

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
“FEDERICO II”**



Scuola Politecnica e delle Scienze di Base
Area Didattica di Scienze Matematiche Fisiche e Naturali
Dipartimento di Fisica “Ettore Pancini”

Laurea Magistrale in Fisica

**Vaccini e varianti: un modello
compartimentale deterministico per
un’analisi retrospettiva della diffusione del
COVID-19 in Italia
(Vaccines and variants: a deterministic
compartmental model for a retrospective
analysis of COVID-19 diffusion in Italy)**

Relatori:
Antonella Liccardo
Annalisa Fierro

Candidato:
Mario Saviano
Matr. N94000439

Anno Accademico 2022/2023

Indice

Introduzione	7
1 Introduzione ai modelli compartimentali	9
1.1 Definizioni epidemiologiche	9
1.2 Modelli compartimentali: concetti chiave	14
1.3 Modelli compartimentali: esempi	15
1.3.1 Modello SIR	15
1.3.2 Modello SEIR	21
1.3.3 Modello SIS	24
1.4 Indice \mathcal{R}_0	27
2 Un modello SEIJRD a due varianti per la modellizzazione del COVID-19 in Italia	28
2.1 Descrizione del modello	30
2.2 Modellizzazione dell'efficacia dei vaccini	33
2.3 Modellizzazione dei parametri	41
3 Risultati ed analisi di sensibilità del modello	48
3.1 Risultati	48
3.2 Analisi di sensibilità	56
Conclusioni	61
A Stabilità dei punti di equilibrio del modello SIR	62
B Next-generation matrix per il calcolo dell'indice \mathcal{R}_0	65

Introduzione

Il presente lavoro di tesi ricade nell'ambito dell'epidemiologia matematica, la cui fondamentale importanza è stata portata a nuova luce a seguito della pandemia da COVID-19. Tale pandemia ha avuto un impatto drammatico sulla popolazione mondiale sotto moltissimi aspetti, sollecitando quindi un forte interesse da parte della comunità scientifica. Quest'ultima è stata chiamata in causa, da un lato ad elaborare in brevissimo tempo un vaccino capace di contrastare il virus, e dall'altra a costruire modelli capaci di restituire previsioni sulla diffusione della malattia, utili a fornire indicazioni riguardanti decisioni politiche. Ciò ha condotto ad un importantissimo traguardo come quello della realizzazione del primo vaccino contro il COVID-19 nel tempo record di un anno e, al contempo, all'elaborazione di una grande varietà di modelli epidemiologici (per citare alcuni dei più noti: [24, 23, 8]).

Questo lavoro ricade nel campo di studi della modellizzazione di diffusioni di malattie infettive attraverso l'impiego di sistemi non lineari.

L'obiettivo che ci siamo proposti è stato infatti quello di sviluppare un modello compartimentale deterministico atto ad analizzare l'evoluzione della diffusione del COVID-19 in Italia, nel periodo temporale che va dal novembre 2021 ad aprile 2022.

Abbiamo ritenuto particolarmente interessante analizzare l'evoluzione della malattia in tale periodo storico poichè in esso si sono susseguite due varianti del coronavirus, nello specifico, la delta e la omicron, e si è osservato il massimo picco di diffusione, dal suo esordio ad oggi (gennaio 2023).

La variante omicron, apparsa tra fine novembre e inizio dicembre 2021, risultando più contagiosa, in breve tempo ha soppiantato del tutto la variante delta ed ha portato ad una drammatica ricrescita dei contagi.

Una nuova variante di un patogeno tenderà a diffondersi e a soppiantare una precedente se questa è responsabile di una forma meno severa della malattia (inducendo così i soggetti infetti a non cambiare le proprie abitudini, ad esempio, isolandosi), se per questa la copertura immunitaria fornita da eventuali vaccini risulta meno efficace e se la *cross-immunity* è a favore della nuova variante, cioè se l'immunità alla precedente variante, acquisita a se-

guito di una guarigione alla nuova variante, risulta essere più solida rispetto all'immunità alla nuova variante ottenuta a seguito di una guarigione alla precedente variante. Se non vi fosse *cross-immunity*, due varianti potrebbero coesistere indipendentemente dal loro grado di contagiosità.

L'aspetto relativo all'insorgenza di nuove varianti, unitamente al meccanismo di decadimento nel tempo dell'immunità conferita dai vaccini (noto come "*waning-immunity*") ha infatti avuto un impatto cruciale sull'efficacia delle vaccinazioni nel periodo considerato. La variante omicron ha esibito una maggiore capacità di evadere sia l'immunità fornita dai vaccini che quella ottenuta da precedenti guarigioni a differenti varianti, oltre a risultare intrinsecamente più contagiosa.

Il presente modello è stato sviluppato con l'intento di effettuare un'analisi retrospettiva in analogia con quanto fatto in [21], atta a comprendere e a soppesare quali aspetti hanno maggiormente influito sulla dinamica della diffusione e con la prerogativa di poter guardare alla diffusione delle singole varianti separatamente, così da poter essere in grado di modellizzare la transizione tra queste ultime e da poter includere aspetti realistici quali, ad esempio, differenze nelle efficacie dei vaccini e l'effetto della *cross-immunity*. È stato inoltre sviluppato un algoritmo che ci ha permesso di inglobare nel modello un ulteriore aspetto, cioè l'effetto dell'evoluzione dello stato vaccinale della popolazione italiana.

Il presente lavoro sarà quindi suddiviso in tre capitoli, il primo utile a fornire al lettore le nozioni essenziali di epidemiologia e dei modelli compartimentali, il secondo atto a presentare e a descrivere il modello proposto ed il terzo votato alla presentazione e alla discussione dei risultati ottenuti.

Capitolo 1

Introduzione ai modelli compartimentali

Un approccio largamente utilizzato in epidemiologia per analizzare la diffusione di malattie infettive è quello basato sui modelli compartimentali; in questo capitolo saranno introdotti in maniera generale i concetti essenziali alla base di tali modelli e sarà posta particolare enfasi sulla costruzione, sul funzionamento e sul dominio di applicabilità di alcuni modelli paradigmatici, quali SIR, SEIR e SIS.

Prima di addentrarci nella presentazione dei modelli compartimentali riteniamo tuttavia conveniente introdurre alcuni termini epidemiologici che saranno largamente utilizzati in questo lavoro e sintetizzare le fasi del decorso di una malattia infettiva in una sezione dedicata. Per questo breve excursus faremo principalmente riferimento alle informazioni riportate sulle pagine web dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e nel primo capitolo di “*An Introduction to Mathematical Epidemiology*” [32].

1.1 Definizioni epidemiologiche

Iniziamo questa sezione riportando le definizioni di *infezione* e di *malattia infettiva*. Si parla di *infezione* quando un agente microbico riesce a penetrare il corpo di un individuo e a stabilirsi in esso; una *malattia infettiva* è invece l'eventuale compromissione, risultante dall'infezione, del normale funzionamento del corpo dell'ospite. Gli agenti responsabili di malattie infettive tipicamente sono virus, batteri, prioni, funghi e parassiti ([11, 32]); di seguito, a prescindere dalla loro natura, ci riferiremo ad essi con i termini *patogeni* o *germi*.

Una macro suddivisione delle malattie infettive può essere fatta tra *contagiose* e *non-contagiose*¹: la differenza risiede nei meccanismi di trasmissione del patogeno.

- Nel caso di *malattie infettive contagiose*, l'agente patogeno responsabile della malattia può essere trasmesso - sia direttamente che indirettamente - da un individuo portatore ad un altro recettivo [11]. Il COVID-19 è un esempio di malattia infettiva contagiosa e può essere trasmessa sia direttamente che indirettamente.

La trasmissione diretta è il risultato di un “*contatto*” tra un individuo portatore e un individuo recettivo mentre la trasmissione indiretta avviene per mezzo di un *veicolo*. La natura del contatto dipende dalla particolare malattia infettiva, ad esempio, per malattie a trasmissione aerea come l'Influenza e il COVID-19, per contatto si potrebbe intendere semplicemente una certa vicinanza tra l'individuo portatore e quello recettivo.

Con il termine “*veicoli*” invece ci si riferisce a oggetti inanimati contaminati dai patogeni e che fanno da tramite per la loro trasmissione.

- Nel caso di *malattie infettive non contagiose*, la trasmissione del patogeno richiede particolari circostanze o l'intervento di *vettori* [11]. Ad esempio, affinché un uomo contragga il tetano, questo deve entrare in contatto con un serbatoio naturale del batterio (come l'intestino di alcuni animali) o con le sue spore (che possono essere presenti nella polvere e nel terreno) [26]. Un esempio di malattia infettiva la cui trasmissione richiede l'intervento di un vettore è la malaria che si trasmette all'uomo esclusivamente attraverso la puntura di zanzare infette (appartenenti al genere *Anopheles*), in questo caso si dice che le zanzare sono vettori della malaria [25].

Con l'introduzione dei modelli compartimentali faremo spesso riferimento a delle specifiche fasi di un'infezione, risulta quindi utile farne una concisa rassegna e descrivere le proprietà che caratterizzano la condizione di un individuo una volta venutosi a trovare in una esse.

Il momento in cui un individuo entra in contatto con un patogeno responsabile di una malattia infettiva a cui esso è *suscettibile*, cioè rispetto alla quale non presenta un'*immunità*, è indicato con il termine *esposizione*. L'esposizione non porterà necessariamente allo sviluppo dell'infezione, infatti, affinché

¹In questo lavoro saranno presentati soltanto modelli volti ad analizzare la diffusione di malattie infettive contagiose, per modelli con differenti finalità si rimanda a [32].

questo avvenga, il patogeno deve riuscire ad evadere le primissime barriere di difesa del corpo umano (quali, ad esempio, cute e mucose [11] ed una prima risposta immunitaria locale). Una volta che il germe è riuscito a stabilirsi nel corpo di un individuo, l'infezione ha luogo e questa persiste finchè il patogeno è presente nell'organismo. Uno scenario tipico di infezione è caratterizzato da una fase in cui il germe si adatta al nuovo organismo seguita da una fase in cui il germe attacca un particolare organo (detto organo bersaglio) per sfruttare alcune funzioni vitali di quest'ultimo per moltiplicarsi. Generalmente nella prima fase dell'infezione l'individuo colpito non presenta ancora il quadro sintomatologico tipico della malattia e non è *infettivo*, cioè non è in grado di contagiare altri individui (se la malattia infettiva è contagiosa). Il periodo temporale che intercorre tra l'esposizione e la comparsa dei sintomi è detto *periodo di incubazione* mentre quello che intercorre tra l'esposizione e il momento in cui l'individuo infetto acquisisce la capacità di contagiare è detto *periodo di latenza* (in tale periodo gli individui infetti sono detti *latenti*²). Chiaramente questi due periodi temporali sono almeno in parte sovrapposti e, generalmente, il periodo di latenza è più breve del periodo di incubazione. Tipicamente, durante il periodo di latenza, l'infezione non è ancora rilevabile attraverso analisi cliniche: questo accade poichè la concentrazione del germe nell'organismo dell'individuo infetto non è ancora tale da permetterne la rilevazione (e da permetterne la trasmissione). Una volta che il patogeno ha raggiunto un particolare organo bersaglio ed ha iniziato a moltiplicarsi, la risposta immunitaria si intensifica: la malattia, come riportato in [11], è il risultato della complessa battaglia che si innesca tra il sistema immunitario e l'organismo estraneo. Nello specifico, la malattia, caratterizzata dalla presenza di sintomi più o meno severi, è il risultato della compromissione del funzionamento delle cellule infette dell'organo bersaglio, dovuta alla presenza del patogeno, e della loro eliminazione, attuata dal sistema immunitario. È da tener presente che il periodo in cui un individuo è infettivo potrebbe estendersi anche oltre la completa remissione dei sintomi o, al contrario, che la malattia perduri oltre la risoluzione dell'infezione. Il decorso di un'infezione potrebbe essere, inoltre, anche completamente asintomatico o caratterizzato da fasi sintomatiche intermittenti. A seguito della risoluzione dell'infezione, l'individuo guarito, avendo sviluppato gli anticorpi atti a contrastare il particolare patogeno, godrà per un periodo più o meno lungo dell'*immunità* alla particolare malattia infettiva. L'immunità può essere acquisita anche a seguito della somministrazione di vaccini e/o trasmessa da madre a figlio/a durante la gravidanza e/o l'allattamento. È tuttavia doveroso specificare che

²A seguire, in linea con quanto fatto spesso in letteratura, ci riferiremo agli individui latenti con il termine "esposti".

il confine tra la suscettibilità e l'immunità ad una data malattia non è sempre così delineato: considerando ancora una volta il COVID-19 come esempio, sia gli individui guariti che quelli vaccinati possono (re-)infettarsi sebbene con una probabilità minore e con un rischio inferiore di sviluppare una forma severa della malattia rispetto a quelli completamente suscettibili; in questo caso si parla di immunità parziale.

In Fig. 1.1³ è mostrato un possibile scenario di infezione che sintetizza quanto detto finora. È bene enfatizzare che il decorso di un'infezione, oltre ad essere dipendente dalle caratteristiche del soggetto colpito (quali, ad esempio, sesso, età, stile di vita, stato di salute ecc.), è fortemente variabile in relazione al patogeno da cui quest'ultima è causata.



Figura 1.1: Sommario delle fasi di un'infezione.

³Il termine "guarigione" può essere utilizzato sia per indicare il momento in cui c'è remissione dei sintomi che quello in cui c'è la risoluzione dell'infezione: in questo lavoro utilizzeremo tale termine esclusivamente per riferirci alla risoluzione dell'infezione.

Altri termini epidemiologici relativi alla diffusione di malattie infettive, a cui faremo spesso riferimento nelle pagine a seguire, sono quelli riportati di seguito.

- *Incidenza.* L'incidenza rappresenta il numero di individui che si infettano in uno specifico intervallo temporale (ad esempio, si parla di incidenza giornaliera se l'intervallo temporale è un giorno).
- *Prevalenza.* La prevalenza rappresenta il numero di persone infette in uno specifico intervallo temporale. La differenza con l'incidenza risiede nel fatto che, nel particolare intervallo temporale, non vengono conteggiati soltanto i nuovi casi di infezione ma anche quelli antecedenti non ancora risolti.
- *Numero di riproduzione di base.* Il numero di riproduzione di base, indicato con \mathcal{R}_0 , è definito come il numero atteso di infezioni secondarie generate in una popolazione completamente suscettibile da un singolo individuo infetto nell'intera durata del suo periodo di infettività. Nelle prime fasi della diffusione di una malattia avere una stima di \mathcal{R}_0 è di cruciale importanza poiché se $\mathcal{R}_0 < 1$ la malattia tenderà a scomparire mentre se $\mathcal{R}_0 > 1$ la malattia tenderà a diffondersi (vedere Fig. 1.2).
- *Numero di riproduzione effettivo.* Il numero di riproduzione effettivo, indicato con \mathcal{R}_t , è definito in analogia ad \mathcal{R}_0 ma in questo caso si tiene conto dello stato epidemiologico della popolazione in un particolare momento, cioè del numero effettivo di individui suscettibili. Anche in questo caso il valore $\mathcal{R}_t = 1$ fa da soglia tra uno scenario in cui la malattia tende a diffondersi e uno in cui la malattia tende a recedere.

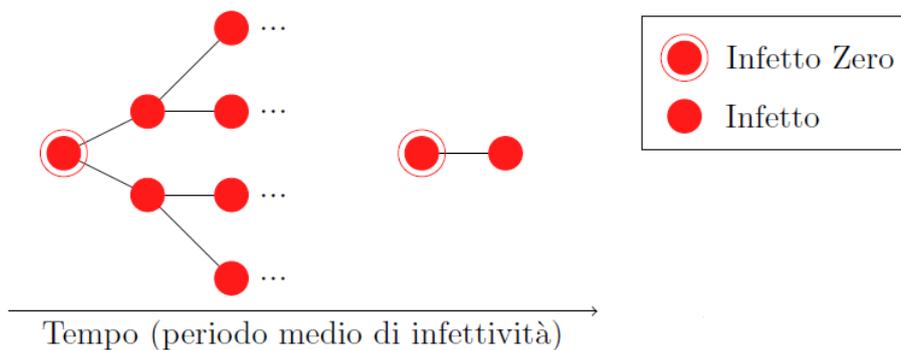


Figura 1.2: Simulazioni della diffusione di una malattia: a sinistra con $\mathcal{R}_0 = 2$ e a destra con $\mathcal{R}_0 = 0.5$.

1.2 Modelli compartimentali: concetti chiave

L'idea alla base dei modelli compartimentali è quella di guardare all'evoluzione della diffusione di una malattia come ad un moto virtuale che la popolazione colpita compie tra dei compartimenti, ognuno associato ad un particolare *stato epidemiologico*, cioè ad uno stato delineato da particolari proprietà rispetto alla diffusione della malattia in questione.

Tipicamente i flussi tra i vari compartimenti vengono modellizzati attraverso equazioni differenziali ordinarie del prim'ordine che descrivono il comportamento medio degli individui della popolazione; questo chiaramente conduce a dei modelli deterministici.⁴

Più nello specifico, considerando in via del tutto generale un modello che contempla n possibili stati epidemiologici (quindi costituito da n compartimenti), la dinamica della popolazione sarà descritta da equazioni di questo tipo:

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = f_1(x_1, x_2, \dots, x_n, t) \\ \dot{x}_2(t) = f_2(x_1, x_2, \dots, x_n, t) \\ \vdots \\ \dot{x}_n(t) = f_n(x_1, x_2, \dots, x_n, t) \end{cases} \quad (1.1)$$

dove $x_i(t)$ rappresenta la frazione di popolazione presente nel compartimento i -esimo all'istante t e la funzione $f_i(x_1, x_2, \dots, x_n, t)$ modella i flussi tra il compartimento i -esimo e gli altri $n - 1$ all'istante t . Nei casi più semplici il sistema 1.1 è autonomo e le funzioni $f_i(x_1, x_2, \dots, x_n)$ sono dei polinomi.

La modulabilità potenzialmente infinita dei modelli compartimentali ha determinato il loro grande successo nell'epidemiologia moderna: attraverso un'oculata scelta dei compartimenti e dei flussi è possibile implementare aspetti realistici che influenzano la diffusione di una malattia (come, ad esempio, l'applicazione di misure precauzionali) e prendere in esame aspetti distintivi della particolare malattia e della particolare popolazione (ad esempio la suddivisione per fasce di età). Tali modelli, inoltre, possono essere utilizzati sia per effettuare previsioni che per realizzare analisi retrospettive atte a comprendere i meccanismi che hanno determinato una particolare evoluzione della diffusione di una malattia.

I modelli compartimentali hanno tuttavia delle limitazioni, questi infatti, per costruzione, non prevedono alcuna distinzione tra gli individui della popolazione se non per il loro stato epidemiologico. Per essere applicati a situazioni reali, deve essere quindi possibile “estrarre” il comportamento atteso degli

⁴Si possono ottenere anche modelli stocastici andando a modellizzare i flussi attraverso l'uso di opportune distribuzioni di probabilità ma tale possibilità non sarà esplorata in questo lavoro.

individui una volta venutisi a trovare in un particolare stato epidemiologico e questo non deve essere affetto da significative fluttuazioni stocastiche. Questo processo inoltre presuppone l'accesso ad informazioni che in molti casi sono difficilmente reperibili e tale problematica è esacerbata dalla complessità del modello, quindi, quest'ultima, per quanto possibile, deve essere calibrata in relazione a questo aspetto.

