

ROKOTUSTEN JA INFEKTIOTAUTIEN TILASTOTIEDETTÄ (JA MATEMATIIKKA)

Kari Auranen

Vaikutusarviointiyksikkö, THL

Matematiikan ja tilastotieteen laitos, Turun yliopisto



Turun yliopisto
University of Turku



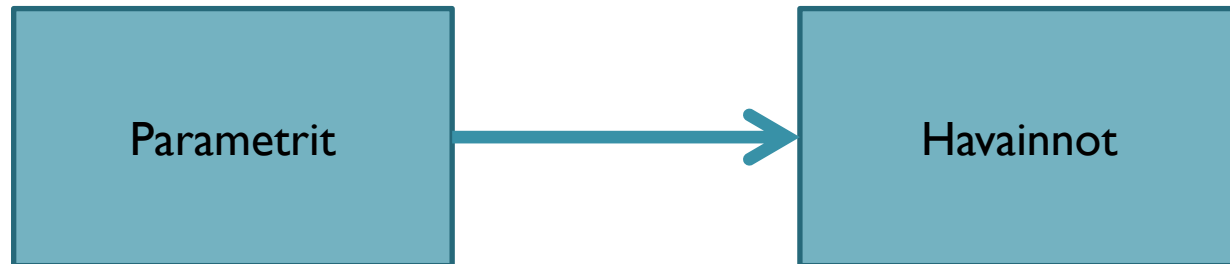
NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND WELFARE

Tartuntatautien epidemiologia

- Kaksi luonteenomaista piirrettä
 - Tapahtumat ovat riippuvia: yhden infektio altistaa toiset riskille saada tartunta
 - Perinteiset tilastolliset ("i.i.d.") mallit eivät sellaisenaan soveltuvia
 - Infektio tai rokottaminen synnyttää yksilössä immuniteetin (uutta) tartuntaa vastaan
 - Rokotukset: väestötasolla ns. laumasuoja
 - Kaikki väestössä eivät ole yhtä alttiita eli yksilöt ovat heterogeenisiä

Matemaattiset ja tilastolliset mallit

- Matemaattinen prosessin kuvaus
 - Ihmisten väliset kontaktit + infektion leviäminen
- Usein mekanistinen lähtökohta
 - ”Mitä tapahtuu jos ...”?



- Kun halutaan arvioida mallin parametreja havaintojen perusteella ja/tai tehdä ennusteita esim. rokotusten vaikuttavuudesta, tarvitaan tilastollista mallinnusta

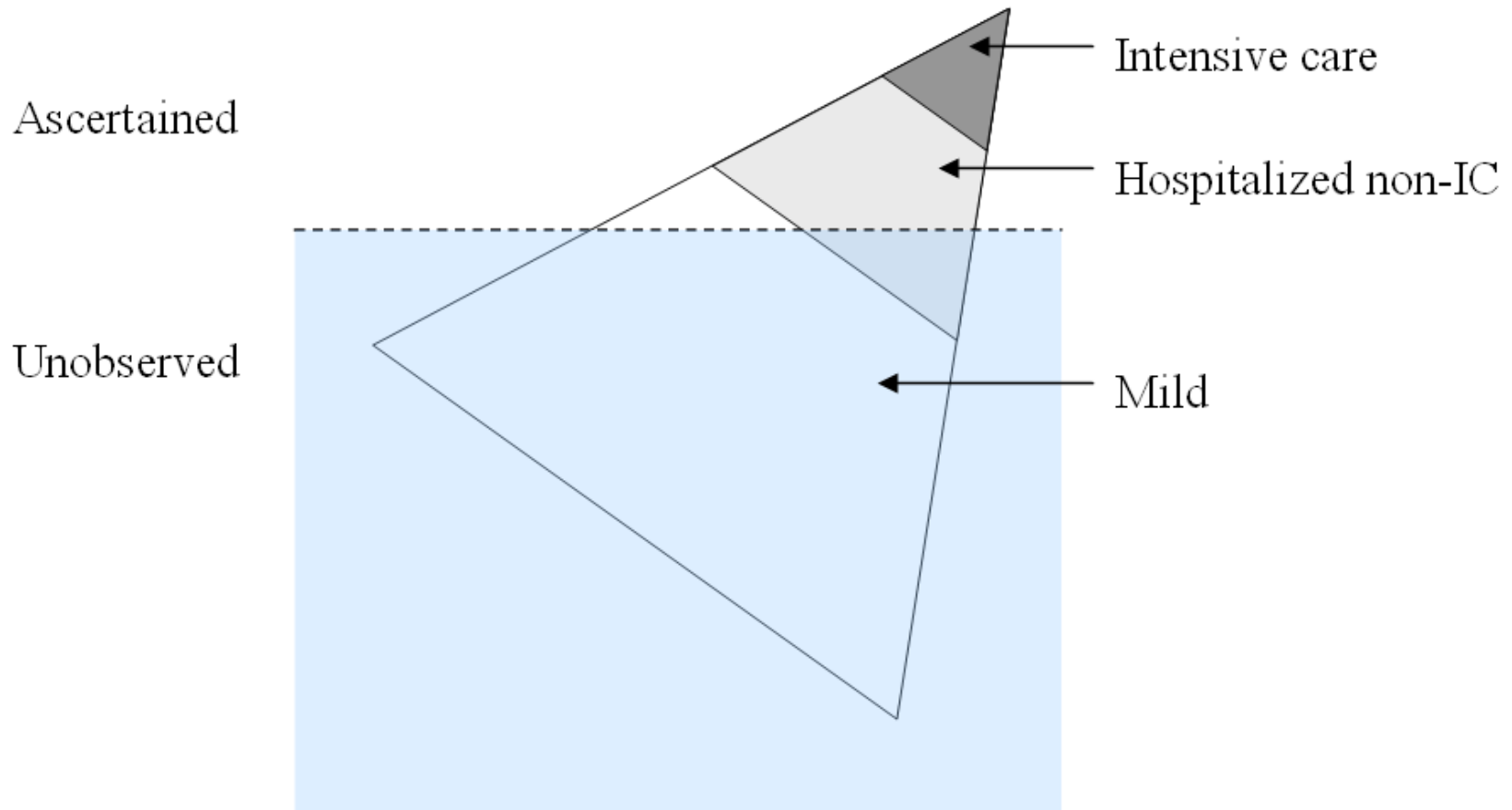
Miksi mallintaa tartuntatauteja ja rokottamista?

- Kaikkein kiinnostavin tapahtuu usein pinnan alla
 - **Lievä influenssa** vs. laboratoriovarmennut tapaukset
 - **Tuhkarokkokontaktit** vs. vasta-aineiden taso
 - **Vesirokkokontaktit** vs. vyöruusun esiintyminen
 - **Pneumokokkibakteerin nenänielukantajuus** vs. ilmitauti

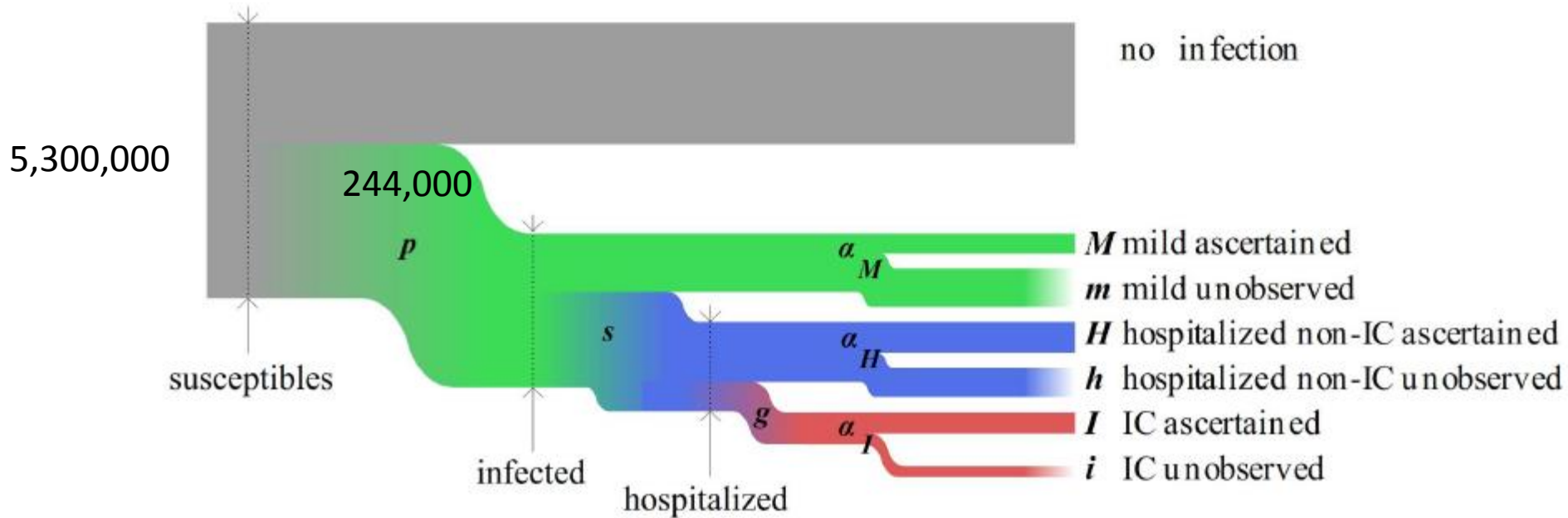
Kysymyksiä

- Mikä osuus Suomen väestöstä sai sikainfluenssatartunnan?
- Säilyykö väestön suoja tuhkarokkoa vastaan, kun vasta-ainetasot jatkavat laskuaan?
- Voivatko vesirokkorotukset johtaa vyöruusun yleistymiseen?
- Mitä tapahtuu pneumokokkitaudeille, kun rokottaminen vähentää rokotteeseen sisältyvien bakteerityyppien nenänielukantajuutta?

