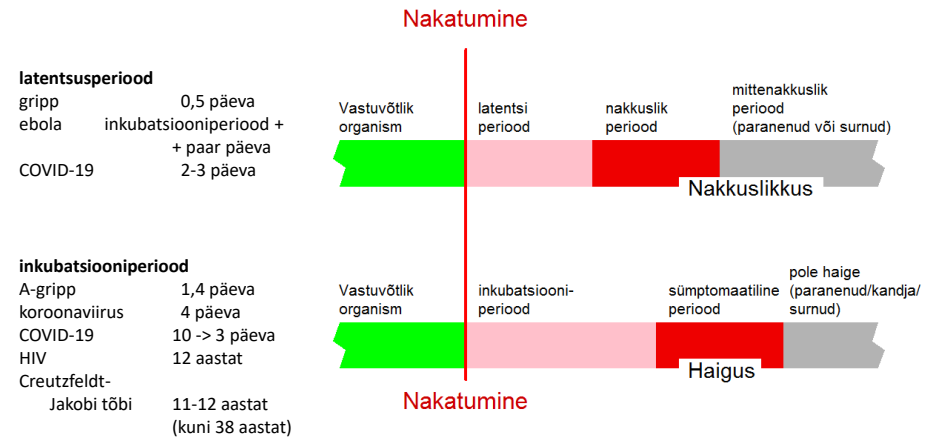


Nakkushaigustest

Nakkushaigustest - taust



Olulised mõisted

Nakkuslikkus

- Transmissiooni ehk ülekande tõenäosus
- Nakkuslikkuse kestvus

Tõenäosus, et kontakti korral nakkusallika ja vastuvõtliku organismi vahel toimub parasiidi ülekande ja uus nakkus leiab aset.

Ekspositsioon nakkusele

- Kontakti tüübid/mustrid

Sõltub:

- Nakkusallikast
- Vastuvõtlikust organismist
- Kontakti iseloomust
- parasiidist

Baas-reproduktiivne number

- Kuna võib tekkida epideemia?
- Kuidas vältida epideemia puhkemist?

Ülekande tõenäosuse kirjeldamine / hindamine

Kaks peamist meetodit:

Nakkuse ülekande määr

SAR (*Secondary attack rate*; teisene tabatus)

$$\text{SAR} = \frac{\text{nakatunute arv}}{\text{kõigi eksponeeritute arv}}$$

Kasutatakse tavaliselt väikeste piiratud populatsioonide korral (majapidamine, klass), eeldusega, et selles populatsioonis on segunemine ja ekspositsioon homogeenne.

Ülekande tõenäosuse kirjeldamine / hindamine

Kaks peamist meetodit:

Nakkuse ülekande määr

HIV, suguline transmissioon

100 püsisuhtes paari, kus üks partneritest HIV+.

Uuringu lõpuks oli nakatunud 25 isikut "vastuvõtlike" hulgast;

$$SAR = 25/100 = 0,25$$

Ülekande tõenäosuse kirjeldamine / hindamine

Kaks peamist meetodit:

Nakkuse ülekande tõenäosus (*transmission probability*)

Probleem kirjeldatud meetodiga:

paar kontakte haigus

1	1	+
2	1	-
3	1	+
4	1	-
5	1	+
6	1	-
7	10	+

ülekande tõenäosus: $4/16=0,25$

Ülekande tõenäosuse kirjeldamine / hindamine

Kaks peamist meetodit:

Nakkuse ülekande tõenäosus (*transmission probability*)

Probleem kirjeldatud meetodiga:

paar kontakte haigus

1	1	+
2	1	-
3	1	+
4	1	-
5	1	+
6	1	-
7	1000	+

ülekande tõenäosus: $4/1006=0,003976..$

Ülekande tõenäosuse kirjeldamine / hindamine

Kaks peamist meetodit:

Nakkuse ülekande tõenäosus (*transmission probability*)

Proovime teisiti:

paar kontakte haigus

1	1	+
2	1	-
3	1	+
4	1	-
5	1	+
6	1	-
7	10	+

p – tõenäosus haigestuda ühe vahekorra jooksul

$(1-p)$ – tõenäosus mitte haigestuda ühe vahekorra käigus

$(1-p)^n$ – tõenäosus mitte haigestuda n vahekorra jooksul (mida oleme eeldanud)?