1.3 Modelli compartimentali: esempi

1.3.1 Modello SIR

Il primo modello compartimentale proposto, e quindi quello di maggior rilevanza storica, è il SIR che fu presentato da WO Kermack e AG McKendrick nell'articolo "A contribution to the mathematical theory of epidemics" nel 1927 [28]. Il modello SIR propone di analizzare la diffusione di una malattia in una data popolazione prevedendo per gli individui di quest'ultima la possibilità di assumere tre stati epidemiologici: quello di suscettibile (S), quello di infetto (I) e quello di rimosso (R) - con il termine "rimosso" si intende un individuo guarito o deceduto. Questo, come detto precedentemente, si traduce nella presenza di tre compartimenti. Il modello SIR nella sua formulazione originale fu costruito a partire dalle seguenti ipotesi:

- i.* la popolazione colpita dalla malattia è chiusa;
- ii.* gli infetti sono fin da subito infettivi, cioè il periodo di latenza è nullo;
- iii.* il contagio può avvenire solo attraverso un contatto diretto tra un individuo suscettibile ed uno infetto;
- iv.* ogni individuo può entrare in contatto con qualsiasi altro;
- v.* gli individui guariti sviluppano un'immunità completa e permanente.

Per introdurre la dinamica associata al modello SIR iniziamo col definire le seguenti quantità:

- $S(t)$, $I(t)$, $R(t)$: rispettivamente, frazione di popolazione suscettibile, frazione di popolazione infetta e frazione di popolazione rimossa al tempo t ;
- n : numero medio di contatti per unità di tempo e per infetto;
- p : probabilità che un contatto suscettibile-infetto risulti in una nuova infezione;

- τ : tempo medio di guarigione/decesso degli individui infetti.

A questo punto è facile osservare che, nell'ottica delle ipotesi sopracitate, sono verificate le seguenti condizioni:

- i flussi tra i compartimenti sono soltanto due: quello che va dal compartimento dei suscettibili a quello degli infetti e quello che va dal compartimento degli infetti a quello dei rimossi;
- l'incidenza per unità di tempo, cioè la frazione di popolazione che in un'unità di tempo passa dal compartimento dei suscettibili a quello degli infetti, è $pnS(t)I(t)$;
- la frazione di popolazione che in un'unità di tempo passa dal compartimento degli infetti a quello dei rimossi è $(1/\tau) \cdot I(t)$.

In altri termini la dinamica del modello SIR, il cui diagramma dei flussi è mostrato in Fig. 1.3, è descritta dal seguente sistema di equazioni differenziali:

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = -\beta S(t)I(t) \\ \dot{I}(t) = \beta S(t)I(t) - \alpha I(t) \\ \dot{R}(t) = \alpha I(t) \end{cases} \quad (1.2)$$

dove $\beta \equiv pn$ e $\alpha \equiv 1/\tau$. Questi parametri sono detti rispettivamente *tasso di contatti utili* e *tasso di rimozione*.

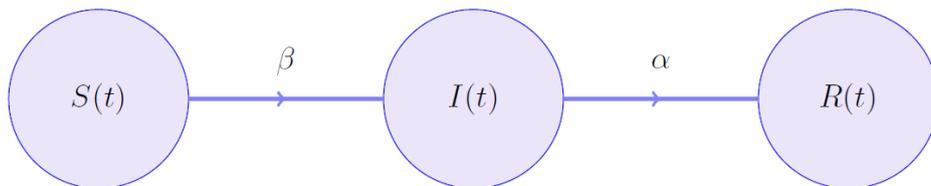


Figura 1.3: Diagramma dei flussi associato al modello SIR.

Osserviamo che le ipotesi che hanno permesso di ricavare la dinamica del modello SIR descrivono uno scenario del tutto ideale che trascura una moltitudine di fattori demografici, sociali ed ambientali che possono influire significativamente su uno scenario di diffusione. È dunque lecito chiedersi in quali condizioni una diffusione reale possa essere ben descritta dal sistema di equazioni 1.2. Innanzitutto, nell'intervallo temporale in cui si vuole modellizzare la diffusione, la cardinalità così come la mobilità della popolazione, al netto di fluttuazioni stocastiche, devono poter essere ritenute costanti. In altri

termini, in tale intervallo, la popolazione colpita dalla malattia non deve essere interessata da significativi fenomeni di migrazione, di crescita/decrecita demografica e/o di variazioni della mobilità (ad esempio dovuti a misure precauzionali o festività). Allo stesso tempo in questo intervallo le caratteristiche della malattia non devono subire significative variazioni⁵ e l'immunità acquisita dagli individui guariti deve poter essere considerata completa. Infine, il periodo medio di latenza degli individui infetti deve essere trascurabile se confrontato con l'unità temporale rispetto alla quale si vuole analizzare la diffusione. Se queste condizioni sono verificate lo scenario di diffusione reale è "prossimo" a quello ideale descritto dalle ipotesi del modello SIR. Queste condizioni tuttavia non bastano ad assicurare che la diffusione sia ben modellizzata dal sistema di equazioni 1.2: in tale sistema, come in tutti quelli che regolano la dinamica di modelli compartimentali deterministici, compaiono tutte quantità medie (in questo caso β ed α) che descrivono il comportamento atteso degli individui della popolazione, di conseguenza, come accennato precedentemente, tale comportamento non deve essere soggetto a significative fluttuazioni stocastiche. Tali fluttuazioni, chiaramente, risultano tanto più piccole quanto più è grande la taglia della popolazione e quanto più questa è omogeneamente distribuita nello spazio.

Analisi delle soluzioni

In questo paragrafo vogliamo innanzitutto mostrare che la regione

$$V = \{S, I, R \mid S, I, R \geq 0, S + I + R = 1\}^6 \quad (1.3)$$

è invariante per il sistema 1.2, cioè che assegnata una condizione iniziale $(S_0 = S(0), I_0 = I(0), R_0 = R(0))^7 \in V$ la soluzione del sistema 1.2 permane in V . In altri termini, vogliamo mostrare che, data una condizione iniziale realistica, la soluzione del sistema sarà sempre realistica.

Dimostrazione. Guardando alle equazioni delle sistema 1.2 è facile osservare che tutti i punti di equilibrio del sistema sono tali per cui $I = 0$ e

⁵Molte malattie come l'influenza e il COVID-19 sono soggette a stagionalità, cioè risultano più contagiose e severe in determinati periodi dell'anno; inoltre i patogeni responsabili di malattie infettive possono subire mutazioni e quindi dar luogo ad alterazioni delle caratteristiche di queste ultime.

⁶Chiaramente in tale regione vale anche che $S, I, R \leq 1$.

⁷È sempre possibile porre il tempo iniziale uguale a zero poichè il sistema 1.2 è autonomo.

che

$$\dot{S}(t) + \dot{I}(t) + \dot{R}(t) = 0. \quad (1.4)$$

Questo assicura che se $(S_0, I_0, R_0) \in V$ allora

$$I(t) \geq 0 \quad \forall t \geq 0 \quad (1.5)$$

$$S(t) + I(t) + R(t) = S_0 + I_0 + R_0 = 1 \quad \forall t \geq 0. \quad (1.6)$$

La terza equazione del sistema 1.2 unita alla relazione 1.5 assicura invece che la funzione $R(t)$ sia monotona crescente e che quindi valga la condizione

$$R(t) \geq R_0 \geq 0 \quad \forall t \geq 0. \quad (1.7)$$

Essendo la funzione $R(t)$ strettamente monotona crescente nel tempo (se $I \neq 0$) è possibile invertirla; è quindi possibile riscrivere la prima equazione del sistema 1.2 nel seguente modo

$$\frac{dS}{dR} = -\frac{\beta}{\alpha} S. \quad (1.8)$$

Quest'ultima relazione, integrata nella variabile R , restituisce

$$S(t) = S_0 \exp\left(-\frac{\beta}{\alpha} R(t)\right) \quad (1.9)$$

da cui segue

$$S(t) \geq 0 \quad \forall t \geq 0 \quad (1.10)$$

(l'uguaglianza è valida solo nel caso $S_0 = 0$). \square

Per quanto detto finora, considerata una condizione iniziale in V , la soluzione $(S(t), I(t), R(t))$ del sistema 1.2 avrà sempre come prima componente una funzione monotona decrescente⁸ e come terza componente una funzione monotona crescente. Per quanto riguarda la seconda componente, sono contemplati due possibili scenari:

- la funzione $I(t)$ è monotona decrescente;
- la funzione $I(t)$ è crescente in una prima fase e decrescente in una seconda.

⁸Lo si evince dalla relazione 1.9 e dal fatto che la funzione $R(t)$ è monotona crescente.

Per comprendere quando si verifica l'uno o l'altro scenario bisogna guardare alla seconda equazione del sistema 1.2, da questa è facile osservare che

$$\begin{aligned} \dot{I}(t) < 0 &\iff S(t) < \alpha/\beta \\ \dot{I}(t) > 0 &\iff S(t) > \alpha/\beta \\ \dot{I}(t) = 0 &\iff S(t) = \alpha/\beta \end{aligned} \tag{1.11}$$

quindi, essendo $S(t)$ sempre decrescente, se $S_0 \leq \alpha/\beta$ si verifica il primo scenario mentre se $S_0 > \alpha/\beta$ si verifica il secondo scenario.

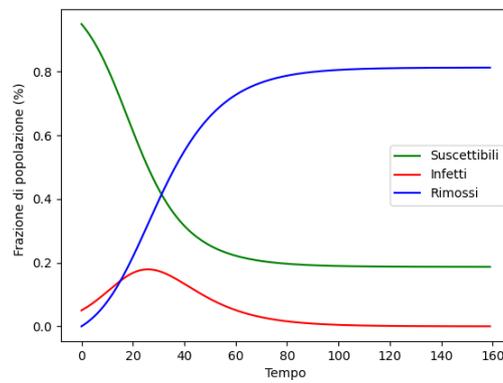


Figura 1.4: Soluzione numerica del sistema 1.2 con $\alpha = 0.1$, $\beta = 0.2$ e condizione iniziale ($S_0 = 0.95$, $I_0 = 0.05$, $R_0 = 0$).

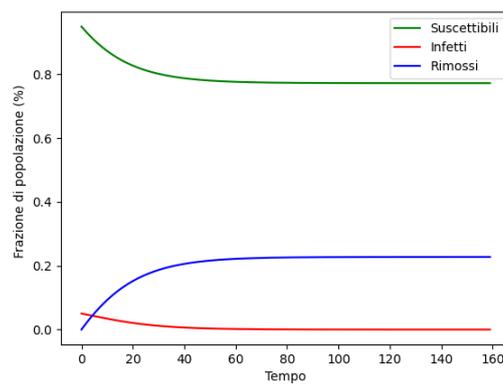


Figura 1.5: Soluzione numerica del sistema 1.2 con $\alpha = 0.22$, $\beta = 0.2$ e condizione iniziale ($S_0 = 0.95$, $I_0 = 0.05$, $R_0 = 0$).

Dalle considerazioni fatte finora è facile comprendere che, assegnata una condizione iniziale in V , la soluzione del sistema sarà tale per cui

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = S_\infty, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = I_\infty = 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} R(t) = R_\infty = 1 - S_\infty. \quad (1.12)$$

Il fatto che a tempi lunghi la diffusione si arresti è chiaramente una caratteristica di tutti i modelli compartimentali in cui la popolazione viene considerata chiusa e l'immunità permanente. La quantità S_∞ è chiamata *taglia finale dell'epidemia* e può essere calcolata risolvendo numericamente la seguente equazione (ottenuta dalla relazione 1.9 nel limite $t \rightarrow \infty$):

$$S_\infty = S_0 \exp\left(-\frac{\beta}{\alpha}(1 - S_\infty)\right). \quad (1.13)$$

Da questa espressione è facile osservare che la quantità S_∞ è tanto più piccola quanto più è grande il rapporto β/α e che è sempre diversa da zero. È interessante valutare anche il valore massimo della prevalenza raggiungibile durante una diffusione. Per farlo ricaviamo la forma delle orbite nel piano (I, S) . Dal rapporto tra la seconda e la prima equazione del sistema 1.2 è possibile ottenere la seguente relazione

$$\dot{I}(t) + \dot{S}(t) - \frac{\alpha \dot{S}(t)}{\beta S(t)} = 0 \quad (1.14)$$

che integrata nel tempo restituisce l'espressione delle orbite:

$$I + S - \frac{\alpha}{\beta} \ln(S) = \text{const.} \quad (1.15)$$

Il particolare valore della costante individua la particolare orbita. Si noti che le orbite del modello SIR non hanno punti in comune (vedere Fig.1.6).

Per quanto detto precedentemente il massimo numero di infetti si raggiunge quando $S = \alpha/\beta$, di conseguenza il valore massimo di un'orbita è

$$I_{max} = -\frac{\alpha}{\beta} + \frac{\alpha}{\beta} \ln\left(\frac{\alpha}{\beta}\right) + \text{const.} \quad (1.16)$$

Fissata una condizione iniziale (S_0, I_0) , quindi fissata la particolare orbita

$$I + S - \frac{\alpha}{\beta} \ln(S) = I_0 + S_0 - \frac{\alpha}{\beta} \ln(S_0), \quad (1.17)$$

se $S_0 > \alpha/\beta$ la prevalenza crescerà fino a portarsi al valore massimo

$$I_{max} = -\frac{\alpha}{\beta} + \frac{\alpha}{\beta} \ln\left(\frac{\alpha}{\beta}\right) + I_0 + S_0 - \frac{\alpha}{\beta} \ln(S_0) \quad (1.18)$$

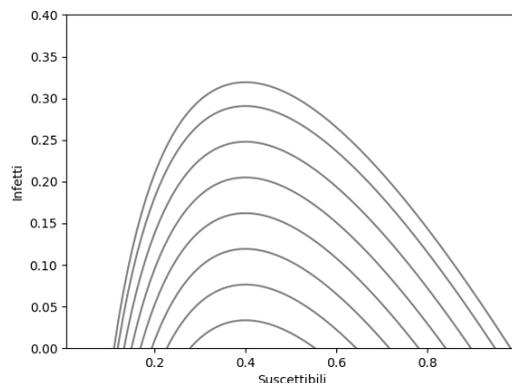


Figura 1.6: Alcune orbite nel piano (I, S) per il sistema 1.2 con $\alpha/\beta = 0.4$.

per poi tendere a zero; se $S_0 \leq \alpha/\beta$ il valore massimo della prevalenza sarà I_0 .

Infine, essendo questo modello relativamente semplice, abbiamo ritenuto interessante mostrare i passi da seguire per analizzare la stabilità dei suoi punti di equilibrio: tale analisi è mostrata nell'appendice A.

1.3.2 Modello SEIR

Un'immediata estensione del modello SIR è il modello SEIR. Questo modello permette di analizzare la diffusione di una malattia infettiva contemplando per gli individui della popolazione colpita quattro stati epidemiologici: quello di suscettibile, quello di esposto (latente), quello di infettivo e quello di rimosso. La formulazione più semplice del modello SEIR può essere ottenuta a partire dalle ipotesi elencate a pg.15 rilassando la *ii.*. In questo caso la dinamica del modello sarà descritta dal seguente sistema di equazioni

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = -\beta S(t)I(t) \\ \dot{E}(t) = \beta S(t)I(t) - \gamma E(t) \\ \dot{I}(t) = \gamma E(t) - \alpha I(t) \\ \dot{R}(t) = \alpha I(t) \end{cases} \quad (1.19)$$

dove le variabili $S(t), E(t), I(t), R(t)$ rappresentano le frazioni di popolazione presenti nei compartimenti, i parametri β e α sono quelli definiti nella sezione precedente e il parametro γ rappresenta l'inverso del periodo medio di latenza.

Chiaramente le condizioni in cui uno scenario di diffusione reale sia ben rappresentato dal sistema 1.19 sono del tutto analoghe a quelle in cui questo sia

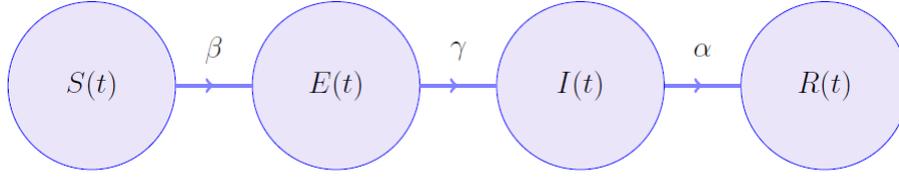


Figura 1.7: Diagramma dei flussi associato al modello SEIR.

ben rappresentato dal sistema 1.2; in questo caso è però possibile scegliere l'unità temporale con la quale analizzare la diffusione più piccola del periodo medio di latenza.

Analisi delle soluzioni

Attraverso considerazioni analoghe a quelle mostrate nella sottosezione precedente è possibile mostrare che la regione

$$V = \{S, E, I, R \mid S, E, I, R \geq 0, S + E + I + R = 1\} \quad (1.20)$$

è invariante per il sistema 1.19 e che assegnata una condizione iniziale in tale regione la soluzione del sistema $(S(t), E(t), I(t), R(t))$ avrà sempre come prima componente una funzione monotona decrescente e come quarta componente una funzione monotona crescente. Allo stesso modo è possibile mostrare che

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = S_\infty, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} E(t) = E_\infty = 0, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = I_\infty = 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} R(t) = R_\infty = 1 - S_\infty, \end{aligned} \quad (1.21)$$

e che la taglia finale dell'epidemia può essere ottenuta dalla relazione 1.13. Inoltre, definita la funzione

$$J(t) = E(t) + I(t) \quad (1.22)$$

che rappresenta la frazione di popolazione infetta durante la diffusione, è facile osservare che

$$\dot{J}(t) = \beta S(t)I(t) - \alpha I(t). \quad (1.23)$$

Quindi, anche in questo caso, se $S_0 \leq \alpha/\beta$ la funzione $J(t)$ sarà monotona decrescente mentre se $S_0 > \alpha/\beta$ la funzione $J(t)$ presenterà una fase di crescita seguita da una fase di decrescita e valore massimo

$$J_{max} = -\frac{\alpha}{\beta} + \frac{\alpha}{\beta} \ln\left(\frac{\alpha}{\beta}\right) + J_0 + S_0 - \frac{\alpha}{\beta} \ln(S_0). \quad (1.24)$$

Non è tuttavia possibile esplicitare una relazione che legghi il numero di individui esposti a quello degli individui infettivi.⁹ Nelle Fig. 1.8 e 1.9 sono mostrati i grafici delle soluzioni, ottenute numericamente, del sistema 1.19 per due sets di condizioni iniziali e di parametri. Più nello specifico, in Fig. 1.8 è graficata una soluzione associata ad una condizione iniziale con $S_0 > \alpha/\beta$ mentre in Fig. 1.9 è graficata una soluzione associata ad una condizione iniziale con $S_0 < \alpha/\beta$. Come è facile intuire e come si evince dalla Fig. 1.9, il numero di individui infettivi così come quello di individui esposti possono crescere, seppur non contemporaneamente, anche durante una fase di decrescita delle infezioni.