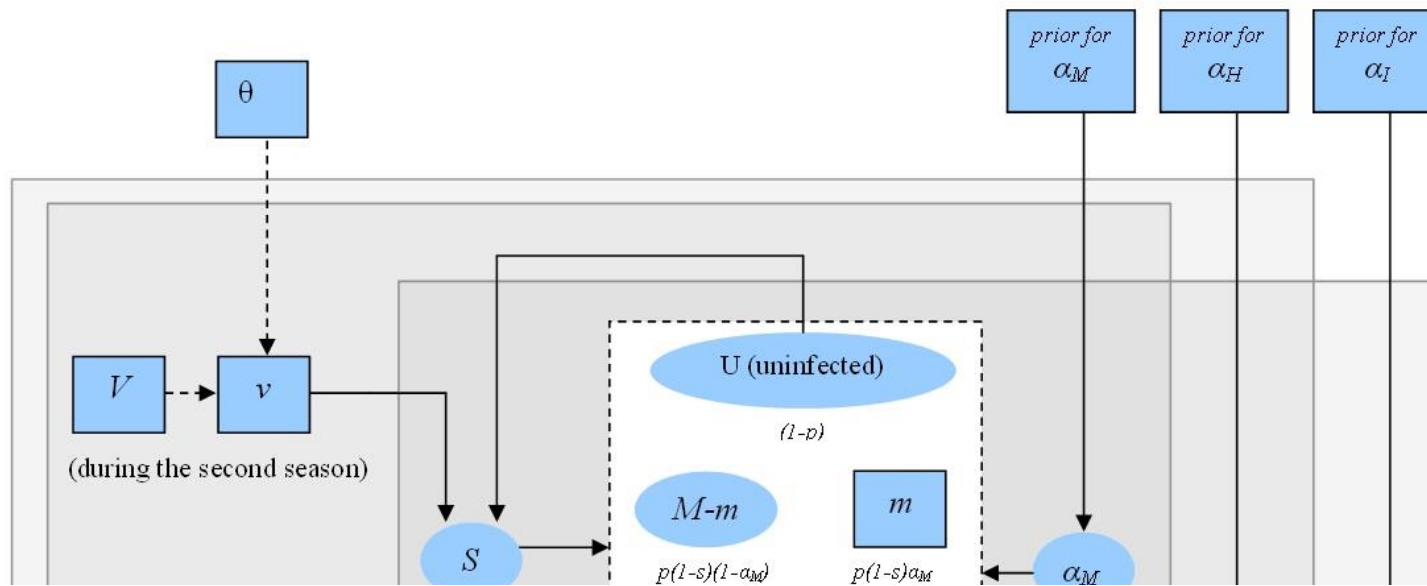
Jäävuoren huippu



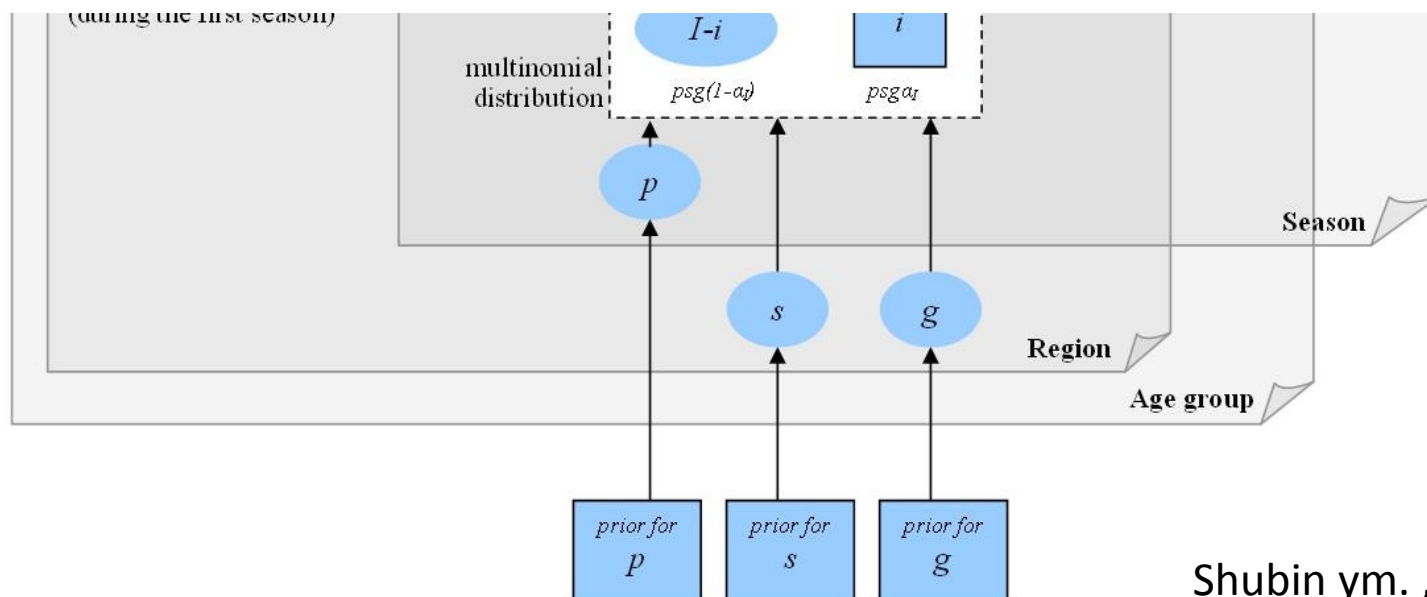
A(H1N1)pdm09: sairastavuus



$$p = 244000 / 5300000 = 4.6\%$$



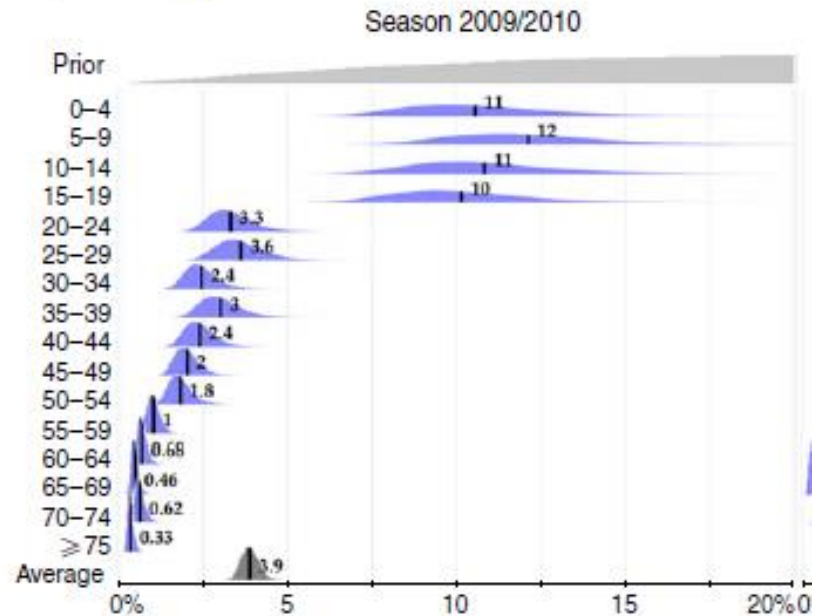
$$P(M, m, H, h, I, i | S; p, s, g, \alpha_M, \alpha_I, \alpha_H) = \text{Multinom}(U, m, M-m, h, H-h, i, I-i | S; 1-p, p(1-s)\alpha_M, p(1-s)(1-\alpha_M), ps(1-g)\alpha_H, ps(1-g)(1-\alpha_H), psg\alpha_I, psg(1-\alpha_I))$$



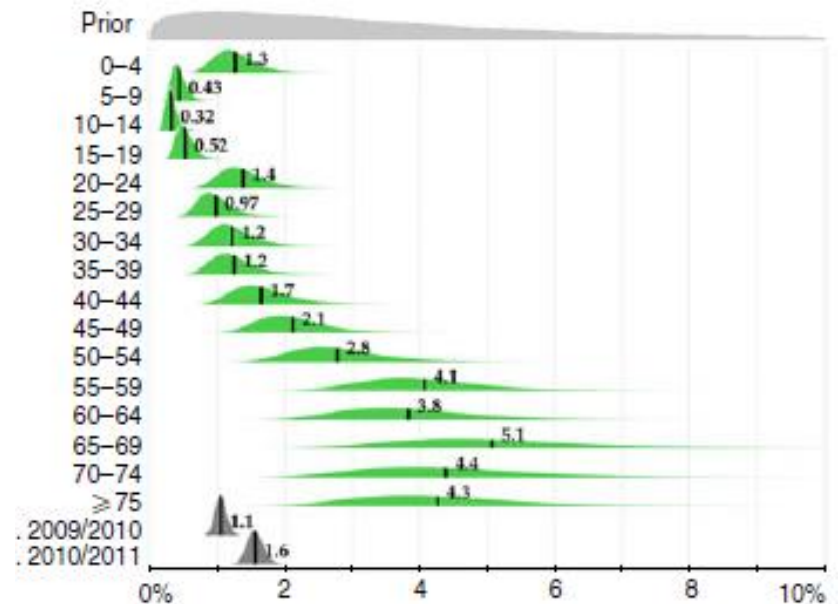
Arvioitu sairastavuus ja taudin vakavuus ikäluokittain

Shubin ym. 2013

a) Attack rate p :

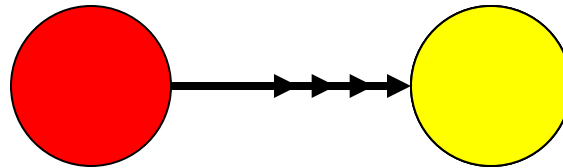


b) Hospitalization/infection ratio s :

