

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ρούσσοι Γιάννης

Μαθηματικά μοντέλα λοιμωδών νοσημάτων σε σωφρονιστικά
καταστήματα

ΑΘΗΝΑ, ΕΤΟΣ 2020

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την
απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

που απονέμει η Ιατρική Σχολή και το Τμήμα Μαθηματικών του Εθνικού &
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Εγκρίθηκε την..... από την εξεταστική επιτροπή:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΒΑΘΜΙΔΑ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

Β. Σύψα (Επιβλέπουσα)

Αναπληρώτρια καθηγήτρια

.....

Α. Μπουρνέτας

Καθηγητής

.....

Δ. Παρασκευής

Αναπληρωτής καθηγητής

.....

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή

1.1. Ηπατίτιδα C

1.2 Επίπτωση και επιπολασμός ηπατίτιδας C παγκοσμίως

1.3. Ηπατίτιδα C και χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών (XEN)

1.4 Φυλάκιση και ηπατίτιδα C

1.5 Μαθηματικά μοντέλα για ηπατίτιδα C λοίμωξη σε XEN σε γενικό πληθυσμό και σε φυλακή

1.6 Σκοπός της παρούσας εργασίας

2. Μαθηματικά μοντέλα για ηπατίτιδα C σε σωφρονιστικά καταστήματα

2.1. Ντετερμινιστικά μοντέλα

2.2. Στοχαστικά μοντέλα

2.2.1. Στοχαστική διαδικασία ή ανέλιξη

2.2.2. Μαρκοβιανές στοχαστικές διαδικασίες διακριτού και συνεχούς χρόνου

2.2.3. Στοχαστικά μοντέλα διακριτού χρόνου

2.2.4. Στοχαστικά μοντέλα συνεχούς χρόνου

2.3. Ατομικιστικά μοντέλα (Individual base model)

2.4. Επιδημιολογικά μοντέλα δικτύων

2.5. Βασικές έννοιες στα μαθηματικά μοντέλα για την ηπατίτιδα C

3. Ανασκόπηση δημοσιευμένων μελετών μαθηματικών μοντέλων για τον ιό της ηπατίτιδας C σε σωφρονιστικά καταστήματα

4. Μαθηματικό μοντέλο μετάδοσης ηπατίτιδας C σε σωφρονιστικό κατάστημα στην Ελλάδα

4.1 Περιγραφή μοντέλου

4.2 Εφαρμογή και αποτελέσματα του μαθηματικού μοντέλου σε σωφρονιστικό κατάστημα στην Ελλάδα

5. Συζήτηση-συμπεράσματα

Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει ως θέμα τη χρήση μαθηματικών μοντέλων για τη μελέτη του ιού της ηπατίτιδας C σε σωφρονιστικά ιδρύματα. Αρχικά, γίνεται μια εισαγωγή για τον ιό της ηπατίτιδας C όπου παρατίθενται επιδημιολογικά στοιχεία για τον ιό παγκοσμίως τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και σε χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών και σε κρατούμενους σε σωφρονιστικά καταστήματα. Επιπλέον, γίνεται μία εισαγωγή στα μαθηματικά μοντέλα και ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας για τη χρήση τους στη μελέτη της ηπατίτιδας C σε σωφρονιστικά ιδρύματα. Στη συνέχεια, περιγράφεται ένα μαθηματικό μοντέλο για τη μελέτη της επίδρασης της θεραπείας χρόνιας ηπατίτιδας C με τα νέα αντικά φάρμακα στη μείωση του επιπολασμού σε κρατούμενους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών στην Ελλάδα. Στο μοντέλο αυτό, περιλαμβάνονται τρεις καταστάσεις (Επίνοσοι, Μολυσματικοί και Υπό Θεραπεία) και η παραμετροποίηση πραγματοποιήθηκε με βάση δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας καθώς και στοιχεία από σωφρονιστικό κατάστημα στην Ελλάδα. Διερευνήθηκαν διάφορα σενάρια για την επίδραση που έχει η χορήγηση θεραπείας (χορήγηση σε 0%-20% των ατόμων ανά μήνα) στον επιπολασμό της χρόνιας ηπατίτιδας C και παράλληλα εκτιμήθηκε ο συνολικός αριθμός ατόμων που πρέπει να λάβει θεραπεία σε κάθε σενάριο. Σύμφωνα με το μοντέλο, χορήγηση θεραπείας στο 20% των κρατούμενων χρηστών ανά μήνα θα οδηγούσε σε μείωση του επιπολασμού χρόνιας ηπατίτιδας C από 58% σε 8% στη διάρκεια 12 μηνών. Τέλος γίνεται συζήτηση των αποτελεσμάτων και περιγράφονται κάποια συμπεράσματα για πλεονεκτήματα-μειονεκτήματα και πιθανές επεκτάσεις.

