predikcióinak koronavírus alatt betöltött szerepe és publicitása miatt lényeges kérdés a potenciális okok vizsgálata, hiszen így egy jövőbeni járvány esetén ezek már kiküszöbölhetők lehetnek. Az eredmények a hazai közvélemény számára is komoly tanulságokkal szolgálnak, hiszen az IHME predikciók minden kritika és kontextus nélküli közlése a sajtóban felelőtlen és félrevezető volt a COVID-19 járvány során.

Függelék

Néhány jelentősebb magyar médiamegjelenés		
Szabad Európa	2021.10.07.	https://www.szabadeuropa.hu/a/covid-modell-ihme-maszk/31494242.html
Napi.hu	2021.10.02.	https://www.napi.hu/magyar-gazdasag/ihme-elorejelzes-koronavirus-jarvany-magyarorszag.737592.html
Magyar Hang	2020.10.02.	https://hang.hu/belfold/magyar-covid-katasztrofát-jelez-előre-a-legfontosabb-jarvanymodellezo-intezet-111061
Napi.hu	2021.03.09.	https://www.napi.hu/magyar-gazdasag/koronavirus-covid-19-fertozes-jarvany-betegseg-oltas-vakcina-bill-gates-jarvanymodell-jarvanyelemzes.724831.html
444	2021.03.09.	https://444.hu/2021/03/09/marcus-vegere-naponta-500-ember-halhat-meg-magyarorszagon-amerikai-jarvanyelemzok-szerint
Index	2021.10.02.	https://index.hu/belfold/2021/10/02/koronavirus-jarvany-elorejelzes-negyedik-jarvanyhullam-covid-19-oltas-vakcina/
Magyar Hang	2021.09.03	https://hang.hu/belfold/tobb-szazzal-de-akar-ezrekkel-is-nohet-a-covid-halottak-szama-decemberig-130499
hvg	2021.03.09	https://hvg.hu/tudomany/20210309_koronavirus_covid19_statistika_ihme_elorejelzes
Blikk	2021.03.09	https://www.blikk.hu/aktualis/belfold/500-halott-naponta-40-ezer-aldozat-koronavirus-elorejelzes/nsylynx
Klubrádió	2021.03.09.	https://www.klubradio.hu/adasok/nem-fognak-bevalni-a-napi-500-aldozatrol-szolo-elorejelzesek-116644
Azonnali	2020.04.21.	https://azonnali.hu/cikk/20200421_tenyleg-most-tetozne-a-koronavirus-magyarorszagon-ne-eld-bele-magad-annyira

A kódok és kigyűjtött adatok megtekinthetők az alábbi GitHub linken:
https://github.com/CsengeUrszuly/IHME_TDK

Hivatkozások

- [1] A Azad. (2020). Model cited by White House says 82,000 people could die from coronavirus by August, even with social distancing, <https://www.cnn.com/2020/03/30/health/coronavirus-us-ihme-model-us/index.html>
- [2] Begley, Sharon (2020-04-17). Influential COVID-19 model shouldn't guide U.S. policies, critics say. STAT, <https://www.statnews.com/2020/04/17/influential-covid-19-model-uses-flawed-methods-shouldnt-guide-policies-critics-say/>
- [3] Tariq, A. (2021, July 21). Transmission dynamics and forecasts of the COVID-19 pandemic in Mexico, March-December 2020. PLOS ONE. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0254826>
- [4] Edouard Mathieu, Hannah Ritchie, Lucas Rodés-Guirao, Cameron Appel, Charlie Giattino, Joe Hasell, Bobbie Macdonald, Saloni Dattani, Diana Beltekian, Esteban Ortiz-Ospina and Max Roser (2020) - "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". Published online at OurWorld-InData.org. Retrieved from: <https://ourworldindata.org/coronavirus> [OnlineResource]
- [5] Robbins , T. R. . (2021). An Assessment of the IHME Covid-19 Model: US Fatalities in 2020 . American Journal of Management, 21(2). <https://doi.org/10.33423/ajm.v21i2.4225>
- [6] Nicholas P. Jewell, Joseph A. Lewnard, Britta L. Jewell (2020) Caution Warranted: Using the Institute for Health Metrics and Evaluation Model for Predicting the Course of the COVID-19 Pandemic. Ann Intern Med.;173:226-227.
- [7] Long Q, Siu-fung L, Mudie L. Estimates Show Wuhan Death Toll Far Higher Than Official Figure. Radio Free Asia. 27 March 2020. www.rfa.org/english/news/china/wuhan-deaths-03272020182846.html
- [8] IHME COVID-19 Forecasting Team. Modeling COVID-19 scenarios for the United States. Nature Medicine. 23 October 2020. doi:10.1038/s41591-020-1132-9.