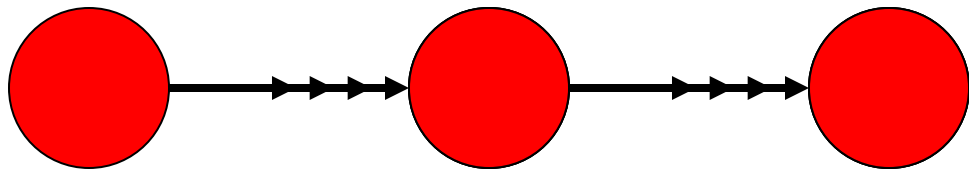


Laumaimmuneetti

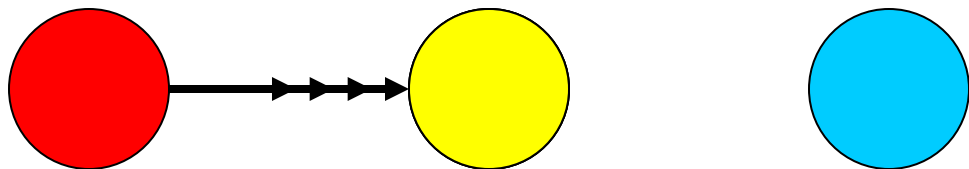
- Yksilöä suojaa immunitaetti



- Väestöä suojaa laumaimmuneetti

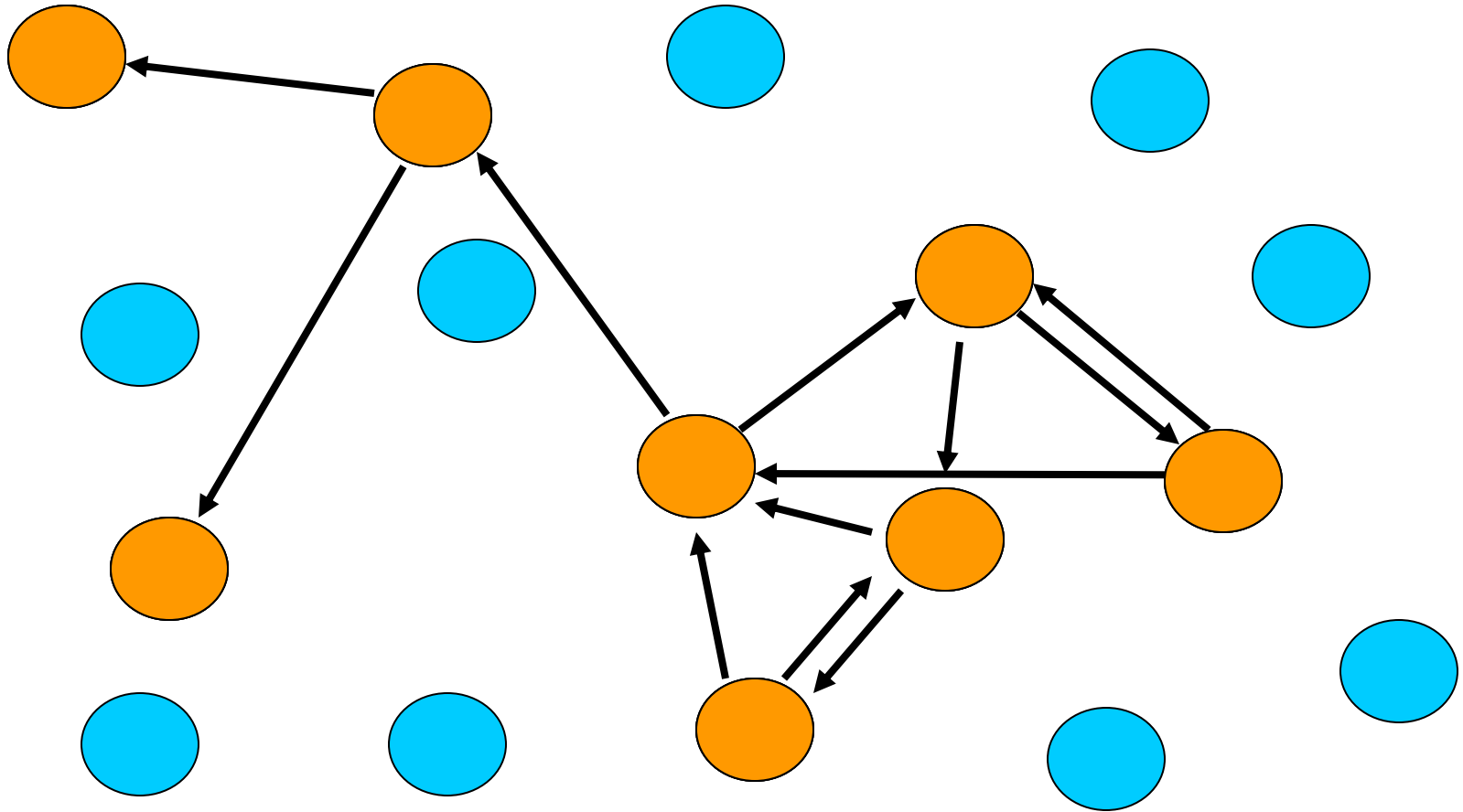


Ei laumaimmuneettia

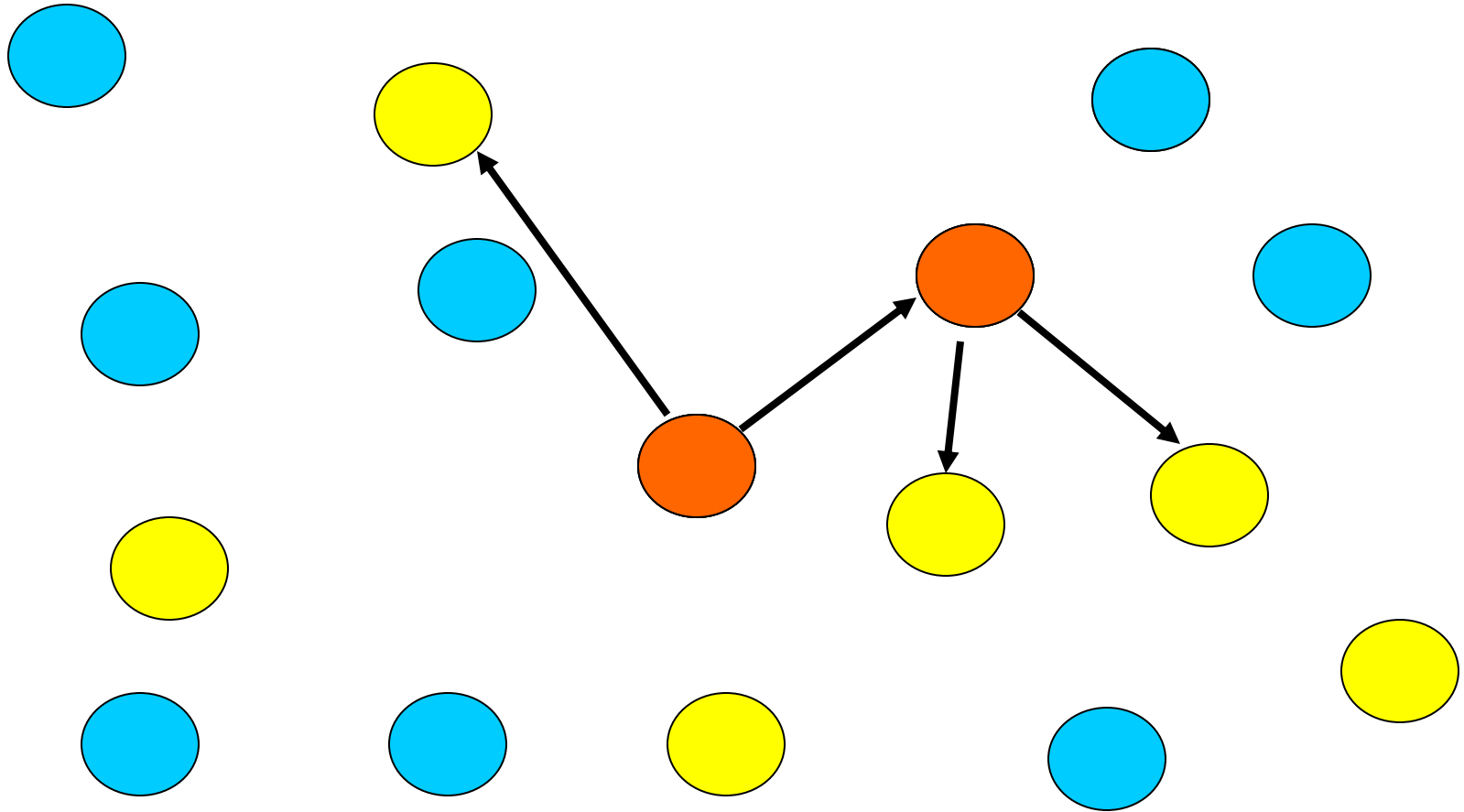


Laumaimmuneetti

Epidemia

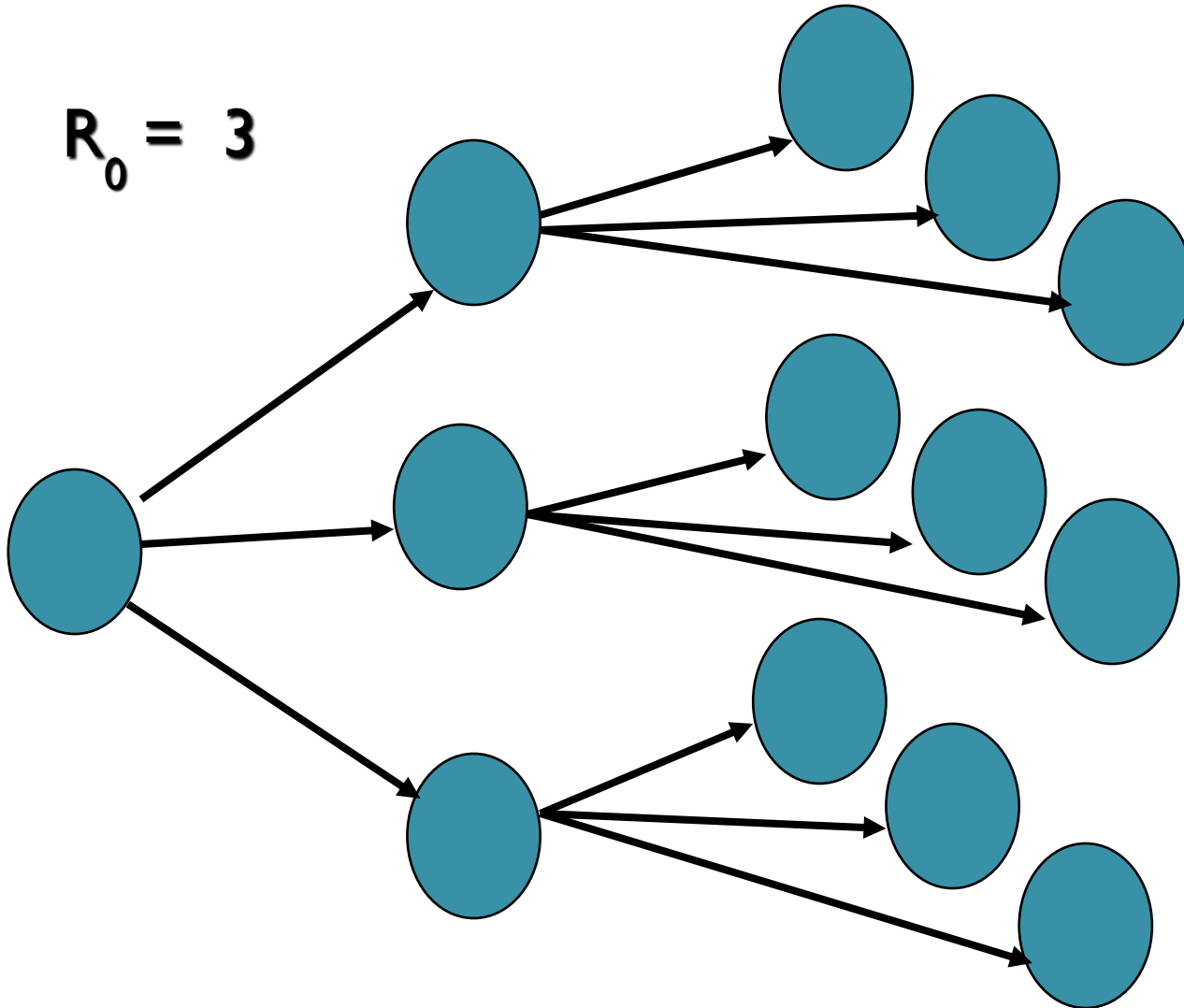


Tartuntaketjujen katkaisu



Uusiutumisluku

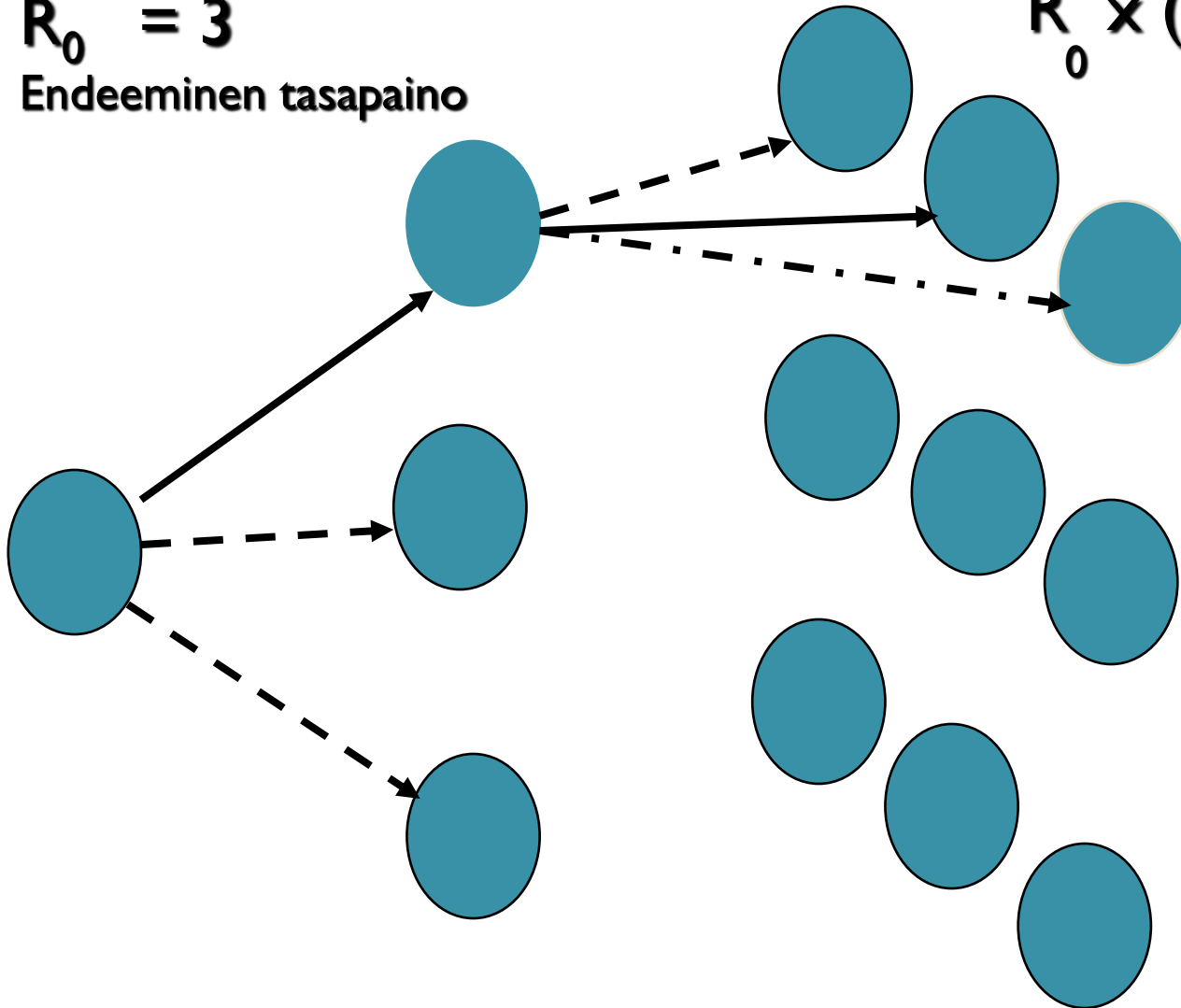
$$R_0 = 3$$



Tasapainotila (stationaarisuus)

$R_0 = 3$
Endeeminen tasapaino

$R_0 \times (S / N) = 1$



Kuinka paljon on riittävästi?

- Väestöstä pitää keinotekoisesti immunisoida sama osuus kuin luonnontilanteessa olisi suojassa jo sairastetun taudin ansiosta
- Tuhkarokko >90%
- *Haemophilus influenzae* tyyppi b: >40% (Leino ym., *Epidemiol Infect* 2003)
- Pneumokokki: >50% (Nurhonen ja Auranen, *PloS One* 2013)



Yksinkertainen esimerkkimalli

Matemaattinen malli

- Väestö jaetaan kolmeen osaan
 - alttiit – infektioituneet - immuunit



- Infektion 'sukupolvet' erillisiä
- Väestö (N yksilöä) sekoittuu homogeenisesti; vrt. ideaalikaasumalli

Tartunnan dynamiikka (Hamer, 1906)

- Sukupolven $t+1$ infektoituneitten ja alttiiden lukumäärät

$$C_{t+1} = R_0 * C_t * S_t / N$$

$$S_{t+1} = S_t - C_{t+1} + B_t$$

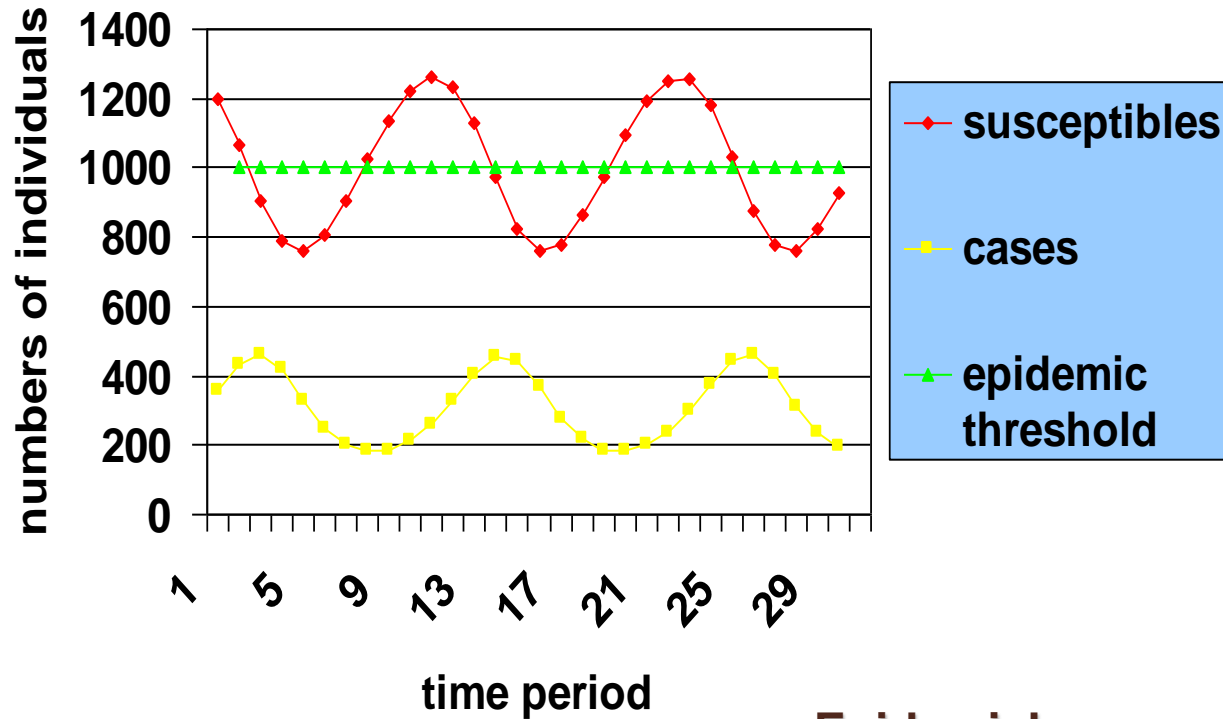
S_t = alttiiden lkm hetkellä t (eli sukupolvessa t)

