

Dynamik for konkurrerende varianter af en infektiøs sygdom uden kryds-immunitet

Christian Berrig

Rasmus Kristoffer Pedersen

Viggo Andreassen

February 1, 2021

Abstract

I denne note betragtes to konkurrerende varianter af en infektiøs sygdom uden kryds-immunitet. Dynamikken af denne konkurrence undersøges ved at antage, at antallet af inficerede personer med en given variant over tid udvikler sig efter en førsteordens differentialligning. Denne antagelse er nok til at vise, at den evolutionære dynamik mellem disse varianter er logistisk. Dette medfører, at den variant, der har det højeste kontakttal vil udkonkurrere den anden variant.

Model:

Den grundlæggende antagelse for denne model for to konkurrerende varianter af en infektiøs sygdom uden kryds-immunitet er, at antallet af personer, som er inficeret med en given variant, udvikler sig efter en førsteordens differentialligning, som for konstant kontakttal (R_e) giver anledning til en eksponentiel vækst:

$$\frac{d}{dt}I_v(t) = \frac{R_{e,v}(t) - 1}{T_g}I_v(t) = r_v(t)I_v(t) \quad (1)$$

Vi antager, at generationstiden T_g for begge varianter er identisk og konstant i tid: Man er syg i lige lang tid, uanset hvilken variant, man er inficeret med. Denne periode er uændret over tid. Subscriptet v indikerer blot varianten, der er tale om. For at konkretisere dette en smule, kan man med kigge på SARS-CoV2 - virusset, som giver anledning til COVID-19. Den oprindelige variant kalder vi wild type (WT), og denne kan vi sammenligne med den nyere B.1.1.7, som er mere smitsom (dvs. at denne variant har højere R_e), men har samme typiske sygdomsforløb.

For at forenkle betingelserne i denne generelle model antages det også, at kontakttallet er konstant over tid. Denne antagelse er rimelig, hvis man over længere tid ikke ser nogen ændring i populationens adfærd eller andre faktorer, som giver anledning til en betydelig ændring af kontakttallet i løbet af den periode, som modellen er gyldig i. Med denne antagelse omskrives differentialligningen til:

$$\frac{d}{dt}I_v(t) = \frac{R_{e,v} - 1}{T_g}I_v(t) = r_v I_v(t) \quad (2)$$

hvor $r_v = \frac{R_{e,v} - 1}{T_g}$. Denne førsteordens differentialligning (2) kan nu løses:

$$I_v(t) = I_{0,v} \exp\left(\frac{1}{T_g}(R_{e,v} - 1)t\right) = I_{0,v} \exp(r_v t) \quad (3)$$

Er man i tvivl om, hvorvidt dette er en løsning, kan man eventuelt "gøre prøve" ved at indsætte denne løsning i den oprindelige differentialligning (2) og se, at ligningen er opfyldt.

Varianternes hyppighed

Ved at bruge denne antagne form (3) for antallet af personer inficeret med en given variant kan vi definere hyppigheden af eksempelvis variant 1. I vores SARS-CoV2-eksempel kunne dette svare til B.1.1.7-varianten.

$$p_1(t) = \frac{I_1(t)}{I_1(t) + I_2(t)} \quad (4)$$

Vi kan på samme måde betragte variant 2, "wild type"-varianten. En differentialligning kan nu sættes op for $p_1(t)$. Dette gøres for at finde ændringen i andelen af smittetilfældene, som udgøres af B.1.1.7-varianten. Differentiallet for $p_1(t)$ kan nu findes ved at benytte sig af produktreglen og kædereglens¹ fra differentialregning:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}p_1(t) &= \frac{d}{dt}(I_1(t)) \frac{1}{I_1(t) + I_2(t)} + I_1(t) \frac{d}{dt} \left(\frac{1}{I_1(t) + I_2(t)} \right) && \text{(produktreglen)} \\ &= \frac{\frac{d}{dt}(I_1(t))}{I_1(t) + I_2(t)} - \frac{I_1(t)}{(I_1(t) + I_2(t))^2} \frac{d}{dt}(I_1(t) + I_2(t)) && \text{(kædereglens)} \\ &= \frac{r_1 I_1(t)}{I_2(t) + I_2(t)} - \frac{I_1(t)}{(I_1(t) + I_2(t))^2} (r_1 I_1(t) + r_2 I_2(t)) \\ &= r_1 p_1(t) - p_1(t)(r_1 p_1(t) + r_2 p_2(t)) \\ &= (r_1 - r_2) p_1(t)(1 - p_1(t)) \end{aligned} \quad (5)$$