$1-(1-p)^n$ – tõenäosus mitte haigestuda n vahekorra jooksul

Ülekande tõenäosuse kirjeldamine / hindamine

Kaks peamist meetodit:

Nakkuse ülekande tõenäosus (*transmission probability*)

Proovime teisiti:

p – tõenäosus haigestuda ühe vahekorra jooksul

paar kontakte haigus				(1-p) – tõenäosus mitte haigestuda ühe vahekorra käigus	
1	1	+	p		
2	1	-	$(1-p)$	$(1-p)^n$	tõenäosus mitte haigestuda n vahekorra jooksul (mida oleme eeldanud)?
3	1	+	p		
4	1	-	$(1-p)$		
5	1	+	p	$1-(1-p)^n$	tõenäosus mitte haigestuda n vahekorra jooksul
6	1	-	$(1-p)$		
7	10	+	$1 - (1-p)^n$		

$$L = p \cdot (1-p) \cdot p \cdot (1-p) \cdot p \cdot (1-p) \cdot (1-(1-p)^n) \quad \hat{p} = 0,5008029$$

Ülekande tõenäosuse kirjeldamine / hindamine

Kaks peamist meetodit:

Nakkuse ülekande tõenäosus (*transmission probability*)

Proovime teisiti:

p – tõenäosus haigestuda ühe vahekorra jooksul

paar kontakte haigus				(1-p) – tõenäosus mitte haigestuda ühe vahekorra käigus	
1	1	+	p		
2	1	-	$(1-p)$	$(1-p)^n$	tõenäosus mitte haigestuda n vahekorra jooksul (mida oleme eeldanud)?
3	1	+	p		
4	1	-	$(1-p)$		
5	1	+	p	$1-(1-p)^n$	tõenäosus mitte haigestuda n vahekorra jooksul
6	1	-	$(1-p)$		
7	10	+	$1 - (1-p)^{10}$		

$$L = p \cdot (1-p) \cdot p \cdot (1-p) \cdot p \cdot (1-p) \cdot (1-(1-p)^{10}) \quad \hat{p} = 0,5008029$$

Ülekande tõenäosuse kirjeldamine / hindamine

Kaks peamist meetodit:

Nakkuse ülekande tõenäosus (*transmission probability*)

Proovime teisiti:

p – tõenäosus haigestuda ühe vahekorra jooksul

paar kontakte haigus				(1-p) – tõenäosus mitte haigestuda ühe vahekorra käigus	
1	1	+	p		
2	1	-	$(1-p)$	$(1-p)^n$	tõenäosus mitte haigestuda n vahekorra jooksul (mida oleme eeldanud)?
3	1	+	p		
4	1	-	$(1-p)$		
5	1	+	p	$1-(1-p)^n$	tõenäosus mitte haigestuda n vahekorra jooksul
6	1	-	$(1-p)$		
7	1000	+	$1 - (1-p)^{1000}$		

$$L = p \cdot (1-p) \cdot p \cdot (1-p) \cdot p \cdot (1-p) \cdot (1-(1-p)^{1000}) \quad \hat{p} \approx 0,5$$

$$p_i = 1-(1-p)^{ni} \quad i. \text{ inimese haigestumise tõenäosus}$$

Üldistatud lineaarsed mudelid:

$$g(EY) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots$$

Siis funktsiooni $g()$ kutsutakse seosefunktsiooniks (link-function).

Seosefunktsiooni üheks peamiseks rolliks on edasi anda mudelile/arvutile meie teadaolevat lisainformatsiooni keskvärtuse kohta (näiteks seda, et keskvärtus ei saa olla negatiivne, keskvärtus peab paiknema vahemikus 0..1 jne).

$$p_i = 1-(1-p)^{n_i} \quad i. \text{ inimese haigestumise tõenäosus}$$

Üldistatud lineaarsed mudelid:

$$g(EY) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots$$

Keskväärtus ei tohi olla negatiivne:

$$g(EY) = \log(EY) \rightarrow E(Y) = \exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots) > 0$$