C_t = tartuttajien lukumäärä hetkellä t

B_t = uusien alttiiden lukumäärä (syntymät)

Epidemia-aallot

$R_0 = 10$; $N = 10,000$; $B = 300$



Epidemiakynnys:

$$S_e / N = 1/R_0$$

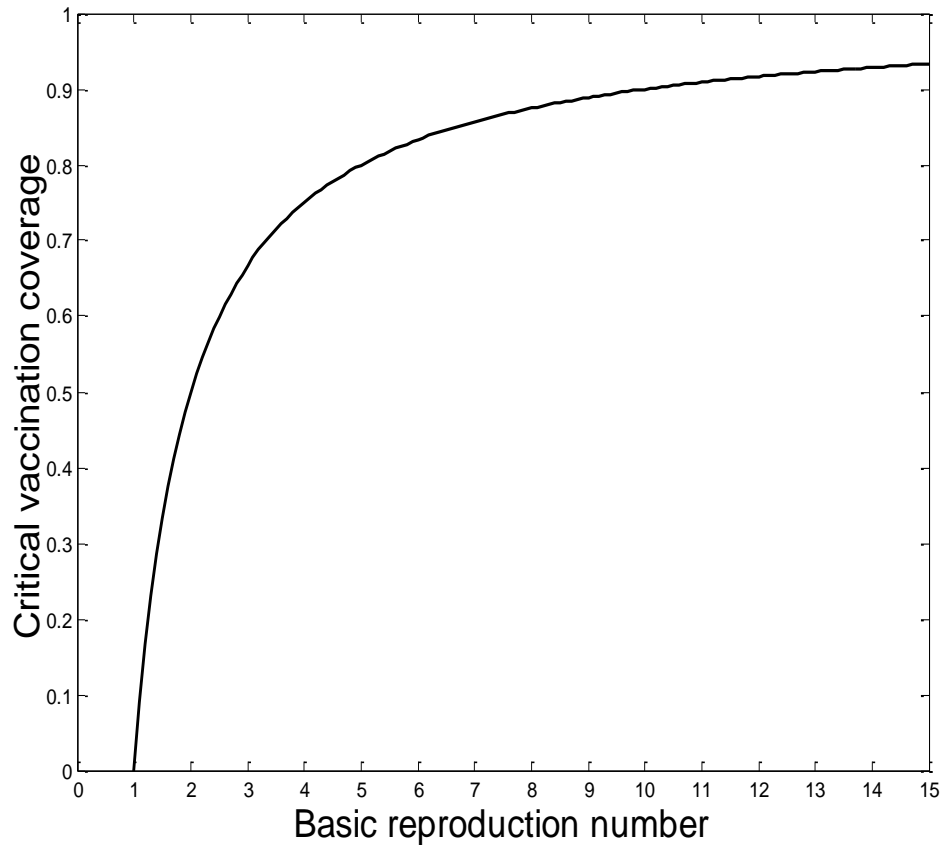
Laumaimmunitietin kynnysarvo

- Infektion ilmaantuvuus vähenee, kun immuunien osuus ylittää laumaimmunitietin kynnyksen

$$H = 1 - \frac{S}{N} = \frac{(R_0 - 1)}{R_0}$$

- Tästä voidaan johtaa ”kriittinen rokotuskattavuus”: infektio ei voi levitä väestössä, jos immunien osuus pysyy kynnysarvon yläpuolella
- Käytännössä tämä voi tapahtua rokottamalla joka syntymäkohortista vähintään ko. osuus

Riittävä rokotuskattavuus ja R_0



$$p_{\text{critical}} = 1 - 1/R_0$$

SIR-malli

$$\frac{dS}{dt} = \mu N - \beta \frac{I(t)}{N} S(t) - \mu S(t)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta \frac{I(t)}{N} S(t) - \gamma I(t) - \mu I(t)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I(t) - \mu R(t)$$

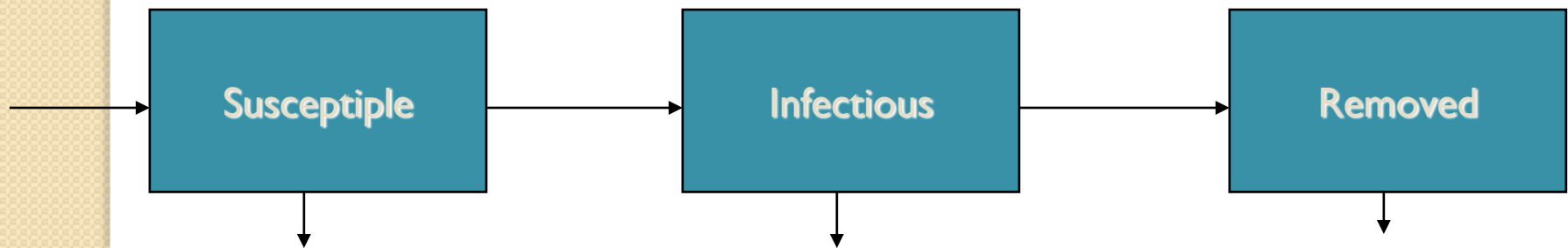
$$N = S(t) + I(t) + R(t)$$

μ = birth rate

γ = rate of clearing infection

β = rate of infectious contacts by one individual

λ = force of infection



Tartuntakontaktiverkkojen mallintaminen

Mass action principle

- All epidemic/transmission models are variations of the use of *the mass action principle* which
 - captures the effect of contacts between individuals
 - uses an analogy to modelling the rate of chemical reactions
 - is responsible for the indirect effects of vaccination
 - in its simplest application assumes homogenous mixing in the whole population
 - more realistically, is often applied in appropriate subpopulations (defined by e.g. age classes)
 - heterogeneity in mixing (“who meets whom”)
 - new approaches based on contact surveys, time use data, demographic data
-

Contact patterns from survey data

- The POLYMOD contact survey recorded the number of daily conversations from study participants in 7 European countries
- Used the number of contacts between individuals from different age categories as a proxy for chances of transmission
- Was e.g. used to aid in modelling the impact of varicella vaccination in Finland

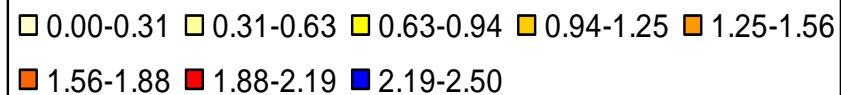
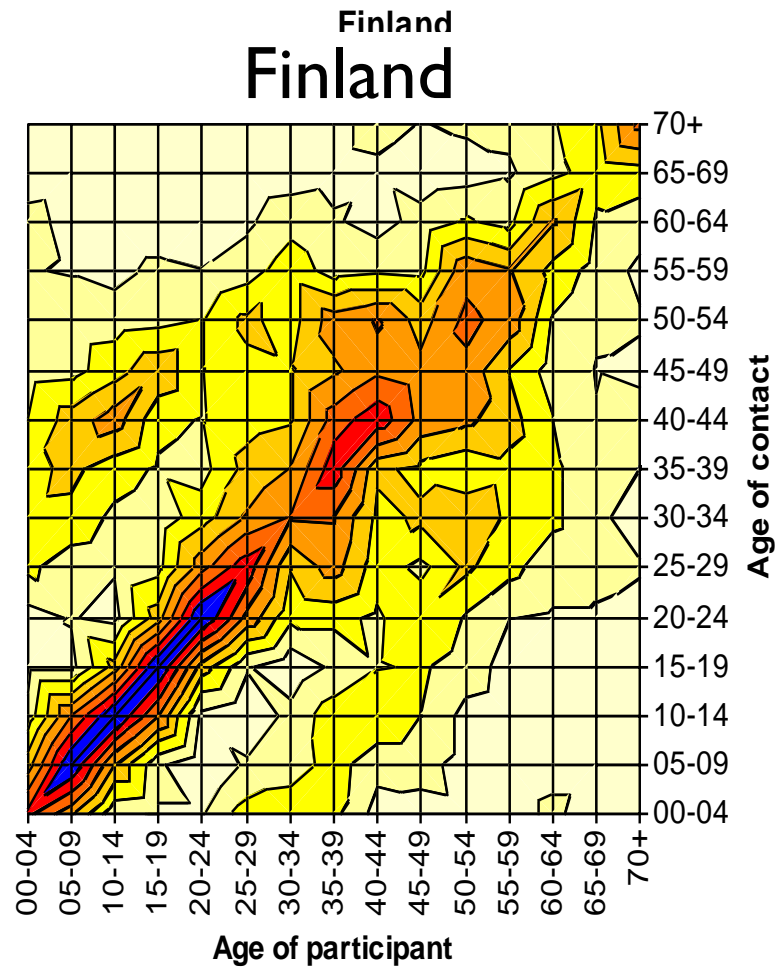
Kyselylomake: keitä tapasit tänään

| Ikä (tai arvio iästä) vuotta | Sukupuoli | | Tapaamispaikka (voit valita useamman vaihtoehdon) | | | | | |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|---|-------------------------------------|---------------------------|---|--------------------------|-------------------------------------|
| | nainen | mies | koti | työ- paikka | koulu, oppi- laitos | kulku- väline (juna, bussi, auto, ...) | vapaa-aika | muu |
| <input type="text"/> <input type="text"/> 9 (- <input type="text"/> <input type="text"/>) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="text"/> <input type="text"/> 2 <input type="text"/> <input type="text"/> 5 (- <input type="text"/> <input type="text"/> 3 <input type="text"/> <input type="text"/> 0) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| <input type="text"/> <input type="text"/> 4 <input type="text"/> <input type="text"/> 0 (- <input type="text"/> <input type="text"/> 4 <input type="text"/> <input type="text"/> 5) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

POLYMOD-kyselytutkimus

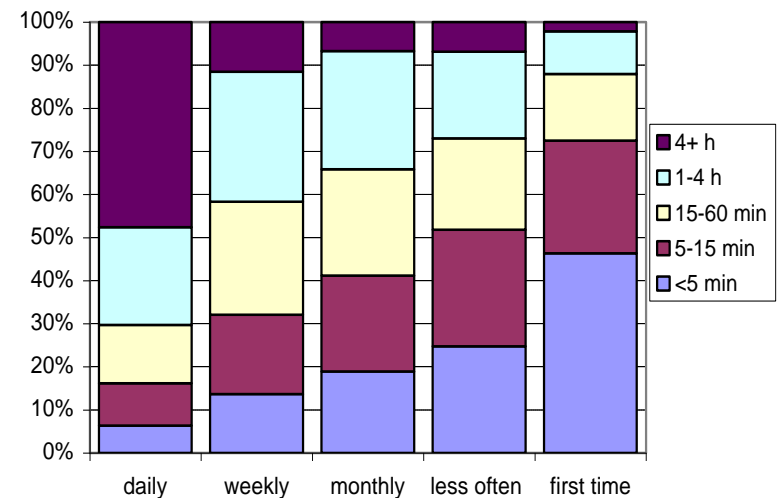
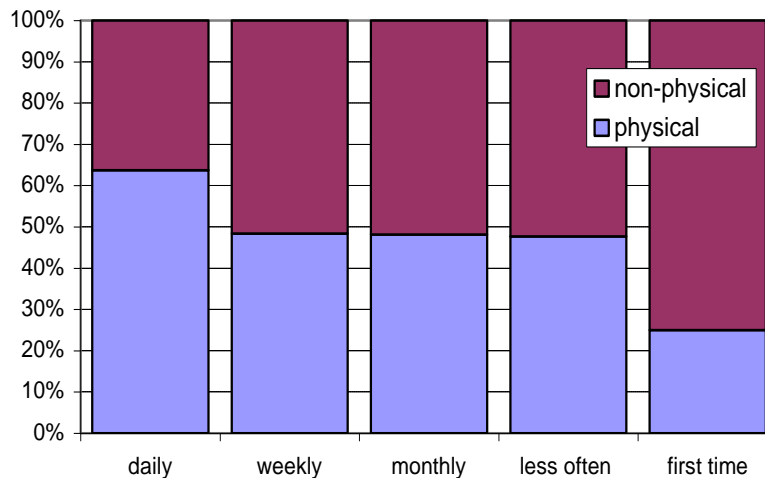
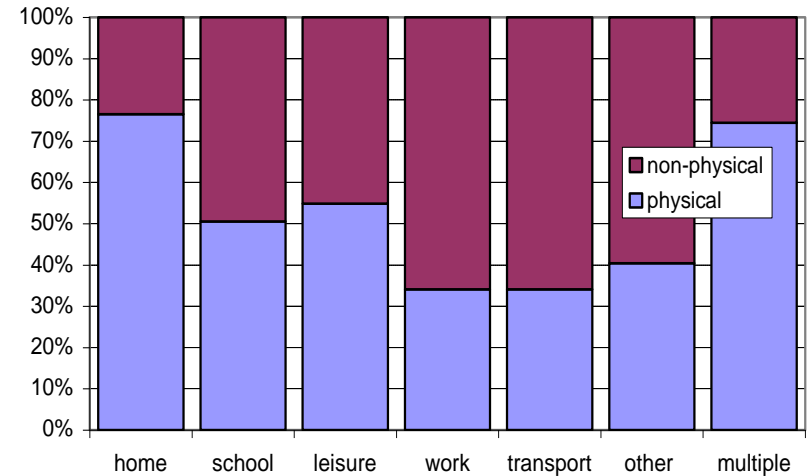
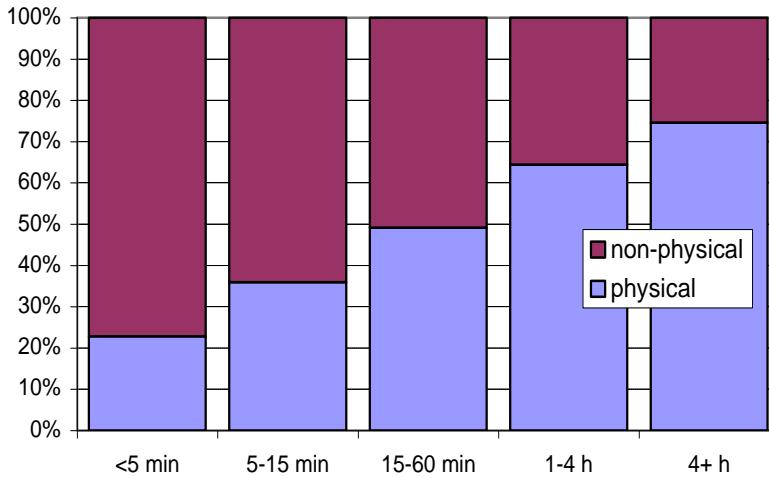
| Maa | Kontakteja (/päivä) | Suhde (95% CI) |
|------------|---------------------|--------------------|
| Saksa | 7.95 | 1 |
| Suomi | 11.06 | 1.34 (1.26-1.42) |
| Italia | 19.77 | 2.33 (2.19-2.48) |
| Luxemburg | 17.46 | 2.02 (1.90-2.14) |
| Alankomaat | 13.85 | 1.78 (1.63 -1.95) |
| Puola | 16.31 | 1.90 (1.79 – 2.01) |
| Englanti | 11.74 | 1.40 (1.31 – 1.48) |