- [9] Pagel C, Yates C A. Role of mathematical modelling in future pandemic response policy BMJ 2022; 378 :e070615 doi:10.1136/bmj-2022-070615
- [10] <https://www.healthdata.org/about/history>
- [11] Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Financing Global Health 2020: The Impact of COVID-19. Seattle, WA: IHME, 2020.
- [12] <https://www.healthdata.org/node/8787>
- [13] Swanson, D. A. (2015). On the Relationship among Values of the same Summary Measure of Error when used across Multiple Characteristics at the same point in time: An Examination of MALPE and MAPE. Review of Economics and Finance, 5(1). Retrieved from <https://escholarship.org/uc/item/1f71t3x9>
- [14] Martinez M.E. The calendar of epidemics: seasonal cycles of infectious diseases. PLoS Pathog. 2018;14 doi: 10.1371/journal.ppat.1007327. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [15] Altamimi A., Ahmed A.E. Climate factors and incidence of Middle East respiratory syndrome coronavirus. J. Infect. Public Health. 2020;13:704–708. doi: 10.1016/j.jiph.2019.11.011. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [16] Oroszi, B., Horváth, J.K., Túri, G., Krisztalovics, K. and Röst, G., 2021. Az epidemiológiai surveillance és járványmatematikai előrejelzések szerepe a pandémiás hullámok megelőzésében, mérséklésében–hol tartunk most, és hová kellene eljutni. Scientia et Securitas, 2(1), pp.38–53.
- [17] Röst, G., Bartha, F.A., Bogya, N., Boldog, P., Dénes, A., Ferenci, T., Horváth, K.J., Juhász, A., Nagy, C., Tekeli, T., Vizi, Z., and Oroszi B., 2020. Early phase of the COVID-19 outbreak in Hungary and post-lockdown scenarios. Viruses, 12(7), p.708.
- [18] Metcalf, C. J. E., Morris, D. H., Park, S. W. (2020). Mathematical models to guide pandemic response. Science, 369(6502), 368–369. <https://doi.org/10.1126/science.abd1668>
- [19] Marchant, R., Samia, N. I., Rosen, O., Tanner, M. A., Cripps, S. (2020). Learning as We Go: An Examination of the Statistical Accuracy of COVID19 Daily Death Count Predictions. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20062257>

- [20] James LP, Salomon JA, Buckee CO, Menzies NA. The Use and Misuse of Mathematical Modeling for Infectious Disease Policymaking: Lessons for the COVID-19 Pandemic. *Medical Decision Making*. 2021;41(4):379-385. doi:10.1177/0272989X21990391
- [21] M. J. D. Powell, "The BOBYQA algorithm for bound constrained optimization without derivatives," Department of Applied Mathematics and Theoretical Physics, Cambridge England, technical report NA2009/06 (2009).
- [22] P. Kaelo and M. M. Ali, "Some variants of the controlled random search algorithm for global optimization," *J. Optim. Theory Appl.* 130 (2), 253-264 (2006).
- [23] Assessment of COVID-19 surveillance case definitions and data reporting in the European Union: Think tank: European parliament. Think Tank | European Parliament. (n.d.). Retrieved November 14, 2022, from [https://www.europarl.europa.eu/thinktank/en/document/IPOL_BRI\(2020\)652725](https://www.europarl.europa.eu/thinktank/en/document/IPOL_BRI(2020)652725)
- [24] Soetaert, K., Petzoldt, T., Setzer, R. W. (2010). Solving Differential Equations in R: Package deSolve. *Journal of Statistical Software*, 33(9 SE-Articles), 1–25. <https://doi.org/10.18637/jss.v033.i09>
- [25] Hadley Wickham, (2016). "ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis", Springer-Verlag New York, 978-3-319-24277-4, <https://ggplot2.tidyverse.org>
- [26] Steven G. Johnson, The NLOpt nonlinear-optimization package, <http://github.com/stevengj/nlopt>