Abstract

This dissertation concentrates on the use of mathematical models in assessing the goal of elimination of hepatitis C (HCV) infection in prisons. First, we provide epidemiological information concerning HCV infection in the general population as well as among people who inject drugs (PWID) and people who live in prisons. We describe the main types of mathematical models and review approaches that have been used to model HCV infection among PWID as well as among prisoners. We introduce a deterministic model that can be used to explore the impact of treatment with the new Direct Acting Antivirals (DAAs) in reducing the prevalence of chronic hepatitis C in a prisoner population. Prisoners with history of injecting drug use are classified into three compartments (Susceptible, Infectious and Under Treatment). Model parameters are based on literature as well on data collected from a study in a Greek prison. Different scenarios are investigated to assess the effect of the treatment (treatment coverage: 0%-20% per month) on the prevalence of chronic hepatitis virus C and to estimate the corresponding number of persons to treat. According to the model, chronic hepatitis C prevalence will decline from 58% to 8% if treatment is administered to 20% of imprisoned PWID per month. We discuss the results, limitations of the model and possible extensions.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή

1.1 Ηπατίτιδα C

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση του ήπατος, ηπατοκυτταρικό καρκίνο και έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα [Dhiman et al., 2019].

Αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας καθώς περίπου 71 εκατομμύρια παγκοσμίως πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα C [Blach et al., 2017]. Σχεδόν το 80% των ατόμων που είναι εκτεθειμένοι στον ιό αποκτούν χρόνια ηπατίτιδα και περίπου το 3-11% των ατόμων με χρόνια ηπατίτιδα εμφανίζουν σε διάστημα 20 χρόνων κίρρωση του ήπατος [Nelson et al., 2011].

Με τον έλεγχο που γίνεται κατά την αιμοδοσία, ο κύριος τρόπος μετάδοσης στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι πλέον η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών (XEN). Στις αναπτυσσόμενες χώρες η μετάδοση οφείλεται κυρίως σε μεταγγίσεις αίματος και μη ασφαλείς ιατρικές διαδικασίες [Maheshwari et al., 2010]. Οι χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών (XEN) διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό και περίπου τα 2/3 των XEN εκτιμάται πως είναι θετικοί στον ιό ηπατίτιδας C [Larney et al., 2013]. Ο ιός μπορεί να μεταδοθεί και με άλλους τρόπους όπως κατά τη σεξουαλική επαφή ή κάνοντας τατουάζ [Rosen, 2011, Zampino et al., 2015]. Περίπου στο 20% των περιπτώσεων το αίτιο μετάδοσης παραμένει άγνωστο [Ponde, 2011].