Keskväärtus vahemikus 0...1:

$$g(EY) = \log(EY/(1-EY)) \quad \text{logit} \\ E(Y) = \exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots)/(1+\exp(\beta_0 + \dots))$$

$$g(EY) = \Phi^{-1}(EY) \quad \text{probit} \\ E(Y) = \Phi(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots)$$

$$g(EY) = \log(-\log(1-EY)) \quad \text{complementary log-log} \\ E(Y) = 1-\exp(-\exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots))$$

$$p_i = 1-(1-p)^{n_i} \quad i. \text{ inimese haigestumise tõenäosus}$$

$$1-p_i = (1-p)^{n_i} \\ \log(1-p_i) = n_i \log(1-p) \quad > \text{glm(haigus~1, offset=log(kontakte), family=binomial(link=cloglog))}$$

$$-\log(1-p_i) = n_i (-\log(1-p)) \\ \log(-\log(1-p_i)) = \log(n_i) + \log(-\log(1-p))$$

Coefficients:
(Intercept)
-2.626
> 1-exp(-exp(-2.626))
(Intercept)
0.06978184

$$g(EY) = \log(-\log(1-EY)) \quad \text{complementary log-log} \\ E(Y) = 1-\exp(-\exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots))$$

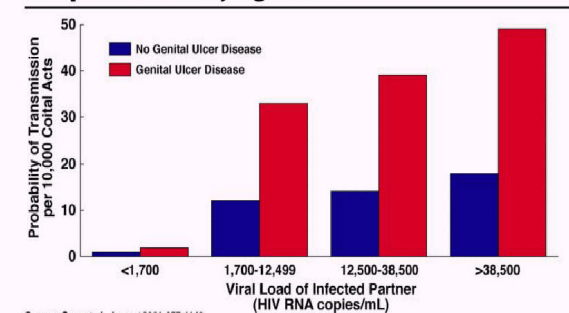
Transmissiooni tõenäosus...sõltub nakkusallikast

Viiruse hulk veres (No/ml)	Transmissiooni tõenäosus 1 suguakti kohta
Alla 1700	0,0001
1700 -	0,0014
12 500 -	0,0019
38 500 +	0,0034

(Gray et al Lancet 2001)

Transmissiooni tõenäosus...sõltub ka vastuvõtjast

Probability of HIV Transmission per Coital Act in Monogamous, Heterosexual, HIV-Discordant Couples in Rakai, Uganda



Source: Gray et al., Lancet 2001;257:1149

Reproduktsiooni alusarv R_0

Reproduktsiooni alusarv, R_0 , on ühe nakkusliku isendi poolt keskmiselt nakatatud teiste isendite arv täiesti vastuvõtlikus populatsioonis (kogu selle aja jooksul, mil isend on nakkuslik). Täiesti vastuvõtliku populatsiooni all peetakse silmas populatsiooni, kus kellelgi pole veel tekkinud antud haiguse vastu immuunsust — pole seal ei vaksineeritud ega ka neid, kes on immuunsuse omandanud tänu haiguse läbipõdemisele.

Reproduktsiooni alusarv R_0

Kui palju üks konkreetne inimene (i . inimene) keskmiselt nakataks teisi inimesi (kui tema oleks esimene inimene, kes haiguse antud populatsiooni sisse toob)?

$$E(N_i|i) = p_i \cdot k_i^*$$

mitu kontakti i . inimesel oli selle aja jooksul mil ta oli nakkusohulik

$$E(N_i|i) = p_i \cdot k_i^* \cdot aeg_i$$

kontaktide arv ajaühikus

nakkusohuliku perioodi pikkus

$$R_0 = EE(N_i|i)$$

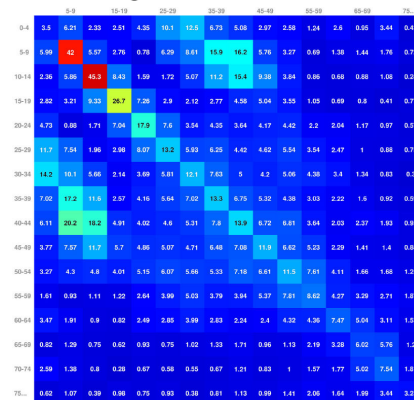
$$= E(p_i \cdot k_i \cdot aeg_i)$$

$$\approx E(p_i) \cdot E(k_i) \cdot E(aeg_i)$$

$$= \text{ülekanDETõenäosus} \cdot \text{kontakte ajaühikus} \cdot \text{haiguse kestvus.}$$