Kontaktirakenne (Suomi)



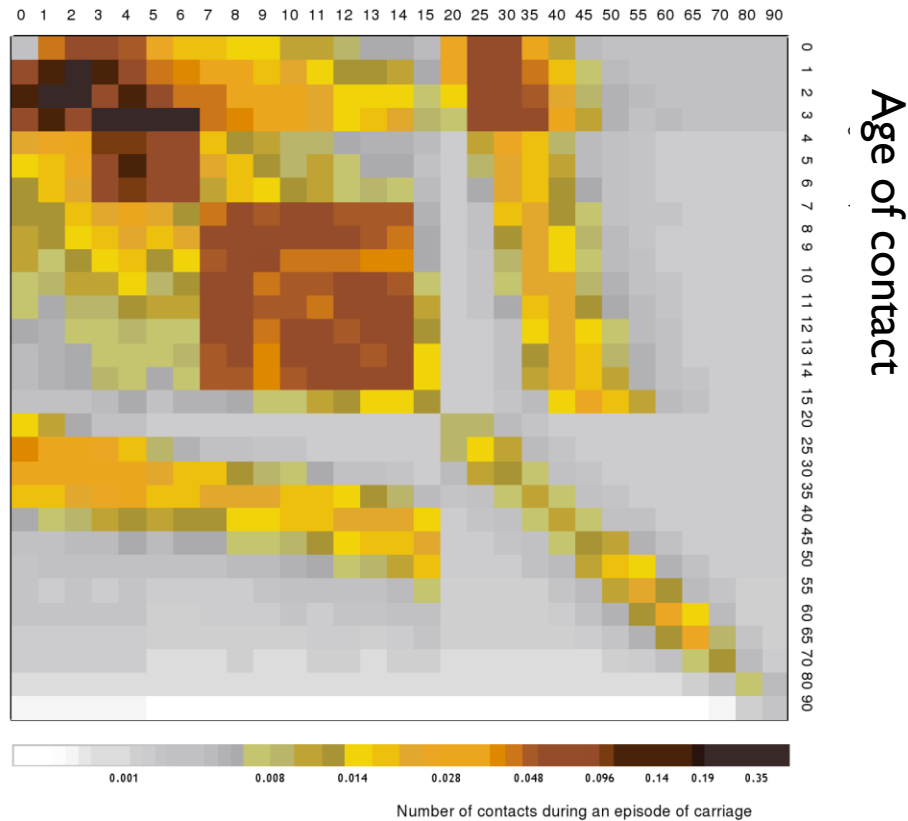
Mossong ym., 2008

Kontaktien kesto, paikka, frekvenssi



Tartuntakontaktit (Suomi)

Age of carrier of pneumococcus



Vesirokko

$$S_a + S_t = -[\lambda(a, t) + v_1(a, t) + \mu(a, t)]S(a, t)$$

$$L_a + L_t = \lambda(a, t)S(a, t) - [\pi + \mu(a, t)]L(a, t)$$

$$I_a + I_t = \pi L(a, t) - [\rho + \mu(a, t)]I(a, t)$$

$$P_a + P_t + P_d = -[h(a, d) + \lambda(a, t) + \mu(a, t)]P(a, t, d)$$

$$H_a + H_t = \int_0^{\infty} h(a, d)P(a, t, d)dd - [\gamma + \mu(a, t)]H(a, t)$$

$$R^{(v)}_a + R^{(v)}_t = (1 - \tau)v_1(a, t)S(a, t) - [w + v_2(a, t) + \mu(a, t)]R^{(v)}(a, t)$$

$$S^{(v)}_a + S^{(v)}_t = \tau v_1(a, t)S(a, t) + wR^{(v)}(a, t) - [\theta\lambda(a, t) + v_2(a, t) + \mu(a, t)]R^{(v)}(a, t)$$

$$L^{(v)}_a + L^{(v)}_t = \theta\lambda(a, t)S^{(v)}(a, t) - [\pi + \mu(a, t)]L^{(v)}(a, t)$$

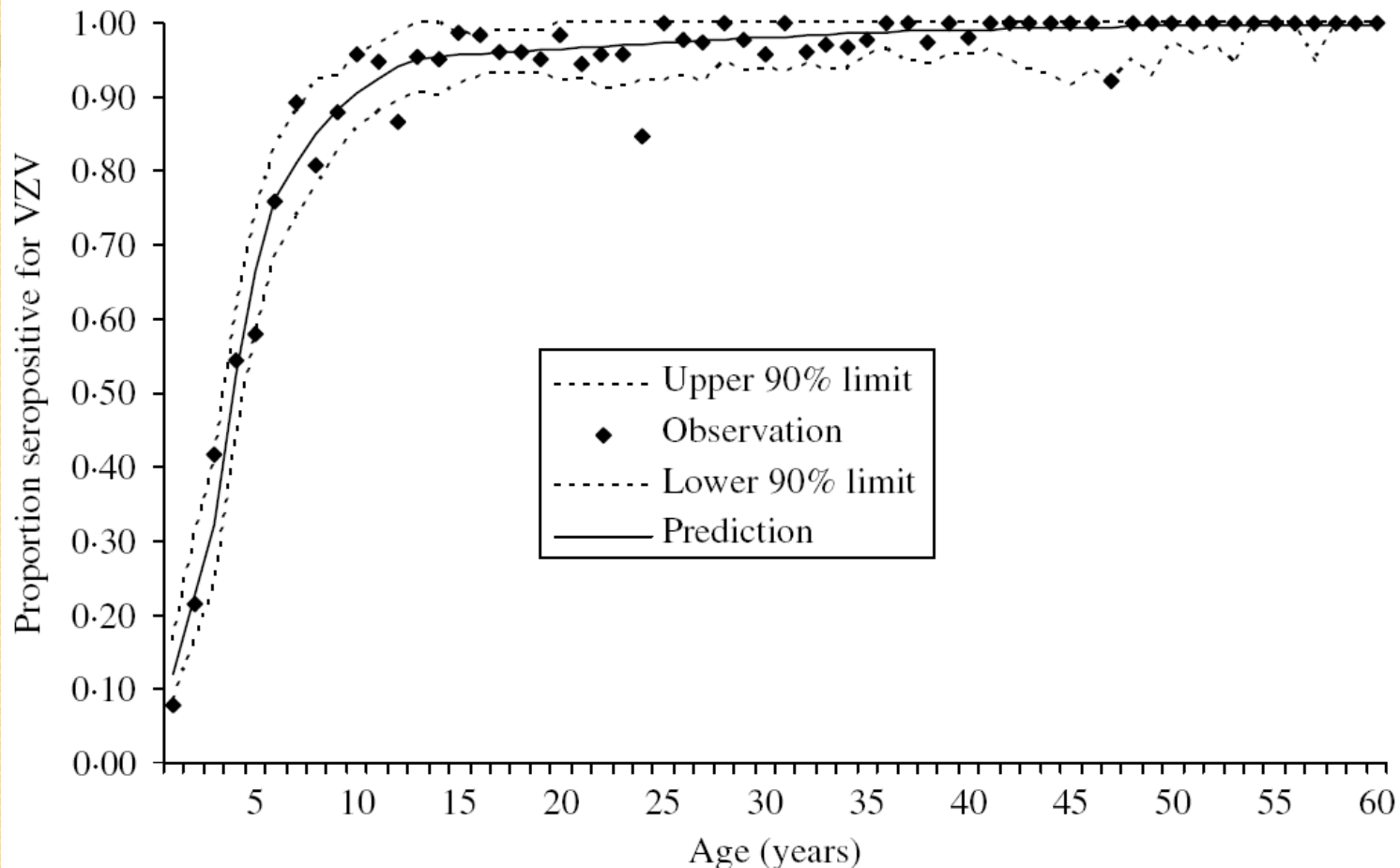
$$I^{(v)}_a + I^{(v)}_t = gL^{(v)}(a, t) - [\rho + \mu(a, t)]I^{(v)}(a, t)$$

$$R_a + R_t = \gamma H(a, t) + \rho I^{(v)}(a, t) + v_2(a, t)[R^{(v)}(a, t) + S^{(v)}(a, t)] - \mu(a, t)R(a, t).$$

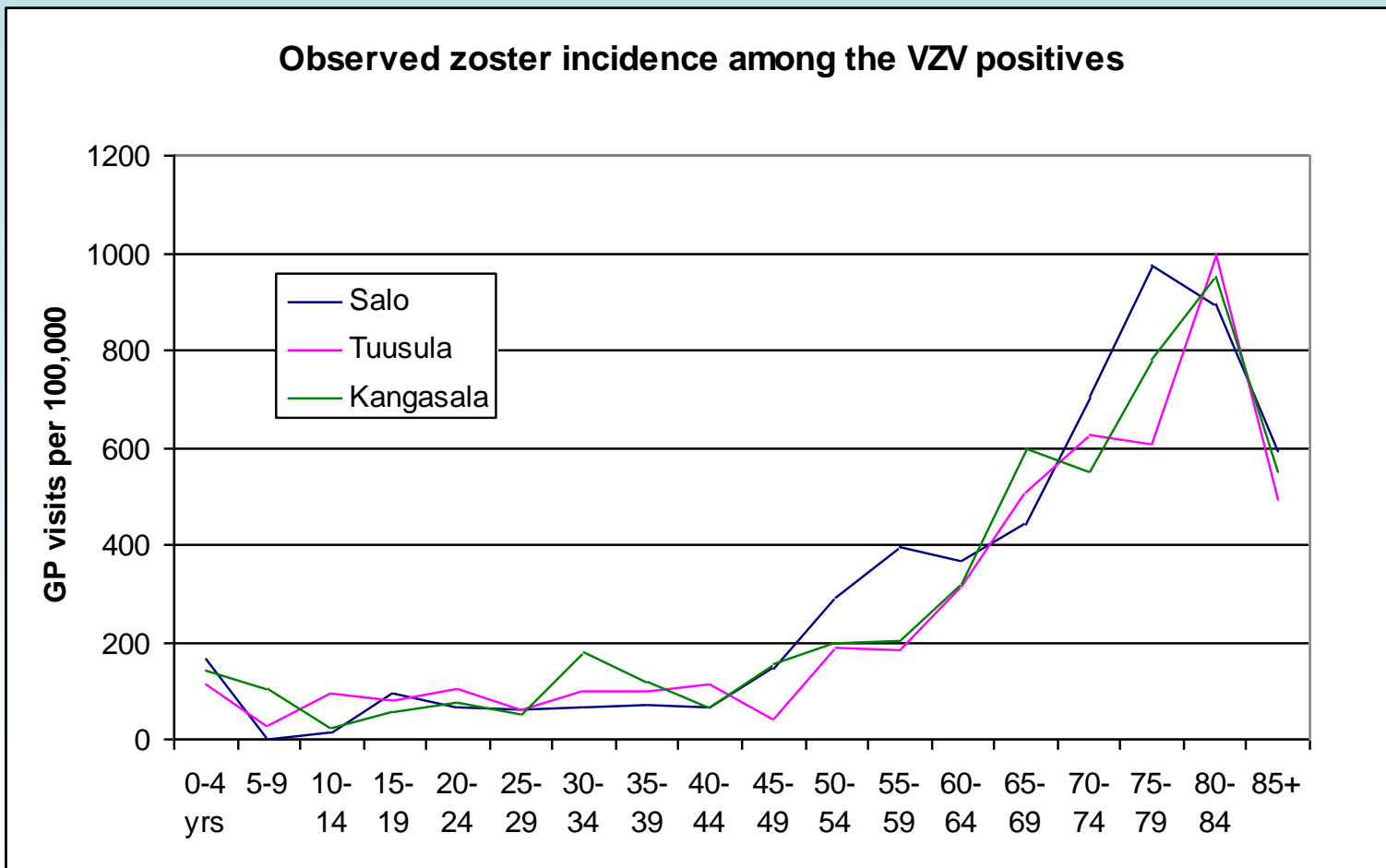
Example: predicting the impact of varicella vaccination in Finland