Δυστυχώς δεν υπάρχει ακόμα εμβόλιο. Είναι ενθαρρυντικό ότι τα τελευταία χρόνια γίνεται θεραπεία με τη χρήση άμεσων αντιικών θεραπειών, χωρίς τη χρήση ιντερφερόνης, (DAAs interferon free) τα οποία σημειώνουν ποσοστό ίασης μεγαλύτερο του 95%, έχουν μικρή τοξικότητα και σχετικά μικρό χρονικό διάστημα ίασης 8-12 εβδομάδων [Grebely et al., 2017]. Με τον όρο «ίαση» εννοούμε την επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (Sustained virological response, SVR), δηλαδή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα του ιού στο αίμα του ασθενούς ύστερα από 6 μήνες από την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Πέρα από τη θεραπεία σημαντικό ρόλο για την πρόληψη διαδραματίζουν τα προγράμματα μείωσης της βλάβης όπως τα προγράμματα υποκατάστασης οπιοειδών (OST) και τα προγράμματα διανομής βελονών-συρίγγων (NSP). Το πρώτο (OST) έχει σαν στόχο τη μείωση της έκθεσης σε μη-ασφαλείς τρόπους χρήσης

ενδοφλέβιων ναρκωτικών. Το δεύτερο (NSP) συμβάλλει στην παροχή αποστειρωμένου ενέσιμου εξοπλισμού, ώστε να μειωθεί η πιθανότητα μετάδοσης του ιού μεταξύ των ΧΕΝ. Υπάρχουν ενδείξεις από αρκετές μελέτες πως η ταυτόχρονη εφαρμογή αυτών των δύο προγραμμάτων μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μετάδοσης έως και 80 % [Platt et al., 2017].

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) έχει ορίσει δύο κύριους στόχους για την εξάλειψη του ιού μέχρι το 2030, οι οποίοι είναι: να μειωθούν τα νέα περιστατικά χρόνιας ηπατίτιδας κατά 90% και οι θάνατοι που οφείλονται στον ιό ηπατίτιδας C κατά 65% μέχρι το 2030 [WHO, 2016]. Παρ'όλ'αυτά λόγω πολλών φραγμών μονάχα 12 χώρες φαίνεται να προσεγγίζουν την επίτευξη αυτών των στόχων. Για το λόγο αυτό, από το 2017 έχει προταθεί η αντιμετώπιση του ιού σε μικρότερους πληθυσμούς, χωρίζοντας τα άτομα που πάσχουν από ηπατίτιδα C σε ομάδες που έχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά και άρα διαφορετική αντιμετώπιση για την ίαση (micro-elimination). Ο τρόπος αυτός της στόχευσης σε συγκεκριμένους μικρότερους πληθυσμούς είναι πιο απλός και πιο οικονομικός από την προσπάθεια μαζικής εξάλειψης του ιού [Lazarus et al., 2018].

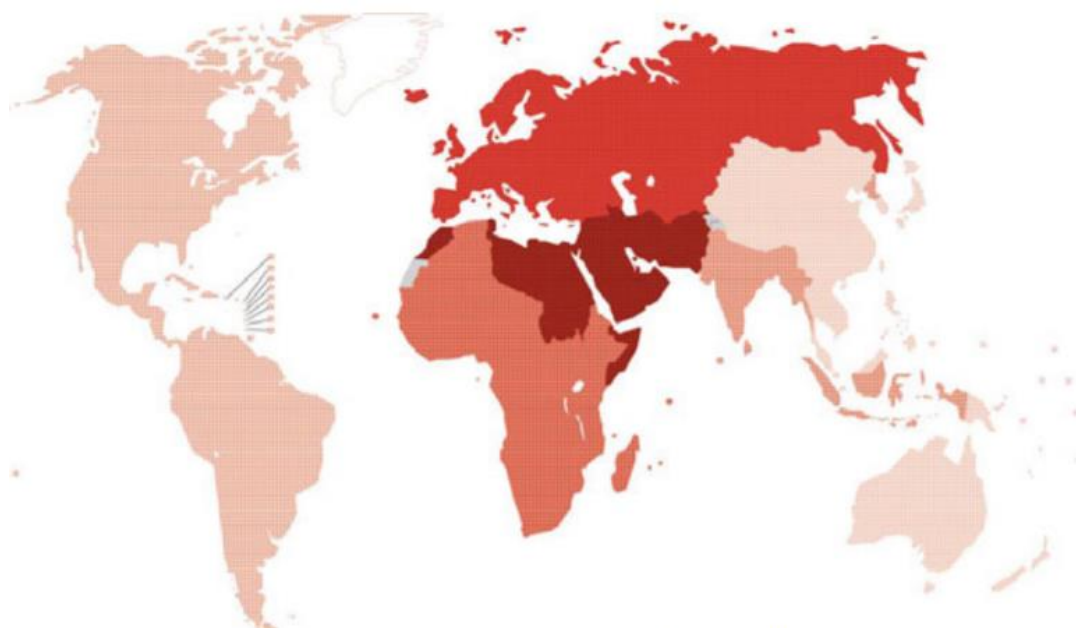
1.2 Επίπτωση και επιπολασμός ηπατίτιδας C παγκοσμίως