Reproduktsiooni alusarv R_0

$R_0 \approx \text{ülekanDETõenäosus} \cdot \text{kontakte ajaühikus} \cdot \text{haiguse kestvus.}$



Gripi ülekanDEKS sobivate kontaktide arv (nädala jooksul; Soome; ilma piiranguteta ühiskond)

Reproduktsiooni alusarv R_0

$R_0 \approx \text{ülekanDETõenäosus} \cdot \text{kontakte ajaühikus} \cdot \text{haiguse kestvus.}$

Alljärgnevalt näiteid mõningate haiguste hinnangulistest R_0 -väärtustest:

haigus	autor	R_0
COVID-19, Wuhan, enne reisi piiranguid	(Kucharski <i>et al.</i> , 2020)	2,35
COVID-19, Wuhan, peale reisi piiranguid	(Kucharski <i>et al.</i> , 2020)	1,05
MERS-CoV, Araabia seagripp (H1N1)	(Eifan <i>et al.</i> , 2017)	<1,12
mumps	(Fraser <i>et al.</i> , 2009)	1,2 - 1,6
punetised	(Edmunds <i>et al.</i> , 2000)	4,5
leetrid	(Edmunds <i>et al.</i> , 2000)	3,7
lõikakõha	(Edmunds <i>et al.</i> , 2000)	10,2
ebola, Uganda (2000)	(Heininger, 2012)	15 - 17
ebola, Kongo (1995)	(Chowell <i>et al.</i> , 2004)	1,34
	(Chowell <i>et al.</i> , 2004)	1,83

Reproduktsiooni alusarv (baasreproduktiivne number) sõltub nii haigusest, populatsioonist kui ka rakendatud piirangutest

Reproduktsiooni arv R

Reproduktsiooni arv, R (effective reproduction ratio) näitab, mitu uut haigestunut produtseerib keskmiselt üks nakatanud inimene mingis populatsioonis – kus osa inimestest ei pruugi olla haigusele vastuvõtlikud (sest on haiguse kas juba läbi põdenud või on vaktsineeritud)

$R_0 \approx$ ülekandetõenäosus \cdot kontakte ajaühikus \cdot haiguse kestvus.
 $R \approx$ ülekandetõenäosus \cdot kontakte ajaühikus \cdot vastuvõtlike osakaal \cdot haiguse kestvus.

$$R = R_0 \cdot (1 - f)$$

resistentsete inimeste osakaal

Reproduktsiooni arv R

Reproduktsiooni arv, R (effective reproduction ratio) näitab, mitu uut haigestunut produtseerib keskmiselt üks nakatanud inimene mingis populatsioonis – kus osa inimestest ei pruugi olla haigusele vastuvõtlikud (sest on haiguse kas juba läbi põdenud või on vaktsineeritud)

