



Stockholms
universitet

En stokastisk modell för spridning av antibiotikaresistens på en social slump- graf med ålders- och gruppstruktur

Benjamin Walsh

Kandidatuppsats 2017:18
Matematisk statistik
Juni 2017

www.math.su.se

Matematisk statistik
Matematiska institutionen
Stockholms universitet
106 91 Stockholm

En stokastisk modell för spridning av antibiotikaresistens på en social slumpgraf med ålders- och gruppstruktur

Benjamin Walsh*

Juni 2017

Sammanfattning

I denna uppsats tar vi fram och undersöker en modell för samtidig spridning av penicillinmottagliga och resistenta pneumokockbakterier bland barn och vuxna på en social slumpgraf framtagen enligt en tvåtypshushållsmodell, där individer tillåts bära på en huvud- och en dold infektion samtidigt. Vi inför i bakgrunden penicillinbehandling som en Markovkedja. Genom simuleringar av modellen visar vi hur resistensutvecklingen över tid beror starkt på förbrukningen av penicillin, storleken på barngrupper i befolkningen samt att dolda infektioners smittsamhet är av avgörande betydelse för om resistenta infektioner kan överleva långsiktigt i befolkningen. Modellen ger inte stöd för att en något kortare eller något längre genomsnittlig behandlingstid än 10 dagar mer effektivt skulle bekämpa resistensspridning.

*Postadress: Matematisk statistik, Stockholms universitet, 106 91, Sverige.
E-post: bewa6966@student.su.se. Handledare: Mia Deijfen och Pieter Trapman.

En stokastisk modell för spridning av antibiotikaresistens på en social slumpgraf med ålders- och gruppstruktur

Benjamin Walsh

Juni 2017

Sammanfattning

I denna uppsats tar vi fram och undersöker en modell för samtidig spridning av penicillinmottagliga och resistenta pneumokockbakterier bland barn och vuxna på en social slumpgraf framtagen enligt en tvåtypshushållsmodell, där individer tillåts bära på en huvud- och en dold infektion samtidigt. Vi inför i bakgrunden penicillinbehandling som en Markovkedja. Genom simuleringar av modellen visar vi hur resistensutvecklingen över tid beror starkt på förbrukningen av penicillin, storleken på barngrupper i befolkningen samt att dolda infektioners smittsamhet är av avgörande betydelse för om resistenta infektioner kan överleva långsiktigt i befolkningen. Modellen ger inte stöd för att en något kortare eller något längre genomsnittlig behandlingstid än 10 dagar mer effektivt skulle bekämpa resistensspridning.

Tack och erkännanden

Jag vill tacka mina handledare Mia Deijfen och Pieter Trapman, vars idéer, intresse och vägledning varit av stor betydelse under utvecklingen av detta arbete.

Innehåll

1	Introduktion	3
1.1	Syfte och frågeställningar	4
1.2	Uppsatsens struktur	4
2	Slumpgrafsmodellen	5
2.1	Kort om slumpgrafer	5
2.2	Flertypshushållsmodell	6
2.3	Fördelningen av globala kontakter	8
2.4	Standardhushållsmodellen ett specialfall	10
2.5	Fördelningsantaganden och parameterskattningar	11
3	Smittspridningsmodellen	14
3.1	Bakgrund	14
3.2	Kompartimentmodell	15
3.3	Antibiotikaexponering som Markovkedja	18
3.4	Smittprocessen	19
3.5	Antaganden och parameterskattningar	20
3.6	Alternativ modell med intermediär resistens	22
4	Simuleringar och resultat	23
4.1	Effekt av penicillinförbrukning	23
4.2	Påverkan av olika behandlingstider	28
4.3	R_0 och dolda infektioners smittsamhet	30
4.4	Påverkan av barngruppers storlek	32
5	Slutsatser och diskussion	34
5.1	Slutsatser	34
5.2	Antaganden och verklighetsförankring	36
5.3	Modellbegränsningar och möjliga förbättringar	36
5.4	Kostnadsanalys	37
	Litteraturförteckning	37

1 Introduktion

Bakterien *Streptococcus Pneumoniae* (pneumokocker) är en vanligt förekommande luftburen smitta som kan ge upphov till allvarliga sjukdomar såsom lunginflammation. De flesta som bär på en infektion utvecklar dock aldrig några symptom utan fungerar istället som effektiva smittospridare. Vid sjukdom behandlas bakterien med antibiotika, traditionellt penicillin i första hand, vilket de senaste årtiondena har lett till ett växande globalt problem med framkomsten av bakteriestammar med förhöjd resistens mot penicillinbehandlingar. Ett mått på nivån av resistens mot en antibiotika hos en bakterie är MIC (Minimum Inhibitory Concentration), som förenklat beskriver den koncentration av en viss antibiotika som krävs för att hämma bakteriens tillväxt. För pneumokocker har man länge klassificerat bakterier med $\text{MIC} \leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ som penicillin-mottagliga, MIC mellan 0.12 och $1 \mu\text{g/mL}$ som intermediärt resistenta och som resistenta om $\text{MIC} \geq 2 \mu\text{g/mL}$. (Centers for Disease Control and Prevention, 2015; Hjälmarsdóttir and Kristinsson, 2013)

Förekomsten av pneumokocker med förhöjd resistens varierar kraftigt mellan olika länder. Inom Europa är andelen observerade infektioner så låg som 0%-10% i exempelvis Nederländerna, Sverige och Tyskland medan den i Frankrike kan ligga så högst som mellan 25% och 50% (European Centre for Disease Prevention and Control, 2011). Orsakerna bakom dessa olika nivåer är antagligen många, men ett samband mellan antibiotikaförbrukning och utveckling av resistens är välkänt (Schrag et al., 2000).

Förhöjd antibiotikaresistens orsakas ytterst av genetiska förändringar inom en bakterie, som sedan sprids genom celledelning eller genutbyte med andra bakterier. Hur vanliga sådana genetiska förändringar är och vilken roll de spelar för spridning av resistenta bakterier i en mänsklig befolkning varierar för olika bakteriearter. Om mutationerna är vanligt förekommande kan det innebära att enskilda resistenta bakterier ofta uppstår isolerat och kan föröka sig i en individ när antibiotikabehandling eradikerar de icke-resistenta bakterierna. För pneumokocker är detta dock troligtvis inte fallet, de genetiska förändringar som krävs för att ge förhöjd resistens verkar snarare uppstå relativt sällan och istället få stor spridning genom kloner från ett begränsat antal resistenta bakteriestammar. Övergången från att bära på en penicillinmottaglig pneumokockinfektion till en resistent kan

då ske dels genom att behandling eradikerar den ursprungliga infektionen och att personen under behandlingen blir infekterad på nytt med en resistent stam, dels genom så kallad avmaskering. Avmaskering syftar på att personen från början bar på en dold resistent stam i låga koncentrationer jämfört med huvudinfektionen, och att denna dolda infektion i och med behandlingen helt ersätter den icke-resistenta stammen. På grund av detta tar vi inte med någon mutationsmekanism när vi beskriver vår smittspridningsmodell i avsnitt 3, utan intresserar oss istället för att modellera förekomsten av dolda infektioner. (Schrag et al., 2000)

1.1 Syfte och frågeställningar

Syftet med uppsatsen är att undersöka hur en stokastisk epidemisk modell på en social slumpgraf med hushållsstruktur och åldersindelning i barn och vuxna kan beskriva spridningen av antibiotikaresistenta bakterier. Specifikt behandlar vi penicillins påverkan på pneumokocker, men arbetet bör utan större problem kunna generaliseras till andra typer av bakterier och antibiotikor. Vi är särskilt intresserade av att undersöka effekten av förbrukningsnivån av penicillin i ett samhälle. Vilka nivåer av förbrukning krävs egentligen innan resistent bakterier blir ett allvarligt problem, och vad krävs för att de ska dö ut? Hur påverkar den typiska tidslängden för antibiotikabehandlingar? Hur viktiga är de dolda infektionerna för resistensspridning? Vilken inverkan har storleken på skolklasser för utvecklingen av resistens, kan mindre barngrupper utgöra en effektiv strategi för att motverka spridning?

1.2 Uppsatsens struktur

Uppsatsens fortsättning har följande upplägg.

I avsnitt 2 beskriver vi den matematiska modell vi använder för att ta fram den sociala slumpgraf vi senare använder för smittspridning. I 2.2-2.4 tar vi fram en generell hushålls- och konfigurationsmodell med två nodtyper, för att i 2.5 konkretisera och kvantifiera den exakta modell vi sedan använder i resten av arbetet.

Avsnitt 3 behandlar själva smittspridningsmodellen, där vi under 3.2-3.4 beskriver en kompartmentmodell för samtidig smittspridning av två olika infektioner på ett nätverk med antibiotikabehandling som en bakgrundsprocess. Under 3.5 specificerar vi den specifika grundmodell vi sedan använder för de flesta av våra simuleringar.

I avsnitt 4 beskriver vi resultaten av simuleringar av smittspridningsmodellen från avsnitt 3, utförda på ett nätverk genererat enligt modellen från avsnitt 2, i syfte att försöka svara på arbetets frågeställningar. Uppsatsen avslutas med diskussion kring resultat, antaganden och svagheter med modellen, samt hur arbetet skulle kunna förbättras och byggas vidare på.

2 Slumpgrafsmodellen

2.1 Kort om slumpgrafer

I det här arbetet ska vi behandla en epidemisk modell där den bakteriella smittspridningen sker mellan individer på ett socialt nätverk, representerat av en graf $G(V, E)$, där V är mängden av noder i grafen (motsvarande individer i det sociala nätverket) och E en mängd av nodpar eller kanter mellan noderna (motsvarande sociala relationer mellan individer).

Den enklaste typen av slumpgraf för en epidemisk modell är Bernoulligrafen, också känd som en Erdős-Renyi-graf efter sina två uppfinnare. Detta är en graf på N noder där kontakterna på nätverket väljs ut genom att en kant mellan varje möjligt nodpar bildas med en fix sannolikhet r/N , $r > 0$, där vi delar med N så att en nods gradtal inte beror på den totala befolkningen (då vi antar att N är stort nog bör storleken av en persons sociala sfär rimligen ha en övre begränsning oberoende av befolkningsstorleken). Med andra ord väljs varje kant ut i enlighet med ett Bernoulliförsök med parameter r/N , varav namnet Bernoulligraf. Med denna metod fås därmed att en nods gradtal, eller antal kontakter på nätverket, blir binomialfördelat med parametrar $N - 1$ och r/N . (Deijfen, 2000)

Bernoulligrafen har fördelen att vara enkel att arbeta med men den misslyckas med att fånga upp vissa viktiga egenskaper hos sociala nätverk. En sådan egenskap är transitivitet, med vilket vi syftar på att personer ofta

känner varandra genom en gemensam vän, så att verkliga sociala nätverk innehåller många “vänskapstrianglar”. Eftersom alla kanter bildas oberoende av varandra i Bernoulligrafen så kommer denna, asymptotiskt, inte visa upp detta mönster. Vi ska inte behandla transitivitet närmare i denna uppsats, utan fokuserar istället på större gruppstrukturer.