Her er relationen mellem hyppighederne $p_2(t) = 1 - p_1(t)$ er brugt. Dette gøres, da vi kigger på en situation, hvor der kun er to konkurrerende varianter.

Denne lignings form ligner den, som den logistiske ligning har, hvis den logistiske ligning har bærekapaciteten 1 og Malthus-parameter r , hvor r er defineret ud fra differensen af infektionernes vækstrater som:

$$r = r_1 - r_2 = \frac{(R_1 - 1) - (R_2 - 1)}{T_g} = \frac{R_1 - R_2}{T_g} \quad (6)$$

Den logistiske form for løsningen til denne differentialligning kan også findes direkte ved at indsætte de antagne ligningsudtryk for infektionstilfælde:

$$p_1 = \frac{I_1(t)}{I_1(t) + I_2(t)} = \frac{1}{1 + \frac{I_2(t)}{I_1(t)}} = \frac{1}{1 + \frac{I_{0,2}}{I_{0,1}} \exp((r_2 - r_1)t)} = \frac{1}{1 + \frac{I_{0,2}}{I_{0,1}} \exp(-rt)} \quad (7)$$

For at opsummere fås altså de følgende ligninger for hyppigheden af variant 1:

$$\frac{d}{dt}p_1(t) = \left(\frac{R_1 - R_2}{T_g} \right) p_1(t)(1 - p_1(t)) \quad , \quad p_1(t) = \frac{1}{1 + \frac{I_{0,2}}{I_{0,1}} \exp\left(-\left(\frac{R_1 - R_2}{T_g}\right)t\right)}$$

Man kan finde tilsvarende ligninger for variant 2 ved de samme udregninger, som allerede er vist ovenfor, eller ved at bruge:

$$p_2(t) = 1 - p_1(t)$$

¹eller alternativt brøkreglen, som netop er en kombination af produktreglen og kædereglens

Kontakttal

Lad os betragte det totale antal inficerede personer for begge varianter.

$$I_T(t) = I_1(t) + I_2(t) \quad (8)$$

Under antagelsen at det totale antal inficerede personer har den samme ligningsform som for en enkelt variant (3), kan vækstraten af $I_T(t)$ bestemmes som:

$$\begin{aligned} \frac{\frac{d}{dt}(I_T(t))}{I_T(t)} &= \frac{1}{T_g}(R_T - 1) \\ &= \frac{\frac{d}{dt}(I_1(t) + I_2(t))}{I_1(t) + I_2(t)} \\ &= \frac{1}{I_1(t) + I_2(t)} \frac{1}{T_g} ((R_1 - 1)I_1(t) + (R_2 - 1)I_2(t)) \\ &= \frac{1}{I_1(t) + I_2(t)} \frac{1}{T_g} (R_1 I_1(t) + R_2 I_2(t) - (I_1(t) + I_2(t))) \\ &= \frac{1}{T_g} ((R_1 p_1(t) + R_2 p_2(t)) - 1) \end{aligned} \quad (9)$$

Fra denne form kan det ses, at det effektive kontakttal, som det samlede antal smittede bidrager med, er det vægtede gennemsnit af hver enkelt variants kontakttal.

$$R_T(t) = R_1 p_1(t) + R_2 p_2(t) \quad (10)$$

Læg mærke til, at det resulterende kontakttal afhænger af t , selvom hverken R_1 eller R_2 gør. Det skyldes, at forholdet mellem hyppigheden af variant 1 og 2 ændrer sig over tid, hvorved kontakttallet for den hyppigste model vil være den væsentligste faktor i forhold til det effektive kontakttal $R_T(t)$.