- Varicella
 - A typical childhood disease (90% of disease in children < 10 years of age)
 - The virus remains latent and may re-activate as zoster
 - More than 200 hospitalisations in Finland each year
 - Zoster (HZ)
 - Appr. 600 hospitalisations each year
 - Exposure to varicella virus boosts immunity against zoster
 - Vaccination protects from varicella infection
 - Zoster incidence may increase due to reduced exposure to varicella virus
 - Need for modelling
-

Age-specific proportion of seropositives

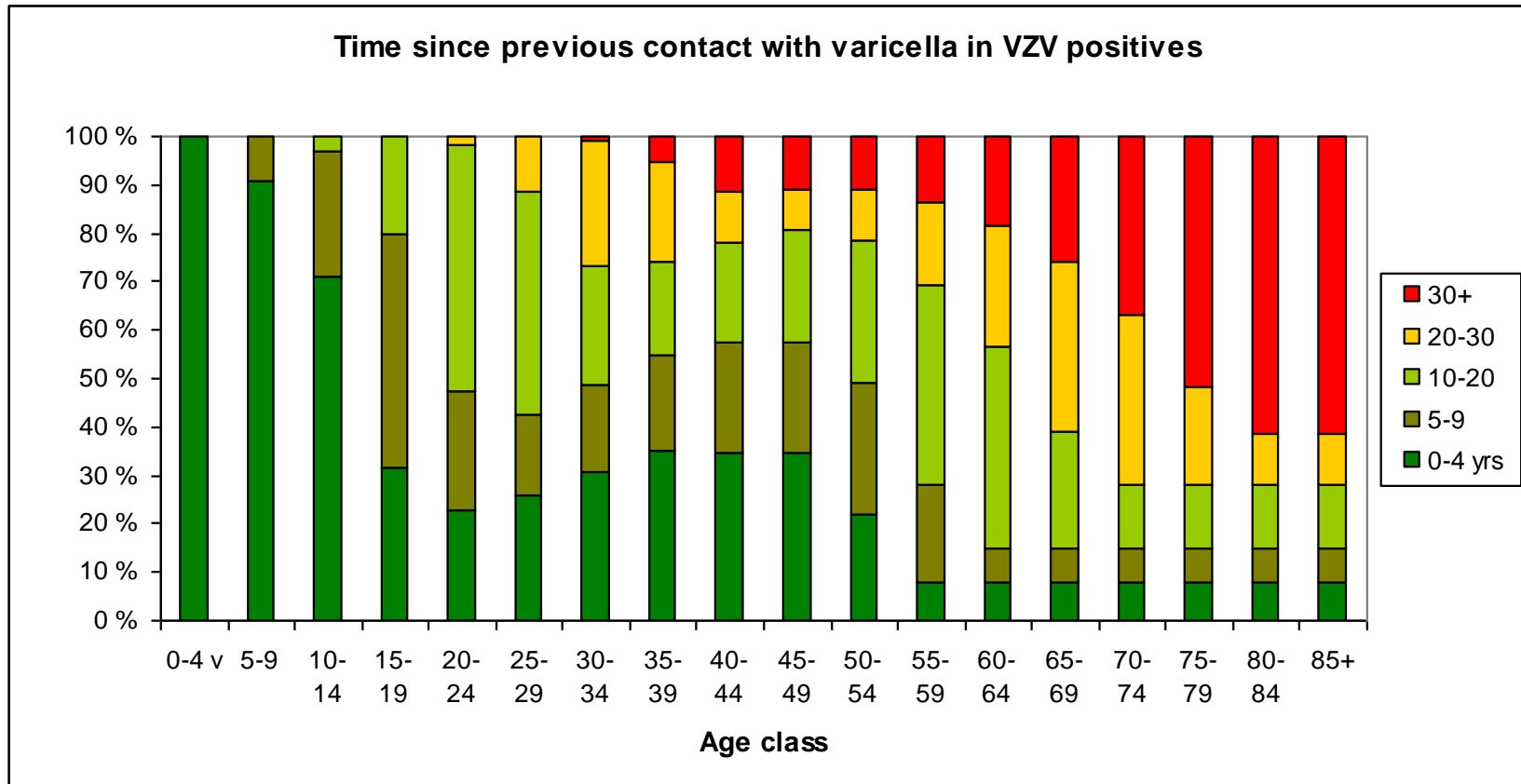


Data: age-specific incidence of zoster

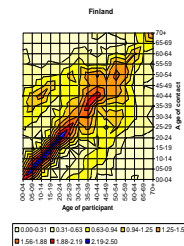
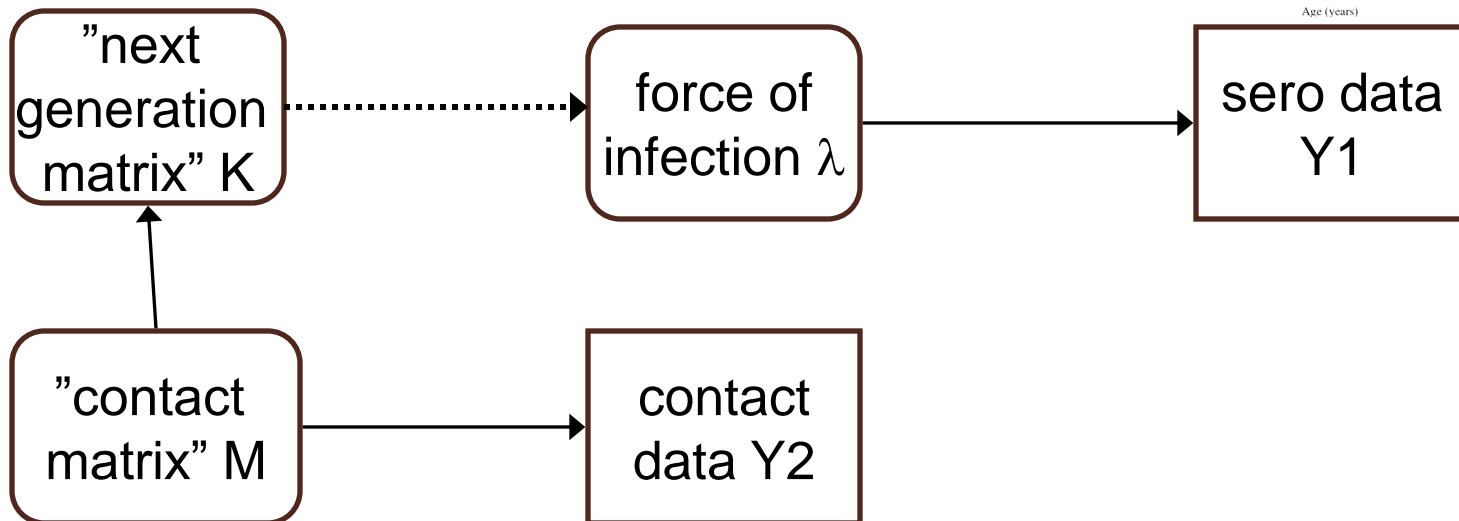
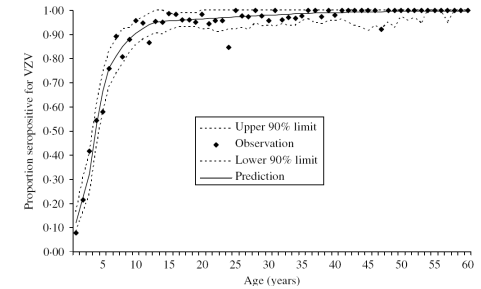
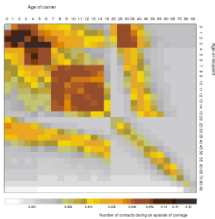