En annan egenskap Bernoulligrafen inte fångar upp är nämligen indelningen av individerna på ett nätverk i mindre sociala grupperingar, såsom familjehushåll eller skolklasser, inom vilka alla känner alla. Sådana grupper är intressanta ur epidemisk synvinkel eftersom de ofta underlättar spridningen av infektioner. En modell som behandlar denna egenskap är den så kallade hushållsmodellen. Den grundläggande modellen (som vi fortsättningsvis kallar standardhushållsmodellen) beskrivs enligt följande. Låt individerna på nätverket representeras av N stycken noder och dela in dessa i N/k kompletta k -subgrafer, för något positivt k betydligt mindre än N . Vi ska förstå detta som att alla individer på nätverket delas in i en social gruppering om k individer, där alla medlemmar i samma gruppering har kontakt med varandra. Unionen av dessa subgrafer låter vi bilda grafen $\mathcal{G}_h$. Oberoende av $\mathcal{G}_h$ bildar vi dessutom en Bernoulligraf $\mathcal{G}_g$ med samma N ingående noder som tidigare, med kantsannolikheten r/N enligt tidigare. Denna “globala” graf representerar vänskapsrelationer mellan personerna i de olika grupperingarna, genom vilka en infektion kan spridas mellan gruppstrukturerna. Den slutliga slumpgraf $\mathcal{G}$ fås sedan genom att lägga ihop kanterna i $\mathcal{G}_h$ och $\mathcal{G}_g$. (Deijfen, 2000)

Vi beskriver i följande delavsnitt en utökad version av hushållsmodellen där vi delar in noderna i olika typer, motsvarande åldersgrupper, tillåter gruppstorlekarna att variera samt konstruerar den globala grafen $\mathcal{G}_g$ enligt en alternativ metod. Vi visar dessutom att standardhushållsmodellen fås som ett specialfall av den utökade modellen.

2.2 Flertypshushållsmodell

Vi tittar alltså på en nätverksmodell representerad av en graf, där noder (individer) i nätverket tilldelas en av två nodtyper, motsvarande individens åldersgrupp (barn respektive vuxna). Vi definierar här barn som personer i åldern 0-14 år, och vuxna som personer 15 år och uppåt. Dessutom delas individerna in i mindre och icke-överlappande grupper (motsvarande skol-

klasser och arbetsplatser) inom vilka vi har homogen blandning. För enkelhetens skull gör vi antagandet att varje gruppering enbart består av individer från samma nodtyp. Olikt standardhushållsmodellen låter vi gruppernas storlek variera enligt någon fördelning. För de globala kontakterna tillåter vi förstås kontakter mellan olika nodtyper, dvs. mellan skolor och arbetsplatser.

Låt $\mathcal{N}$ vara den totala mängden av individer i nätverket, och $\mathcal{N}_i$ mängden med noder av typ i (där $i = 1, 2$), med $N = |\mathcal{N}|$ och $N_i = |\mathcal{N}_i|$. Vi väljer antalet grupperingar av typ i (en typ-1-grupp är en skolklass, typ-2 en arbetsplats) som ett fixt heltal större än 0 och betecknar detta tal $m^{(i)}$. Vi låter $H^{(i)}$ vara storleksfördelningen för grupperingar av typ i , med utfall $h_t^{(i)}$ ($t = 1, \dots, m^{(i)}$) för de enskilda grupperingarna. De grundläggande krav vi ställer på $H^{(i)}$ är att fördelningen ska vara diskret med stöd på de positiva heltalen samt att dess väntevärde och varians existerar ändligt. För att modellen ska ge giltiga asymptotiska resultat visar Ball, Sirl, and Trapman (2010) att det är tillräckligt att utöver detta införa en övre begränsning av de tillåtna hushållsstorlekarna, ett maximum som vi kallar $h_{\max}$.

Kravet på en maximal hushållsstorlek är inte strikt nödvändigt men fallet utan en sådan övre begränsning innebär att mer matematiskt komplicerade krav på modellen måste införas, varför vi väljer att i denna uppsats inte ge oss i kast med det fallet. För detaljer se Ball, Sirl, and Trapman (2010).

Om vi betecknar antalet grupper av typ i och storlek k (där $k = 1, 2, \dots, h_{\max}$) som $m_k^{(i)}$, kan vi skriva detta tal som $m_k^{(i)} = \sum_{t=1}^{m^{(i)}} \mathbf{1}_k(h_t^{(i)})$, där vi använder indikatorfunktionen

$$\mathbf{1}_k = \begin{cases} 0, & \text{om } h_t^{(i)} \neq k, \\ 1, & \text{om } h_t^{(i)} = k. \end{cases}$$

Vi kan då skriva totala antalet i -noder som $N_i = \sum_k k \cdot m_k^{(i)} = \sum_k \sum_{t=1}^{m^{(i)}} k \cdot \mathbf{1}_k$.

Låt det fullständiga nätverket representeras av grafen $\mathcal{G} = G(\mathcal{N}, \mathcal{E})$, där $\mathcal{E}$ är mängden av kanter. Vi låter som tidigare grafen $\mathcal{G}$ vara unionen av $\mathcal{G}_h$ och $\mathcal{G}_g$, vars betydelse är oförändrad från standardhushållsmodellen. Vi börjar med att titta närmare på $\mathcal{G}_h$ nedan.

Låt $\mathcal{K}_k^{(i)}$ vara en komplett graf på k stycken i -noder. Låt även $n\mathcal{K}_k^{(i)}$ beteckna unionen av n stycken sådana grafer. Vi kan då skriva grafen av alla kompletta typ i -subgrafer i $\mathcal{G}$ som en union enligt

$$\mathcal{G}_h^{(i)} := \cup_k m_k^{(i)} \mathcal{K}_k^{(i)}.$$

Med detta får vi sedan hela grafen av inom-gruppkontakter som unionen av sådana grafer för varje grupptyp i enligt

$$\mathcal{G}_h = \cup_i \mathcal{G}_h^{(i)}.$$

Med gruppkontakterna avklarade går vi över till de globala kontakterna i $\mathcal{G}_g$. Låt $\mathcal{G}_g^{(i,j)} := G(\mathcal{N}_i \cup \mathcal{N}_j, \mathcal{E}_{i,j})$ beteckna grafen med globala kontakter (kanterna i $\mathcal{E}_{i,j}$) mellan individer i typ i -grupper med individer i typ j -grupper, där i och j kan vara samma. Eftersom kanterna i $\mathcal{E}_{i,j_1}$ och $\mathcal{E}_{i,j_2}$ inte överlappar varandra för $j_1 \neq j_2$ och eftersom $\mathcal{N} = \cup_i \mathcal{N}_i$ så får vi grafen med alla globala kontakter i $\mathcal{G}$ som unionen

$$\mathcal{G}_g = \cup_{i \leq j} \mathcal{G}_g^{(i,j)}.$$

2.3 Fördelningen av globala kontakter

I standardhushållsmodellen är grafen $\mathcal{G}_g$ med globala kontakter en Bernoulligraf på alla noder i $\mathcal{N}$. Detta gör modellen enkel såväl matematiskt (vår notation ovan med $\mathcal{G}_g^{(i,j)}$ blir då onödig tex.) som implementeringsmässigt, men den blir antagligen inte särskilt realistisk. För detta arbete är det önskvärt om vi kan åstadkomma en modell där kontakterna mellan de olika typen av grupper (dvs. skolklasser till skolklasser, arbetsplatser till arbetsplatser, samt skolklasser till arbetsplatser) följer olika fördelningar. Detta för att reflektera studier (Mossong et al., 2008) som visar att personer främst umgås inom sin åldersgrupp och har olika typer av kontakter beroende på ålder, samt för att exempelvis undvika orimliga utfall som att barn helt saknar vuxna kontakter i befolkningen.

För att åstadkomma en mer realistisk representation av globala kontakter vänder vi oss till en version av den så kallade Konfigurationsmodellen

(se Ball, Sirl, and Trapman (2010)) som anpassats till en modell med flera nodtyper (Ball and Sirl, 2012). Principen är att kanterna mellan noder av samma typ i bildas genom att först tilldela varje i -nod ett gradtal genom någon gradfördelning, dvs. vi bildar en mängd bestående av ‘halvkanter’ (ena noden i en kant). Sedan väljs kanterna ut genom att på ett likformigt sätt para ihop dessa halvkanter med varandra. För kanter mellan i - och j -individer ($i \neq j$) bildar vi först halvkanterna för i -noderna från en gradfördelning, och halvkanterna för j -noderna från en annan fördelning. Sedan kombineras dessa likformigt tills varje halvkant av den ena typen parats ihop med en halvkant av den andra typen. Eventuella överblivna halvkanter bortses sedan ifrån.

Mer formellt, låt $\mathbf{D}^{(i)} = \{D_1^{(i)}, D_2^{(i)}\}$ vara uppsättningen gradfördelningar för noder av typ i , där $D_j^{(i)}$ är i -noders gradfördelning för kontakter med j -noder, där vi naturligen kräver att stödet för en sådan fördelning består av någon delmängd av de icke-negativa heltalen, så att

$$P(D_j^{(i)} = k) = p_k,$$

där $p_k \in [0, 1]$, för $k = 0, 1, \dots$. Eftersom vi inte vill att en individs gradtal ska bero på befolkningsstorleken, måste varje $D_j^{(i)}$ vara oberoende av N och därmed $m^{(l)}$ (för $l = 1, 2$). Vi kräver dessutom att fördelningarna har ändliga väntevärden och varianser. Låt

$$\mathbf{d}_j^{(i)} = \{d_{j,1}^{(i)}, d_{j,2}^{(i)}, \dots, d_{j,N_i}^{(i)}\}$$

vara en gradsekvens dragen från $D_j^{(i)}$, och $n_k \in \mathcal{N}_i$ vara en i -nod med grad $d_{j,k}^{(i)}$. Om $j = i$ får vi då kantmängden $\mathcal{E}'_{i,i}$ genom att på något likformigt sätt slumpa fram par av de $\sum_k d_{i,k}^{(i)}$ halvkanterna. Om vi har ett udda antal halvkanter bortser vi från den halvkant som i denna process blir över.

För situationen $j \neq i$ bildar vi gradsekvenserna $\mathbf{d}_j^{(i)}$ och $\mathbf{d}_i^{(j)}$, för att få mängderna med halvkanter av typ $i \rightarrow j$ respektive typ $j \rightarrow i$. Sedan bildar vi kantmängden $\mathcal{E}'_{i,j}$ genom att med en likformig metod slumpa fram par av de $\sum_k d_{j,k}^{(i)}$ och $\sum_l d_{i,l}^{(j)}$ halvkanterna av respektive typ, tills alla halvkanter av någon av typerna parats ihop med en halvkant av den andra typen.

I det troliga fallet att det då finns kvar oparade halvkantar av den andra typen bortser vi helt enkelt ifrån dessa. (Ball and Sirl, 2012)

Med den metod som beskrivits ovan för att bilda globala kanter får vi att en kantmängd av typen $\mathcal{E}'_{i,j}$ ($1 \leq i, j \leq 2$) inte nödvändigtvis ger upphov till en enkel graf (en graf där ingen nod har en kant till sig själv, en så kallad loop, och där två noder har högst en kant mellan sig), då upprepade kanter och, i fallet $i = j$, loopar kan förekomma. Vi väljer att helt enkelt kasta bort sådana kanter för att bilda den slutliga kantmängden $\mathcal{E}_{i,j}$, så att grafen $\mathcal{G}_g^{(i,j)}$ ändå blir enkel. Detta motiveras med att sannolikheten för loopar och upprepade kanter går mot noll då befolkningen växer mot oändligheten, vilket inses på följande sätt. Vi har att varje gradsekvens $\mathbf{d}_j^{(i)}$ är oberoende av antalet individer i befolkningen, samt att en gradfördelnings varians $\text{Var}(D_k^{(i)}) < \infty$, vilket innebär att när antalet typ i -individer går mot oändligheten, eller ekvivalent $m^{(i)} \rightarrow \infty$ så går sannolikheten att para ihop en halvkant av en viss i -nod med en annan halvkant av samma nod mot noll. Enligt samma resonemang går sannolikheten att upprepade gånger para ihop en halvkant av någon nod n_1 med en halvkant av någon nod n_2 mot noll, då alla $m^{(i)} \rightarrow \infty$, ($i = 1, 2$). Tack vare att vi har en maximal hushållsstorlek $h_{\max}$ inser vi då dessutom att globala kanter inom ett och samma hushåll på samma sätt blir glest förekommande när N_i blir stort.