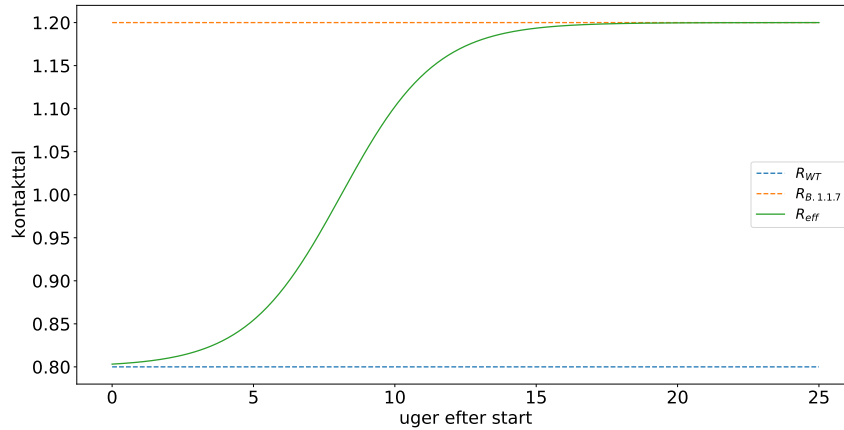


Figure 1: Kontakttal for hhv. "wild type"-varianten og B.1.1.7-varianten samt det effektive kontakttal over tid under antagelse af, at kontakttallet for "wild type" er $R_{WT} = 0.8$, og at B.1.1.7-variantens kontakttal $R_{B.1.1.7} = 1.5R_{WT} = 1.2$. Læg mærke til, hvordan det effektive kontakttal ændrer sig fra "wild type"-variantens kontakttal til B.1.1.7-variantens kontakttal, efterhånden som hyppigheden ændrer sig mellem de to varianter. B.1.1.7 går således fra at være den "sjældne" variant til at blive den dominerende variant.

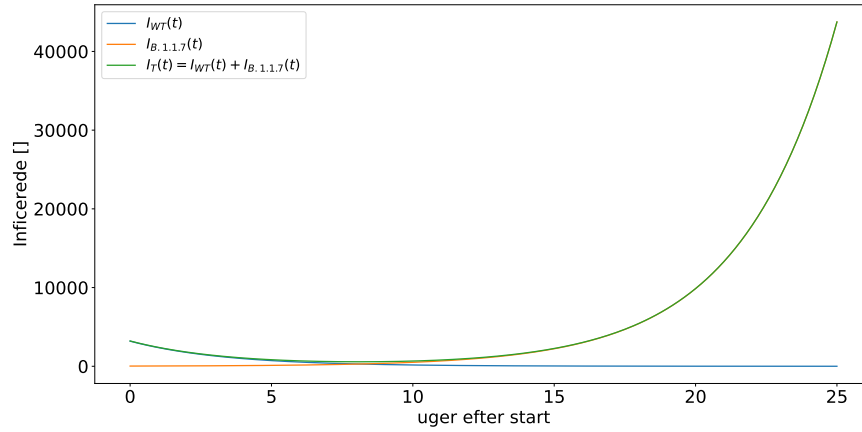


Figure 2: Antal personer inficeret med hhv. "wild type"-varianten og B.1.1.7-variantensamt samlet antal personer, der er inficeret med én af disse to varianter under antagelse af, at kontakttallet for "wild type"-varianten er $R_{WT} = 0.8$, og at B.1.1.7-variantens kontakttal $R_{B.1.1.7} = 1.5R_{WT} = 1.2$