Στο γενικό πληθυσμό, δηλαδή χωρίς να διαχωρίζουμε τα άτομα σε ΧΕΝ και μη-ΧΕΝ, η επίπτωση της ηπατίτιδας C φαίνεται από πολλές μελέτες να έχει μειωθεί ύστερα από το 2^ο μισό του 20^{ου} αιώνα και στις περισσότερες χώρες παρουσιάζεται μικρότερη επίπτωση τα τελευταία χρόνια. Πιο συγκεκριμένα όπως φαίνεται και στο Σχήμα 1.2.1, ο ρυθμός επίπτωσης ανά 100.000 ανθρωποέτη είναι 31 (95% ΔΕ: 22.5-54.4) στην Αφρική, 6.4 (95% ΔΕ: 5.9-7.0) στην Αμερική, 62.5 (95% ΔΕ: 55.6-65.2) σε ανατολικές μεσογειακές περιοχές, 61.8 (95% ΔΕ: 50.3-66.0) στην Ευρώπη, 14.8 (95% ΔΕ: 12.5-26.9) στη νοτιοανατολική Ασία και 6.0 (95% ΔΕ: 5.6-6.6) στο δυτικοειρηνικό διαμέρισμα, ενώ παγκοσμίως υπολογίζεται περίπου στο 23.7 (95% ΔΕ: 21.3-28.7).

Όσον αφορά τον επιπολασμό της ηπατίτιδας C στο γενικό πληθυσμό όπως φαίνεται και στο Σχήμα 1.2.2, στην Αφρική εκτιμάται πως είναι 1.0% (95% ΔΕ: 0.7-1.6), στην Αμερική 0.7% (95% ΔΕ: 0.6-0.8), στην ανατολική Μεσόγειο 2.3% (95% ΔΕ: 1.9-2.4), στην Ευρώπη 1.5% (95% ΔΕ: 1.2-1.5), στη νοτιοανατολική Ασία 0.5% (95% ΔΕ: 0.4-0.9),

στο δυτικό Ειρηνικό 0.7% (95% ΔΕ: 0.6-0.8). Συνολικά εκτιμάται 1.0% (95% ΔΕ: 0.8-1.1) [WHO GLOBAL HEPATITIS REPORT, 2017] .