2.4 Standardhushållsmodellen ett specialfall

Om vi fixerar antalet nodtyper i vår flertyphushållsmodell till 1, fixerar antalet grupper och låter alla dessa ha samma konstanta storlek, inser vi att den grundläggande hushållsmodellen från avsnitt 2.1 kan fås som ett specialfall av vår mer omfattande modell. För att se detta låter vi alltså antalet nodtyper $\mathcal{J} = 1$, så att vi får totala antalet hushåll som $m = m^{(1)}$. Vi sätter nu dessutom alla hushåll till samma storlek, säg en konstant c , så att $m = m_c$. För att bilda grafen $\mathcal{G}_g$ med globala kontakter låter vi gradfördelningen $\mathbf{D} = \mathbf{D}^{(1)} = D_1^{(1)}$ vara en binomialfördelning enligt

$$D_1^{(1)} \sim \text{Bin}(N, r/N),$$

där $0 < r < N$. Från denna gradfördelning får vi då gradsekvensen $\mathbf{d} = \mathbf{d}_1^{(1)} = \{d_{1,1}^{(1)}, d_{1,2}^{(1)}, \dots, d_{1,N}^{(1)}\}$. Genom att likformigt para ihop de $\sum_{k=1}^N d_{1,k}^{(1)}$

halvkanter vi därmed får, där vi precis som förut bortser från eventuella loopar eller upprepade kanter, inser vi att varje kant i $\mathcal{G}_g$ (asymptotiskt) genererats enligt en Bernoullifördelning med sannolikhet r/N . Vi får på detta sätt en slumpgraf med N individer uppdelade på m kompletta subgrafer av storlek c , med en global kontaktgraf där kanterna mellan nodpar valts ut enligt en Bernoullifördelning, vilket motsvarar standardhushållsmodellen.

2.5 Fördelningsantaganden och parameterskattningar

Vi kommer ihåg att vi infört en övre begränsning $h_{\max}$ på alla gruppstorlekar. Utan någon närmre motivering väljer vi att för våra simuleringar i avsnitt 4 låta denna vara $h_{\max} = 100$. För att avgöra en lämplig fördelning $H^{(1)}$ för gruppstorlekarna för typ 1-individer, dvs. för dagis- och skolklasser, har vi lyckligtvis verklig statistik att lita oss på. Från Skolverket (2014) får vi att det i genomsnitt gick 19 elever i en svensk grundskoleklass läsåret 2013/2014. Ännu en rapport från Skolverket (2016) visar dessutom att den genomsnittliga storleken av en förskolebarngrupp är 17 barn, med en storleksfördelning som lämpligen ser ut att kunna approximeras med en Poisson-fördelning. Med vårt $h_{\max}$ i åtanke låter vi därmed $H^{(1)}$ följa en Poisson(18)-fördelning som vi genom betingning begränsar till de tillåtna värdena $[1, 100]$.

För arbetsplatser är det svårare att hitta information om gruppstorlek, varför vi resonerar enligt följande: från Mossong et al. (2008) får vi att vuxna och barn har ungefär lika många dagliga kontakter, samtidigt som vi kan anta att vuxna bör ha fler globala kontakter än barn. Dessutom antar vi att arbetsplatsstorlekar har en större spridning än skolklasser, samt att de enskilt vanligaste grupperna består av åtminstone några få personer (så att exempelvis en geometrisk fördelning inte blir optimal). Vi låter (något godtyckligt) till slut $H^{(2)}$ vara negativ binomial med väntevärde 12 enligt $\sim \text{Negbin}(r = 2, p = 6/7)$, begränsad (genom betingning) till värden mellan 1 och $h_{\max} = 100$. För att förtydliga så har en negativ binomialfördelad variabel X sannolikhetsfunktionen

$$p_X(k) = \binom{K+r-1}{k} \cdot (1-p)^r p^k.$$

Vi låter $D_1^{(1)}$ och $D_2^{(2)}$, gradfördelningarna för globala kontakter mellan skolklasser respektive mellan arbetsplatser, vara geometriskt fördelade med väntevärden 2.5 respektive 8.5. Valen baseras löst på tidigare nämnda kontaktstudie (Mosson et al., 2008) och att vuxna bör ha större globala umgängeskretsar än barn. För kontakter mellan skolklasser och arbetsplatser resonerar vi lite olika beroende på kontaktens riktning. För $D_2^{(1)}$, eller barns kontakter med vuxna, utgår vi ifrån att alla barn har åtminstone en vuxen förälder samt att de flesta barn dessutom har regelbunden kontakt med åtminstone sin andra förälder och/eller någon annan vuxen släkting. Detta baserar vi delvis på att var femte barnhushåll har en ensamstående förälder i Sverige (SCB, 2016). Därmed väljer vi fördelningen enligt $D_2^{(1)}$ som den vänstertrunkerade Negbin($r = 16, p = \frac{3.5}{16+3.5}$) där vi begränsar stödet till de positiva heltalen. Väntevärdet blir då $\frac{3.5}{1-0.0422} = 3.65$. Vi har då använt att väntevärdet för en diskret trunkerad slumpvariabel Z med en nedre begränsning z ges enligt

$$E[Z|Z > z] = \frac{\sum_{k=z}^{\infty} kp_Z(k)}{1 - P_Z(z)}.$$

Gradfördelningen åt andra hållet, dvs $D_1^{(2)}$, låter vi vara geometrisk med väntevärde 2, där vi resonerar att vuxna i snitt naturligtvis måste ha färre kontakter med barn än vice versa, men samtidigt inte vill inskränka den maximala graden alltför mycket.

För att säkerställa att alla typ-1-noder (barn) har åtminstone en global kontakt med en typ-2-nod (en vuxen) parar vi ihop halvkanterna på följande sätt. Om $\sum_{k=1}^{N_2} d_{1,k}^{(2)} \geq \sum_{k=1}^{N_1} d_{2,k}^{(1)}$ så parar vi helt enkelt ihop halvkanterna likformigt och bortser från överblivna typ-2 halvkanter. Annars upprepar vi alla typ-2 halvkanter w gånger, där

$$w = \min\{x \in \mathbf{Z}_+ : x \cdot \sum_k^{N_2} d_{1,k}^{(2)} \geq \sum_k^{N_1} d_{2,k}^{(1)}\},$$

och parar likformigt ihop typ-1 halvkanterna med de w upprepningarna av typ-2 halvkanterna.

För att avsluta detta avsnitt sammanfattar vi i tabell 1 de viktigaste parametrarna i hushålls- och konfigurationsmodellen vi beskrivit i detta avsnitt.

	Beskrivning	Värde / Fördelning
$m^{(1)}$	Antal skolklasser	
$m^{(2)}$	Antal arbetsplatser	
$h_{\max}$	Största tillåtna klass- eller arbetsplatsstorlek	100
$H^{(1)}$	Storleksfördelning skolklasser	Poisson(18)
$H^{(2)}$	Storleksfördelning arbetsplatser	Negbin($r = 2, p = 6/7$)
$D_1^{(1)}$	Gradfördelning globala kontakter mellan skolklasser	Geom(2/9)
$D_2^{(2)}$	Gradfördelning globala kontakter mellan arbetsplatser	Geom(2/19)
$D_2^{(1)}$	Gradfördelning barns globala kontakter till vuxna	Negbin($r = 16, p = 7/39$)
$D_1^{(2)}$	Gradfördelning vuxnas globala kontakter till barn	Geom(2/7)

Tabell 1: Sammanfattning av viktiga parametrar och fördelningar i vår hushålls- och konfigurationsmodell.

3 Smittspridningsmodellen

3.1 Bakgrund

En vanlig typ av epidemisk modell är SIR-modeller, där varje person i modellen befinner sig i något av tillstånden S (mottaglig för infektion), I (infekterad) eller R (“removed”, dvs. borttagen). Dessa lämpar sig för epidemier där infekterade antingen dör eller utvecklar immunitet efter sin infektionsperiod. Eftersom pneumokockinfektioner sällan har dödlig utgång och inte heller är känd att resultera i immunitet (Centers for Disease Control and Prevention, 2015), är dock denna modelltyp mindre användbar för våra ändamål. En mer intressant modelltyp är istället SIS-variationen, där utvecklingen går enligt $S \rightarrow I \rightarrow S$, dvs. en infekterad individ återgår efter någon tid till mottagligt tillstånd. I kommande delavsnitt tar vi därför fram en smittspridningsmodell baserad på SIS-modellens principer, men där vi utökar tillståndsrummet för att få med antibiotikaresistenta infektioner och möjligheten att bära på två infektionstyper samtidigt. En ytterligare utökning av tillstånden fås genom att vi inför antibiotikabehandling. (Britton (in press), 2010)

En viktig parameter vid epidemimodellering är R_0 , eller det grundläggande reproduktionstalet. För en typisk SIR- eller SIS-modell brukar detta förstås som det genomsnittliga antalet nya infektionsfall en individ orsakar under sin infektionstid, i en situation då nätverket i övrigt består av mottagliga individer. Vanligtvis gäller då, för en SIR-modell, att om $R_0 \geq 1$ så finns det en strikt positiv sannolikhet för att en stor epidemi ska bryta ut, eller för SIS att infektionen blir endemisk i befolkningen (dvs. stabiliserar sig på en nivå där den kan överleva under en lång tid). För en smittoprocess på standardhushållsmodellen brukar R_0 beräknas analytiskt genom att låta smittoprocessen approximeras av det tidiga skedet av en förgreningsprocess, där gruppenheterna behandlas som ett slags “superindivider”. Vi kommer inte utföra någon sådan analys i den här uppsatsen utan får förlita oss på simuleringar för att behandla R_0 , av anledningen att den smittspridningsmodell vi beskriver i fortsättningen av detta avsnitt blir för komplicerad. (Ball et al., 2010; Britton (in press), 2010; Deijfen, 2000)

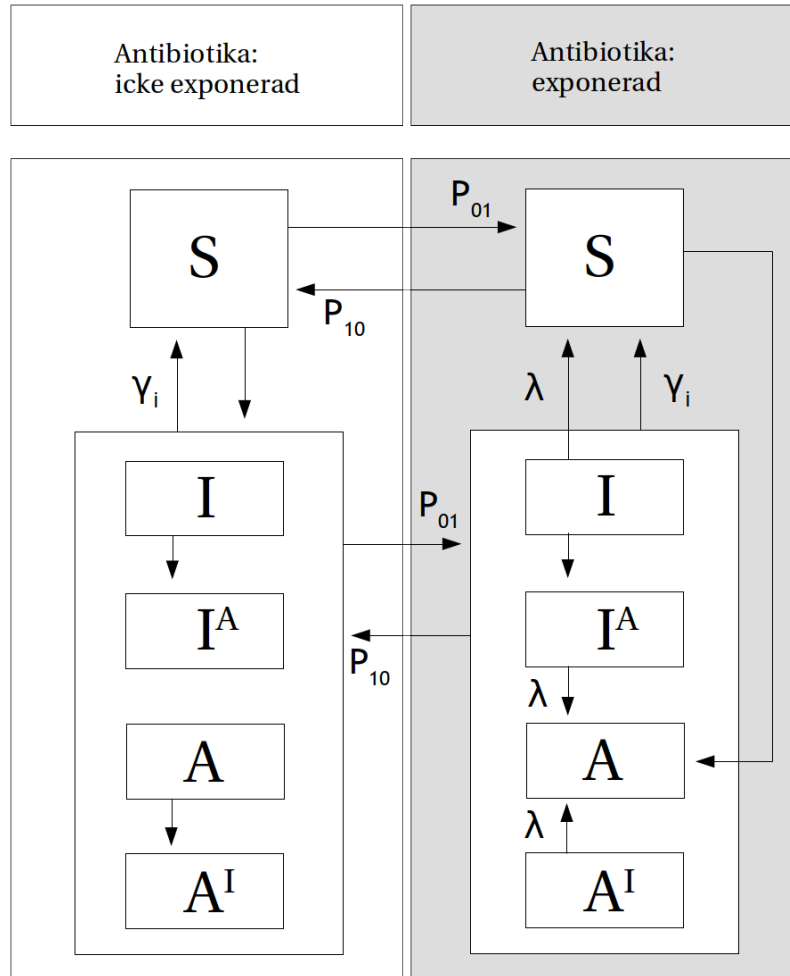
3.2 Kompartimentmodell

Vi betraktar en tvådimensionell kompartimentmodell utan dödsfall, födslar eller vaccinerade personer, där huruvida en individ är exponerad för antibiotika eller inte representeras genom kolumnindelning på två nivåer, medan de möjliga smittotillstånden individen kan befinna sig i tilldelas rader. Vi betraktar antibiotikabehandling som en bakgrundsprocess, helt oberoende av om en individ bär på en pneumokockinfektion eller inte, varav det följer att individer i modellen rör sig mellan de två kolumnnivåerna oberoende av radnivå. Detta underlättar ytterst det matematiska arbetet, men bör även kunna motiveras genom att penicillin typiskt används för att behandla infektioner från många olika bakteriearter (och även felaktigt för icke-bakteriella infektioner). Förhoppningsvis står vi därmed inte att förlora särskilt mycket på att inte explicit modellera enskilda sjukdomsfall från pneumokocker som kräver behandling. Mer specifikt låter vi kolumnövergångarna ske enligt en Markovkedja, se avsnitt 3.3 för detaljer. När det kommer till smittotillstånd får vi däremot, till följd av att antibiotika hämmar känsliga bakteriestammar, att kolumnnivån påverkar vilka radövergångar som är möjliga. Modellen i sin helhet visualiseras i Figur 1.