$$R = R_0 \cdot (1 - f)$$

$$R < 1$$

$$R_0 \cdot (1 - f) < 1$$

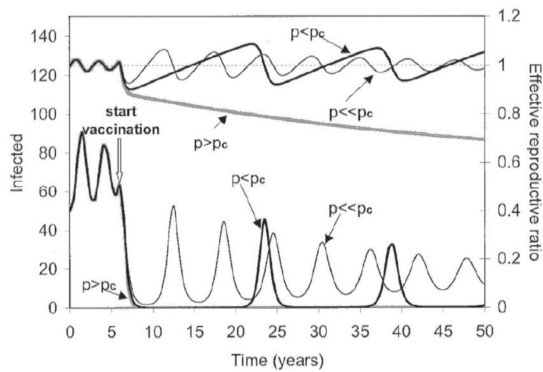
$$(1 - f) < 1/R_0$$

$$f > 1 - 1/R_0.$$

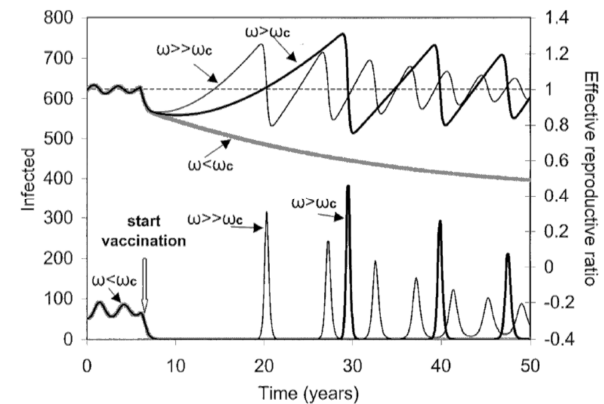
Kui palju peaksime vaktsineerima, et vältida epideemia teket?

Punetiste puhul $R_0=4$, kui suure osa inimestest peaksime vaktsineerima epideemia vältimiseks?

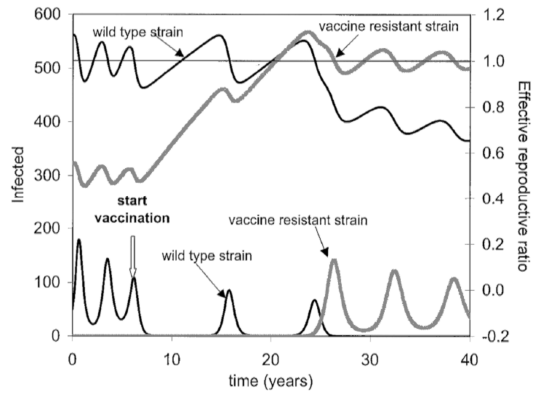
Reproduktsiooni arv R



Reproduktsiooni arv R



Reproduktsiooni arv R



Mutatsioonid – uus tüvi

Reproduktsiooni arv R

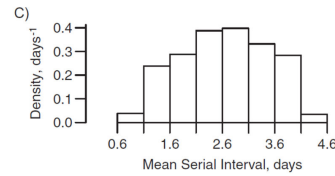
The method of Cori et al. estimates R_t as

$$R_t = \frac{I_t}{\sum_{s=1}^t I_{t-s} w_s}$$

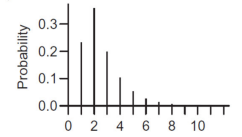
haigete arv
ajahetkel t

tõenäosus, et nakatumiste
vahe on täpselt s päeva

gripp, Baltimore 1918



B) SARS, Hong-Kong, 2003



Reproduktsiooni arv R

$$I_t = R w_1 I_{t-1} + R w_2 I_{t-2} + \dots$$

$$= R (w_1 I_{t-1} + w_2 I_{t-2} + \dots)$$

$$R = I_t / (w_1 I_{t-1} + w_2 I_{t-2} + \dots)$$

The method of Cori et al. estimates R_t as

$$R_t = \frac{I_t}{\sum_{s=1}^t I_{t-s} w_s}$$

haigete arv
ajahetkel t

tõenäosus, et nakatumiste
vahe on täpselt s päeva

Ajahetkel I_{t-1} haigestunud tekitavad kokku juurde $R I_{t-1}$ uut haiget;

Neist $w_1 R I_{t-1}$ tükki haigestuvad ajahetkel I_t

Neist $w_2 R I_{t-1}$ tükki haigestuvad ajahetkel I_{t+1}

...

Ajahetkel I_{t-2} haigestunud tekitavad kokku juurde $R I_{t-2}$ uut haiget;

Neist $w_1 R I_{t-2}$ tükki haigestuvad ajahetkel I_{t-1}

Neist $w_2 R I_{t-2}$ tükki haigestuvad ajahetkel I_t

...

Reproduktsiooni arv R

The method of Cori et al. estimates R_t as

$$R_t = \frac{I_t}{\sum_{s=1}^t I_{t-s} w_s}$$

haigete arv
ajahetkel t

tõenäosus, et nakatumiste
vahe on täpselt s päeva

$$I_{t+1} = I_t e^{\frac{R_t - 1}{g}}$$

keskmine aeg
nakatumiste vahel