Σχήμα 1.2.1 Παγκόσμιος χάρτης και πίνακας ρυθμού επίπτωσης ηπατίτιδας C ανά 100.000 ανθρωπόετη, με διαστήματα εμπιστοσύνης ανά γεωγραφική περιοχή [WHO GLOBAL HEPATITIS REPORT, 2017]



WHO region	Map key	Incidence rate (per 100 000)		Total number (000)	
		Best estimate	Uncertainty interval	Best estimate	Uncertainty interval
African Region		31.0	22.5–54.4	309	222–544
Region of the Americas		6.4	5.9–7.0	63	59–69
Eastern Mediterranean Region		62.5	55.6–65.2	409	363–426
European Region		61.8	50.3–66.0	565	460–603
South-East Asia Region		14.8	12.5–26.9	287	243–524
Western Pacific Region		6.0	5.6–6.6	111	104–124
Global		23.7	21.3–28.7	1 751	1 572–2 120

Σχήμα 1.2.2 Εκτιμήσεις επιπολασμού αντισωμάτων ηπατίτιδας C ανά γεωγραφική περιοχή [WHO GLOBAL HEPATITIS REPORT, 2017]

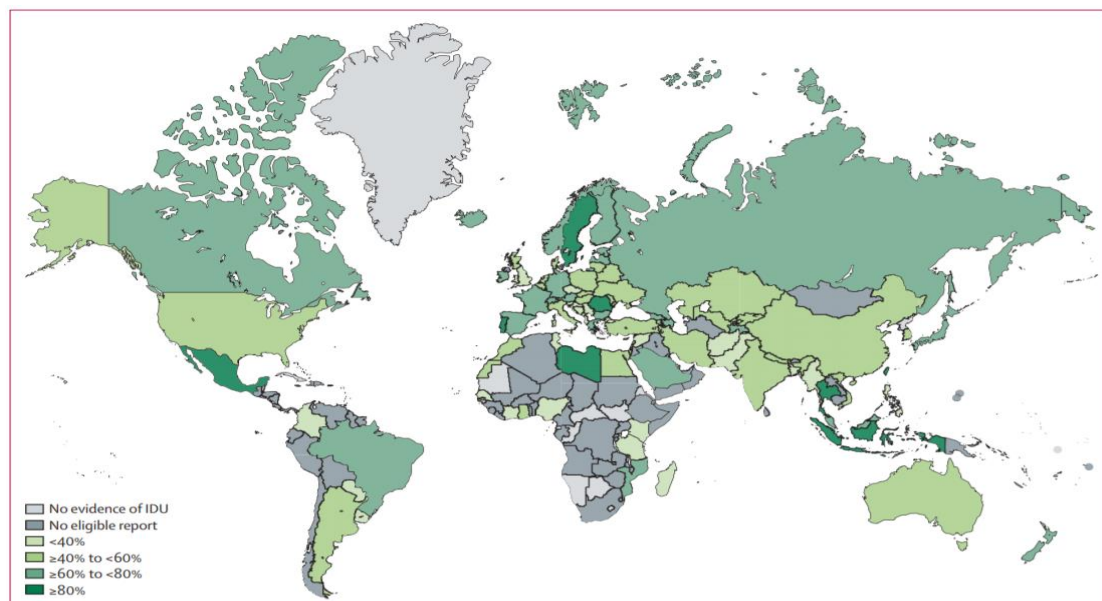
WHO region	Estimates of the prevalence of HCV infection (%)			Estimated number of persons living with HCV (millions)		
	Uncertainty interval			Uncertainty interval		
	Best	Lower	Higher	Best	Lower	Higher
African Region	1.0	0.7	1.6	11	7	16
Region of the Americas	0.7	0.6	0.8	7	6	8
Eastern Mediterranean Region	2.3	1.9	2.4	15	13	15
European Region	1.5	1.2	1.5	14	11	14
South-East Asia Region	0.5	0.4	0.9	10	8	18
Western Pacific Region	0.7	0.6	0.8	14	10	15
Total	1.0	0.8	1.1	71	62	79

Στην Ελλάδα σε τηλεφωνική έρευνα που διεξήχθη το 2015 σε δείγμα 9974 ατόμων από το γενικό πληθυσμό, οι 2062 εξετάστηκαν για τον ιό της ηπατίτιδας C και 26 από τους 2062 (1.26%) ήταν θετικοί (anti-HCV(+)) (η εκτίμηση διορθωμένη για ηλικιακή κατανομή: 1.79%) [Paratheodoridis et al., 2015]. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2017, παίρνοντας δείγμα 4176 ατόμων σε γενικό πληθυσμό στην Ελλάδα, κάνοντας εκτίμηση διορθωμένη για την ηλικιακή κατανομή του πληθυσμού, βρέθηκε πως 0.8% ήταν anti-HCV(+) [Touloumi et al., 2017].