En viktig egenskap vi vill att vår modell ska kunna plocka upp är avmaskeringsmekanismen beskriven i introduktionen. Därför tillåter vi att en individ samtidigt kan bära på såväl en känslig som en resistent infektion, där vi låter den ena infektionen vara i majoritet och den andra i minoritet (dold). Vi definierar därmed de smittotillstånd som en individ kan befinna sig i enligt följande:

- S : osmittad,
- I : smittad enbart med känslig infektion,
- A : smittad enbart med resistent infektion,
- I^A : smittad med känslig huvudinfektion och dold resistent infektion,
- A^I : smittad med resistent huvudinfektion och dold känslig infektion.

Smitta mellan individer sker genom kontakter på den sociala flertyphushållsgraf vi definierat i avsnitt 2, vilket vi går in djupare på lite senare i



Figur 1: Smittspridningsmodellen på individnivå. Pilar markerar möjliga tillståndsövergångar, där en ommarkerad pil representerar en smitta på nätverket. Markeringen vid pilar betecknar sannolikheten för en tillståndsövergång genom någon särskild mekanism i ett tidssteg. Här är $P_{x,y}$ sannolikheten att påbörja eller avsluta antibiotikabehandling, λ sannolikheten att en behandling läker ut en infektion och γ_i sannolikheten för naturlig utläkning av alla infektioner.

detta avsnitt. Redan nu inför vi dock antagandet att en individ omöjlig kan bli smittad med en känslig infektion under tiden som personen är exponerad för antibiotika.

Utläkning av en infektion kan ske på två sätt; antingen genom naturlig utläkning eller genom antibiotikabehandling. Oberoende av antibiotikaexponering kan en smittad individ under varje tidssteg gå över till tillstånd S genom att kroppens naturliga immunförsvar lyckas eradikera smittan. Vi låter γ_i vara sannolikheten för en sådan utläkning under varje tidssteg för en typ i -individ ($i = 1, 2$), dvs. vi tillåter att barn och vuxna har olika långa naturliga infektionstider. Eftersom vi antar att γ_i är densamma för varje tidssteg så får vi att den naturliga infektionstiden blir för-förstängenfördelad.

Vi förutsätter att kroppens immunförsvar bekämpar känsliga och resistent infektioner med samma effektivitet, så att den naturliga infektionstiden inte beror på typen av infektion. Dessutom antar vi att om en naturlig utläkning sker så eradikeras alla infektioner som individen bär på samtidigt.

Vid antibiotikaexponering kan, under varje tidssteg, dessutom eradikering av en känslig stam inträffa för en smittad individ med sannolikhet λ (notera att denna ej antas bero på ålder). Om individen bär på en resistent minoritetsstam övergår denna då i nästa tidssteg till ensam smitta hos individen (förutsatt att naturlig utläkning inte inträffar i samma tidssteg), annars övergår individen i nästa tidssteg till mottagligt tillstånd. För resistent infektioner gör vi det antagligen inte helt realistiska men praktiska antagandet att antibiotika eradikerar infektionen med sannolikhet 0, dvs. resistent infektioner kan inte behandlas.

För såväl naturlig utläkning som framgångsrik eradikering med hjälp av antibiotika antar vi att en individ inte erhåller någon slags tillfällig eller permanent immunitet, med undantag för den tillfälliga immunitet mot känsliga infektioner som eventuell antibiotikaexponering ger. Detta innebär att en individ efter att ha blivit av med en smitta kan bli smittad med den igen i nästa tidssteg.

3.3 Antibiotikaexponering som Markovkedja

Som tidigare beskrivits låter vi en individs tillstånd av antibiotikaexponering vara en bakgrundsprocess frikopplad från den underliggande sociala kontaktgrafen. För en individ kan vi då se dessa tillståndsövergångar som del i en Markovkedja med tillståndsrum $T = \{0, 1\}$, där tillstånd 0 svarar mot ingen exponering medan en antibiotikaexponerad individ är i tillstånd 1. Data över antibiotikaförsäljning i Sverige visar på signfikanta skillnader i försäljning av receptbelagd antibiotika mellan olika åldersgrupper, där barn under 7 år och vuxna över 65 år konsumerar mer än övriga grupper. Utslaget på de två åldersgrupper vi tittar på i denna uppsats (barn 0 – 14 år respektive vuxna 15 och uppåt) blir skillnaderna dock små, varför vi väljer att inte låta en individs ålder påverka sannolikheten att exponeras för antibiotika i vår modell. (Folkhälsomyndigheten, 2017) Vi förutsätter dessutom att tiden som en period av exponering varar inte heller beror av ålder, så att varje individ i modellen har samma övergångssannolikheter.

Övergångssannolikheten P_{10} , dvs. sannolikheten att lämna det exponerade tillståndet, uppskattar vi i avsnitt 3.5. För att bestämma övergångssannolikheten i motsatt riktning, P_{01} , använder vi ett grundläggande resultat om Markovkedjors gränssannolikheter (Ross, 2007). Vi påminner oss om att för en irreducibel ergodisk Markovkedja så ges, för $v \in T$, gränssannolikheten π_v som den unika icke-negativa lösningen till ekvationssystemet

$$\begin{aligned}\pi_v &= \sum_{u=0}^{\infty} \pi_u P_{uv}, & v &\geq 0, \\ \sum_{u=0}^{\infty} \pi_u &= 1.\end{aligned}\tag{1}$$

Denna gränssannolikhet π_v motsvarar den långsiktiga tidsandel som processen befinner sig i tillstånd v . Vi gör det bekväma antagandet, trots att utbredningen av och vanor kring antibiotikabehandling knappast gått oförändrade de senaste årtiondena, att Markovkedjan har (åtminstone approximativt) uppnått sin gränsfördelning $\pi = (\pi_0, \pi_1)$, dvs. vi antar att π är känd. Eftersom vi även ser P_{10} som känd har vi att den enda okända parametern som finns kvar är P_{01} . Därmed kan vi lösa ut P_{01} från ekvationssystemet (1), så att vi efter ett par rader algebra får ut

$$P_{01} = \frac{\pi_1}{\pi_0} P_{10}.$$

3.4 Smittoprocessen

Smitta mellan individer sker genom kontakter på den sociala slumpgraf vi definierat i avsnitt 2, där en individ inte kan bli smittad med en känslig infektion under tiden som personen är exponerad för antibiotika. En individ kan som tidigare beskrivits ha två olika infektioner samtidigt, där den ena typen av bakteriestam är i majoritet över den andra. Om en person som redan bär på en infektion blir smittad med en annan stam, så kommer den nya stammen alltid att ta platsen som minoritetsinfektion.

För varje kant på grafen säger vi att en *riktad* smittsam kontakt under ett tidssteg sker med en viss sannolikhet $\alpha^{(a,b)}$, där a och b är två olika noder. Vi definierar denna sannolikhet så att

$$\alpha^{(a,b)} := \begin{cases} \alpha^{(i)}, & \text{om } a, b \in \mathcal{N}_i, 1 \leq i \leq 2, \\ \alpha, & \text{annars,} \end{cases}$$

dvs. vi tillåter att smittsamma kontakter sker med olika sannolikheter inom olika hushållstyper, medan sannolikheten alltid är densamma för globala kontakter oavsett individtyper.

Vi förstår detta som att om individ a har en riktad smittsam kontakt med en individ b , så gäller att: om a bär på en känslig (typ I) majoritetsinfektion och b inte bär på en känslig infektion, så smittas b med sannolikhet $\beta_I = 1$ med en känslig infektion givet att b inte är exponerad för antibiotika. Att kontakten är riktad från a mot b ska förstås som att smittoöverföringen under kontakten enbart kan gå från a till b och inte i motsatt riktning, men den motsatt riktade kontakten mellan b och a kan naturligtvis inträffa med samma sannolikhet $\alpha^{(b,a)} = \alpha^{(a,b)}$ under samma tidssteg. Notera att när en individ smittas med en ny infektion så antas denna bli smittsam först under nästa tidssteg.

Tidigare forskning (Maher et al., 2012) visar att utveckling av antibiotikaresistens hos pneumokocker vanligtvis leder till en lägre grad av anpassning

till bakteriens livsmiljö, vilket resulterar i en lägre tillväxthastighet. För att försöka reflektera detta inför vi en bestraffning av resistent infektioner i form av lägre smittsamhet. Vi inför $0 < \beta_A < 1$, där β_A ska förstås som sannolikheten för överföring av en resistent majoritetssmitta till en individ som inte redan bär på en resistent infektion, vid en riktad smittsam kontakt.

På liknande sätt inför vi en bestraffning av minoritetsinfektioner i form av lägre smittsamhet. Vi låter en minoritetsinfektion överföras med sannolikhet $\rho \cdot \beta_x$ ($0 < \rho < 1$) vid en riktad smittsam kontakt, för $x \in \{I, A\}$.

En individ a kan under ett tidssteg ha flera smittsamma kontakter (i båda riktningar). Om a är osmittad kommer den första framgångsrika smittsamma kontakten (riktad mot a) ge upphov till en majoritetsinfektion hos a . Om a redan bär på en infektion blir den nya smittan istället en dold infektion. När en smitta etablerat sig kan eventuella ytterligare smittsamma kontakter inte ersätta den.

3.5 Antaganden och parameterskattningar

Vi låter varje tidssteg i vår modell motsvara en dag i verkligheten.

Från Hill et al. (2010) får vi data på tidslängden av pneumokockinfektioner från en studie i Gambia, där längden sjönk med stigande ålder. Efter ungefärlig anpassning av givna medianer och medelvärden till åldersgrupperna vi använder oss av (0-14 respektive 15- år) och antagandet om ffg-fördelade infektionslängder, kommer vi fram till en medellängd för barn på 70 dagar och 39 dagar för vuxna, vilket ger oss $\gamma_1 = 1/70$ och $\gamma_2 = 1/39$.

För att hitta lämpliga värden på $\alpha^{(1)}$, $\alpha^{(2)}$ och α använder vi simuleringar av modellen utan någon penicillinförbrukning och utan resistent bakterier. Vi utgår ifrån en rapport (Regev-Yochay et al., 2004) enligt vilken över 50% av barn och ca 5% av vuxna kan bära på en pneumokockinfektion. För att få en parameter färre att skatta gör vi antagandet att $\alpha^{(2)} = \alpha$, dvs. vi utgår ifrån att globala kontakter och inom-arbetsplatskontakter är lika smittsamma, medan smittspridningen inom skol- och förskoleklasser är förhöjd. För att ungefärligt matcha Regev-Yochay et al. (2004) finner vi då att $\alpha^{(1)} = 0.0021$ och $\alpha^{(2)} = \alpha = 0.00072$ ger lämpliga resultat.