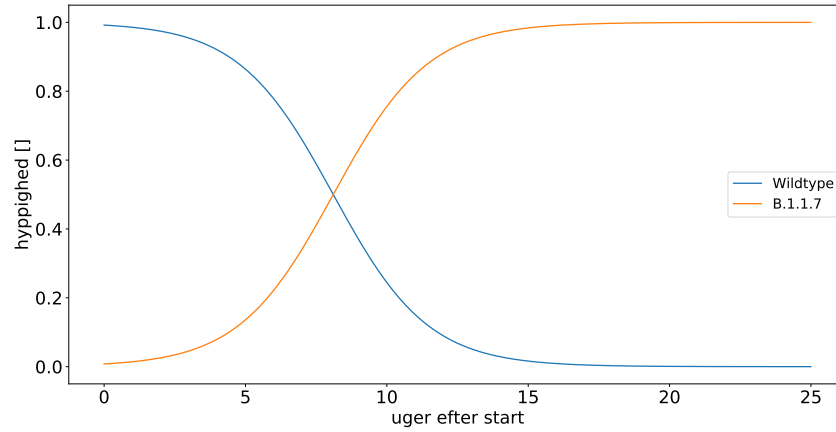


Figure 3: Hyppigheden af hhv. "wild type"-varianten, B.1.1.7-varianten samt det effektive kontakttal over tid under antagelse af, at kontakttallet for "wild type"-varianten er $R_{WT} = 0.8$, og at B.1.1.7-variantens kontakttal $R_{B.1.1.7} = 1.5R_{WT} = 1.2$. Læg mærke til, hvordan det højere kontakttal for B.1.1.7-varianten gør, at denne variant bliver den dominerende over tid.

Regneeksempel for konkurrerende SARS-CoV2-varianter

Vi kan tage udgangspunkt i nogle konkrete tal som for eksempelvis generationstid for en COVID-19-infektion i et lille regneeksempel, hvor vi kan se, hvordan det ovenstående konkret kan benyttes. Vi betragter igen "wild type"-varianten af SARS-CoV2, der konkurrerer imod den nyere og mere smitsomme variant, B.1.1.7. Hvis det antages, at både kontakttallet for B.1.1.7 og "wild type"-varianten er konstante, kan formen for hyppigheden af B.1.1.7-varianten kan derfor opskrives:

$$p_{B.1.1.7} = \frac{1}{1 + \frac{I_{0,WT}}{I_{0,B.1.1.7}} \exp\left(-\left(\frac{R_{B.1.1.7}-R_{WT}}{T_g}\right)t\right)} \quad (12)$$

For at få konkrete tal og simplificere dette udtryk yderligere, må man gøre nogle yderligere antagelser:

- Vi antager som før, at kontakttallet for B.1.1.7 er 50% højere end "wild type"-varianten; altså $R_{B.1.1.7} = 1.5R_{WT}$
- Generationstiden for begge varianter er 4,7 dage.
- Der er 3500 tilfælde af personer smittet med "wild type"-varianten og 10 tilfælde af personer smittet med B.1.1.7 ved begyndelsen af denne model, $t = 0$, altså: $I_{0,WT} = 3500$ og $I_{0,B.1.1.7} = 10$.

Disse tal er blot begyndelsesbetingelser for at se, hvordan udviklingen af en ny - og ikke særlig hyppig - variant, som til gengæld er mere smitsom, udvikler sig i forhold til en meget hyppig, oprindelig, variant, som til gengæld er mindre smitsom. Da vil hyppigheden af B.1.1.7-varianten over tid følge dette udtryk:

$$p_{B.1.1.7} = \frac{1}{1 + \frac{3500}{10} \exp\left(-\left(\frac{1.5R_{WT}-R_{WT}}{4.7}\right)t\right)} = \frac{1}{1 + 350 \exp\left(-\left(\frac{0.5R_{WT}}{4.7}\right)t\right)} \quad (13)$$

Herfra er der kun tilbage at bestemme parameterværdien R_{WT} . Pr. d. 28/1 - 2021 er $R_{WT} \approx 0.8$, og med denne parameterværdi bliver formelen:

$$p_{B.1.1.7} = \frac{1}{1 + 350 \exp\left(-\left(\frac{0.4}{4.7}\right)t\right)} = \frac{1}{1 + 350 \exp(-0.0851t)} \quad (14)$$