1.3. Ηπατίτιδα C και χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών (XEN)

Ειδικότερα στους XEN εκτιμάται παγκοσμίως επιπολασμός 52.3% (95% ΔΕ: 42.4-62.1), δηλαδή πολύ περισσότερο απ'ότι στο γενικό πληθυσμό και γι'αυτό οι XEN χρήζουν πιο εκτεταμένης μελέτης. Ο επιπολασμός αυτός αντιστοιχεί σε πληθυσμό περίπου 8.2 εκατομμύρια άτομα (95% ΔΕ: 4.7-12.4 εκατομμύρια). Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 1.3.1 μόλις 21 χώρες έχουν επαρκή δεδομένα για την εκτίμηση του επιπολασμού anti-HCV και στις περισσότερες χώρες αυτός ξεπερνάει το 50% στους XEN. Πιο συγκεκριμένα στην ανατολική Ευρώπη ο επιπολασμός εκτιμάται 64.7% (95% ΔΕ: 56.6-72.9) στη δυτική Ευρώπη 53.2% (95% ΔΕ: 48.4-57.9), στην κεντρική Ασία 54% (95% ΔΕ: 49.4-58.4) και στη βόρεια Αμερική 5.2% (95% ΔΕ: 40.8-67.7) [Degenhardt et al., 2017].

Σχήμα 1.3.1 Παγκόσμιος χάρτης επιπολασμού αντισωμάτων ηπατίτιδας C σε ΧΕΝ [Degenhardt et al., 2017]



Συγκεκριμένα στην Ελλάδα σύμφωνα με μια πρόσφατη δημοσίευση του Εθνικού Κέντρου Τεκμηρίωσης και Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά(ΕΚΤΕΠΝ) ένα ποσοστό 63.5% των ΧΕΝ που εντάχθηκαν σε πρόγραμμα θεραπείας ήταν θετικοί στον ιό της ηπατίτιδας C σε εθνικό επίπεδο , απ' όπου φαίνεται πως ο επιπολασμός του ιού της ηπατίτιδας C είναι πολύ υψηλότερος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό [ΕΚΤΕΠΝ, 2017].

1.4 Φυλάκιση και ηπατίτιδα C

Τα σωφρονιστικά ιδρύματα δίνουν την ευκαιρία για πρόληψη και θεραπεία διάφορων νοσημάτων όπως του ιού ανθρώπινης ανοσοεπάρκειας (HIV), της ηπατίτιδας C, φυματίωσης κ.α. μεταξύ των κρατουμένων, αλλά ταυτόχρονα μπορούν να αποτελέσουν και μεγάλη δεξαμενή εξάπλωσης αυτών των ασθενειών. Μελέτες έχουν δείξει πως ενώ η επίπτωση αυτών των ασθενειών μέσα στη φυλακή είναι σχετικά χαμηλή, ο επιπολασμός παραμένει σε πολύ υψηλότερα επίπεδα απ' ότι στο γενικό πληθυσμό. Αυτό οφείλεται στο ότι πολλοί φυλακισμένοι έχουν κάνει ήδη πριν τη φυλάκισή τους χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών, που αποτελεί έναν πολύ επικίνδυνο παράγοντα εξάπλωσης λοιμωδών νοσημάτων και η χρήση μέσα στη φυλακή παραμένει σε υψηλά επίπεδα σε κάποιες φυλακές. Επίσης όπως

προαναφέραμε στην παράγραφο 1.1, περίπου τα 2/3 των ΧΕΝ εκτιμάται πως είναι θετικοί στον ιό της ηπατίτιδας C και γι' αυτό αξίζει να μελετήσουμε κυρίως αυτή την ευπαθή ομάδα [Dolan et al., 2016].