För att uppskatta P_{10} , sannolikheten att lämna antibiotikaexponering i ett tidssteg, gör vi grundantagandet att en typisk antibiotikakur varar i 10 dagar. Eftersom tiden till en övergång i Markovkedjor är ffg-fördelad, blir vår skattning $P_{10} = 1/10$. Schrag et al. (2000) tar upp möjligheten att en kortare standardkur på 5 dagar skulle kunna vara bättre för att undvika resistensspridning, varför vi i avsnitt 4 utför simuleringar på olika värden av P_{10} .

Från Dabernat et al. (1998) läser vi att andelen misslyckade ti dagarsbehandlingar av penicillinmotagliga pneumokockinfektioner med antibiotikorna cefixime eller co-amoxiclav uppgick till 8%. Om vi antar att en generalisering till behandling med penicillin är rimlig, får vi lämpligen, givet att en individ befinner sig under behandling, sannolikheten att eradikering av penicillinmottaglig smitta sker till följd av behandlingen i ett tidssteg som $\lambda = 0.22$, eftersom sannolikheten för en misslyckad ti dagarsbehandling då blir $(1 - 0.22)^{10} = 0.08$.

En parameter vi får svårt att skatta med någon basis i verkligheten är ρ , som representerar smittsamhetskostnaden dolda infektioner betalar. Vi väljer, väldigt godtyckligt, att sätta denna till $\rho = 0.4$. För att kompensera något för denna osäkerhet undersöker vi i avsnitt 4 hur systemet påverkas när vi varierar ρ betydligt från detta värde, från vilket vi finner att värdet på ρ , vid en hög (realistiskt sett) penicillinförbrukning är av avgörande betydelse för huruvida en resistent infektion kan överleva under en längre tid.

Kvar har vi nu att ge ett värde till anpassningskostnadsparametern β_A . Detta gör vi genom att simulera en smittoprocess i ett antal år och variera β_A tills vi observerar önskvärda nivåer av resistent (huvud)infektioner i systemet. För att avgöra vad som är en lämplig nivå försöker vi efterlikna situationen i Frankrike, där hög penicillinresistens tidigare har kunnat förekomma hos uppemot 30% av alla pneumokockinfektioner (Dieter, 2002). I det syftet låter vi penicillinförbrukningen i systemet ligga på en nivå tänkt att motsvara den franska (ungefär 0.76 recept per person och år) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2015). Hur detta går till beskrivs mer utförligt i avsnitt 4.1. Från dessa simuleringar får vi sedan att $\beta_A = 0.74$ ger resistent nivåer som, något konservativt, liknar det franska fallet.

3.6 Alternativ modell med intermediär resistens

I avsnitt 3.2-3.5 har vi beskrivit en modell där vi antar att en pneumokockinfektion är antingen känslig eller helt resistent mot antibiotika. Eftersom antibiotikaresistens i verkligheten förekommer på flera olika nivåer kan det vara av intresse att även studera intermediärt resistent infektioner. Vi kan då undersöka exempelvis hur längden av antibiotikabehandling påverkar resistensutvecklingen, en frågeställning som med den resistentna modellen blir mindre intressant eftersom den resistent infektionen inte kan behandlas oavsett behandlingslängd.

Låt som förut en individs smittotillstånd ges som radindelning på 5 nivåer och antibiotikaexponering beskrivas av samma Markovkedja på två tillstånd som i den resistentna modellen. Låt nu de möjliga smittotillstånden vara S, I, E, I^E, E^I , där E står för intermediärt resistent infektion. Till skillnad från tidigare tillåter vi nu att antibiotikabehandling botar en intermediär infektion med sannolikhet > 0 . Låt λ_I och λ_E vara sannolikheterna för en känslig respektive intermediär infektion att, till följd av antibiotikaexponering, läka ut under ett tidssteg, där vi har $0 \leq \lambda_E < \lambda_I < 1$. I alla andra avseenden låter vi intermediära infektioner fungera enligt samma principer som vi beskrivit för resistent infektioner tidigare.

De parametrar som måste skattas på nytt för den intermediära modellen är λ_E och smittsamheten β_E . I den tidigare nämnda studien av Dabernat et al. (1998) framgick att andelen misslyckade behandlingar steg till 19% för infektioner med intermediär resistens mot penicillin. Utan mer att gå på antar vi att framgångsgraden rimligtvis då bör vara ännu lägre vid behandling med penicillin, varför vi väljer att låta $\lambda_E = 0.08$, så att sannolikheten för misslyckad behandling blir $(1 - 0.08)^{10} = 0.43$ för en tiodagarsbehandling. För β_E förlitar vi oss än en gång på simuleringar, där vi justerar parametern för att få nivåer av intermediär resistens liknande de som observerades i Island under åren 1995-2010 — där vi behandlar ungefär 20% av totala antalet infektioner som normalnivå — (Hjálmarsdóttir and Kristinsson, 2013), då vi låter penicillinförbrukningen ligga ungefär på den genomsnittliga isländska nivån under dessa år. Vi kommer då fram till värdet $\beta_E = 0.80$.

4 Simuleringar och resultat

Om ingenting annat nämns utförs alla simuleringar på samma nätverk, genererat enligt flertypskonfigurationsmodellen som vi beskrivit i avsnitt 2.2-2.5. Vi har anpassat antalet grupper av typ 1 och 2 för att få en total population på ungefär 2000 individer, bestående av ungefär 17.5% barn, dvs. 350 barn och 1650 vuxna. Eftersom vi vill ha genomsnittliga klassrespektive arbetsplatsstorlekar på 18 respektive 12 individer, väljer vi parametrarna $m^{(1)} = \lfloor \frac{350}{18} + \frac{1}{2} \rfloor = 19$ och $m^{(2)} = \lfloor \frac{1650}{12} + \frac{1}{2} \rfloor = 138$. Det specifika nätverk vi då får består av totalt 2052 individer, varav 370 eller drygt 18% är barn.

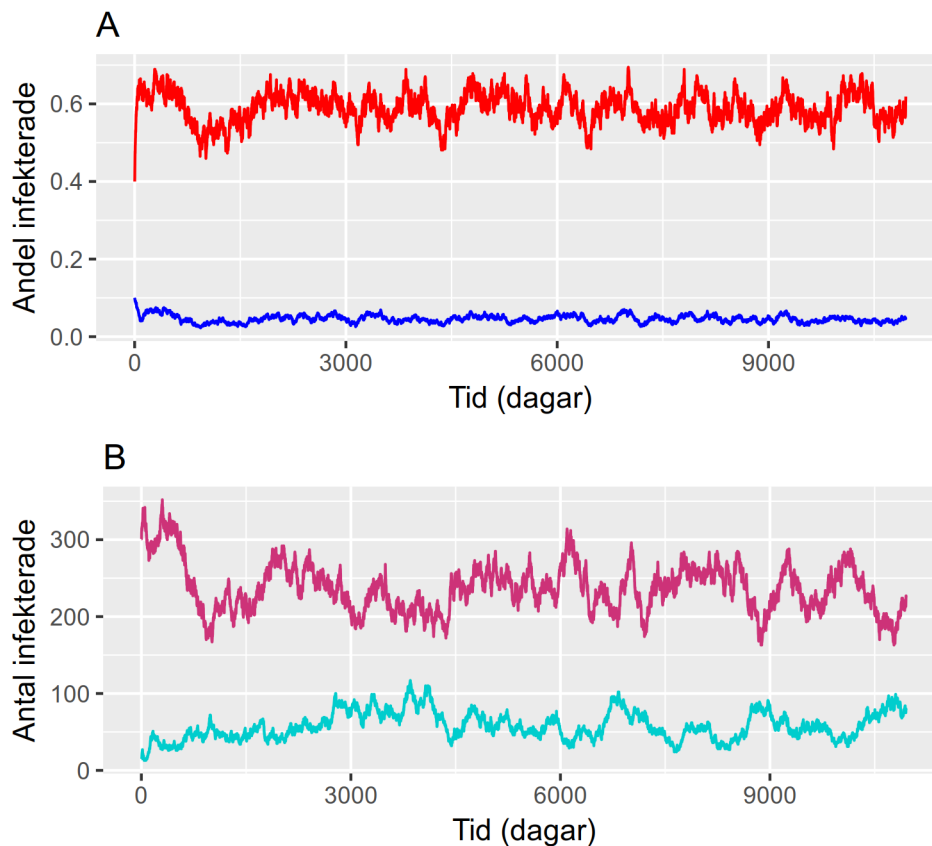
4.1 Effekt av penicillinförbrukning

En av det här arbetets centrala frågeställningar är hur förbrukningsnivån av penicillin i en befolkning påverkar spridningen av resistent pneumokocker. För att undersöka detta utför vi upprepade simuleringar med den resistent modellen beskriven i avsnitt 3.2-3.5, där vi låter den långsiktiga tidsproportionen π_1 som en individ är exponerad för antibiotika variera. Om vi sätter $c =$ 'genomsnittligt antal recept på penicillin per person och år', låter vi denna tidsandel beräknas som

$$\pi_1 = \frac{c \cdot 1/P_{10}}{365}.$$

Eftersom vi håller $P_{10} = 1/10$ fixt behöver vi enbart variera antalet recept c . Vi låter därför c variera från 0 till 3.20 i steg av 0.16. För varje värde på c kör vi 4 upprepade simuleringar på 30 år vardera. I början av varje simulering låter vi slumpmässigt 40% av barnen och 10% av de vuxna infekteras. Vi låter initialt 5% av de infekterade bära på en resistent majoritetsinfektion, och 20% av de initialt infekterade ges även en minoritetsinfektion.

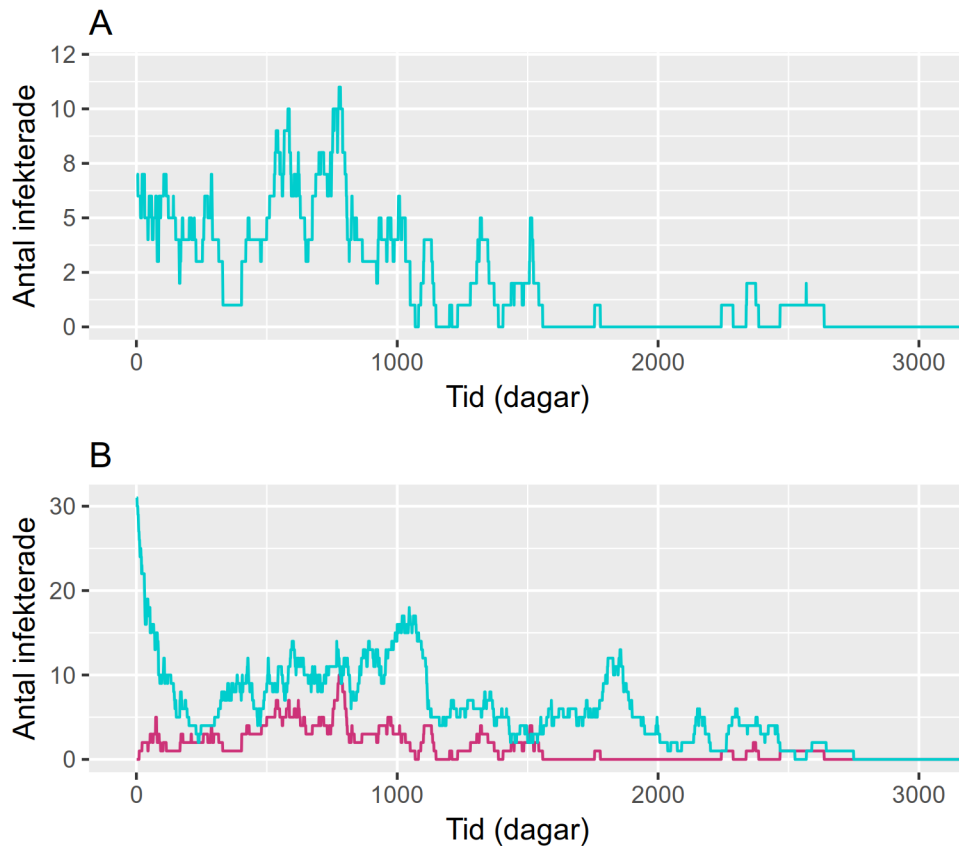
Figur 2 visar tidsförloppet av en simulering då $c = 0.4$, en nivå av penicillinförbrukning ungefär i nivå med Islands (European Centre for Disease Prevention and Control, 2015). Vi ser hur andelen smittade barn respektive vuxna snabbt finner sina jämviktsnivåer samt att den resistent smittan



Figur 2: (A) Andel av alla barn (röd) respektive vuxna (blå) som bär på en infektion, som effekt av tid. (B) Totala antal resistenta (blå) och penicillinmotaggliga (röd) huvudinfektioner i befolkningen. Resultat från en simulering på 30 år, då $c = 0.4$.

upprätthåller en stabil endemisk närvaro i populationen. En annan simulering på 10 år, för $c = 0$, visas i figur 3. I 3.A ser vi hur resistenta huvudinfektioner är utdöda under långa perioder för att sedan komma tillbaka, vilket förklaras av att det under dessa perioder fortfarande finns kvar dolda resistenta infektioner, som vi ser i 3.B.