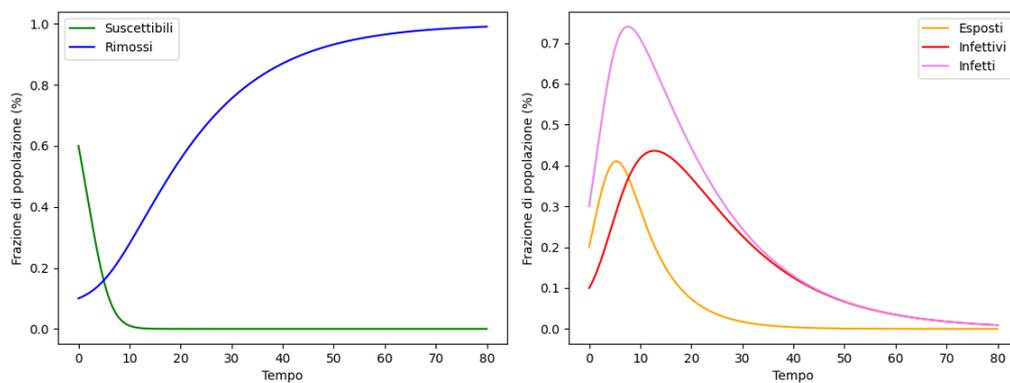


Figura 1.8: Soluzione numerica del sistema 1.19 con $\beta = 1.5$, $\gamma = 1/7$, $\alpha = 1/15$ e condizione iniziale $(S_0 = 0.6, E_0 = 0.2, I_0 = 0.1, R_0 = 0.1)$.

⁹Ovviamente il rapporto tra il numero di individui esposti e quello di individui infettivi è regolato dal parametro γ .

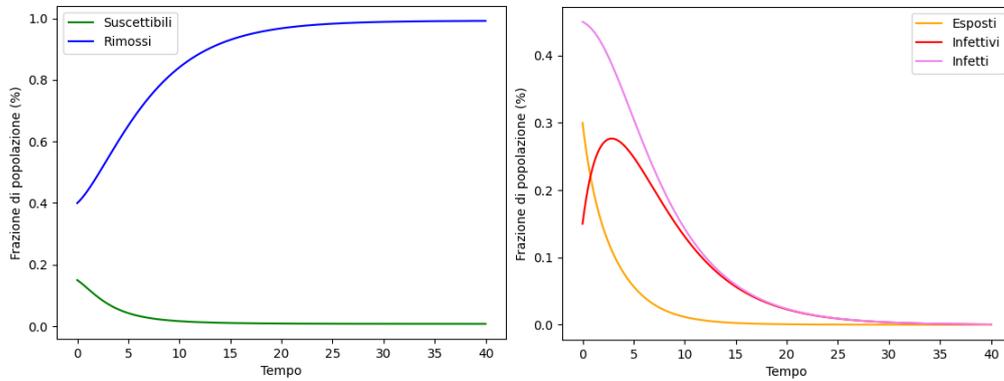


Figura 1.9: Soluzione numerica del sistema 1.19 con $\beta = 1$, $\gamma = 1/2$, $\alpha = 1/5$ e condizione iniziale ($S_0 = 0.15$, $E_0 = 0.3$, $I_0 = 0.15$, $R_0 = 0.4$).

1.3.3 Modello SIS

Come ultimo esempio consideriamo il modello SIS. In questo caso si assume che gli individui guariti da un'infezione non presentano alcuna immunità e che quindi ritornano immediatamente suscettibili a seguito della guarigione. Considerando ancora una volta le ipotesi elencate a pg.15 e chiaramente rilassando la v ., è possibile ottenere il seguente sistema di equazioni:

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = -\beta S(t)I(t) + \alpha I(t) \\ \dot{I}(t) = \beta S(t)I(t) - \alpha I(t) \end{cases} \quad (1.25)$$

dove le variabili, $S(t)$, $I(t)$, così come i parametri, β , α , sono quelli definiti nella sezione 1.3.1.

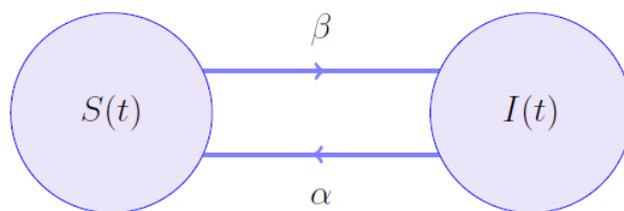


Figura 1.10: Diagramma dei flussi associato al modello SIS.

In questo caso, uno scenario di diffusione reale può essere ben modellizzato dal sistema di equazioni 1.25 se, oltre ad essere verificate le condizioni

illustrate per il modello SIR, l'immunità fornita dalla guarigione può essere ritenuta trascurabile.

Analisi delle soluzioni

Dal sistema di equazioni 1.25 è facile osservare che $\dot{S}(t) + \dot{I}(t) = 0$ e che quindi, assegnata una condizione iniziale (S_0, I_0) tale per cui $S_0 + I_0 = 1$, la soluzione del sistema ad essa associata rispetterà la condizione

$$S(t) + I(t) = 1, \quad \forall t \geq 0. \quad (1.26)$$

Di seguito mostreremo che, anche in questo, caso la regione

$$V = \{S, I \mid S, I \geq 0, S + I = 1\} \quad (1.27)$$

è invariante per il sistema 1.25 e che le soluzioni di tale sistema, differentemente da quelle dei modelli mostrati in precedenza, non prevedono necessariamente che la prevalenza vada a zero a tempi lunghi, infatti quest'ultima può anche tendere ad un valore non nullo.

Per mostrare che gli scenari descritti sono entrambi possibili e quali condizioni determinano il verificarsi dell'uno o dell'altro riscriviamo la seconda equazione del sistema 1.25 attuando la sostituzione $S(t) = 1 - I(t)$:

$$\dot{I}(t) = \beta I(t) \cdot \left[\left(1 - \frac{\alpha}{\beta} \right) - I(t) \right]. \quad (1.28)$$

Da quest'ultima equazione è facile osservare che, assegnata una condizione iniziale (S_0, I_0) appartenente alla regione V , in relazione al valore dei parametri α e β possono verificarsi le situazioni seguenti:

- se $\alpha/\beta \geq 1$, la soluzione $I(t)$ dell'eq.1.28 sarà monotona decrescente e tale per cui

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0; \quad (1.29)$$

- se $\alpha/\beta < 1$ e $I_0 < (1 - \alpha/\beta)$, la soluzione sarà monotona crescente e tale per cui

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = \left(1 - \frac{\alpha}{\beta} \right); \quad (1.30)$$

- se $\alpha/\beta < 1$ e $I_0 > (1 - \alpha/\beta)$, la soluzione sarà monotona decrescente e verificherà anch'essa la condizione 1.30.¹⁰

¹⁰Chiaramente se $\alpha/\beta < 1$ e $I_0 = (1 - \alpha/\beta)$ la soluzione dell'eq.1.28 sarà tale per cui $I(t) = 1 - \alpha/\beta \quad \forall t$.

Da quanto detto segue anche che

$$0 \leq I(t) \leq 1 \quad \forall t \geq 0; \quad (1.31)$$

questa relazione unita alla 1.26 assicura che la regione V sia invariante per il sistema 1.25.

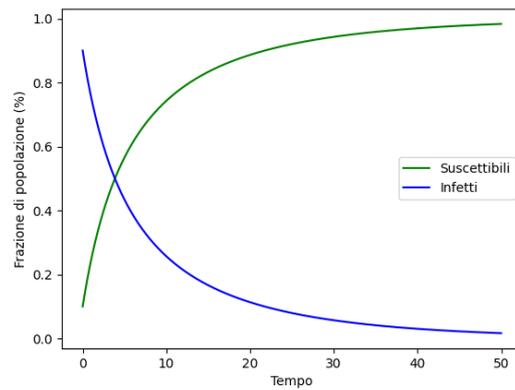


Figura 1.11: Soluzione numerica del sistema 1.25 con $\beta = 1/7$, $\alpha = 1/5$ e condizione iniziale ($S_0 = 0.1$, $I_0 = 0.9$).

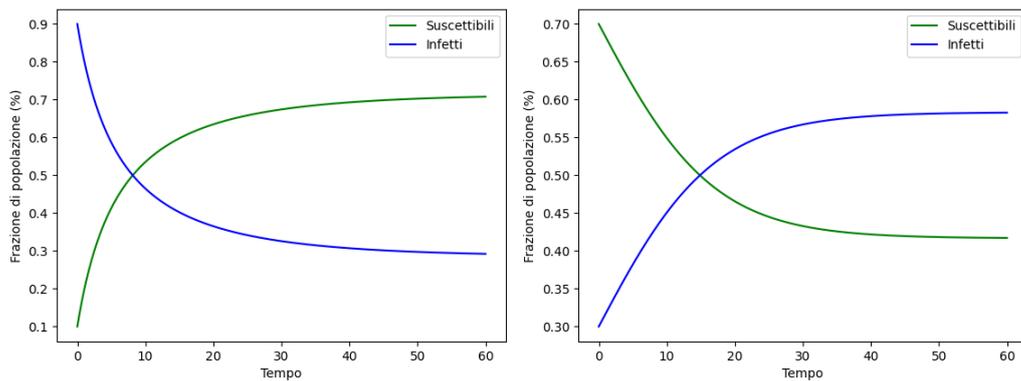


Figura 1.12: A sinistra la soluzione numerica del sistema 1.25 con $\beta = 1/5$, $\alpha = 1/7$ e condizione iniziale ($S_0 = 0.1$, $I_0 = 0.9$) e a destra quella del sistema con $\beta = 1/5$, $\alpha = 1/12$ e condizione iniziale ($S_0 = 0.7$, $I_0 = 0.3$).

1.4 Indice \mathcal{R}_0

Dalla definizione di “numero di riproduzione di base” è facile intuire che quello associato ai modelli compartimentali presentati in questo capitolo assume la seguente espressione

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{\alpha}. \quad (1.32)$$

Infatti, per tutti e tre i modelli, il parametro β rappresenta il numero di infezioni secondarie prodotte in un’unità temporale da un individuo infettivo in una popolazione completamente suscettibile ed il rapporto $1/\alpha$ rappresenta il periodo medio di infettività degli individui infetti. Come mostrato nella sezione precedente e concordemente con quanto affermato nella sezione 1.1, le soluzioni dei modelli presentati, associate ad una condizione iniziale con $S_0 \approx 1$, descrivono una regressione della malattia nel caso in cui $\mathcal{R}_0 < 1$ ed una diffusione di quest’ultima nel caso in cui $\mathcal{R}_0 > 1$.

È da tener presente che per modelli compartimentali più complessi il computo dell’indice \mathcal{R}_0 non è così immediato e bisogna quindi ricorrere a tecniche apposite; una di queste tecniche, nello specifico quella basata sulla “Next-Generation Matrix,” è presentata nell’appendice B.

Capitolo 2

Un modello SEIJD a due varianti per la modellizzazione del COVID-19 in Italia

In questo capitolo sarà presentato un modello compartimentale appositamente costruito per analizzare l'evoluzione della diffusione del COVID-19 in Italia nel periodo in cui questo ha raggiunto il massimo picco di diffusione dal suo esordio ad oggi. Si tratta di una finestra temporale di centoquaranta giorni che va da novembre 2021 ad aprile 2022 (nello specifico, dal 15/11/2021 al 04/04/2022) in cui si è osservata la competizione tra due varianti del coronavirus, in particolare, tra la variante delta e la variante omicron. La variante omicron in breve tempo ha soppiantato del tutto la variante delta comportando una decrescita dell'indice R_t di quest'ultima e risultando in una maggiore contagiosità della nuova variante. Nella prima fase della diffusione la variante omicron era presente in Italia principalmente nei sottolignaggi BA.1(.n) tuttavia, nel periodo considerato, altri sottolignaggi più contagiosi, quali BA.2(.n), hanno iniziato a diffondersi causando una nuova crescita dei contagi. È doveroso sottolineare che, prima della comparsa della variante omicron oltre alla variante delta, altre varianti, quali la Beta e la Gamma, circolavano in Italia; per questo lavoro tuttavia si è deciso di non contemplare la loro presenza poichè il loro impatto sull'incidenza del coronavirus nel periodo considerato può essere ritenuto trascurabile.

Modellizzare la transizione tra una variante ed un'altra non è un compito facile poichè altri aspetti tecnici e peculiari del coronavirus giocano un ruolo fondamentale nella diffusione del COVID-19. Innanzitutto è necessario tener presente che dall'inizio della campagna vaccinale in Europa (27/12/2020 [12]), l'EMA (European Medicines Agency) ha autorizzato la somministrazione di cinque differenti vaccini (Moderna, Pfizer/BioNTech, Jansen, AstraZe-

neca, Novavax) le cui efficacie, oltre ad essere differenti, esibiscono anche un diverso grado di *waning immunity*, in altri termini, queste decadono nel tempo ed in maniera diversa. In Italia, inoltre, nel periodo temporale esplorato per questo lavoro, la campagna di vaccinazione prevedeva un ciclo costituito da tre somministrazioni intervallate da un periodo che andava da uno a sei mesi. Oltre a questo è necessario tener conto anche del fatto che lo spettro dell'intensità con cui si manifesta il quadro sintomatologico del COVID-19 è molto ampio e che questo, unitamente alla grande variabilità nel numero dei test diagnostici effettuati giornalmente, ha sicuramente fatto sì che l'incidenza/prevalenza osservata sia una sottostima di quella reale: un individuo infetto completamente asintomatico ha sicuramente una probabilità minore di essere riconosciuto come tale rispetto ad uno con un quadro sintomatologico più severo. Infine in un periodo temporale di cinque mesi è lecito aspettarsi delle variazioni della mobilità della popolazione, specialmente se questo ingloba festività particolarmente sentite come quelle natalizie. L'obiettivo di questo lavoro è quello di effettuare un'analisi retrospettiva, attraverso l'impiego di un modello relativamente semplice ma in grado di riprodurre la transizione delta-omicron, atta a fornire una migliore comprensione della dinamica del virus soppesando gli aspetti sopracitati.

2.1 Descrizione del modello

Il modello compartimentale sviluppato per questo lavoro prevede l'esistenza di sei principali stati epidemiologici: suscettibile (S), esposto (E), infetto (I), infetto diagnosticato (J), guarito (R) e deceduto (D). Questi stati sono poi ulteriormente suddivisi per tener conto delle diverse proprietà che gli individui della popolazione hanno rispetto alla diffusione del COVID-19 in relazione al loro stato vaccinale e alla variante del coronavirus da cui sono eventualmente infetti.

La dinamica del modello (descritto dal diagramma di flusso in Fig. 2.1) è stata ottenuta a partire dalle ipotesi riportate di seguito (alcune delle quali già discusse nel capitolo 1 in quanto ipotesi alla base degli usuali modelli deterministici compartimentali).

- *La popolazione è chiusa, costituita da un numero costante di individui e non sono contemplate nuove nascite o morti non dovute alla malattia.* Dato che il periodo temporale considerato per questo lavoro è di soli cinque mesi si è deciso di assumere trascurabili fenomeni di immigrazione/emigrazione e variazioni demografiche.
- *Il contagio può avvenire soltanto attraverso un contatto diretto.*
- *Due varianti del virus (delta ed omicron), aventi caratteristiche diverse, circolano contemporaneamente nella popolazione.*
- *Gli individui vaccinati beneficiano di una minore suscettibilità al virus e di un rischio minore di decesso.* Altri effetti risultanti dai vaccini (come, ad esempio, tempi di guarigione leggermente più brevi) sono stati ritenuti meno rilevanti sulla diffusione della malattia e quindi trascurati.
- *Gli individui infetti diagnosticati sono soggetti ad una riduzione della mobilità.*
- *Il decesso può avvenire solo a seguito di una diagnosi.* Questa ipotesi è il risultato dall'assunzione implicita che gli individui deceduti abbiano sperimentato precedentemente un quadro sintomatologico severo e che questo li abbia sicuramente condotti alla diagnosi da COVID-19.
- *L'immunità fornita dalla guarigione ad una variante è completa rispetto alla stessa variante e la cross-immunità è completamente a favore della nuova variante.* Da quanto riportato in [34] risulta che le reinfezioni attribuibili alla variante delta sono molto poco frequenti e che

quelle attribuibili alla variante omicron, seppur più probabili, avvengono principalmente nell'arco temporale che va da tre a dodici mesi dalla precedente infezione. Quindi, dato che il periodo temporale considerato per questo lavoro è di soli cinque mesi e che la variante omicron ha iniziato a diffondersi soltanto in tale periodo, si è deciso di contemplare come uniche reinfezioni possibili quelle da variante omicron e solo per gli individui precedentemente guariti dalla variante delta.

- *Soltanto gli individui suscettibili possono ricevere il vaccino.* Anche in questo caso, data la brevità del periodo temporale esplorato, assumiamo che il numero di somministrazioni di vaccino ricevute dagli individui guariti possa essere ritenuto trascurabile se confrontato al numero di somministrazioni ricevute dagli individui suscettibili. Tenendo conto anche del fatto che un individuo guarito può ricevere la somministrazione di un vaccino solo dopo un tempo appropriato dalla guarigione.

Sotto queste ipotesi, l'evoluzione del numero di individui (normalizzati sul totale della popolazione) presenti nei vari compartimenti è data dal seguente sistema di equazioni differenziali ordinarie:

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S}^u(t) = -S^u(t) \sum_{i=d,o} \alpha_i^u(t) [(I_i^u(t) + I_i^v(t)) + \theta(J_i^u(t) + J_i^v(t))] - dV(t) \\ \dot{S}^v(t) = -S^v(t) \sum_{i=d,o} \alpha_i^v(t) [(I_i^u(t) + I_i^v(t)) + \theta(J_i^u(t) + J_i^v(t))] + dV(t) \\ \dot{E}_d^j(t) = \alpha_d^j(t) S^j(t) [(I_d^u(t) + I_d^v(t)) + \theta(J_d^u(t) + J_d^v(t))] - \beta_d E_d^j(t) \\ \dot{E}_o^u(t) = \alpha_o^u(t) S^u(t) [(I_o^u(t) + I_o^v(t)) + \theta(J_o^u(t) + J_o^v(t))] - \beta_o E_o^u(t) \\ \dot{E}_o^v(t) = (\alpha_o^v(t) S^v(t) + \eta_{d \rightarrow o}(t) R_d(t)) [(I_o^u(t) + I_o^v(t)) + \theta(J_o^u(t) + J_o^v(t))] \\ \quad - \beta_o E_o^v(t) \\ \dot{I}_i^j(t) = \beta_i(t) E_i^j(t) - (\epsilon_i(t) + \gamma_i(t)) I_i^j(t) \\ \dot{J}_i^j(t) = \gamma_i(t) I_i^j(t) - (\delta_i(t) + \zeta_i^j(t)) J_i^j(t) \\ \dot{R}_d(t) = \epsilon_d(t) \sum_{j=u,v} I_d^j(t) + \delta_d(t) \sum_{j=u,v} J_d^j(t) \\ \quad - \eta_{d \rightarrow o}(t) R_d(t) [(I_o^u(t) + I_o^v(t)) + \theta(J_o^u(t) + J_o^v(t))] \\ \dot{R}_o(t) = \epsilon_o(t) \sum_{j=u,v} I_o^j(t) + \delta_o(t) \sum_{j=u,v} J_o^j(t) \\ \dot{D}(t) = \sum_{i=d,o} \sum_{j=u,v} \zeta_i^j(t) J_i^j(t), \end{array} \right. \quad (2.1)$$

le cui variabili e i cui parametri sono elencati rispettivamente nelle Tab. 2.1 e 2.2 (gli apici u, v sono utilizzati per distinguere gli individui non vaccinati da quelli vaccinati, mentre i pedici d, o differenziano la variante delta dalla variante omicron).