Karhunen ym., 2010

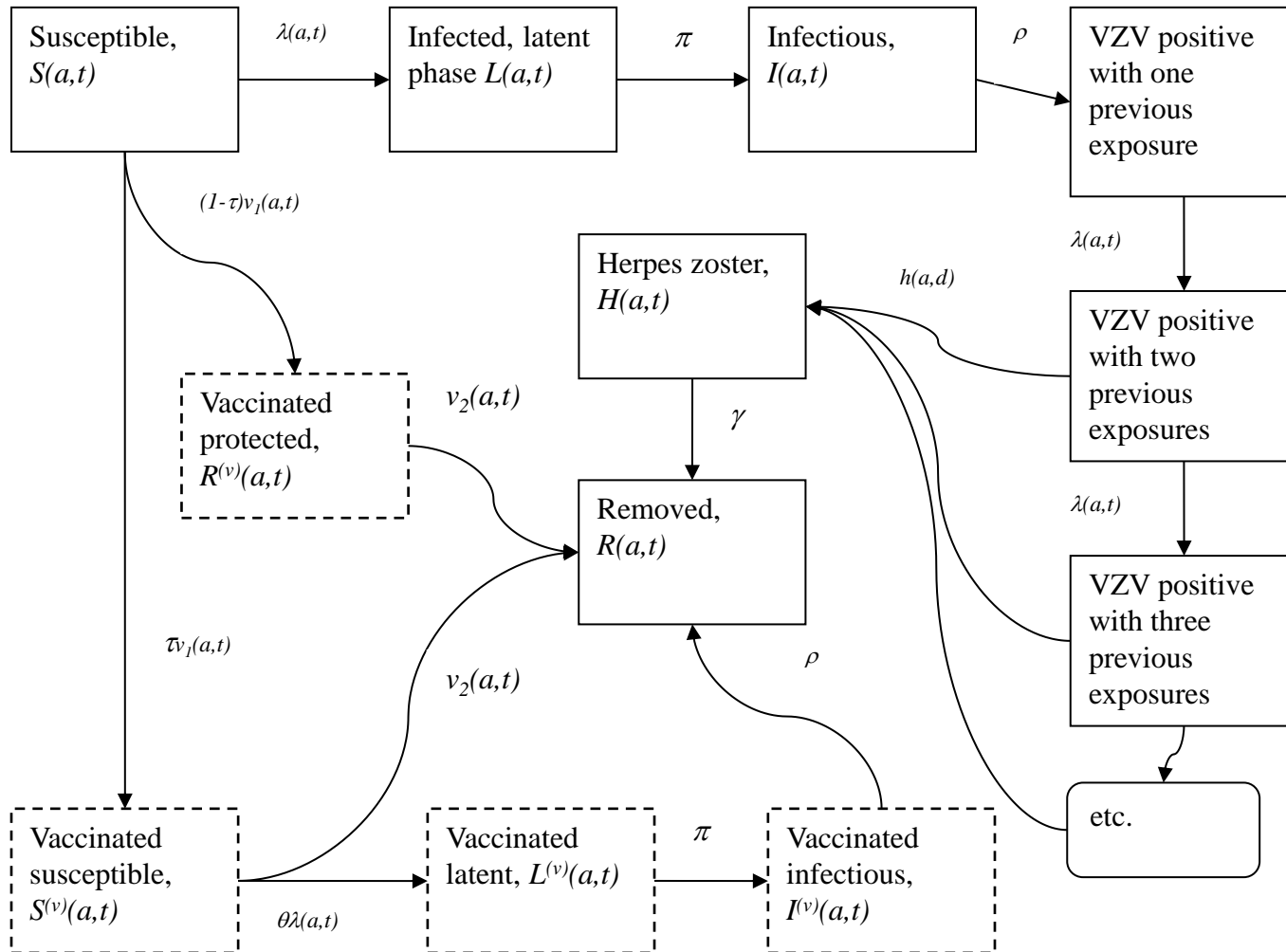
Time since previous exposure



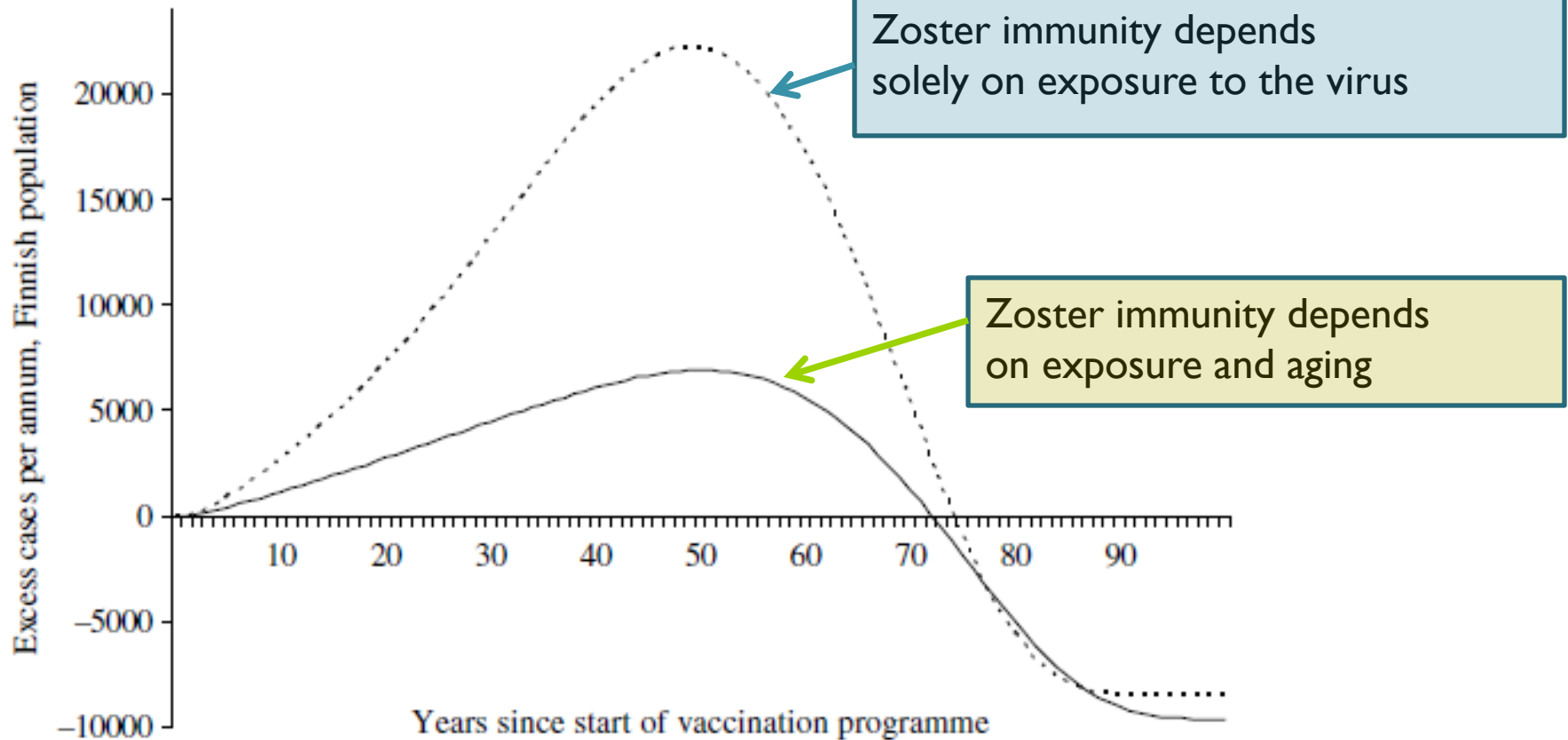
Combining contact + serological data



A model of varicella & zoster



Excess cases under 2 scenarios





**Esimerkki:
pneumokokkirokotusten vaikuttavuus**

Pneumokokkibakteeri

- *Streptococcus pneumoniae*
- 90 serotyyppiä (perustuu sokerikuoreen)
- Rokote suojaa 7, 10 tai 13 serotyyppiä vastaan
 - Ehkäisee sekä oireetonta nenänielukantajuutta että vakavia pneumokokkitauteja
- Kuinka suuri osa väestöstä olisi rokotettava, jotta bakteerin (nenänielukantajuuden) leviäminen estyisi
 - Epäsuora suoja
- Mitä tapahtuu ei-rokotetyyppien kantajuudelle ja taudille?
 - Epäsuorat haitalliset vaikutukset?

Invasive
NVT

Invasive VT

Commensal
NVT

Commensal VT

Nasopharyngeal epithelium

A diagram illustrating the relationship between different types of viruses and the nasopharyngeal epithelium. At the bottom, a purple, dome-shaped structure represents the 'Nasopharyngeal epithelium'. Above it, four rounded rectangular boxes represent different virus types: 'Invasive NVT' (teal), 'Invasive VT' (red), 'Commensal NVT' (light red), and 'Commensal VT' (green). The 'Invasive NVT' and 'Invasive VT' boxes are positioned to the left and right of the 'Commensal VT' box, respectively. The 'Commensal NVT' box is positioned to the right of the 'Invasive VT' box. The 'Commensal VT' box is positioned directly above the 'Nasopharyngeal epithelium' structure.

Invasive
NVT

Invasive VT

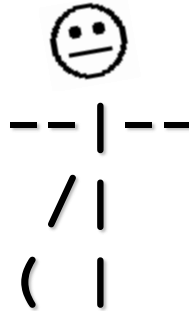
Commensal VT

Commensal
NVT

Mikrosimulointimalli



Family

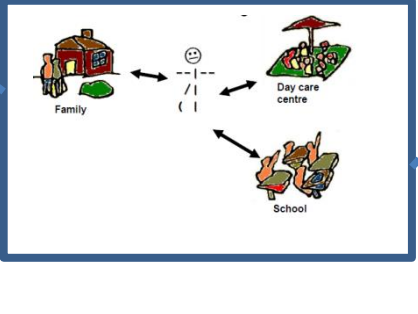
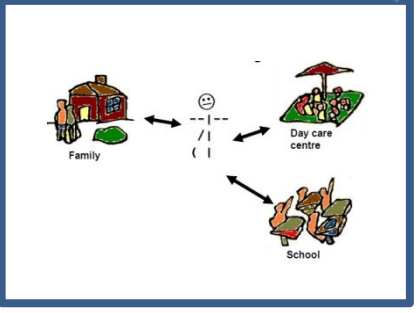
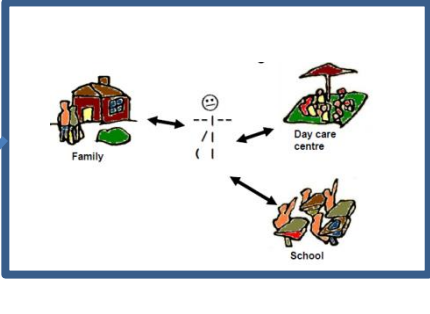
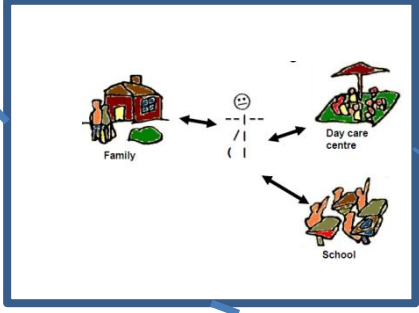
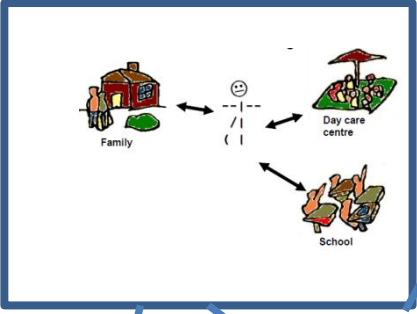
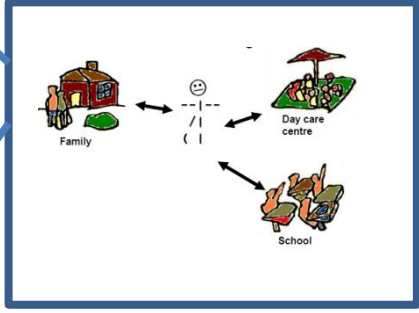
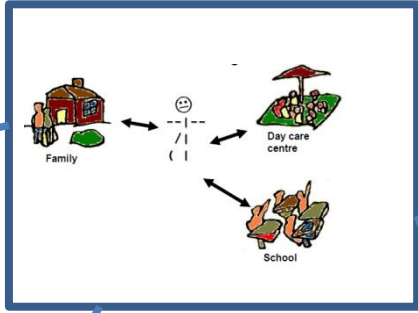
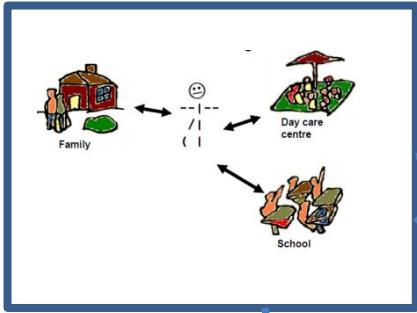


Day care centre

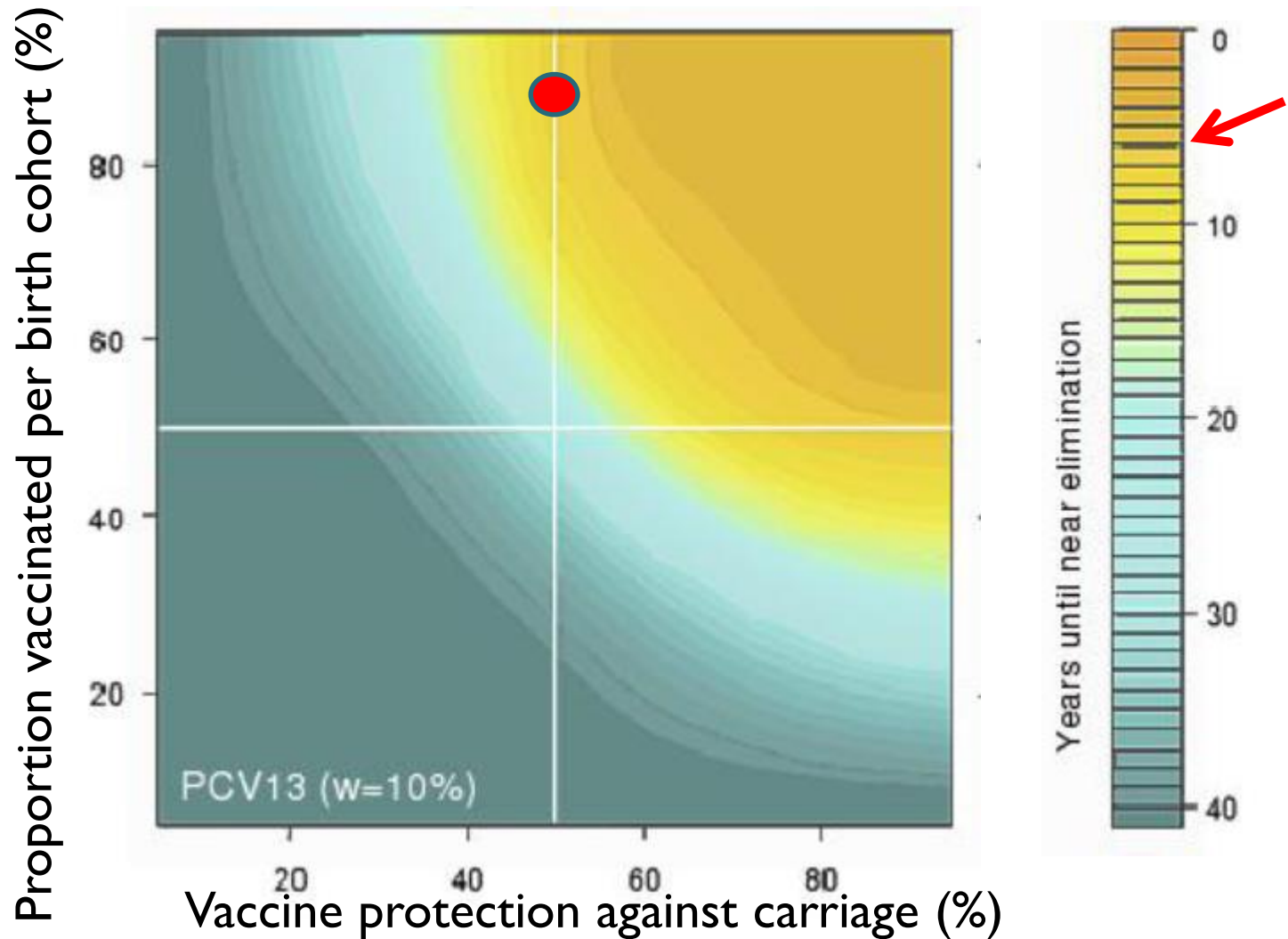


School

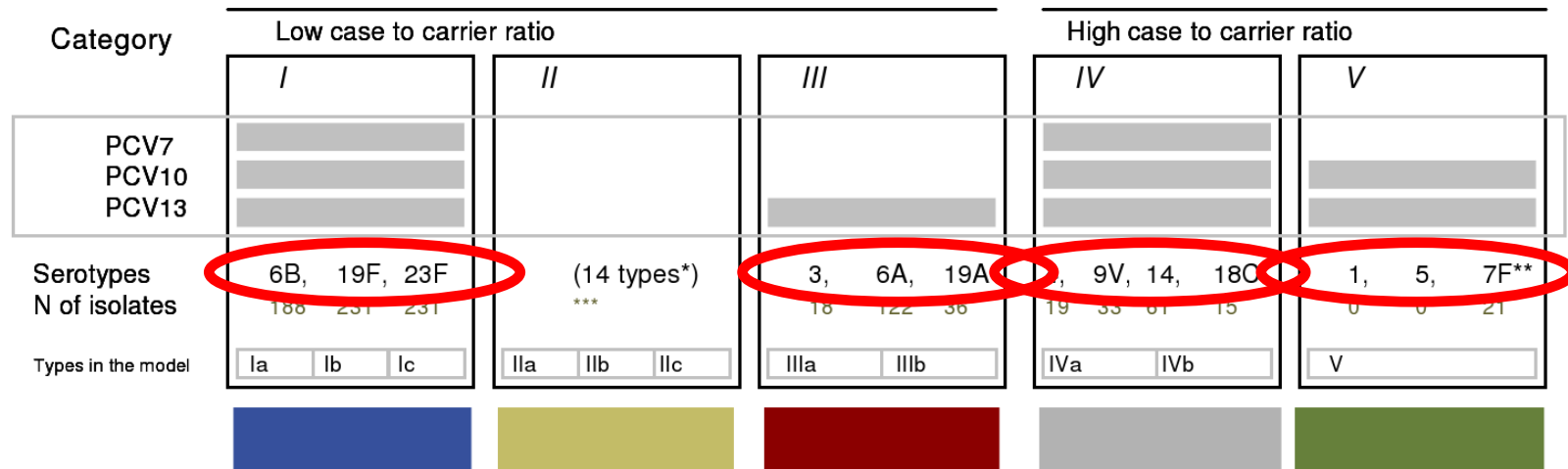
- Kontaktimalli
- Pneumokokkikantajuuden leviäminen
- Kantajuus-tauti -linkki