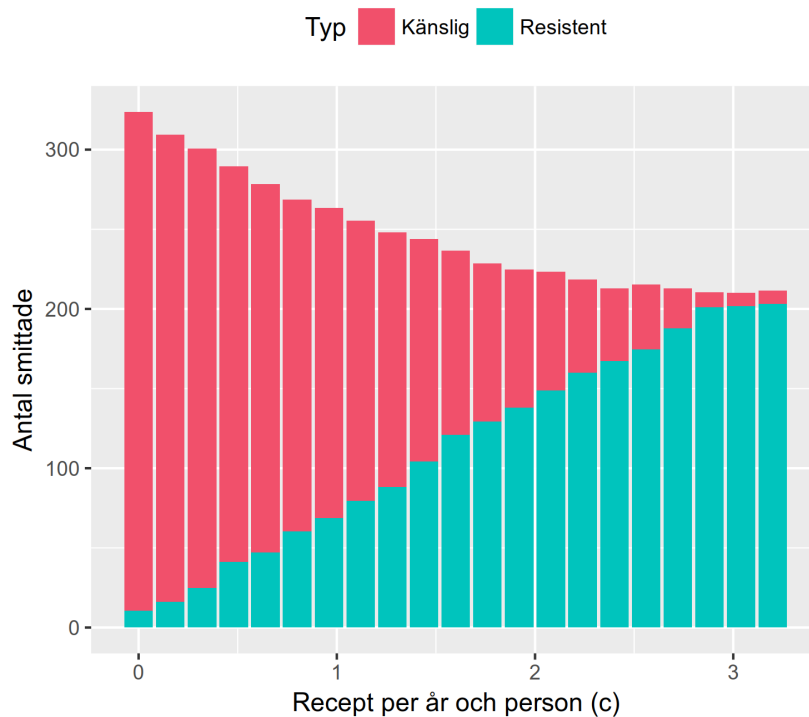
Nu vill vi naturligtvis även se hur olika värden på c påverkar fördelningen av de två infektionstyperna. I figur 4 visas medelvärden (över tid och över upprepningar) av antalet känsliga respektive resistenta majoritetsin-



Figur 3: (A) Antal personer med en resistent huvudinfektion mot tid. (B) Antal personer med känslig (röd) eller resistent (blå) dold infektion.

fektioner som funktion av c , tänkt att representera de endemiska smittornivåerna. Här låter vi de första 5 åren av simuleringarna fungera som en "kalibreringsperiod" och tittar därför bara på data från de sista 25 åren av simuleringarna.

Från figur 4 ser vi att de endemiska infektionsnivåerna ser ut att avta eller stiga i en jämn takt som funktion av c , med en avmattning i förändringshastigheten på de allra högsta förbrukningsnivåerna. Här bör den resistenta stammen ligga nära sitt maximum, dvs. den nivå den skulle ha om den känsliga typen dog ut. Därmed leder en sjunkande känslig nivå inte till att den resistenta nivån stiger lika snabbt längre, vilket i sin tur bör ge de



Figur 4: Simulerade endemiska nivåer av pneumokockinfektioner med ingen (Känslig) samt fullkomlig (Resistent) resistens mot penicillin, som funktion av penicillinförbrukning i en befolkning på $N = 2052$ personer.

kvarvarande känsliga infektionerna andrum. Till följd av resistensutvecklingens jämna lutning ger vår modell att det krävs en ganska stor ökning av antalet recept för att de helt resistenta infektionerna ska nå en majoritet, närmare bestämt ungefär en fördubbling från den franska nivån på runt 0.76.

Överlag var såväl de penicillinmottagliga och de resistenta infektionstyperna stabila under simuleringarna, så att utsläckning av någon stam enbart kunde ske vid de högsta respektive lägsta nivåerna av c . Se tabell 2 för en sammanfattning av dessa.

Från figur 4 ser vi tydligt att ett högre c hämmar det totala antalet infekterade i befolkningen. Av intresse kan då också vara att se hur c påverkar andelen infekterade inom åldersgrupperna vuxna och barn, vilket vi visar i

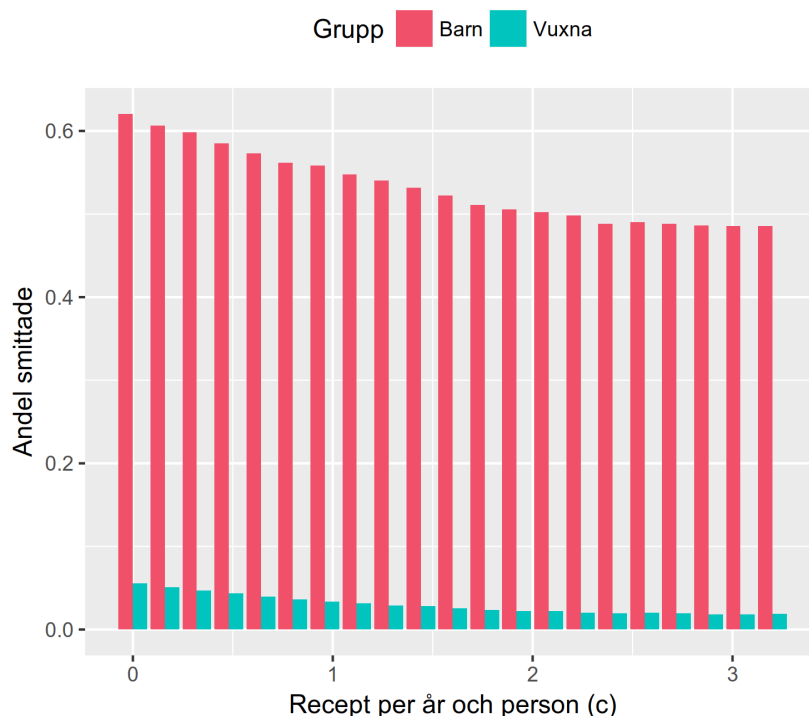
Recept (c)	Mottaglig utsläckning	Resistent utsläckning
0.00	0%	50%
0.16	0%	25%
0.32	0%	25%
$\vdots$	0%	0%
2.72	25%	0%
2.88	75%	0%
3.04	75%	0%
3.20	50%	0%

Tabell 2: Andelen simuleringar (av 4) på olika nivåer av c som resulterade i utdöda infektioner.

figur 5.

Slutligen undersöker vi hur c inverkar på resistensspridning när vi, i enlighet med modellen i avsnitt 3.6 låter en penicillinmottaglig och en intermediärt resistent smitta spridas på nätverket, där vi visar genomsnittliga infektionsnivåer i figur 6.A. För att vara helt uttömmande passar vi lämpligen på att på samma sätt jämföra en intermediär mot en resistent smitta i figur 6.B. I bägge fallen varierar vi c mellan 0 och 2.24 i steg om 0.16, med 3 upprepade simuleringar om 25 år (varav vi än en gång bortser från de 5 första åren).

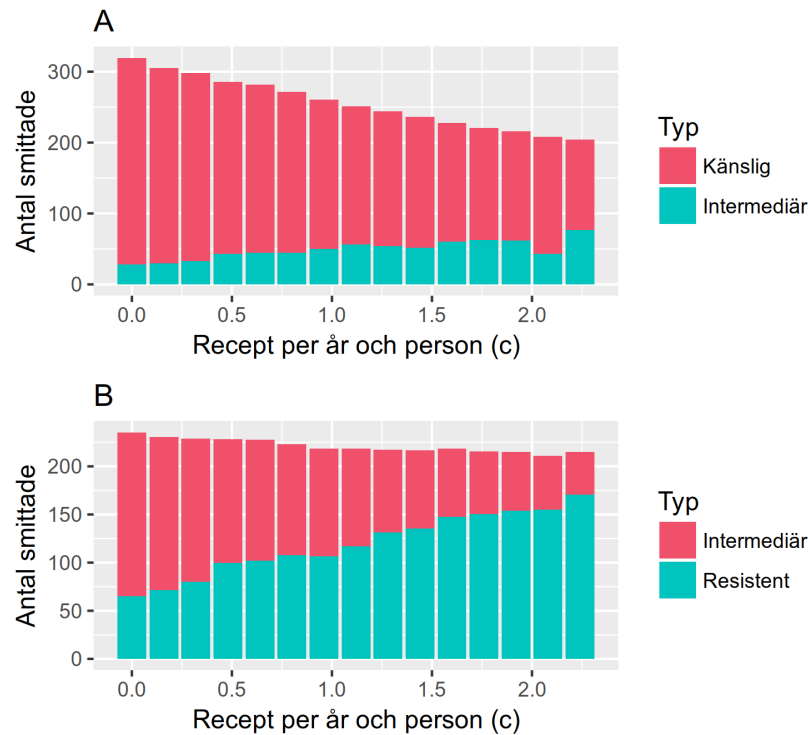
Från figur 6.A läggs vi märke till att antalet bärare på den intermediära smittan påverkas relativt lite av c , så att den stigande andelen infekterade med en intermediär smitta till följd av stigande c till större delen beror på att de penicillinmottagliga smittonivåerna förtrycks. Utifrån detta resultat inser vi att intermediär resistens enligt vår modell kan bli svår att bli av med när den väl uppstått. Samtidigt ser vi då att en högre behandlingsfrekvens i detta scenario effektivt bekämpar den totala infektionsnivån utan några större negativa konsekvenser. Bilden kompliceras dock naturligtvis av figur 6.B, där vi ser att inte heller intermediära bakterier kan konkurrera med de helt resistenta då c stiger.



Figur 5: Andelen av barn (röda) respektive vuxna (blåa) som bär på en infektion som funktion av penicillinförbrukningsnivå c , medeltal över upprepade simuleringar och tid (30 år).