Si osservi che, allo scopo di evitare una proliferazione dei compartimenti, gli individui vaccinati non sono stati suddivisi in relazione al numero e ai tipi di vaccini ricevuti: la copertura immunitaria associata agli individui vaccinati è

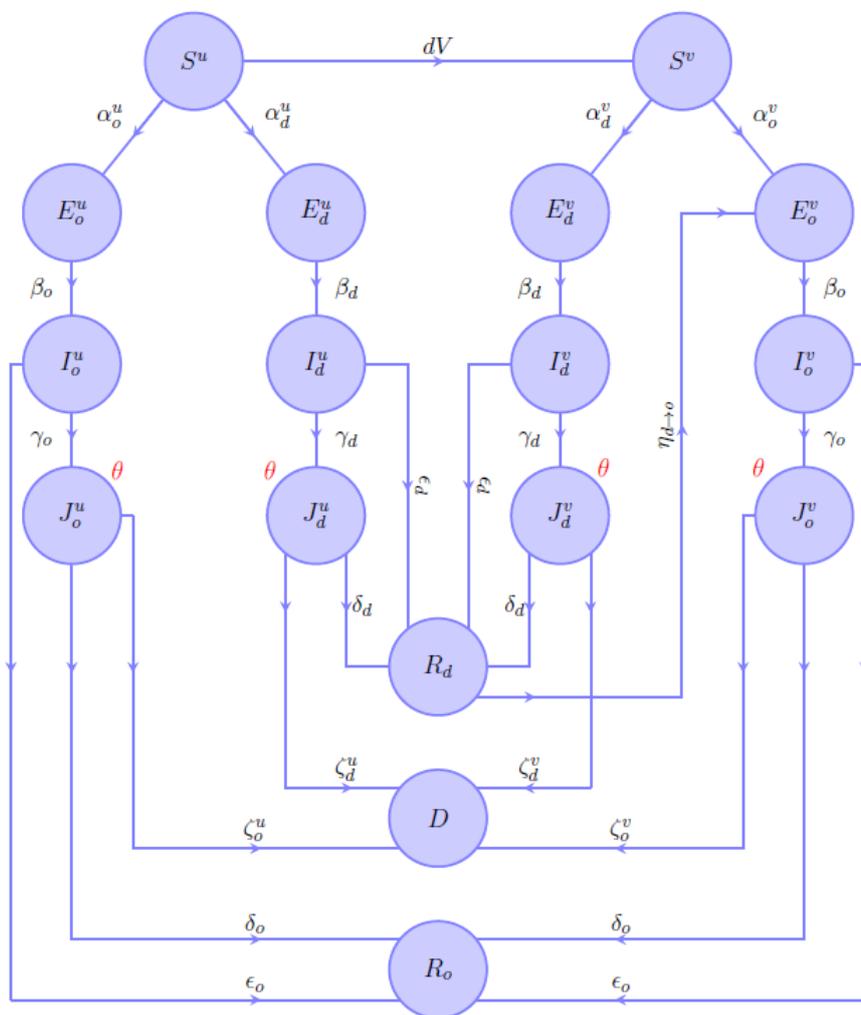


Figura 2.1: Diagramma di flusso.

stata quindi ottenuta attraverso un opportuno processo di media che in ogni istante tiene conto dello stato vaccinale della popolazione. Dato che tale processo è risultato particolarmente laborioso abbiamo ritenuto opportuno illustrarlo in una sezione dedicata (2.2), antecedente alla sezione 2.3 in cui è descritto in maniera dettagliata il processo di modellizzazione dei parametri.

S^j	frazione di individui suscettibili
E_i^j	frazione di individui esposti (latenti)
I_i^j	frazione di individui infetti (infettivi) non diagnosticati
J_i^j	frazione di individui infetti (infettivi) diagnosticati
R_i	frazione di individui guariti
D	frazioni di individui deceduti

Tabella 2.1: Variabili del modello ($j = u, v; i = o, d$).

α_i^j	rates di infezione
β_i	inverso dei periodi medi di latenza
γ_i	rates di identificazione degli infetti
ϵ_i	rates di guarigione degli infetti non diagnosticati
δ_i	rates di guarigione degli infetti diagnosticati
ζ_i^j	rates di mortalità
$\eta_{d \rightarrow o}$	rate di reinfezione
dV	frazione di individui che in un'unità di tempo passano dallo stato di non vaccinato a quello di vaccinato
θ	fattore di riduzione della mobilità per gli infetti diagnosticati

Tabella 2.2: Parametri del modello ($j = u, v; i = o, d$).

2.2 Modellizzazione dell'efficacia dei vaccini

Affinché il modello presentato sia quanto più possibile aderente alla realtà, scritti i rapporti tra i rates di infezione relativi ai soggetti non vaccinati e quelli relativi ai soggetti vaccinati nel seguente modo

$$\frac{\alpha_i^v(t)}{\alpha_i^u(t)} = 1 - \bar{e}_i(t), \quad i = d, o, \quad (2.2)$$

le funzioni, $\bar{e}_d(t)$, $\bar{e}_o(t)$, devono rappresentare le efficacie medie delle coperture immunitarie fornite dai vaccini riscontrabili tra gli individui della popolazione vaccinata al tempo t , rispettivamente contro le infezioni da variante delta e contro le infezioni da variante omicron. Queste funzioni chiaramente devono dipendere dallo stato vaccinale della popolazione italiana nel particolare istante; lo scopo di questa sezione è proprio quello di esplicitare questa dipendenza e procedere al calcolo.¹

¹Di seguito le efficacie medie verranno scritte come delle funzioni della variabile discreta T che individua il numero di giorni trascorsi dall'inizio della campagna vaccinale in Italia; successivamente ci si restringerà ai valori di T inclusi nell'intervallo temporale considerato per questo lavoro.

In accordo con quanto riportato in [4], il grado di copertura immunitaria di un individuo, oltre ai tipi di vaccini ricevuti, dipende anche dall'ordine con cui essi sono stati somministrati, quindi, qualora si volessero calcolare le efficacie medie giornaliere tra gli individui della popolazione vaccinata, $\bar{e}_i(T)$, in maniera estremamente accurata, bisognerebbe sapere quando, in quale combinazione, con quale cadenza e quali vaccini hanno ricevuto questi ultimi. Chiaramente, oltre al fatto che queste informazioni sono difficilmente reperibili, la loro mole risulterebbe in un'ardua elaborazione. Tuttavia è da tener presente che in Italia le somministrazioni dei vaccini AstraZeneca e Jansen sono state fortemente inibite a causa di segnalazioni di reazioni avverse [6, 27, 1, 2] mentre l'approvazione del vaccino Novavax è successiva [5] risultando, quindi, in un numero esiguo di somministrazioni nel periodo considerato. Di conseguenza, in Italia, sono stati somministrati principalmente i vaccini Pfizer e Moderna con un rapporto di circa 4 : 1 per Pfizer [7]: per questo motivo e per il fatto che le efficacie di questi ultimi risultano simili, per questo lavoro si è deciso di approssimare le efficacie di tutti i vaccini con quella del vaccino Pfizer.

Per il calcolo di $\bar{e}_d(T)$, $\bar{e}_o(T)$ è stato necessario passare prima attraverso la costruzioni delle seguenti funzioni:

- $n_i(T, \tau)$: numero di individui che al giorno T hanno ricevuto l' i -esima dose di vaccino da τ giorni;
- $e_{d/o,i}(\tau)$: efficacia media della copertura immunitaria contro le infezioni da variante delta/omicron fornita dall' i -esima dose di vaccino a τ giorni dalla somministrazione (ricordiamo che le efficacie dei vaccini contro le infezioni da coronavirus sono soggette al fenomeno di “waning”, cioè tendono a decadere nel tempo in maniera più o meno marcata a seconda della variante del virus).

Il numero di individui che al giorno T hanno ricevuto i dosi di vaccino, che di seguito indicheremo con $N_i(T)$, può essere ottenuto attraverso la seguente relazione:

$$N_i(T) = \sum_{\tau: n_i(T, \tau) \neq 0} n_i(T, \tau). \quad (2.3)$$

Dalle funzioni appena definite è possibile ricavare le efficacie medie giornaliere tra gli individui vaccinati nel seguente modo:

$$\bar{e}_{d/o}(T) = \frac{1}{\sum_{i=1}^3 N_i(T)} \sum_{i=1}^3 \sum_{\tau_i: n_i(T, \tau_i) \neq 0} n_i(T, \tau_i) e_{d/o,i}(\tau_i). \quad (2.4)$$

Per comprendere il significato di quest'ultima espressione si supponga che per ogni individuo della popolazione vaccinata sia possibile conoscere il numero di dosi ricevute ed il tempo trascorso dall'ultima somministrazione, allora sarebbe possibile attribuire ad ognuno di essi una coppia di valori $(i(T), \tau(T))$ dove $i(T)$ rappresenta il numero di dosi di vaccino che l'individuo ha ricevuto fino al giorno T e $\tau(T)$ il numero di giorni trascorsi dalla somministrazione dell'ultima dose fino al giorno T . Se si assume che gli individui a cui è associata la stessa coppia di valori $(i(T), \tau(T))$, cioè gli individui che fino al giorno T hanno ricevuto lo stesso numero di dosi di vaccino e che hanno ricevuto l'ultima somministrazione lo stesso giorno (che chiaramente sono in numero $n_{i(T)}(T, \tau(T))$), godano della stessa copertura immunitaria con efficacie $e_{d/o, i(T)}(\tau(T))$, appare evidente il significato delle funzioni $\bar{e}_{d/o}(T)$: per un fissato valore T , queste rappresentano le medie pesate delle funzioni $e_{d/o, i}(\tau)$ sulle variabili i e τ con pesi $n_i(T, \tau)$.

Restano quindi solo da ricavare le espressioni delle funzioni $e_{d/o, i}(\tau)$ e $n_i(T, \tau)$. Il punto di riferimento per la costruzione delle funzioni $e_{d/o, i}(\tau)$ è stato l'articolo [4], in esso sono riportati i risultati di uno studio condotto sulla popolazione inglese effettuato per stimare l'andamento nel tempo dell'efficacia media dei vaccini in relazione al numero e alla combinazioni di dosi somministrate. Per quanto detto sopra, si è interessati soltanto all'efficacia del vaccino Pfizer: nelle Tab. 2.3, 2.4, 2.5 sono riportati i valori ([4]) dell'efficacia media, riscontrata tra gli individui che hanno partecipato all'indagine, a seguito della somministrazione della prima, della seconda e della terza dose di vaccino; l'efficacia media è valutata in funzione del tempo trascorso dalle somministrazioni delle dosi e in relazione alla variante (delta, omicron). È interessante notare che il fenomeno di *waning immunity* risulta particolarmente marcato nel caso della variante omicron.

Efficacia prima dose (%)		
Tempo dalla somministrazione	0-3 sett.	≥ 4 sett.
delta	45.2	72.3
omicron	42.8	31.5

Tabella 2.3: Efficacia della prima dose contro le infezioni da variante delta e da variante omicron in funzione del tempo trascorso dalla somministrazione ([4]).

Efficacia seconda dose (%)						
Tempo dalla somministrazione	2-4 sett.	5-9 sett.	10-14 sett.	15-19 sett.	20-24 sett.	≥ 25 sett.
delta	90.9	85.5	78.7	74.4	67.4	62.7
omicron	65.5	48.7	30.1	15.4	11.5	8.8

Tabella 2.4: Efficacia della seconda dose contro le infezioni da variante delta e da variante omicron in funzione del tempo trascorso dalla somministrazione ([4]).

Efficacia terza dose (%)				
Tempo dalla somministrazione	1 sett.	2-4 sett.	5-9 sett.	≥ 10 sett.
delta	92.3	95.1	91.8	89.9
omicron	66.9	67.2	55.0	45.7

Tabella 2.5: Efficacia della terza dose contro le infezioni da variante delta e da variante omicron in funzione del tempo trascorso dalla somministrazione ([4]).

Le funzioni $e_{d/o,i}(\tau)$ sono state costruite attraverso un'interpolazione dei valori riportati nelle Tab. 2.3 - 2.5 ed il loro grafico è mostrato nelle Fig. 2.2 - 2.4.

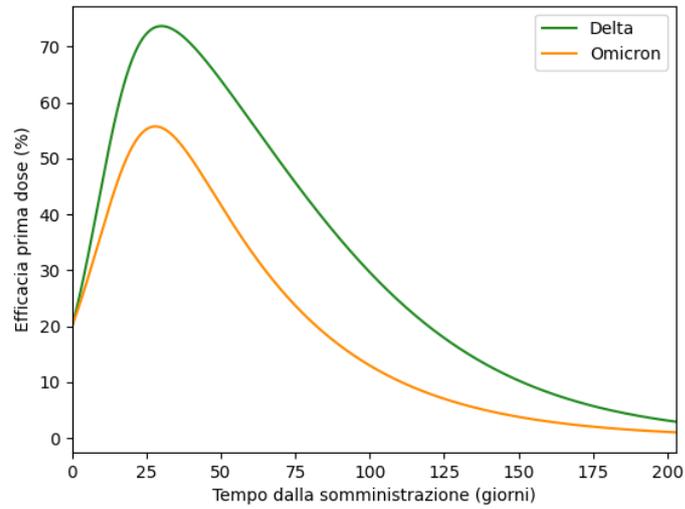


Figura 2.2: In verde il grafico della funzione $e_{d,1}(\tau)$ ed in arancione quello della funzione $e_{o,1}(\tau)$.

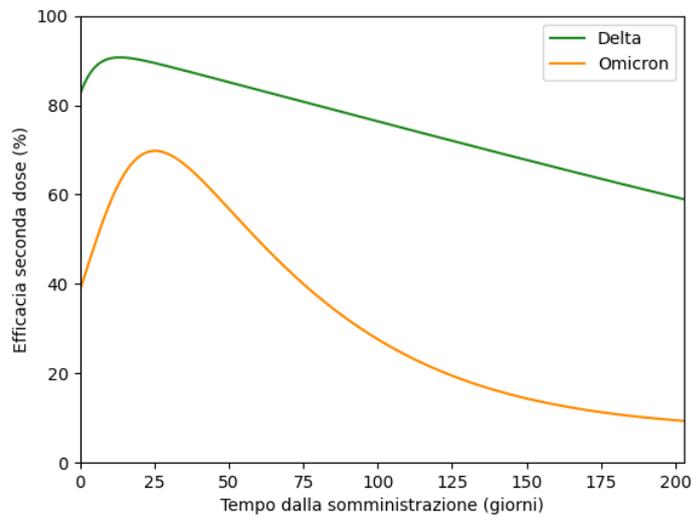


Figura 2.3: In verde il grafico della funzione $e_{d,2}(\tau)$ ed in arancione quello della funzione $e_{o,2}(\tau)$.

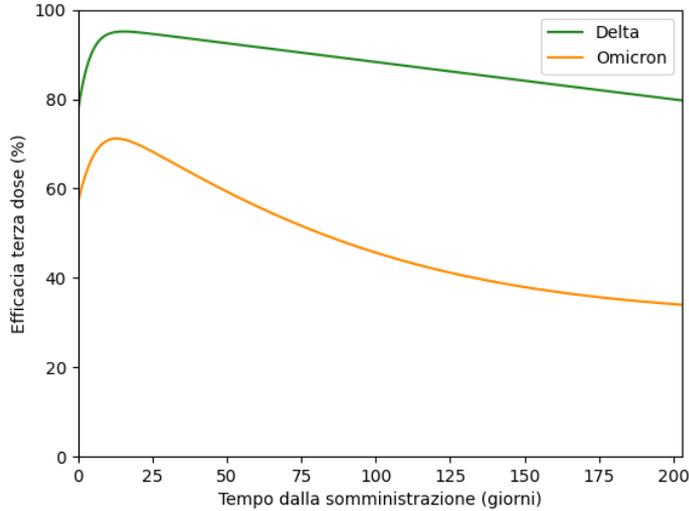


Figura 2.4: In verde il grafico della funzione $e_{d,3}(\tau)$ ed in arancione quello della funzione $e_{o,3}(\tau)$.

Le funzioni $n_i(T, \tau)$, $N_i(T)$, invece, sintetizzano completamente lo stato vaccinale della popolazione e, per quanto detto precedentemente, queste sarebbero note soltanto se per ogni individuo fossero noti in ogni istante T il numero di somministrazioni ricevute ed il numero di giorni trascorsi dall'ultima dose, cioè la coppia di valori $(i(T), \tau(T))$. Queste informazioni non sono facilmente reperibili, tuttavia, in [27] sono riportati i numeri di somministrazioni giornaliere di prime, seconde e terze dosi e i numeri giornalieri degli individui vaccinati con una, due o tre dosi dall'inizio della campagna vaccinale ad oggi, in altri termini, rispettivamente i valori $n_i(T, 0)$ e $N_i(T)$. Dato che non è possibile attribuire dei valori esatti alle funzioni $n_i(T, \tau)$ a valori $\tau \neq 0$, è necessario ricorrere a delle assunzioni. Innanzitutto si osservi che, se la campagna vaccinale avesse previsto un'unica somministrazione di vaccino, le funzioni $n_1(T, \tau)$ sarebbero completamente determinate, infatti, in questo particolare scenario, varrebbe necessariamente che

$$n_1(T, \tau) = n_1(T - \tau, 0) \rightarrow \text{noti}$$

(chiaramente non può che valere che $T \geq \tau$). Con l'introduzione delle seconde e delle terze dosi di vaccino risulta impossibile determinare i valori $n_i(T, \tau)$ poichè non sono note le cadenze con cui i singoli individui hanno ricevuto le somministrazioni di vaccino. Per utilizzare le formule 2.4 si è quindi assunto

che gli individui che hanno ricevuto la seconda/terza dose siano stati quelli che avevano ricevuto la prima/seconda dose da più tempo. In altri termini, definito i valori $\tau_i^{max}(T)$ ($i = 1, 2, 3$) attraverso le relazioni²

$$n_i(T, \tau) = 0 \quad \forall \tau > \tau_i^{max}(T), \quad (2.5)$$

ed i valori $\tilde{\tau}_i(T)$ ($i = 1, 2$) in modo che siano rispettate le seguenti relazioni³

$$\begin{aligned} \sum_{\tau=\tilde{\tau}_i(T)}^{\tau_i^{max}(T)} n_i(T, \tau) &> n_{i+1}(T+1, 0) \\ \sum_{\tau=\tilde{\tau}_i(T)+1}^{\tau_i^{max}(T)} n_i(T, \tau) &\leq n_{i+1}(T+1, 0) \end{aligned}, \quad (2.6)$$

si è assunto che tutti gli individui che al giorno $T+1$ hanno ricevuto l' $(i+1)$ -esima dose di vaccino siano tutti coloro che avevano ricevuto la dose i -esima da un numero di giorni compreso nell'intervallo $[\tilde{\tau}_i(T)+1, \tau_i^{max}(T)]$, mentre gli individui che avevano ricevuto la dose i -esima da $\tilde{\tau}_i(T)$ giorni sono eventualmente conteggiati solo in parte, in modo da riprodurre esattamente il numero di somministrazioni, fornito da [27], delle $(i+1)$ -esime dosi al giorno $T+1$; da questa assunzione segue che

$$n_i(T+1, \tau_i^{max}(T+1)) = \sum_{\tau=\tilde{\tau}_i(T)}^{\tau_i^{max}(T)} n_i(T, \tau) - n_{i+1}(T+1, 0) \quad i = 1, 2. \quad (2.7)$$

Le relazioni 2.7, unite alle relazioni ricorsive

$$\begin{aligned} n_i(T+1, \tau) &= n_i(T, \tau-1) \quad \text{se } \tau < \tau_i^{max}(T+1) \text{ e } i = 1, 2 \\ n_3(T+1, \tau) &= n_3(T, \tau-1) \quad \forall \tau \end{aligned},$$

delineano completamente l'algoritmo utilizzato per il calcolo delle funzioni $n_i(T, \tau)$. Questo algoritmo, il cui funzionamento è schematizzato in Fig. 2.5, partendo dalla completa conoscenza dei valori $n_i(T, 0)$ permette di calcolare le funzioni $n_i(T, \tau)$ a valori $\tau \neq 0$.