Rokotetyyppien kantajuuden eliminointi



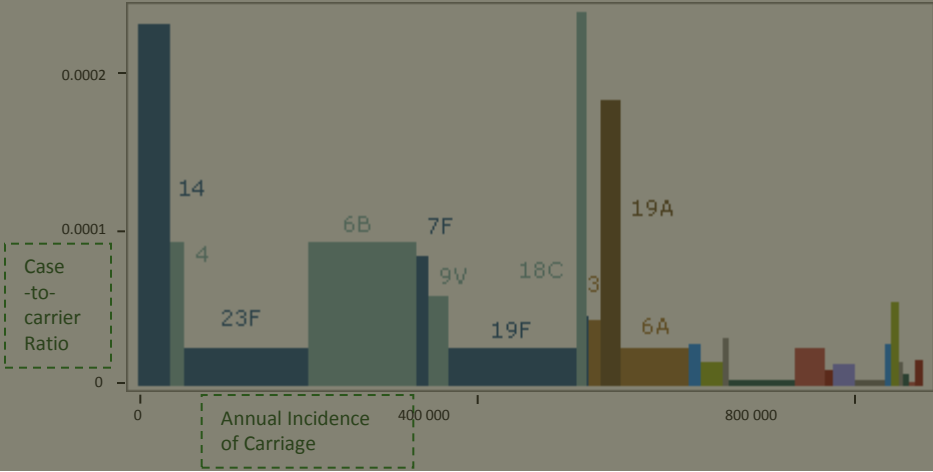
Rokotteiden vertailu



* The numbers of isolates of serotypes/groups in category II were: 8 (2), 9N (31), 10 (6), 11 (107), 15 (49), 16 (5), 18B (4), 20 (2), 21 (8), 22 (18), 23A (5), 25 (2), 28 (9), 31 (4), 33 (1), 34 (9), 35 (45), 38 (6), 'Rough' (49), non-typable (16).

** The numbers of isolates for type 7F include all group 7 isolates (only serogroups 6,9,18,19 and 23 were subtyped).

IPD incidence among <5 year olds in Finland (=area of each rectangle)

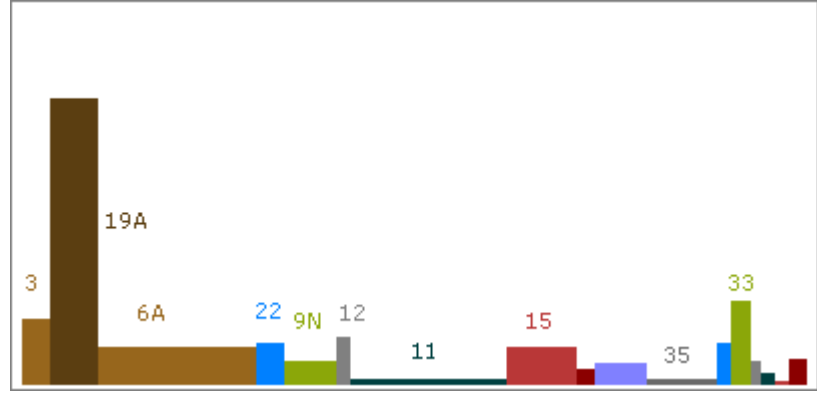


No vaccination

| IPD | Count |
|--------------|------------|
| PCV10 | 78 |
| PCV13 | 15 |
| NonVacc | 7 |
| Total | 100 |

IPD by serotype category

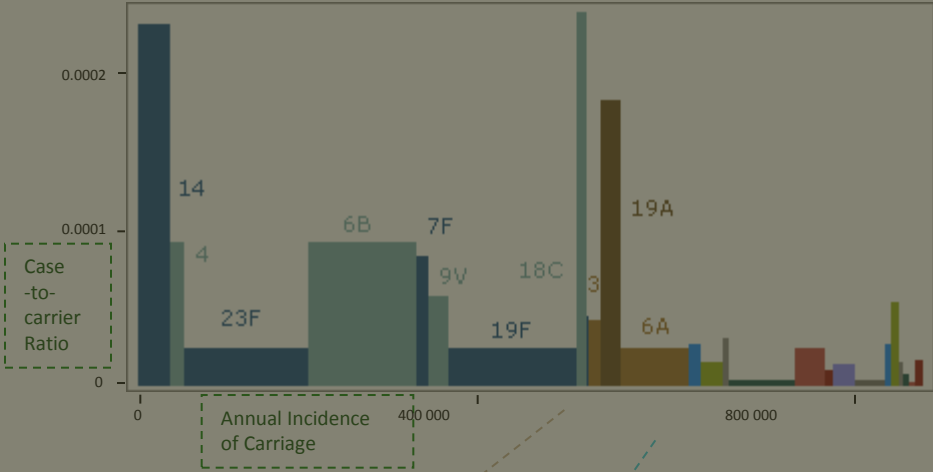
Projected IPD under complete replacement in carriage



Vaccination with PCV 10

| IPD | Count |
|--------------|-----------|
| PCV10 | - |
| PCV13 | 37 |
| NonVacc | 17 |
| Total | 54 |

IPD incidence among <5 year olds in Finland (=area of each rectangle)

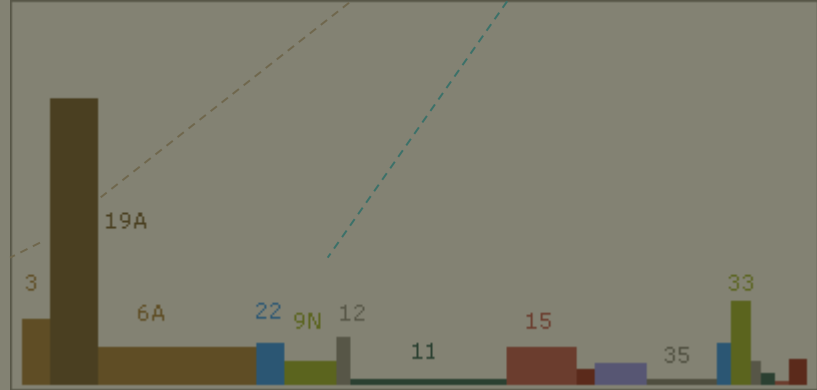


No vaccination

| IPD | |
|--------------|------------|
| PCV10 | 78 |
| PCV13 | 15 |
| NonVacc | 7 |
| Total | 100 |

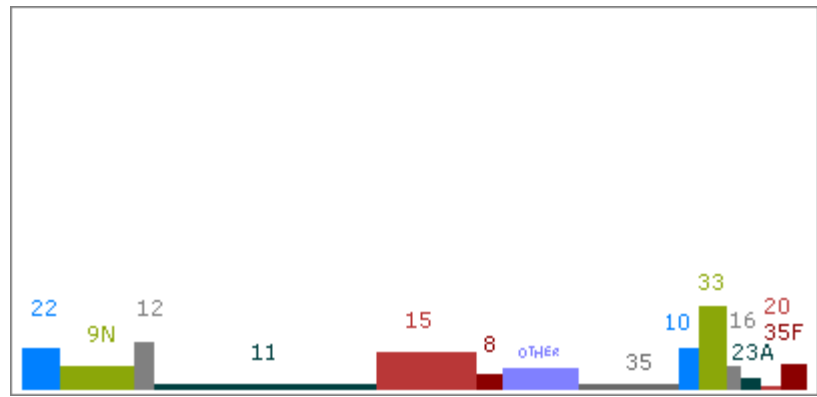
IPD by serotype category

Vaccination with PCV 10



| IPD | |
|--------------|-----------|
| PCV10 | - |
| PCV13 | 37 |
| NonVacc | 17 |
| Total | 54 |

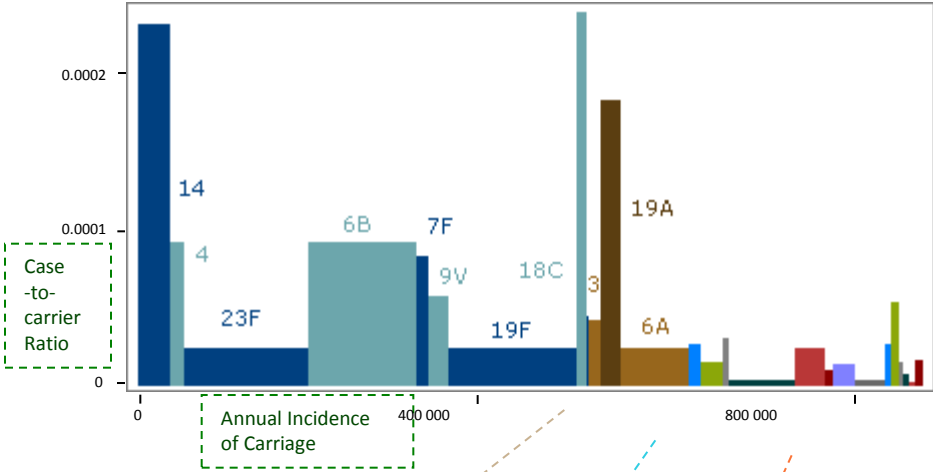
Projected IPD under complete replacement in carriage



Vaccination with PCV 13

| IPD | |
|--------------|-----------|
| PCV10 | - |
| PCV13 | - |
| NonVacc | 24 |
| Total | 24 |

IPD incidence among <5 year olds in Finland
 (=area of each rectangle)

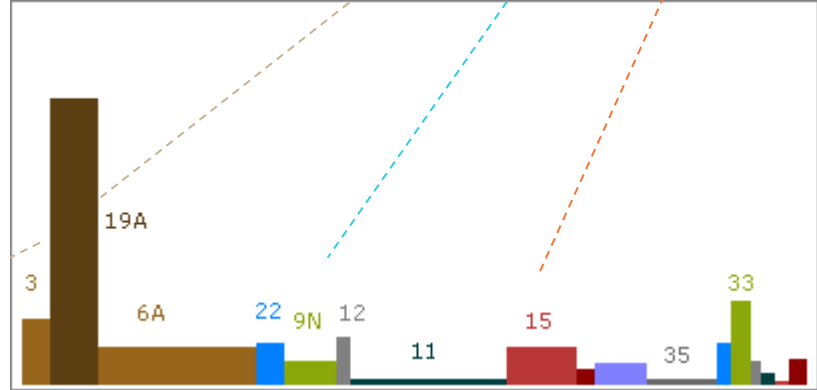


No vaccination

| IPD | |
|--------------|------------|
| PCV10 | 78 |
| PCV13 | 15 |
| NonVacc | 7 |
| Total | 100 |

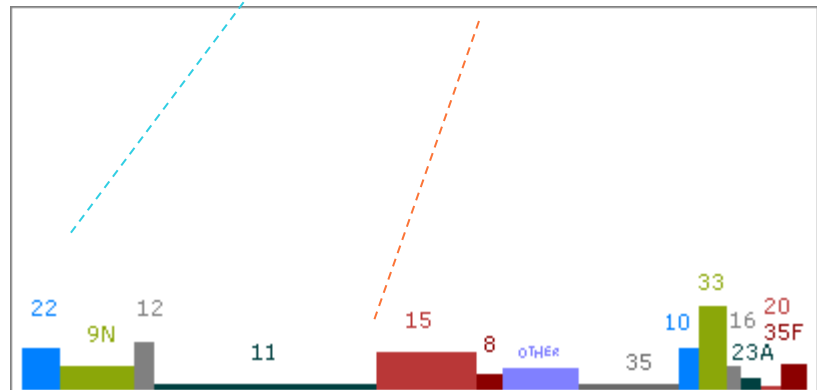
IPD by serotype category

Projected IPD under complete replacement in carriage



Vaccination with PCV 10

| IPD | |
|--------------|-----------|
| PCV10 | - |
| PCV13 | 37 |
| NonVacc | 17 |
| Total | 54 |



Vaccination with PCV 13

| IPD | |
|--------------|-----------|
| PCV10 | - |
| PCV13 | - |
| NonVacc | 24 |
| Total | 24 |