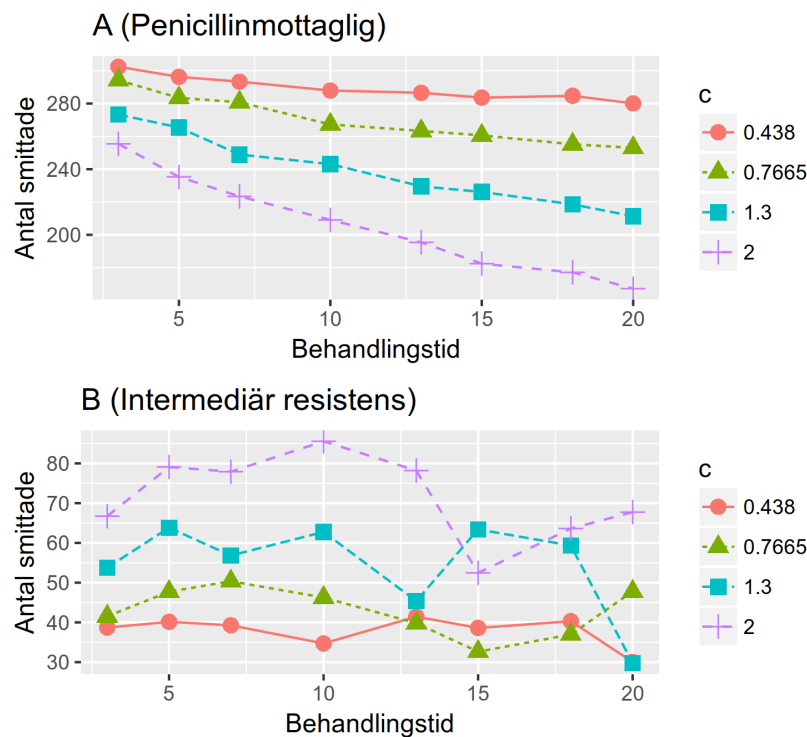
4.2 Påverkan av olika behandlingstider

I simuleringarna ovan använde vi oss av en genomsnittlig behandlingstid med penicillin på 10 dagar. För att undersöka om vår modell eventuellt kan resultera i lägre resistensspridning med någon annan praxis låter vi än en gång utföra upprepade simuleringar på vårt nätverk om 2052 individer, där vi tittar på penicillinmottagliga och intermediärt resistent infektioner. Vi varierar behandlingstiden $1/P_{10}$ på 3, 5, 7, 10, 13, 15, 18 och 20 dagar, och kör först 3 upprepade simuleringar om 20 år för varje tid. Vi sätter penicillinförbrukningen till $c = 0.438$. För att försöka fånga eventuellt samspel mellan behandlingslängd och antalet utskrivna recept kör vi sedan likvärdiga simuleringar, än en gång med 3 upprepningar per behandlingstid, för $c = 0.7665$, $c = 1.3$ och $c = 2$. Resultaten visas i figur 7.



Figur 6: (A) Simulerade endemiska nivåer av pneumokockinfektioner med ingen (Känslig) samt fullkomlig (Resistent) resistens mot penicillin, som funktion av penicillinförbrukning. (B) Endemiska nivåer av intermediärt och fullkomligt resistent infektioner.

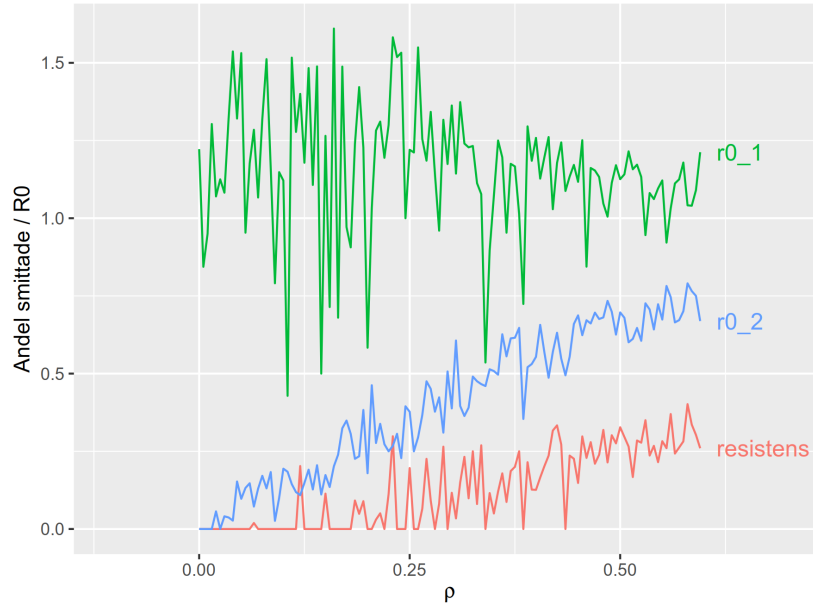
Från figur 7 ser vi tydligt hur en längre förväntad behandlingstid har en monotont hämmande effekt på penicillinmottagliga infektioner. De intermediärt resistent infektionerna beter sig dock annorlunda, det blir svårt att utläsa någon trend och om någon effekt föreligger är det tveksamt om den kan anses oberoende av antalet utskrivna recept c . Vad vi kan säga är att det inte verkar finnas stöd för att en kortare behandlingstid än 10 dagar skulle bekämpa intermediär resistensspridning mer effektivt i vår modell. För längre behandlingstider måste vi dock förstås ha i åtanke att de rimligen skulle gynna spridningen av bakterier med fullkomlig resistens om dessa är närvarande i befolkningen.



Figur 7: Genomsnittliga nivåer av infektioner med ingen (A) eller intermediär (B) resistens, över 20 år från upprepade simuleringar, som effekt av förväntad längd på behandling. Olika linjer motsvarar olika nivåer av penicillinförbrukning.

4.3 R_0 och dolda infektioners smittsamhet

I avsnitt 3 tog vi kort upp begreppet R_0 och att vi inte skulle genomföra några analytiska beräkningar på detta tal. Den enkla anledningen är att metoden där vi approximerar smittoprocessen med en förgreningsprocess inte blir trivial att översätta till en situation med inte bara två individ- och hushållstyper, utan även två slags infektioner som påverkar varandras spridning. Faktum är att det inte är självklart hur vi ens ska definiera R_0 för vår modell; vilken infektionstyp syftar vi på? Räknar vi enbart med smitta till och från huvudinfektioner, eller inkluderar vi dolda infektioner som sekundära fall?



Figur 8: Andel resistent huvudinfektioner (resistens), samt R_0^1 (grön) och R_0^2 (blå) beräknade efter 550 dagar. Från simuleringar på 10 år.

Den första frågan är kanske inte så svår att svara på dock, eftersom vi intresserar oss för resistensspridning är rimligen villkoren för den resistent infektionen mest intressant att studera. Ett problem med att titta på R_0 för huvudinfektioner till huvudinfektioner, är att vi alltid initierar processen med en hög nivå av personer med antibiotikakänsliga huvudinfektioner, så att antagandet om att befolkningen består av ett litet antal initialt smittsamma och resten mottagliga inte är uppfyllt (det gäller ju att en huvudinfektion inte kan ersättas direkt med en ny smitta). Därmed verkar det kanske bättre att även titta på sekundära dolda smittofall, eftersom antalet dolda infektioner till en början kan hållas låg. Vi kan därmed definiera ett R_0^1 som det genomsnittliga antalet resistent infektionsfall (majoritets- samt minoritetsinfektioner) som en person med en resistent huvudinfektion orsakar under en infektionsperiod, under processens tidiga skede. Det kan också vara intressant att titta på motsvarande R_0^2 för personer med en dold resistent infektion, inte minst eftersom vi bör kunna kontrollera detta värde genom att variera ρ , eller smittsamhetskostnaden för dolda infektioner. Detta är särskilt intressant eftersom vi tidigare valde $\rho = 0.4$ ytterst god-

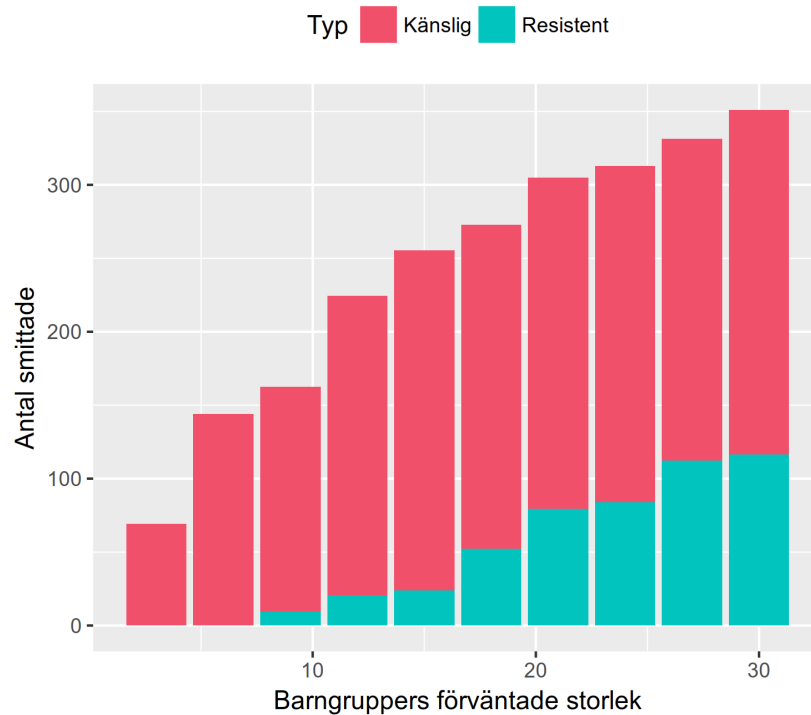
tyckligt, så att vi genom att skruva på detta värde kan se hur parametern påverkar systemet. Frågeställningarna vi då försöker besvara är: hur beror R_0^2 av ρ , och hur stort måste R_0^2 (ekvivalent ρ) vara för att de resistent infektionerna ska kunna bli endemiska?

För att undersöka ovanstående simulerar vi vår smittoprocess för 10 år och med en fix penicillinreceptförbrukning på $c = 0.76$, där vi i varje simulering låter ρ variera mellan 0 och 0.595 i steg om 0.005, utan upprepningar. I figur 8 visar vi ρ mot den relativa slutnivån av resistent huvudinfektioner (andel av totala antalet infekterade), samt R_0^1 och R_0^2 . Vi låter i detta fall en infektion som inte dött ut efter de tio åren klassas som endemisk. När vi beräknar R_0 för en smitta är det viktigt att välja en tidpunkt relativt tidigt i processen. Om infektionen blir endemisk och vi beräknar R_0 efter en lång tid kommer vi nämligen få reproduktionstalet vid jämnvikt (vilket i vårt fall inte behöver vara 1 med tanke på hur vi definierat våra R_0) då antalet infekterade över lång tid inte förändras. Efter observation av flera simuleringar väljer vi därmed 550 dagar som en lämplig tidpunkt för beräkningarna. För att få en rättvisande bild räknar vi enbart med avslutade infektionsperioder, dvs. om en person är smittad vid mättiden så räknar vi för denne inte med den nuvarande infektionsperioden eller antalet sekundära infektionsfall under denna.

Som vi ser i figur 8 växer R_0^2 som väntat med stigande ρ , samtidigt som endemiska infektioner blir vanligare. Vi ser även att R_0^1 varierar kraftigt då ρ är liten, rimligtvis till följd av att den resistent smittan dör ut tidigt i processen. Däremot verkar nivån variera kring ungefär samma punkt hela tiden, så att det verkliga R_0^1 inte verkar vara känsligt för ρ . Av figuren ser vi att R_0^2 verkar behöva överstiga ungefär 0.25 för att resistent infektioner ska överleva i tio år i mer än enstaka fall.

4.4 Påverkan av barngruppers storlek

Utöver förbrukningsmönster av penicillin i befolkningen, kan det även vara av intresse att undersöka hur gruppstrukturen i det underliggande sociala nätverket kan påverka smitt- och resistensspridningen i vår modell. För att återkoppla till verkligheten kan vi titta på skillnader i förekomsten och storleken av barngrupper mellan Frankrike, där vi påminner om att andelen pneumokockinfektioner med hög penicillinresistens har kunnat vara



Figur 9: Simulerade genomsnittliga slutnivåer (sista 5 åren av simuleringar om 20 år) av känsliga respektive penicillinresistenta infektioner, som funktion av genomsnittlig storlek på skol- och förskoleklasser.

över 25%, och Tyskland med nivåer under 5%. Medan Frankrike har ett utbrett förskolesystem som nästan 100% av barnen i åldern 3-5 år deltar i, uppgick motsvarande andel i Tyskland till under 10% (Harbarth et al., 2002). Då infektioner i stor utsträckning sprids just bland barn i denna ålder nämner Harbarth et al. (2002) denna skillnad som en möjlig faktor för att förklara de olika resistensnivåerna mellan dessa länder.

Eftersom vi inte gjort någon skillnad mellan barn i förskole- respektive skolålder i vår modell, får vi försöka fånga upp denna faktor genom att variera storleksfördelningen för barngrupper i allmänhet. Eftersom vår grundmodell utgår ifrån total anslutning av barn till förskole- eller skolklasser antar vi att denna motsvarar det franska fallet, trots att vi har anpassat fördelningen till svenska förhållanden.