Infine, attraverso le relazioni 2.4, è stato possibile ottenere le funzioni $\overline{e_{d/o}}(T)$ i cui andamenti, ristretti al periodo temporale considerato per questo lavoro, sono mostrati in Fig. 2.6.

²In sintesi al giorno T non è possibile trovare individui che abbiano ricevuto l' i -esima dose da un numero di giorni maggiore di $\tau_i^{max}(T)$.

³I valori $n_{i+1}(T+1, 0)$ sono forniti da [27].

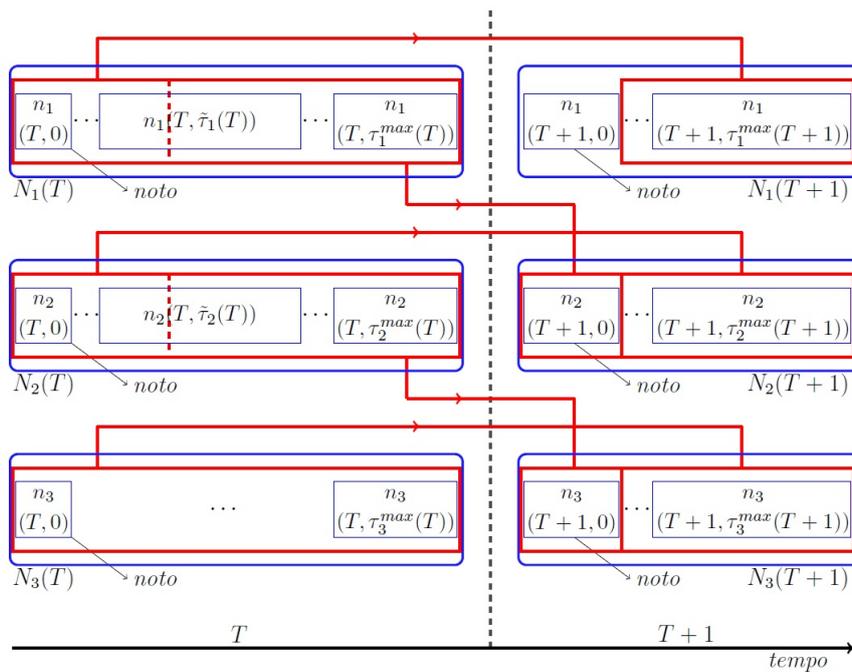


Figura 2.5: Schema dell'algorithmo utilizzato per il calcolo dei valori $n_i(T, \tau)$.

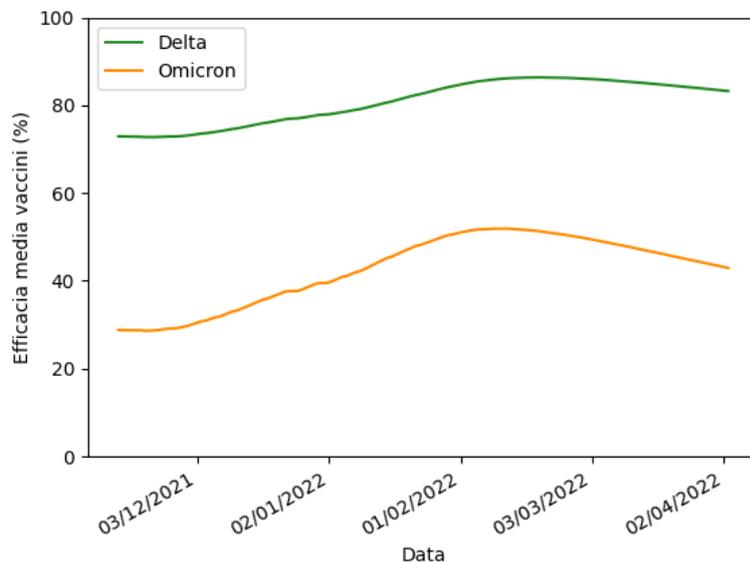


Figura 2.6: In verde il grafico della funzione $\bar{e}_d(T)$ ed in arancione quello della funzione $\bar{e}_o(T)$, rappresentanti le efficacie medie riscontrabili tra gli individui della popolazione vaccinata rispettivamente contro le infezioni da variante delta e da variante omicron.

2.3 Modellizzazione dei parametri

Una volta scelti (in relazione alla particolare malattia di cui si vuole modellizzare la diffusione) i compartimenti e i flussi di un modello, il suo funzionamento è completamente determinato dalla scelta dei parametri. In questa sezione analizzeremo in maniera approfondita il funzionamento del modello attraverso una dettagliata analisi delle forme funzionali attribuite ai parametri del sistema 2.1. Prima di procedere è necessario sottolineare che d'ora in avanti considereremo il tempo inizializzato al primo giorno del periodo temporale considerato (15/11/2021), quindi, la variabile t , individuerà il tempo trascorso da tale giorno.

Rate $dV(t)$

Dato che gli individui vengono considerati vaccinati se hanno ricevuto almeno una somministrazione di vaccino, il parametro $dV(t)$ deve essere costruito in modo da riprodurre l'andamento delle somministrazioni giornaliere di prime dosi di vaccino. Quest'ultimo è stato quindi ottenuto dall'interpolazione, nel periodo temporale considerato per questo lavoro, dei valori $n_1(T, 0)$ (definiti

nella sezione 2.2) forniti da [27].

Rates $\alpha_d^u(t)$, $\alpha_d^v(t)$, $\alpha_o^u(t)$, $\alpha_o^v(t)$

Dei quattro rates di infezione considerati per questo lavoro ci focalizzeremo soltanto su quelli relativi agli individui non vaccinati poichè quelli relativi ai vaccinati sono stati ottenuti da questi semplicemente utilizzando le relazioni 2.2 mostrate nella sezione 2.2.

Per questo lavoro si è deciso di fattorizzare il rates di infezione nel modo seguente

$$\alpha_d^u(t) = \alpha_d^0 \cdot \alpha^C(t) \cdot \alpha^A(t), \quad (2.8)$$

$$\alpha_o^u(t) = \alpha_o^0 \cdot \alpha^C(t) \cdot \alpha^A(t) \cdot \alpha^{BA.2}(t), \quad (2.9)$$

dove:

- α_d^0 e α_o^0 sono dei parametri di fit;
- $\alpha^C(t)$ e $\alpha^A(t)$ sono delle funzioni atte a modellizzare variazioni nel tempo del numero di contatti tra gli individui e l'effetto di misure preventive.
- $\alpha^{BA.2}(t)$ è una funzione atta a modellizzare un incremento della contagiosità della variante omicron dovuto alla diffusione dei sottolignaggi BA.2(.n).

Di seguito è riportata una descrizione dettagliata dei singoli fattori e delle loro forme funzionali.

Innanzitutto, come accennato, il termine $\alpha^C(t)$ è stato introdotto per contemplare una variazione dei contatti tra gli individui. La ricorrenza delle festività natalizie durante il periodo analizzato, rende particolarmente importante questo contributo: essendo queste festività molto sentite in Italia è lecito supporre che gli individui della popolazione siano soggetti ad un maggior numero di contatti nonché ad una diversificazione di questi ultimi. Inoltre è presumibile che un clima di maggiore convivialità incrementi la probabilità che un contatto risulti in un'infezione. Si è deciso quindi di attribuire al termine $\alpha^C(t)$ una forma gaussiana che assume valori maggiori di uno nell'intervallo corrispondente alle festività. Più nello specifico, si è osservata una buona aderenza con i dati sperimentali modellizzando il termine $\alpha^C(t)$ nel seguente modo

$$\alpha^C(t) = 1 + K \cdot e^{\left(\frac{t-t_0}{\tau}\right)^2} \quad (2.10)$$

ed attribuendo ai parametri K , t_0 e τ i valori riportati in Tab. 2.7.

Il termine $\alpha^A(t)$, detto *termine di awareness*, è stato invece introdotto per implementare l'effetto delle misure precauzionali adottate dagli individui della popolazione in relazione al rischio percepito. L'impiego di funzioni atte a modellizzare meccanismi di awareness è prassi comune per questi tipi di modelli (si veda ad esempio [33, 35]): al crescere dei contagi è infatti ragionevole assumere che si diffonda tra la popolazione un senso di preoccupazione e che le istituzioni sanitarie adottino delle misure di contenimento della diffusione (ad esempio attraverso campagne di sensibilizzazione), inoltre, quanto più è alta l'incidenza/prevalenza giornaliera tanto più diventano probabili i contatti tra individui infetti e suscettibili ed è auspicabile che questi ultimi, seppure non contagiati, riducano la loro mobilità fino alla ricezione di una diagnosi negativa. È chiaro quindi che il termine $\alpha^A(t)$ debba essere costruito in modo da risultare in una decrescita dei rates di infezione in risposta ad una crescita della prevalenza. Allo scopo di esibire la forma funzionale attribuita al termine di awareness introduciamo la seguente funzione della generica variabile x e dei parametri m, c, w :

$$F(x; m, c, w) = \left\{ \tanh \left[\left(\frac{c-x}{w} \right) \right] + 1 \right\} \cdot \left(\frac{1-m}{2} \right) + m. \quad (2.11)$$

Attribuito al parametro w un valore positivo la funzione $F(x; m, c, w)$ sarà monotona decrescente nella variabile x ed assumerà valore massimo 1, valore minimo m e valore medio nella posizione $x = c$. Inoltre l'ampiezza dell'intervallo che intercorre tra il valore massimo e quello minimo è proporzionale a w . Una buona aderenza con i dati sperimentali si è osservata modellizzando $\alpha^A(t)$ nel seguente modo

$$\alpha^A(t) = F(J^{tot}(t - t_1); m, c, w), \quad (2.12)$$

(dove $J^{tot}(t)$ rappresenta la prevalenza totale osservata) ed attribuendo ai parametri t_1, m, c, w i valori riportati in Tab. 2.7.

Il termine $\alpha^{BA.2}(t)$, come accennato, è stato introdotto per implementare un incremento della contagiosità della variante omicron dovuto alla diffusione dei sottolignaggi BA.2(.n). Indicata con $\chi(t)$ l'incidenza relativa (osservata) dei sottolignaggi BA.2(.n) e con ε l'incremento percentuale della contagiosità di tali sottolignaggi rispetto ai BA.1(.n), la funzione $\alpha^{BA.2}(t)$ può essere ben rappresentata dalla seguente relazione

$$\alpha^{BA.2}(t) = 1 + \chi(t) \cdot \varepsilon. \quad (2.13)$$

La forma funzionale di $\chi(t)$, graficata in Fig. 2.7, è stata ottenuta dall'interpolazione dei dati presenti nei report periodici pubblicati dall'ISS relativi al monitoraggio delle varianti del coronavirus in Italia (vedere Tab. 2.6). Il termine ε è stato invece utilizzato come parametro di fit (vedere Tab. 2.7).

Infine si osservi che, nell'ottica delle considerazioni fatte, il rapporto α_o^0/α_d^0 deve rappresentare quanto mediamente sia più probabile che un contatto tra un individuo non vaccinato ed uno infetto da variante omicron (nei sottolignaggi BA.1(.n)) risulti in una infezione rispetto ad un contatto tra un individuo non vaccinato ed uno infetto da variante delta. I valori utilizzati per i parametri α_d^0, α_o^0 sono riportati in Tab. 2.7 ed il loro rapporto, α_o^0/α_d^0 , ricade nell'intervallo di confidenza del risultato riportato nell'articolo [31].

31/01/2022 ($t = 77$)	3%	[17]
07/03/2022 ($t = 112$)	44.07 %	[16]
04/04/2022 ($t = 140$)	86.6 %	[9]

Tabella 2.6: Incidenza relativa dei sottolignaggi BA.2(.n)

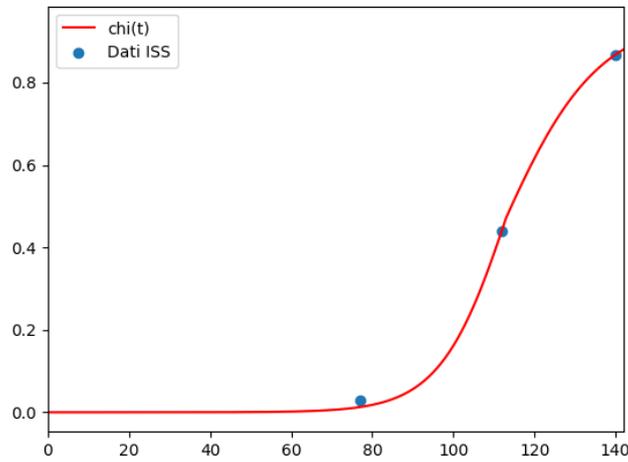


Figura 2.7: In rosso il grafico della funzione $\chi(t)$ ed in blu i valori dell'incidenza relativa dei sottolignaggi BA.2(.n) forniti dall'ISS.

Rates β_d, β_o

I valori dei rates β_d e β_o sono stati fissati avendo come riferimento quanto riportato in [40, 36]. In particolare, dallo studio [40], condotto per stimare i periodi di incubazione medi relativi alle differenti varianti del coronavirus, è emerso che quello relativo alla variante delta è di 4.41 giorni (95%CI, 3.76 - 5.05 giorni) mentre quello relativo alla variante omicron è di 3.42 giorni (95%CI, 2.88 - 3.96 giorni); in [36] è invece riportato che la differenza tra il periodo medio di incubazione e quello di latenza è di $1 \div 2$ giorni. Di conseguenza si è posto $\beta_d = 1/3$ giorni⁻¹ e $\beta_o = 1/2$ giorni⁻¹.

Rates $\gamma_d, \gamma_o, \epsilon_d, \epsilon_o$

I rates di diagnosi degli infetti, γ_d e γ_o , sono stati fissati a priori, attribuendo ad entrambi il valore $1/3$ giorni⁻¹. I rates di guarigione degli infetti non diagnosticati, ϵ_d e ϵ_o , sono stati invece utilizzati come parametri di fit; in particolare si è osservata una buona aderenza con i dati sperimentali attribuendo a tali rates i valori riportati in Tab. 2.7.

Nell'ottica dei valori attribuiti ai rates $\beta_d, \beta_o, \epsilon_d, \epsilon_o$ e dei tempi medi di incubazione riportati in [36], gli individui infetti vengono diagnosticati dopo circa un giorno e mezzo dalla comparsa dei sintomi. Inoltre questi, se non diagnosticati, rimangono infettivi per un periodo di 8 o 6 giorni a seconda della variante del coronavirus, rispettivamente delta ed omicron.

Rates $\delta_d(t), \delta_o(t)$

I rates di guarigione degli infetti diagnosticati dipendono principalmente dalla burocrazia relativa alla cadenza prevista per i tamponi necessari a certificare la guarigione. Le ASL di differenti regioni, ad esempio, hanno agito secondo normative diverse e queste sono state spesso soggette a revisioni, per questo motivo i rates di guarigione degli infetti diagnosticati sono stati considerati indipendenti dalla variante del coronavirus (cioè $\delta_d(t) = \delta_o(t)$) e ricavati dal rapporto delle guarigioni giornaliere e della prevalenza giornaliera (entrambe ottenute dall'interpolazione dei dati sperimentali forniti da [10]).

Rates $\zeta_d^u, \zeta_d^o, \zeta_o^u, \zeta_o^v$

In accordo con quanto riportato in [41, 37], l'efficacia dei vaccini contro gli esiti fatali della malattia risulta essere molto solida per entrambe le varianti del coronavirus già dalla seconda somministrazione di vaccino. Più nello specifico, gli individui che hanno ricevuto almeno due somministrazioni di vaccino, sono soggetti ad un rischio di decesso dovuto alla malattia ridotto di circa $80\% \div 100\%$ (in relazione allo stato di salute, allo stile di vita, al sesso e all'età) rispetto agli individui non vaccinati. Dato che nel periodo

considerato per questo lavoro la frazione di popolazione vaccinata che ha ricevuto almeno due somministrazioni di vaccino è sempre superiore al 91% si è deciso di considerare la seguente approssimazione

$$\begin{aligned}\zeta_d^v &= \zeta_d^u \cdot (1 - e_d^D) \\ \zeta_o^v &= \zeta_o^u \cdot (1 - e_o^D)\end{aligned}\tag{2.14}$$

con $e_d^D = e_o^D = 90\%$. I rates di mortalità degli individui non vaccinati, ζ_d^u , ζ_o^u , sono stati invece utilizzati come parametri di fit ed i loro valori, riportati in Tab. 2.7, denotano una mortalità delle infezioni da variante omicron ridotta di circa il 60% rispetto a quelle da variante delta, similmente con quanto riportato in [30].

Rate $\eta_{d \rightarrow o}(t)$

Seguendo quanto riportato in [3], l'immunità contro le infezioni da variante omicron fornita da una guarigione ad una differente variante è del 56.0% (95% CI, 50.6 - 60.9) a circa 314 giorni da quest'ultima. Essendo questo valore superiore all'efficacia media fornita dai vaccini (calcolata nella sezione 2.2: vedere Fig. 2.6), si è deciso di modellizzare il rate $\eta_{d \rightarrow o}(t)$ nel seguente modo:

$$\eta_{d \rightarrow o}(t) = \alpha_o^u(t) \cdot (1 - e^R).\tag{2.15}$$

con $e^R = 56.0\%$.

Parametro θ

Il parametro θ , rappresentante la riduzione della mobilità degli individui infetti diagnosticati, è stato utilizzato come parametro i fit: una buona aderenza con i dati sperimentali è stata ottenuta attribuendo a quest'ultimo il valore riportato in Tab. 2.7.

K	1.1
t_0	39 <i>giorni</i> (24/12/2021)
τ	$\sqrt{12}$ <i>giorni</i>
m	0.6
c	0.035
w	0.02
α_d^0	0.840 <i>giorni</i> ⁻¹
α_o^0	0.874 <i>giorni</i> ⁻¹
ε	15%
ϵ_d	1/8 <i>giorni</i> ⁻¹
ϵ_o	1/6 <i>giorni</i> ⁻¹
ζ_d	0.00086 <i>giorni</i> ⁻¹
ζ_o	0.00037 <i>giorni</i> ⁻¹
θ	0.05

Tabella 2.7: Valori attribuiti ai parametri di fit.

γ_d	1/3 <i>giorni</i> ⁻¹
γ_o	1/3 <i>giorni</i> ⁻¹
β_d	1/3 <i>giorni</i> ⁻¹
β_o	1/2 <i>giorni</i> ⁻¹
e_d^D	90.0%
e_o^D	90.0%
e^R	56.0%

Tabella 2.8: Parametri con valori fissati a priori.

Capitolo 3

Risultati ed analisi di sensibilità del modello

In questo capitolo saranno presentati e commentati i risultati forniti dal modello e ove possibile confrontati con i dati sperimentali (relativi al periodo temporale 15/11/2021-04/04/2022). Successivamente saranno mostrati i risultati di un'analisi di sensibilità effettuata per stimare quanto significativamente la risposta del modello è influenzata da piccole perturbazioni dei parametri.

3.1 Risultati

Il sistema di equazioni 2.1, alla base del modello in esame, è stato risolto attraverso l'impiego della libreria SciPy di Python considerando le forme funzionali dei parametri illustrate nella sezione 2.3 e le condizioni iniziali mostrate nella Tab. 3.2. In questa sezione saranno quindi confrontate le soluzioni ottenute dal modello con i dati sperimentali forniti dall'ISS [10]. Nelle Fig. 3.1 - 3.4 sono confrontati gli andamenti previsti dal modello con quelli osservati sperimentalmente, rispettivamente dell'incidenza, della prevalenza e dei numeri cumulativi di guarigioni e decessi osservati dal giorno 15/11/2021, normalizzati rispetto al numero di abitanti della popolazione italiana (assunto uguale a 59030133 ab. [39]). Chiaramente gli andamenti sperimentali delle quantità sopra citate sono ristretti alle sole infezioni diagnosticate, di conseguenza, per avere un confronto sensato con tali dati, l'andamento dell'incidenza è stato ottenuto dalla somma degli andamenti dei flussi in entrata dei compartimenti J_i^j ($i = d, o, j = u, v$); l'andamento della prevalenza come la somma degli andamenti degli individui presenti nei compartimenti J_i^j ($i = d, o, j = u, v$); gli andamenti dei numeri cumulativi di

guarigioni e decessi come gli integrali nel tempo dei flussi uscenti dai compartimenti J_i^j ($i = d, o, j = u, v$) ed entranti rispettivamente nei compartimenti R_d, R_o e nel compartimento D .

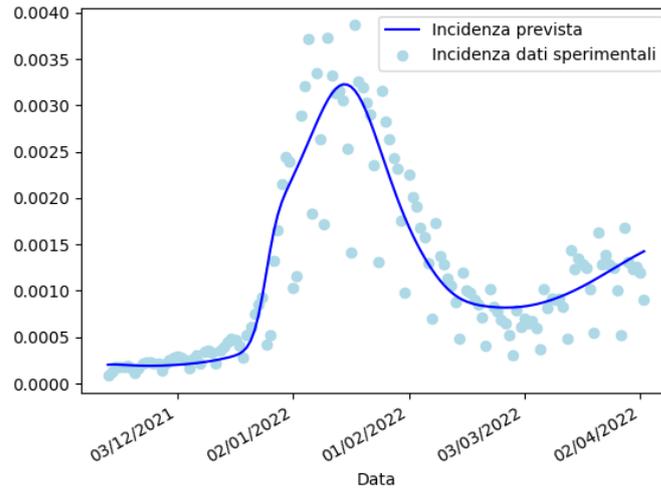


Figura 3.1: Confronto tra l'incidenza giornaliera prevista dal modello e quella osservata sperimentalmente.

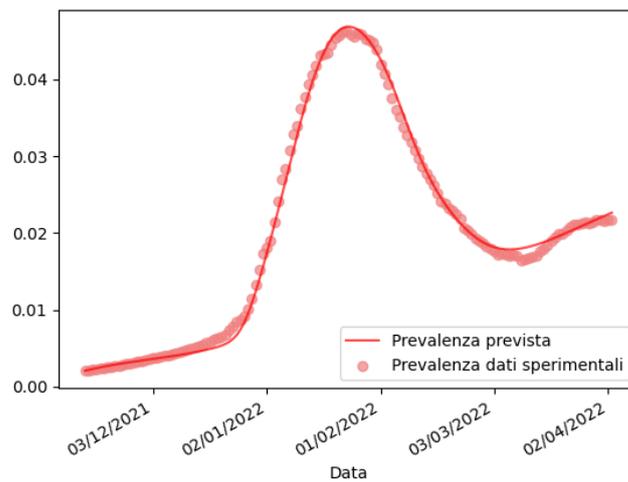


Figura 3.2: Confronto tra la prevalenza giornaliera prevista dal modello e quella osservata sperimentalmente.

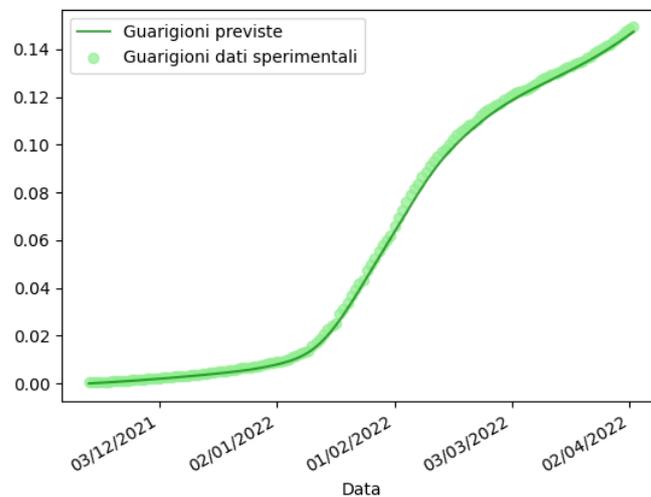


Figura 3.3: Confronto tra l'andamento del numero cumulativo di guarigioni (dal 15/11/2021) previsto dal modello e quello osservato sperimentalmente.

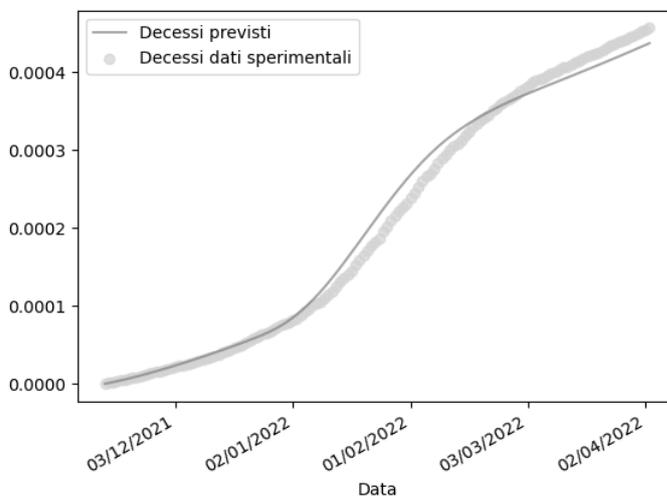


Figura 3.4: Confronto tra l'andamento del numero cumulativo di decessi (dal 15/11/2021) previsto dal modello e quello osservato sperimentalmente.

Va osservato che il risultato di maggior rilevanza è l'accordo tra i dati sperimentali e le previsioni del modello relative all'incidenza. L'accordo tra le previsioni del modello e i dati sperimentali relativi alla prevalenza giornaliera

e alle guarigioni è ulteriormente ottimizzato in virtù della scelta di ricavare i rates di guarigione, degli individui diagnosticati, dai dati sperimentali. Come si può osservare dalle Fig. 3.1 - 3.4, l'unico andamento che non risulta avere una aderenza ottimale con i dati sperimentali è quello relativo al numero cumulativo di decessi; una possibile interpretazione di questa lieve discrepanza può essere dovuta al fatto che abbiamo considerato dei rates di mortalità costanti: essendo l'età media degli individui colpiti dal virus variabile nel tempo ed, essendo la mortalità indotta dal COVID-19 fortemente dipendente dalle fasce di età, è lecito aspettarsi tale discrepanza. Si è deciso tuttavia di non investigare ulteriormente poiché il numero di decessi influisce solo in maniera marginale sulla diffusione della malattia.

I dati forniti in [10], relativi all'incidenza, non sono suddivisi in relazione alla particolare variante del coronavirus; è tuttavia possibile avere un'indicazione dell'incidenza relativa delle singole varianti a partire dai report periodici, forniti dall'ISS, relativi al monitoraggio delle varianti in Italia.

Nei report [14, 15, 17] sono indicati i risultati del sequenziamento genomico di campioni notificati rispettivamente i giorni 20/12/2021, 03/01/2022 e 31/01/2022: da questi risultati abbiamo estratto una stima dell'incidenza relativa della variante omicron vista come il rapporto tra il numero di sequenziamenti ascrivibili a tale variante ed il numero di sequenziamenti totali. Le stime dell'incidenza relativa della variante omicron ottenute con il metodo appena descritto sono quindi confrontate con quelle fornite dal modello: vedere Tab. 3.1. Come si può osservare da questa tabella, le due stime risultano essere in buon accordo soltanto quando l'incidenza relativa della variante omicron è prossima a quella totale, cioè quando entrambe le stime risultano essere maggiormente attendibili: eventuali differenze territoriali nella circolazione delle varianti (come ad esempio la presenza di focolai non individuati) possono inficiare sia sull'attendibilità della stima ottenuta dal modello, che non prevede alcuna distinzione territoriale, che su quella ottenuta dai report [14, 15, 17], in cui il numero di sequenziamenti analizzati è estremamente esiguo.

Date	Incidenza relativa omicron	
	Report ISS	Modello
20/12/2021	21.0%	56.6%
03/01/2022	87.5%	89.2%
31/01/2022	99.1%	97.7%

Tabella 3.1: Stime dell'incidenza relativa della variante omicron ottenute dai report dell'ISS e dal modello.

Nella Fig. 3.5 sono invece riportati gli andamenti, previsti dal modello, delle incidenze ristrette ai soggetti vaccinati e non vaccinati normalizzate sul numero di individui appartenenti a tali sottogruppi. Tale normalizzazione è stata effettuata approssimando la taglia della popolazione vaccinata con il numero di individui che in ogni istante hanno ricevuto almeno una somministrazione di vaccino (avendo come riferimento i dati riportati in [27]) e come taglia di quella non vaccinata il numero di individui costituente la restante parte di popolazione. È tuttavia doveroso specificare che, per come è stato costruito il modello, all'incidenza relativa alla popolazione vaccinata prevista dal programma, possono contribuire anche individui non vaccinati provenienti dal compartimento R_d attraverso il flusso $R_d \rightarrow E_o^v$ (vedere Fig. 2.1). Si è deciso però di non omettere tale flusso poichè questo incide solo marginalmente su tale incidenza e per non complicare ulteriormente il modello.

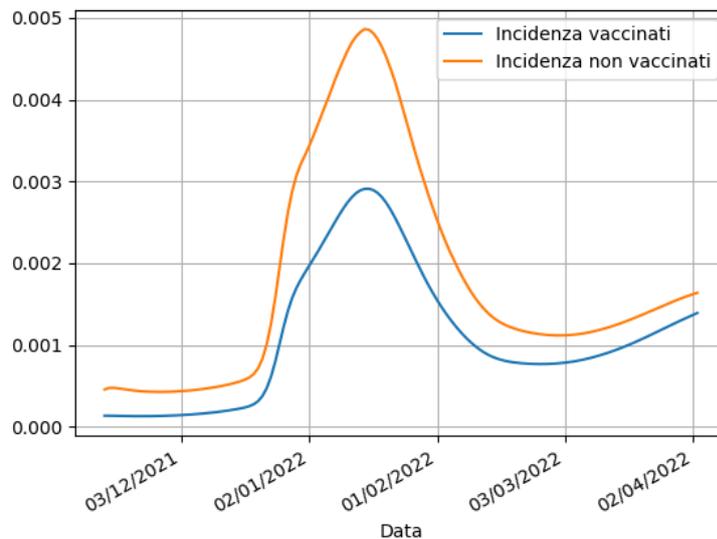


Figura 3.5: Andamenti (previsti dal modello) delle incidenze relative alla popolazione vaccinata e alla popolazione non vaccinata per numero di individui appartenenti ai due sottogruppi.

Sebbene non sia più possibile fare un confronto tra le incidenze di vaccinati e non vaccinati previste dal modello e i corrispettivi dati sperimentali poichè non più disponibili sul sito dell'ISS, il rapporto tra le incidenze ottenute è consistente con l'analogo rapporto calcolato in [21], nella finestra temporale

comune tra le due simulazioni (si veda inset della Fig. 3 del suddetto articolo). Inoltre, confrontando sempre con la stessa figura, si osserva che il rapporto tra le incidenze vaccinati/non vaccinati tra la fase di prevalenza della delta e quella di prevalenza della omicron ha subito una riduzione di circa un ordine di grandezza, consistentemente con il fatto che c'è una significativa differenza tra le efficacie dei vaccini per le due varianti (11/09/2021: 8.41, 04/04/2022: 1.18).

Infine, è interessante confrontare l'andamento, previsto dal modello, del numero cumulativo delle guarigioni totali con quello delle guarigioni successive ad una diagnosi: in questo modo è possibile ottenere un'indicazione della circolazione non visibile del virus. Come si può vedere dalla Fig. 3.6, il nostro modello prevede che circa il 40% delle infezioni decorrono senza risultare in una diagnosi.

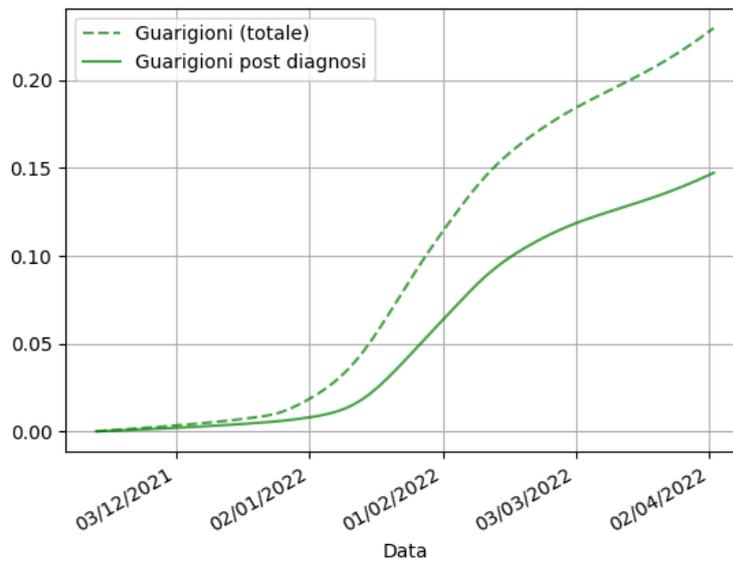


Figura 3.6: Andamenti (previsti dal modello) del numero di guarigioni (totale) e del numero di guarigioni postume ad una diagnosi.

$S^u(0)$	0.1974771
$S^v(0)$	0.7933164
$E_d^u(0)$	0.0004095*
$E_d^v(0)$	0.0004631*
$E_o^u(0)$	0.0000400
$E_o^v(0)$	0
$I_d^u(0)$	0.0002600*
$I_d^v(0)$	0.0003220*
$I_o^u(0)$	0.0000075
$I_o^v(0)$	0
$J_d^u(0)$	0.0010238*
$J_d^v(0)$	0.0010238*
$J_o^u(0)$	0
$J_o^v(0)$	0
$R_d(0)$	0.0056568**
$R_o(0)$	0
$D(0)$	0

Tabella 3.2: Condizioni iniziali utilizzate per la risoluzione delle equazioni 2.1. Il numero di individui presenti nei compartimenti è normalizzato sulla taglia della popolazione italiana (assunta uguale a 59030133 ab. [39]). Il tempo $t = 0$ corrisponde al 15/11/2021.

* La suddivisione degli infetti da variante delta tra vaccinati e non vaccinati è stata fatta in modo da evitare inaspettate fluttuazioni nelle fasi iniziali degli andamenti, previsti dal modello, delle incidenze e delle prevalenze relative ai due sottogruppi di individui.

** La condizione iniziale $R_d(0)$ è stata fissata come la differenza tra il cumulativo delle guarigioni da COVID-19 osservate fino al giorno 15/11/2021 e quello delle guarigioni osservate fino al giorno 24/08/2021, in cui la variante delta è diventata dominante in Italia [13].

Per soppesare il ruolo che i differenti meccanismi hanno avuto nel condizionare l'evoluzione dell'incidenza, sono stati considerati differenti scenari ottenuti spegnendo innanzitutto il meccanismo della consapevolezza (scenario I), poi quello della consapevolezza insieme a quello relativo all'incremento dei contatti durante il periodo natalizio (scenario II), e infine quello della consapevolezza unitamente a quello relativo alla riduzione dell'efficacia dei vaccini contro la variante omicron (scenario III). La Fig.3.7 mostra l'andamento delle incidenze in ciascuno degli scenari considerati. Osserviamo che il meccanismo della consapevolezza è cruciale nel contenimento della diffu-

sione dell'epidemia secondo il nostro modello. Se tale meccanismo non fosse entrato in gioco l'incidenza cumulativa sulla finestra temporale considerata sarebbe aumentata del 67.5%. È interessante osservare che nello scenario II, pur non essendoci il picco natalizio, si manifesta un trend di crescita nella fase primaverile, realisticamente attribuibile ad una minore immunità acquisita dalla popolazione durante il periodo precedente. L'effetto sull'incidenza cumulativo è un incremento del 30.7% rispetto alla simulazione di riferimento. Dall'analisi dello scenario III risulta invece evidente che se l'efficacia dei vaccini fosse stata altrettanto valida contro le infezioni da variante omicron l'epidemia sarebbe andata ad estinguersi, ciò conferma il ruolo fondamentale dei vaccini nel contrastare l'epidemia, e l'importanza di identificare vaccini capaci di intercettare le nuove varianti.

Scenario	Variazione % incidenza cumulativa
I	+67.5%
II	+30.7%
III	-89.5%

Tabella 3.3: Variazione percentuale dell'incidenza cumulativa per i diversi scenari.

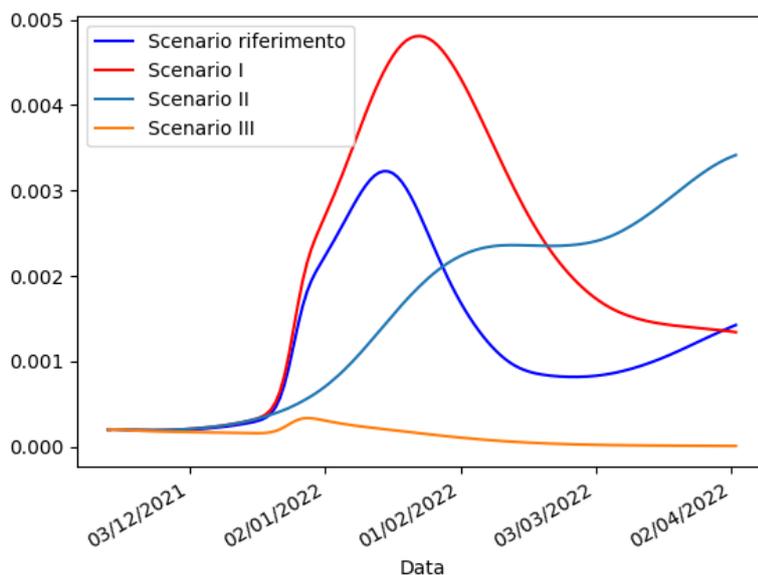


Figura 3.7: Confronto tra le incidenze previste in differenti scenari.

3.2 Analisi di sensibilità

In questa sezione analizzeremo la sensibilità del sistema 2.1 rispetto a piccole perturbazioni dei parametri. Più nello specifico, andremo a perturbare i parametri riportati in Tab. 2.8 (cioè quelli i cui valori sono stati imposti a priori) e i valori delle efficacie dei vaccini $\overline{e_{d/o}}(t)$, avendo come indicatori della sensibilità del sistema 2.1 le variazioni dei numeri cumulativi di infezioni diagnosticate e di decessi (che indicheremo rispettivamente con ΔJ e ΔD) sull'intero periodo considerato per questo lavoro.

Nelle Tab. 3.4, 3.5 sono mostrati i risultati dell'analisi sopra descritta.