Vi väljer att variera storleksfördelningen på enklast möjliga sätt genom att behålla den som Poisson(z)-fördelningen betingad på värden mellan 1 och 100, där vi varierar z mellan 3 och 30 i steg om 3. Notera att en genomsnittlig klasstorlek så låg som på 3 personer högst troligen inte är realistisk, utan tas med för att vara uttömmande. För att inte tunna ut vår kontaktnet alltför mycket gör vi antagandet, för $z < 18$ (där vi ser 18 som vårt basfall), att en krympning av klasstorlekarna motsvaras av en ökning av antalet globala kontakter mellan klasserna. För varje minskning av z med 3 enheter adderar vi därmed 2 till $E[D_1^{(1)}]$, dvs. det förväntade värdet av gradfördelningen mellan barn. För $z > 18$ antar vi att en större klasstorlek inte leder till någon förändring av de globala kontakterna.

Vi simulerar smittoprocessen för varje värde på $z \in \{3, 6, \dots, 27, 30\}$. Varje simulering körs över 20 år och med 3 upprepningar för varje z . I figur 9 visar vi medelvärden av antalet känsliga respektive resistenta infektioner, tagna över upprepningar och de sista 5 simulerade åren. Som vi tydligt ser så leder en minskning av barngruppernas storlek till ett betydande fall i förekomsten av såväl känsliga som resistenta infektioner, där vi särskilt noterar att den relativt blygsamma minskningen från 18 till 15 barn per klass mer än halverade antalet resistenta infektioner. Det kanske mest intressanta att ta med sig från bilden är just att de resistenta infektionerna överlag verkar vara mer känsliga för variationen i z . Detta tyder därmed på att en minskning (ökning) av z i vår modell belönas (bestraffas) dels med färre (fler) infektioner överlag, dels med en lägre (större) andel resistenta infektioner.

5 Slutsatser och diskussion

5.1 Slutsatser

Vi ska nu kort och sammanfattande försöka besvara frågeställningarna i introduktionen utifrån resultaten för vår modell i avsnitt 4. Vi behandlar frågeställningarna punktvis nedan.

- Vid vilka nivåer av penicillinförbrukning kan resistenta bakterier ta över, alternativt dö ut?

Vi har sett att för helt resistenta infektioner så verkar antalet infekterade stiga ungefär linjärt med antalet recept. För en relativt godtyckligt vald bestraffning av dolda infektioners smittsamhet såg vi då att resistenta bakterier nådde majoritet vid ungefär två gånger frankrikes nivå av receptutskrivning samt att de kunde överleva över tid även vid låga nivåer. Vi såg att intermediärt resistenta bakterier växte betydligt långsammare, så att också dessa övertas av de helt resistenta vid en liknande förbrukningsnivå. Modellen antyder därmed att resistensutvecklingen riskerar att trycka ner andelen mottagliga infektioner till oroväckande låga nivåer vid en receptutskrivning på mellan 0.75-1.5 recept per person och år.

- Hur påverkar längden av en typisk penicillinbehandling resistensutvecklingen?

Vi kunde inte finna stöd i vår modell för att en kortare eller något längre medelbehandlingslängd än 10 dagar påverkar antalet smittade med en intermediärt resistent infektion, även om antalet med mottagliga infektioner sjönk med stigande behandlingslängd.

- Vilken inverkan har dolda infektioners smittsamhet?

Vi kunde tydligt se att en högre smittsamhet för dolda infektioner gjorde det mer sannolikt att resistenta huvudinfektioner skulle lyckas etablera sig på en endemisk nivå i befolkningen, samt ledde till större R_0 för dolda resistenta infektioner. Vi fann 0.25 som ett grovt riktmärke för hur stort detta R_0 måste bli för att möjliggöra endemisk utveckling för en given receptnivå på $c = 0.76$.

- Hur påverkar barngruppers storlek?

Vi såg att även om varje förväntad minskning med 3 barn per grupp kompenserades med 2 förväntade globala kontakter per barn, så sjönk infektionstalen kraftigt till följd av mindre grupper. Särskilt fann vi att resistenta infektioner var känsligare än mottagliga för denna förändring, så att mindre barngrupper verkar vara ett effektivt sätt att bekämpa resistensutveckling enligt vår modell.

5.2 Antaganden och verklighetsförankring

En oundviklig kompromiss när man försöker representera verkliga processer med matematiska modeller är den mellan matematisk bekvämlighet och realism. När vi låter antibiotikabehandling beskrivas av en Markovkedja gör vi det fullt medvetna om att läkare (förhoppningsvis) inte sitter med en slumpfelsgenerator och genererar geometriskt fördelade behandlingstider när de skriver ut recept, men vi accepterar kostnaden i realism för att få en modell som går att arbeta med matematiskt. Dessutom har vi gjort en del antaganden om exempelvis hur minoritetsinfektioner smittar som är väldigt spekulativa, av den enkla anledningen att vi saknar djupare kunskap om de underliggande biologiska och kemiska processerna. Det är därmed viktigt att kännas vid att de flesta antaganden om specifika fördelningar, värden och smittomekanismer vi gjort i denna uppsats antagligen går att ifrågasätta, samt att en del av dem sannolikt kan vara helt felaktiga. Det vore därmed ett misstag att utgå ifrån att resultaten vi presenterat i denna uppsats, egentligen oavsett den grundläggande modellens kvalitet, kan generaliseras till verkliga förhållanden.

5.3 Modellbegränsningar och möjliga förbättringar

En svaghet med vår smittspridningsmodell är att den enbart tillåter två bakteriestammar med olika grad av antibiotikaresistens på samma gång. I verkligheten är inte resistens ett binärt tillstånd utan existerar på en skala. Det vore därmed intressant att vidareutveckla modellen för att tillåta bakteriestammar med flera olika resistensnivåer att spridas på nätverket, med bibehållen möjlighet för en individ att bära på flera stammar samtidigt. Det skulle då vara möjligt att djupare undersöka hur dessa konkurrerar med varandra och under vilka omständigheter högre nivåer av resistens kan selekteras för. Att införa en tredje parallell, intermediärt resistent smitta, var under detta arbetets början en ambition som av främst praktiska skäl fick stryka på foten.

En medveten begränsning vi införde på vår modell var att inte tillåta nya resistenta bakterier att uppstå på nätverket, antingen genom mutationer eller som en ny smitta utifrån. Vi motiverade detta med att sådana mutationer var ovanliga för pneumokocker samt att vi ville undersöka sprid-

ning genom dolda infektioner. Om man vill göra en mer realistisk modell, eller eventuellt anpassa modellen till en annan typ av bakterie med ett annorlunda beteende, vore det dock kanske rimligt att införa någon sådan mekanism.

Som vi nämnt tidigare gör vår modells komplexitet det svårt att applicera vanliga analytiska metoder, varför vi uteslutande undersökt modellens beteende med hjälp av simuleringar. Det vore därmed intressant att istället undersöka en liknande men mer analytiskt välsinnad modell, där den grundläggande strukturen med två samtida infektionstyper behålls men en del av de övriga egenskaperna skalas ner och förenklas.

5.4 Kostnadsanalys

En potentiellt intressant analys vi inte hann med att utföra i denna uppsats var av hur samhällskostnader skulle kunna påverkas till följd av vår modells beteende. Vi skulle här till exempel kunna införa explicita sjukdomsfall bland befolkningen, där vi belägger personer med en kostnad K_1 per tidsenhet som de är sjuka, för att representera sjukfrånvaro från jobbet eller vård av sjukt barn. Svårt sjuka personer med en resistent infektion skulle dessutom kunna behöva läggas in på sjukhus för djupare behandling, under vilken tid de istället kostar samhället K_2 per tidsenhet. Vi skulle då kunna undersöka exempelvis vilken nivå av penicillinförbrukning som minimerar de totala kostnaderna, med tanke på att en låg förbrukning lär leda till längre sjukfrånvaro men färre sjukhusvister, medan en hög förbrukning skulle trycka ner antalet sjuka men öka sjukhusfrekvensen bland dessa. Man skulle ytterligare kunna införa dödsfall till följd av sjukdom som ett alternativ kostnadsmått utöver det rent ekonomiska.

Litteraturförteckning

Frank Ball and David Sirl. An SIR epidemic model on a population with random network and household structure, and several types of individuals. *Advances in Applied Probability*, 44(1):63–86, March 2012.

Frank Ball, David Sirl, and Pieter Trapman. Analysis of a stochastic SIR

- epidemic on a random network incorporating household structure. *Mathematical Biosciences*, 224(2):53–73, 2010.
- Tom Britton (in press). Stochastic epidemic models: A survey. *Mathematical Biosciences*, 2010.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Public Health Foundation, Washington D.C, 13th edition, 2015.
- H. Dabernat, P. Geslin, F. Megraud, P. Bégué, J. Boulesteix, C. Dubreuil, F. de La Roque, A. Trinh, and A. Scheimberg. Effects of cefixime or co-amoxiclav treatment on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in children with acute otitis media. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 41:253–258, 1998.
- Maria Deijfen. Epidemics on social network graphs. Master’s thesis, Department of Mathematics, Stockholm University, January 2000.
- Adam Dieter. Global antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 50:1–5, 2002. doi: 10.1093/jac/dkf801.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC, 2011.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. ESAC-Net surveillance data, November 2015.
- Folkhälsomyndigheten. Antibiotikastatistikkvartalsrapport 4 2016, Februari 2017.
- Stephan Harbarth, Werner Albrich, and Christian Brun-Buisson. Outpatient Antibiotic Use and Prevalence of Antibiotic-Resistant *Pneumococci* in France and Germany: A Sociocultural Perspective. *Emerging Infectious Diseases*, 8(12), 2002. doi: 10.1086/381547.
- Philip C. Hill, John Townend, Martin Antonio, Biodun Akisanya, Chinelo Ebruke, George Lahai, Brian M. Greenwood, and Richard A. Adegbola. Transmission of *Streptococcus pneumoniae* in Rural Gambian Villages: A

- Longitudinal Study. *Clinical Infectious Diseases*, 50(11):1468–1476, 2010. doi: 10.1086/652443.
- M. Á Hjálmsdóttir and K. G. Kristinsson. Epidemiology of penicillin-non-susceptible pneumococci in Iceland, 1995–2010. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69:940–946, 2013.
- M. Cyrus Maher, Wondu Alemayehu, Takele Lakew, Bruce D. Gaynor, Sara Haug, et al. The Fitness Cost of Antibiotic Resistance in *Streptococcus pneumoniae*: Insight from the Field. *PLoS ONE*, 7(1), 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0029407.
- Joël Mossong, Niels Hens, Mark Jit, Philippe Beutels, Kari Auranen, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med*, 5(3), 2008. doi: 10.1371/journal.pmed.0050074.
- Gili Regev-Yochay, Meir Raz, Ron Dagan, Nurith Porat, Bracha Shainberg, Erica Pinco, Nathan Keller, and Ethan Rubinstein. Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* by Adults and Children in Community and Family Settings. *Clinical Infectious Diseases*, 38(5):632–639, 2004. doi: 10.1086/381547.
- Sheldon M. Ross. *Introduction to Probability Models*. Academic Press, Burlington, MA, 9th edition, 2007.
- SCB. Var tionde barnfamilj är en ombildad familj, Oktober 2016. URL <http://www.scb.se>.
- Stephanie J. Schrag, Bernard Beall, and Scott F. Dowell. Limiting the Spread of Resistant Pneumococci: Biological and Epidemiologic Evidence for the Effectiveness of Alternative Interventions. *Clinical Microbiology Reviews*, 13(4):588–601, Oct. 2000.
- Skolverket. Elever i grundskolan läsåret 2013/14, Mars 2014. URL <http://www.skolverket.se>. Dnr 2014:00038.
- Skolverket. Barn och personal i förskolan hösten 2015, April 2016. URL <http://www.skolverket.se>. Dnr.5.1.1-2016:526.