		ΔJ	ΔD
γ_d	+2.0%	-0.05%	-0.7%
	-2.0%	+0.05%	+0.75%
γ_o	+2.0%	-6.15%	-4.4%
	-2.0%	+6.3%	+4.5%
β_d	+2.0%	0.0%	+0.2%
	-2.0%	0.0%	-0.2%
β_o	+2.0%	+2.3%	+1.9%
	-2.0%	-2.3%	-1.9%
e_d^D	+2.0%	0.0%	-0.7%
	-2.0%	0.0%	+0.7%
e_o^D	+2.0%	0.0%	-2.9%
	-2.0%	0.0%	+2.9%
e^R	+2.0%	-0.2%	-0.1%
	-2.0%	+0.2%	+0.1%

Tabella 3.4: Sensibilità del sistema in risposta a variazioni relative del 2% dei parametri riportati in Tab. 2.8.

		ΔJ	ΔD
$\overline{e_d}(t)$	+2.0%	-0.4%	-2.3%
	-2.0%	+0.5%	+2.7%
$\overline{e_o}(t)$	+2.0%	-7.7%	-4.7%
	-2.0%	+7.9%	+4.8%

Tabella 3.5: Sensibilità del sistema in risposta a variazioni relative del 2% degli andamenti delle funzioni $\overline{e_{d/o}}(t)$.

Come si può osservare da queste ultime ed in accordo col fatto che la variante delta è meno contagiosa, ma significativamente più letale rispetto alla omicron, in risposta a perturbazioni dei parametri relativi alla variante delta, le variazioni ΔD risultano essere più marcate rispetto alle ΔJ ; risulta invece l'opposto nel caso di perturbazioni dei parametri relativi alla variante omicron. Dalle tabelle si evince inoltre che il sistema risulta essere maggiormente sensibile a perturbazioni dei parametri relativi alla variante omicron e particolarmente sensibile a perturbazioni del parametro γ_o e dell'efficacia $\bar{e}_o(t)$. Tale risultato risulta ancora più evidente dalle Fig. 3.9, 3.10, in cui sono mostrate le variazioni dell'andamento della prevalenza e del numero cumulativo di decessi in risposta a perturbazioni dell'efficacia $\bar{e}_o(t)$ nella regione compresa tra $(\bar{e}_o(t) \cdot 98\%)$ e $(\bar{e}_o(t) \cdot 102\%)$ (vedere Fig. 3.8) e del parametro γ_o nell'intervallo $[\gamma_o \cdot 98\%, \gamma_o \cdot 102\%]$. Dalle Fig. 3.9 (a), 3.10 (a), si evince inoltre che la sensibilità con cui il sistema risponde a perturbazioni dei parametri dipende dalla situazione epidemiologica, risultando maggiormente accentuata nelle fasi in cui si osserva un'inversione di tendenza nell'andamento della prevalenza. In tali fasi, quindi, l'errore di eventuali previsioni fornite dal modello, risulterebbe particolarmente accentuato; un risultato molto simile è stato osservato nell'articolo [22].

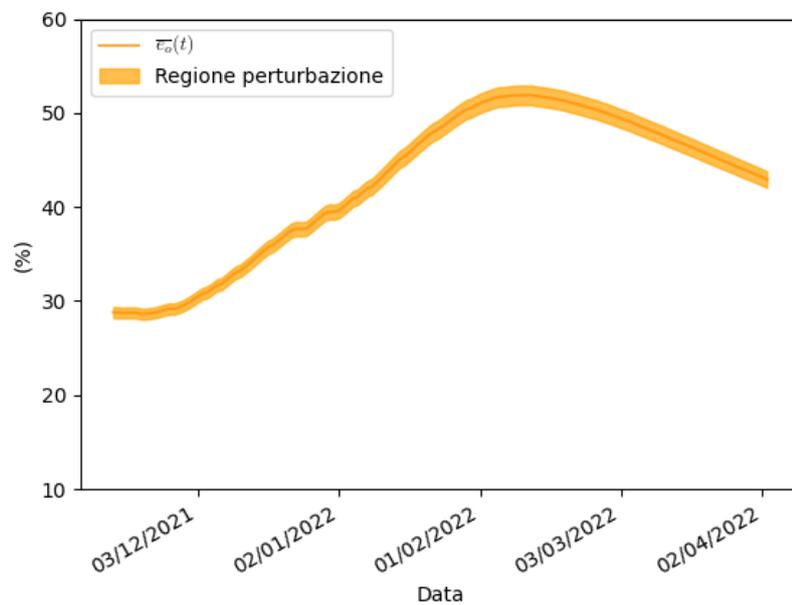
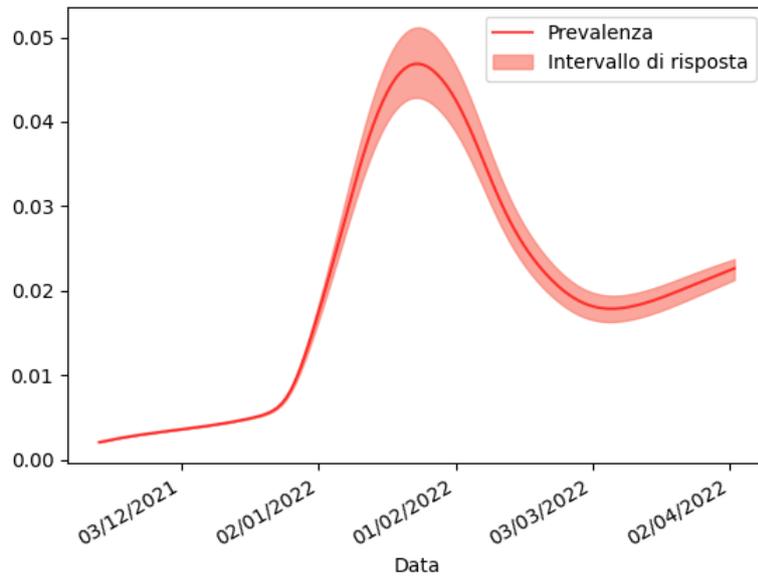


Figura 3.8: Regione compresa tra $(\bar{e}_o(t) \cdot 98\%)$ e $(\bar{e}_o(t) \cdot 102\%)$.

(a)



(b)

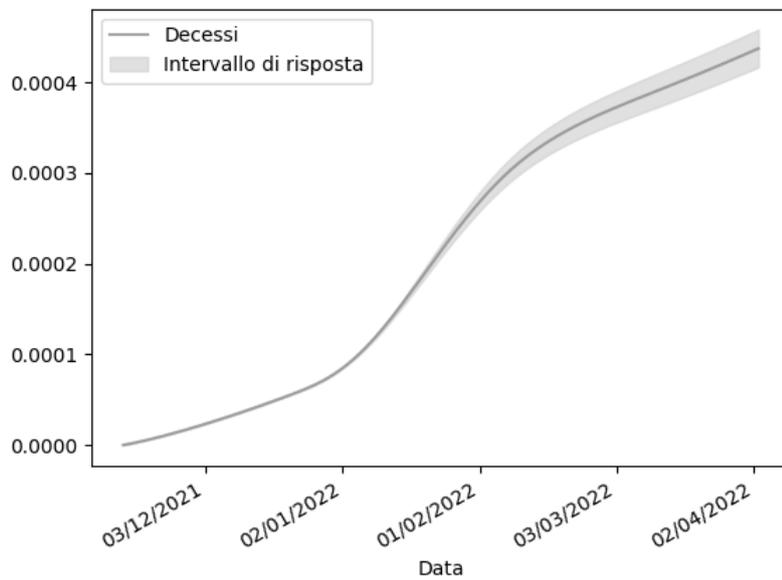
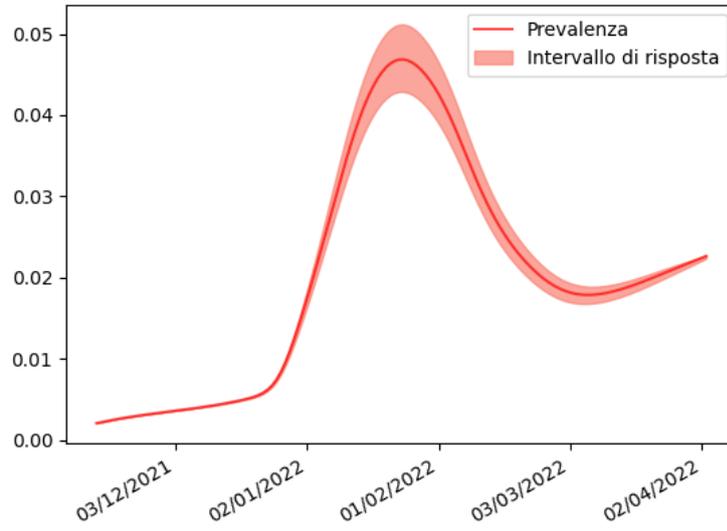


Figura 3.9: Intervallo di variazione dell'andamento della prevalenza (a) e dell'andamento del numero cumulativo di decessi (b) in risposta a perturbazioni della funzione $\bar{e}_o(t)$ nella regione compresa tra $(\bar{e}_o(t) \cdot 98\%)$ e $(\bar{e}_o(t) \cdot 102\%)$.

(a)



(b)

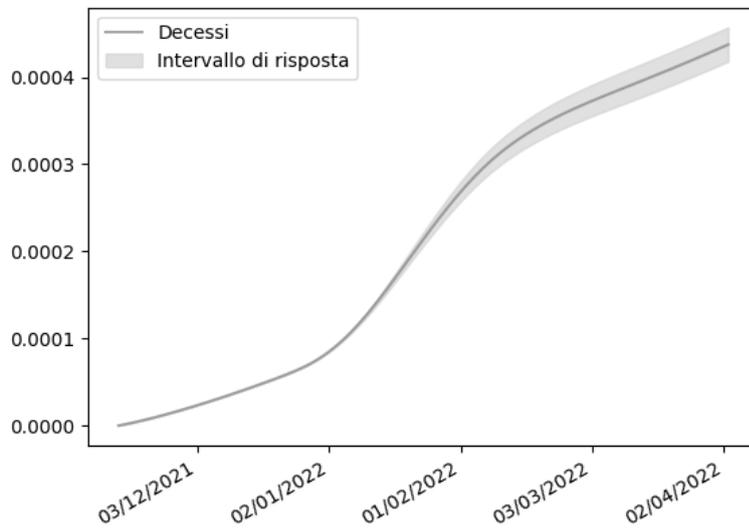


Figura 3.10: Intervallo di variazione dell'andamento della prevalenza (a) e dell'andamento del numero cumulativo di decessi (b) in risposta a perturbazioni del parametro γ_o nell'intervallo $[\gamma_o \cdot 98\%, \gamma_o \cdot 102\%]$.

Conclusioni

Lo scopo di questo lavoro era quello di sviluppare un modello che ci permettesse di effettuare un'analisi retrospettiva atta a comprendere e soppesare gli aspetti che hanno maggiormente influito sull'evoluzione della diffusione del COVID-19 in Italia, nella finestra temporale 15/11/2021 - 04/04/2022.

Una volta costruito un modello compartimentale, la prima fondamentale domanda da porsi è: il modello è in grado di inglobare tutti gli aspetti che giocano un ruolo cruciale nella diffusione della malattia?

A tale domanda riteniamo di poter dare in tutta serenità una risposta affermativa; questa risposta è infatti corroborata dal fatto che il modello sviluppato si è rivelato in grado di riprodurre, con un soddisfacente grado di precisione, i dati sperimentali relativi alla diffusione della malattia nella finestra temporale considerata. Al contempo il modello si è rivelato in grado di individuare con un buon grado di precisione il momento in cui la variante omicron ha soppiantato la delta ed i tempi in cui la transizione è avvenuta, sebbene tale transizione non è risultata essere in buon accordo con quella ricavata dai report dell'ISS nelle prime fasi della diffusione della variante omicron. Come osservato nella sezione 3.1, questa discrepanza è in buona probabilità attribuibile al fatto che i dati sperimentali di riferimento sono affetti da significativi errori dovuti alla esiguità dei campioni analizzati e alla disuniformità geografica degli stessi.

Un'eventuale domanda che invece il lettore potrebbe porsi è: l'introduzione di quali aspetti si è rivelata indispensabile per la corretta riproduzione dei dati sperimentali?

Rispondere a questa domanda non è banale, infatti, tutti gli ingredienti introdotti nel modello, sono stati necessari al raggiungimento dei risultati riportati nella sezione 3.1, sebbene soltanto l'introduzione di alcuni di essi, o almeno l'intensità attribuitagli per ottenere una buona modellizzazione, potrebbe risultare inaspettata. Quindi, per rispondere, l'introduzione di un termine di awareness è risultata cruciale alla buona riuscita della modellizzazione, senza quest'ultimo termine non sarebbe stato infatti possibile riprodurre la ripida discesa della prevalenza postuma al picco. Il ruolo cruciale della consa-

pevolezza nel rapido contenimento della curva epidemiologica è un elemento comune a molti altri modelli compartimentali, sia stocastici (si veda ad esempio [29]) sia deterministici (si veda ad esempio [21, 35]). Allo stesso modo, per riprodurre la brusca fase di salita della prevalenza, è stato indispensabile introdurre una funzione atta a modellizzare un significativo incremento (con un picco di circa il 200%) dei rates di infezione nel periodo natalizio, dovuto chiaramente ad un maggior numero di contatti tra gli individui. Il nostro modello rimarca quindi l'importante ruolo che il comportamento dei singoli individui ha sull'evoluzione della diffusione. Da quanto detto si evince l'importante risultato che la rapida ascesa della variante omicron in Italia (ed il conseguente enorme picco di diffusione), oltre ad essere stata causata da una significativa riduzione dell'efficacia dei vaccini (di circa il 50% rispetto a quella contro le infezioni da variante delta), da una maggiore contagiosità di quest'ultima e dalla cross-immunity a favore, è stata fortemente coadiuvata dal periodo temporale in cui questa ha iniziato a diffondersi, coincidente con le festività natalizie.

Tra gli elementi di novità del presente lavoro di tesi vi è l'introduzione di una specifica funzione dell'evoluzione dello stato vaccinale della popolazione che ingloba anche il meccanismo della waning-immunity attraverso un il processo di media illustrato nella sezione 2.2 che ha consentito di ridurre il numero di compartimenti necessari alla modellizzazione di questa epidemia. Alcune limitazioni del modello, tese comunque ad evitare la proliferazione dei compartimenti, sono state quelle di non aver considerato la distribuzione per fasce di età della popolazione e nessuna differenziazione del livello di gravità della malattia. Un'eventuale estensione del modello per includere gli aspetti sopracitati non presenta difficoltà concettuali e può essere oggetto di sviluppi futuri.

Appendice A

Stabilità dei punti di equilibrio del modello SIR

Nella sottosezione 1.3.1 abbiamo osservato che i punti di equilibrio del modello SIR (eq. 1.2) sono tutti disposti sul piano $I = 0$, cioè sono tutti liberi da malattia. Quindi, un generico punto di equilibrio del modello SIR, x^* , assumerà sempre la forma $x^* = (S^*, 0, R^*)$ (chiaramente saremo interessati soltanto ai punti di equilibrio che descrivono possibili situazioni reali, cioè quelli tali per cui $0 \leq S^* \leq 1$, $0 \leq R^* \leq 1$ e $S^* + R^* = 1$).

In questa appendice vogliamo mostrare che i punti di equilibrio tali per cui $S^* < \alpha/\beta$ sono stabili e che quelli tali per cui $S^* > \alpha/\beta$ sono instabili. Per farlo abbiamo innanzitutto bisogno di calcolare la matrice jacobiana del sistema 1.2 e successivamente ricavare gli autovalori di quest'ultima valutata nei punti di equilibrio.

È facile osservare che la matrice jacobiana assume la forma

$$J(S, I, R) = \begin{pmatrix} -\beta I & -\beta S & 0 \\ \beta I & \beta S - \alpha & 0 \\ 0 & \alpha & 0 \end{pmatrix}. \quad (\text{A.1})$$

Calcolando gli autovalori di J nel generico punto x^* si osserva che:

$$S^* \neq \alpha/\beta \quad \longrightarrow \quad \lambda_1 = 0, \quad \lambda_2 = \beta S^* - \alpha. \quad (\text{A.2})$$

Dai criteri di stabilità di Lyapunov è possibile affermare che i punti di equilibrio per cui vale $S^* > \alpha/\beta$ sono instabili poiché, in questo caso, si ha $\lambda_2 > 0$. Invece, per i punti di equilibrio tali che $S^* < \alpha/\beta$, non è possibile determinare la stabilità senza procedere con un'ulteriore analisi, infatti, anche se $\lambda_2 < 0$, λ_1 è nullo. Di seguito, ispirati da [38], mostreremo che tutti i punti di equilibrio $S^* < \alpha/\beta$ sono stabili.

L'obiettivo è quello di dimostrare che dato un generico punto di equilibrio $x^* = (S^* < \alpha/\beta, I^* = 0, R^*)$ e scelto un qualsiasi $\epsilon > 0$, esiste $\delta = \delta(\epsilon) > 0$ tale che, per ogni soluzione $\hat{x}(t)$ del sistema 1.2 ottenuta da una condizione iniziale $\hat{x}(0)$ tale per cui $\|x^* - \hat{x}(0)\| < \delta$, allora $\|x^* - \hat{x}(t)\| < \epsilon$, $\forall t > 0$.

Per farlo iniziamo col considerare la regione dello spazio delle fasi

$$Q \equiv S_\delta^3(x^*) \cap \{S \geq 0, I \geq 0, R \geq 0\}, \quad (\text{A.3})$$

dove $S_\delta^3(x^*)$ è una sfera di raggio δ centrata in x^* con δ tale per cui $S^* + \delta < \alpha/\beta$. A seguire indicheremo un generico punto in Q con $\hat{x}_0 = (\hat{S}_0, \hat{I}_0, \hat{R}_0)$ e con $\hat{x}(t) = (\hat{S}(t), \hat{I}(t), \hat{R}(t))$ la soluzione del sistema 1.2 ottenuta dalla condizione iniziale \hat{x}_0 .

Essendo il punto \hat{x}_0 contenuto in Q , le sue componenti rispetteranno le seguenti relazioni

$$\begin{aligned} (a) \quad & S^* - \delta \leq \hat{S}_0 \leq S^* + \delta; \\ (b) \quad & 0 \leq \hat{I}_0 \leq \delta; \\ (c) \quad & R^* - \delta \leq \hat{R}_0 \leq R^* + \delta; \end{aligned} \quad (\text{A.4})$$

Dalla relazione A.4 (a) segue immediatamente che $S_0 < \alpha/\beta$, quindi, come osservato nella sottosezione 1.3.1 (relazioni 1.11), la funzione $\hat{I}(t)$ sarà strettamente monotona decrescente. Allo stesso modo, abbiamo osservato che anche la funzione $S(t)$ è sempre strettamente monotona decrescente, di conseguenza valgono anche le seguenti relazioni

$$\begin{aligned} (a) \quad & \hat{S}(t) < S^* + \delta; \\ (b) \quad & \hat{I}(t) < \delta. \end{aligned} \quad (\text{A.5})$$

Essendo la funzione $\hat{I}(t)$ monotona in Q , è possibile invertirla ed è quindi possibile scrivere

$$\frac{d\hat{S}}{d\hat{I}} = -\frac{\beta \hat{S}}{\beta \hat{S} - \alpha} \quad (\text{A.6})$$

conseguentemente, valendo la relazione A.4 (a), risulta verificata la seguente disuguaglianza

$$\frac{d\hat{S}}{d\hat{I}} \geq -\frac{\beta \hat{S}}{\beta (S^* + \delta) - \alpha}. \quad (\text{A.7})$$

¹Questo poichè $\hat{S}(t) < \hat{S}_0 \leq S^* + \delta$ e $\hat{I}(t) < \hat{I}_0 \leq \delta$.

Integrando quest'ultima relazione nella variabile \hat{I} si ottiene

$$\hat{S} \geq \hat{S}_0 \exp\left(-\frac{\beta \hat{I}}{\beta(S^* + \delta) - \alpha}\right), \quad (\text{A.8})$$

quindi, tenendo conto delle relazioni A.4 (a), A.4 (b), è facile osservare che è verificata anche la seguente disuguaglianza

$$\hat{S}(t) \geq (S^* - \delta) \exp\left(-\frac{\beta \delta}{\beta(S^* + \delta) - \alpha}\right). \quad (\text{A.9})$$

Quest'ultima relazione e la A.5 (a) assicurano che

$$|\hat{S}(t) - S^*| \leq \text{MAX}\left[\delta, S^* - (S^* - \delta) \exp\left(-\frac{\beta \delta}{\beta(S^* + \delta) - \alpha}\right)\right], \quad (\text{A.10})$$

allo stesso modo la relazione A.5 (b) assicura che

$$|\hat{I}(t) - I^*| = |\hat{I}(t)| < \delta. \quad (\text{A.11})$$

Infine, la seguente catena di disuguaglianze

$$\begin{aligned} |\hat{R}(t) - R^*| &= |\hat{R}(t) - \hat{R}_0 + \hat{R}_0 - R^*| \leq |\hat{R}(t) - \hat{R}_0| + |\hat{R}_0 - R^*| \leq \\ &\leq |(1 - \hat{S}(t) - \hat{I}(t)) - (1 - \hat{S}_0 - \hat{I}_0)| + |\hat{R}_0 - R^*| \leq \\ &|\hat{S}(t) - S^*| + |\hat{S}_0 - S^*| + |\hat{I}(t)| + |\hat{I}_0| + |\hat{R}_0 - R^*| \end{aligned} \quad (\text{A.12})$$

unita alle relazioni A.4, A.5, A.10, assicura che

$$|\hat{R}(t) - R^*| \leq \text{MAX}\left[\delta, S^* - (S^* - \delta) \exp\left(-\frac{\beta \delta}{\beta(S^* + \delta) - \alpha}\right)\right] + 4\delta. \quad (\text{A.13})$$

Essendo verificati i seguenti limiti

$$\lim_{\delta \rightarrow 0^+} |\hat{S}(t) - S^*| = 0; \quad \lim_{\delta \rightarrow 0^+} |\hat{I}(t) - I^*| = 0; \quad \lim_{\delta \rightarrow 0^+} |\hat{R}(t) - R^*| = 0$$

si deduce che, fissato un $\epsilon > 0$, è sempre possibile trovare un $\delta(\epsilon) > 0$ per cui, preso un \hat{x}_0 tale che $\|\hat{x}_0 - x^*\| < \delta$, si ha che $\|\hat{x}(t) - x^*\| < \epsilon$, e che quindi i punti di equilibrio del tipo $x^* = (S^* < \alpha/\beta, I^* = 0, R^*)$ sono stabili. Osserviamo infine che, non essendoci punti di equilibrio isolati per il sistema 1.2, nessun punto di equilibrio stabile è anche asintoticamente stabile.

Appendice B

Next-generation matrix per il calcolo dell'indice \mathcal{R}_0

Uno degli approcci più diffusi in epidemiologia per il calcolo dell'indice \mathcal{R}_0 è quello basato sulla tecnica della *next-generation matrix*. Tale tecnica fu proposta per la prima volta da Diekmann e Heesterbeek nel 1990 ([20]) e si basa sull'idea di guardare alla diffusione di una malattia infettiva come ad un processo demografico in cui le nascite sono rappresentate dalle nuove infezioni. In quest'ottica, l'indice \mathcal{R}_0 rappresenta il fattore di crescita per generazione della popolazione infetta ed il suo valore restituisce il potenziale di diffusione della malattia. Il nome di tale tecnica deriva dal fatto che, linearizzando il sistema di equazioni ordinarie alla base di un modello compartimentale intorno ad un punto di equilibrio libero da malattia, si ottiene una matrice, detta appunto “next-generation matrix” (NGM), che permette di ricavare il numero di nuove infezioni (o nascite) tra unità temporali (o generazioni) successive. L'indice \mathcal{R}_0 è definito come il raggio spettrale della next-generation matrix.

Di seguito saranno illustrati i passi da seguire per applicare tale tecnica; per facilitare la comprensione, questi ultimi saranno prima descritti in maniera generale e poi applicati a titolo esemplificativo al sistema di equazioni differenziali ordinarie di un particolare modello compartimentale. È bene enfatizzare che nel corso degli anni sono state sviluppate diverse tecniche per ricavare la NGM; noi faremo riferimento a quella illustrata in [18].

Il modello che utilizzeremo come esempio è del tutto analogo al SEIR introdotto nel capitolo 1 (eq. 1.19), ma contempla due possibili stati di infettività (detti I_1 e I_2) caratterizzati da tempi di guarigione differenti; in altri termini

sarà descritto dal seguente sistema di equazioni differenziali:

$$\begin{cases} \dot{S} = -\beta S(I_1 + I_2) \\ \dot{E} = \beta S(I_1 + I_2) - \gamma E \\ \dot{I}_1 = \gamma p E - \alpha_1 I_1 \\ \dot{I}_2 = \gamma(1-p)E - \alpha_2 I_2 \\ \dot{R} = \alpha_1 I_1 + \alpha_2 I_2 \end{cases} \quad (\text{B.1})$$

dove p rappresenta la probabilità che un individuo esposto transisca nello stato I_1 e $(1-p)$ la probabilità che questo transisca nello stato I_2 . Senza perdere di generalità assumeremo che $\alpha_1 < \alpha_2$.

Il primo passo per il calcolo dell'indice \mathcal{R}_0 attraverso la tecnica della NGM, è quello di ricavare dal sistema di equazioni differenziali ordinarie, associato ad un generico modello compartimentale, un sotto-sistema costituito dalle sole equazioni che descrivono l'evoluzione delle frazioni di individui presenti nei compartimenti associati ad un qualsiasi stato di infezione (ci riferiremo a quest'ultimo con il termine "sotto-sistema degli stati di infezione").

Dal sistema B.1 va quindi estratto il seguente sotto-sistema:

$$\begin{cases} \dot{E} = \beta S(I_1 + I_2) - \gamma E \\ \dot{I}_1(t) = \gamma p E - \alpha_1 I_1 \\ \dot{I}_2(t) = \gamma(1-p)E - \alpha_2 I_2 \end{cases} \quad (\text{B.2})$$

Il secondo passo è quello di linearizzare il sotto-sistema degli stati di infezione intorno al punto di equilibrio privo da malattia e caratterizzato da un numero di suscettibili pari alla taglia della popolazione (assumendo che questo sia unico).

Il sotto-sistema B.2 va quindi linearizzato intorno al punto di equilibrio ($S = 1, E = 0, I_1 = 0, I_2 = 0, R = 0$); da questa linearizzazione si ottiene:

$$\begin{cases} \dot{E} = \beta(I_1 + I_2) - \gamma E \\ \dot{I}_1(t) = \gamma p E - \alpha_1 I_1 \\ \dot{I}_2(t) = \gamma(1-p)E - \alpha_2 I_2 \end{cases} \quad (\text{B.3})$$

A seguito della linearizzazione, il sotto-sistema relativo agli stati di infezione può essere espresso nel seguente modo

$$\dot{\mathbf{x}} = (\mathbf{T} + \mathbf{\Sigma}) \cdot \mathbf{x} \quad (\text{B.4})$$

dove:

- \mathbf{x} è un vettore colonna contenente le variabili rappresentanti le frazioni di individui presenti nei compartimenti relativi agli stati di infezione;

- \mathbf{T} è una matrice i cui elementi, T_{ij} , sono i rates con cui gli individui infetti, nello stato j , producono nuove infezioni nello stato i ;
- $\mathbf{\Sigma}$ è una matrice contenente tutti i parametri del sotto-sistema degli stati di infezione che non sono inclusi in \mathbf{T} .

Facendo riferimento al sistema B.3 e scrivendo il vettore \mathbf{x} come

$$\mathbf{x} = \begin{pmatrix} E \\ I_1 \\ I_2 \end{pmatrix} \quad (\text{B.5})$$

è facile osservare che la matrici \mathbf{T} e $\mathbf{\Sigma}$ assumono le seguenti forme

$$\mathbf{T} = \begin{pmatrix} 0 & \beta & \beta \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{\Sigma} = \begin{pmatrix} -\gamma & 0 & 0 \\ \gamma p & -\alpha_1 & 0 \\ \gamma(1-p) & 0 & -\alpha_2 \end{pmatrix}. \quad (\text{B.6})$$

Gli ultimi steps consistono nel calcolare la next-generation matrix, che è definita come

$$\mathbf{K} = -\mathbf{T}\mathbf{\Sigma}^{-1}, \quad (\text{B.7})$$

e il suo raggio spettrale $\rho(\mathbf{K})$ poichè, come accennato, l'indice \mathcal{R}_0 è definito dalla relazione $\mathcal{R}_0 = \rho(\mathbf{K})$.

Invertendo la matrice $\mathbf{\Sigma}$ definita in B.6 si ottiene

$$\mathbf{\Sigma}^{-1} = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\gamma} & 0 & 0 \\ -\frac{p}{\alpha_1} & -\frac{1}{\alpha_1} & 0 \\ -\frac{(1-p)}{\alpha_2} & 0 & -\frac{1}{\alpha_2} \end{pmatrix}, \quad (\text{B.8})$$

ne consegue che la NGM del sistema B.1 assume la seguente forma

$$\begin{aligned} \mathbf{K} &= - \begin{pmatrix} 0 & \beta & \beta \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} -\frac{1}{\gamma} & 0 & 0 \\ -\frac{p}{\alpha_1} & -\frac{1}{\alpha_1} & 0 \\ -\frac{(1-p)}{\alpha_2} & 0 & -\frac{1}{\alpha_2} \end{pmatrix} = \\ &= \begin{pmatrix} p\beta \cdot \left(\frac{1}{\alpha_1} - \frac{1}{\alpha_2}\right) + \frac{\beta}{\alpha_2} & \frac{\beta}{\alpha_1} & \frac{\beta}{\alpha_2} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (\text{B.9})$$

da cui si ricava che

$$\mathcal{R}_0 = \rho(\mathbf{K}) = p\beta \cdot \left(\frac{1}{\alpha_1} - \frac{1}{\alpha_2}\right) + \frac{\beta}{\alpha_2}. \quad (\text{B.10})$$

Si osservi che il calcolo dell'inversa della matrice Σ può risultare piuttosto complicato al crescere della dimensione di quest'ultima, tale calcolo però può essere notevolmente semplificato dando agli elementi $(-\Sigma^{-1})_{ij}$ un'interpretazione epidemiologica, infatti, come mostrato in [19], $(-\Sigma^{-1})_{ij}$ rappresenta il valore atteso del tempo che un individuo, nello stato j , trascorrerà nello stato i durante il decorso dell'infezione. In [18], a cui si rimanda per maggiori informazioni, sono invece mostrate delle tecniche per ridurre la dimensione della matrice K in modo da agevolare il calcolo del raggio spettrale.

Bibliografia

- [1] European Medicines Agency. *AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets*. News 07/04/2021.
- [2] European Medicines Agency. *COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets*. News 20/04/2021.
- [3] Heba N Altarawneh, Hiam Chemaitelly, Mohammad R Hasan, Houssein H Ayoub, Suelen Qassim, Sawsan AlMukdad, Peter Coyle, Hadi M Yassine, Hebah A Al-Khatib, Fatiha M Benslimane, et al. Protection against the omicron variant from previous sars-cov-2 infection. *New England Journal of Medicine*, 386(13):1288–1290, 2022.
- [4] Nick Andrews, Julia Stowe, Freja Kirsebom, Samuel Toffa, Tim Rickard, Eileen Gallagher, Charlotte Gower, Meaghan Kall, Natalie Groves, Anne-Marie O'Connell, et al. Covid-19 vaccine effectiveness against the omicron (b. 1.1. 529) variant. *New England Journal of Medicine*, 386(16):1532–1546, 2022.
- [5] Agenzia Italiana del Farmaco. <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-approva-vaccino-nuvaxovid>.
- [6] Agenzia Italiana del Farmaco. <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-sospensione-precauzionale-del-vaccino-astrazeneca>.
- [7] Agenzia Italiana del Farmaco. <https://www.aifa.gov.it/farmacovigilanza-vaccini-covid-19>.
- [8] Fabio Della Rossa, Davide Salzano, Anna Di Meglio, Francesco De Lellis, Marco Coraggio, Carmela Calabrese, Agostino Guarino, Ricardo Cardona-Rivera, Pietro De Lellis, Davide Liuzza, et al. A network model of italy shows that intermittent regional strategies can alleviate the covid-19 epidemic. *Nature communications*, 11(1):5106, 2020.

- [9] Istituto Superiore di Sanità. *Comunicato Stampa N°30/2022 - Covid19: flash survey Iss, il 4 aprile Omicron al 100%, sottovariante BA.2 predominante.*
- [10] Istituto Superiore di Sanità. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-dashboard>.
- [11] Istituto Superiore di Sanità. <https://www.epicentro.iss.it/infettive/#: :text=Una%20malattia%20infettiva%20%C3%A8%20una,immunitario%20e%20l'organismo%20estraneo>.
- [12] Istituto Superiore di Sanità. <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-piano-vaccinazione>.
- [13] Istituto Superiore di Sanità. *Stima della prevalenza delle varianti VOC (Variant Of Concern) e di altre varianti di SARS-CoV-2 in Italia: B.1.1.7, B.1.351, P.1 e B.1.617.2, e altre varianti di SARS-CoV-2 (Indagine del 24/08/2021).*
- [14] Istituto Superiore di Sanità. *Stima della prevalenza delle varianti VOC (Variant Of Concern) e di altre varianti di SARS-CoV-2 in Italia: beta, gamma, delta, omicron e altre varianti di SARS-CoV-2. (Indagine del 20/12/2021).*
- [15] Istituto Superiore di Sanità. *Stima della prevalenza delle varianti VOC (Variant Of Concern) e di altre varianti di SARS-CoV-2 in Italia. (Indagine del 03/01/2022).*
- [16] Istituto Superiore di Sanità. *Stima della prevalenza delle varianti VOC (Variant Of Concern) e di altre varianti di SARS-CoV-2 in Italia. (indagine del 07/03/2022).*
- [17] Istituto Superiore di Sanità. *Stima della prevalenza delle varianti VOC (Variant Of Concern) e di altre varianti di SARS-CoV-2 in Italia. (Indagine del 31/01/2022).*
- [18] Odo Diekmann, JAP Heesterbeek, and Michael G Roberts. The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *Journal of the royal society interface*, 7(47):873–885, 2010.
- [19] Odo Diekmann and Johan Andre Peter Heesterbeek. *Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis and interpretation*, volume 5. John Wiley & Sons, 2000.

- [20] Odo Diekmann, Johan Andre Peter Heesterbeek, and Johan AJ Metz. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio r_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of mathematical biology*, 28:365–382, 1990.
- [21] Annalisa Fierro, Silvio Romano, and Antonella Liccardo. Vaccination and variants: Retrospective model for the evolution of covid-19 in italy. *Plos one*, 17(7):e0265159, 2022.
- [22] Miha Fošnarič, Tina Kamensšek, Jerneja Žganec Gros, and Janez Žibert. Extended compartmental model for modeling covid-19 epidemic in slovenia. *Scientific reports*, 12(1):1–12, 2022.
- [23] Marino Gatto, Enrico Bertuzzo, Lorenzo Mari, Stefano Miccoli, Luca Carraro, Renato Casagrandi, and Andrea Rinaldo. Spread and dynamics of the covid-19 epidemic in italy: Effects of emergency containment measures. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(19):10484–10491, 2020.
- [24] Giulia Giordano, Franco Blanchini, Raffaele Bruno, Patrizio Colaneri, Alessandro Di Filippo, Angela Di Matteo, and Marta Colaneri. Modelling the covid-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in italy. *Nature medicine*, 26(6):855–860, 2020.
- [25] Epicentro ISS. <https://www.epicentro.iss.it/malaria/>.
- [26] Epicentro ISS. <https://www.epicentro.iss.it/tetano/>.
- [27] Governo Italiano. <https://www.governo.it/it/cscovid19/report-vaccini/>.
- [28] William Ogilvy Kermack and Anderson G McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*, 115(772):700–721, 1927.
- [29] Antonella Liccardo and Annalisa Fierro. A lattice model for influenza spreading. *PLoS One*, 8(5):e63935, 2013.
- [30] Ramon Lorenzo-Redondo, Egon A Ozer, and Judd F Hultquist. Covid-19: is omicron less lethal than delta?, 2022.
- [31] Frederik Plesner Lyngse, Laust Hvas Mortensen, Matthew J Denwood, Lasse Engbo Christiansen, Camilla Holten Møller, Robert Leo Skov,

- Katja Spiess, Anders Fomsgaard, Ria Lassaunière, Morten Rasmussen, et al. Household transmission of the sars-cov-2 omicron variant in denmark. *Nature communications*, 13(1):1–7, 2022.
- [32] Maia Martcheva. *An introduction to mathematical epidemiology*, volume 61. Springer, 2015.
- [33] Salihu Sabiu Musa, Sania Qureshi, Shi Zhao, Abdullahi Yusuf, Umar Tasiu Mustapha, and Daihai He. Mathematical modeling of covid-19 epidemic with effect of awareness programs. *Infectious disease modelling*, 6:448–460, 2021.
- [34] Osman Özüdoğru, Yasemin Genç Bahçe, and Ömer Acer. Sars cov-2 reinfection rate is higher in the omicron variant than in the alpha and delta variants. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*, pages 1–6, 2022.
- [35] Silvio Romano, Annalisa Fierro, and Antonella Liccardo. Beyond the peak: A deterministic compartment model for exploring the covid-19 evolution in italy. *PLoS One*, 15(11):e0241951, 2020.
- [36] Sanjaya Senanayake. How does omicron compare with delta? here’s what we know about infectiousness, symptoms, severity and vaccine protection (<https://theconversation.com/how-does-omicron-compare-with-delta-heres-what-we-know-about-infectiousness-symptoms-severity-and-vaccine-protection-172963>). *The Conversation*, 01/03/2022.
- [37] Aziz Sheikh, Chris Robertson, and Bob Taylor. Bnt162b2 and chadox1 ncov-19 vaccine effectiveness against death from the delta variant. *New England Journal of Medicine*, 385(23):2195–2197, 2021.
- [38] Valeria Tarditi. *Aspetti algebro-geometrici e stabilità nei modelli epidemiologici*. Tesi di Laurea Magistrale in Matematica (Università degli Studi Roma 3), A.A. 2019/2020.
- [39] Wikipedia. *Italia* (<https://it.wikipedia.org/wiki/Italia>).
- [40] Yu Wu, Liangyu Kang, Zirui Guo, Jue Liu, Min Liu, and Wannian Liang. Incubation period of covid-19 caused by unique sars-cov-2 strains: a systematic review and meta-analysis. *JAMA network open*, 5(8):e2228008–e2228008, 2022.

- [41] Vincent Ka Chun Yan, Eric Yuk Fai Wan, Xuxiao Ye, Anna Hoi Ying Mok, Francisco Tsz Tsun Lai, Celine Sze Ling Chui, Xue Li, Carlos King Ho Wong, Philip Hei Li, Tiantian Ma, et al. Effectiveness of bnt162b2 and coronavac vaccinations against mortality and severe complications after sars-cov-2 omicron ba. 2 infection: a case-control study. *Emerging Microbes & Infections*, 11(1):2304–2314, 2022.