Υψηλό ποσοστό κρατουμένων εκτιμάται πως κάνει χρήση ναρκωτικών εντός φυλακής: περίπου 2%-38% στην Ευρώπη, 34% στον Καναδά και περίπου 55% στην Αυστραλία, σε αντίθεση με τα ποσοστά χρηστών που στο γενικό πληθυσμό είναι: 0.3% στην Ευρώπη και 0.2% στην Αυστραλία. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να παρουσιάζεται μεγαλύτερος επιπολασμός της ηπατίτιδας C στους ΧΕΝ εντός φυλακής απ' ό τι στο γενικό πληθυσμό, με εύρος από 8%-95% και στις περισσότερες χώρες περισσότερο από 40% [Dolan et al., 2016].

Συγκεκριμένα για τον ιό της ηπατίτιδας C σε φυλακές έχει παρατηρηθεί σε υψηλά επίπεδα ο επιπολασμός ηπατίτιδας σε άτομα που έχουν ιστορικό χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών, της τάξης 64%(95% CI 58%-70%) σε παγκόσμιο επίπεδο, 23%(95% CI 16%-31%) στη Λατινική Αμερική και 73%(95% CI 64%-81%) στη Δυτική Ευρώπη [Larney et al., 2013]. Μπορούμε λοιπόν να υποθέσουμε πως γενικά ο επιπολασμός στους ΧΕΝ στα σωφρονιστικά ιδρύματα είναι υψηλότερος απ' ό τι στο γενικό πληθυσμό και γίνεται χρήση ναρκωτικών μέσα στη φυλακή [Sander et al., 2016].

Στην Ελλάδα από στοιχεία του Υπουργείου Δικαιοσύνης τον Ιανουάριο του 2019 υπήρχαν συνολικά 10654 κρατούμενοι σε 35 διαφορετικά καταστήματα κράτησης. Από αυτούς οι 2372 (22%) είναι υπό κράτηση για παράβαση του νόμου περί ναρκωτικών. Παρ'όλ'αυτά το ποσοστό αυτό μάλλον υποεκτιμά το ποσοστό ατόμων στη φυλακή που έχουν κάνει χρήση ναρκωτικών, καθώς μπορεί να υπάρχουν άτομα που έκαναν χρήση, αλλά φυλακίστηκαν για άλλο λόγο. Από πρόγραμμα που πραγματοποιήθηκε στο σωφρονιστικό κατάστημα Κορυδαλλού εκτιμάται πως περίπου το 30% των φυλακισθέντων έχουν κάνει τουλάχιστον μια φορά χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών [Sypsa et al., 2018].

Όσον αφορά τον αριθμό των κρατουμένων κατά μέσο όρο από το 2003 έως και το 2019 ο μέσος αριθμός ήταν 10740 και ο μέσος αριθμός ατόμων υπό κράτηση λόγω παράβασης του νόμου περί ναρκωτικών 3585 [Υπουργείο Δικαιοσύνης, Στατιστικά στοιχεία 2003-2019].

Σύμφωνα με ένα πιλοτικό πρόγραμμα που διεξήχθη κατά τη διάρκεια 2017-2018 στις φυλακές Κορυδαλλού από 200 άτομα που μελετήθηκαν ένα ποσοστό 83.5% βρέθηκαν θετικοί στον ιό της ηπατίτιδας C και από αυτά τα 200 άτομα ένα ποσοστό 57% έπασχαν από χρόνια ηπατίτιδα και πληρούσαν τις προϋποθέσεις για να λάβουν θεραπεία [Sypsa et al., 2018].

Σε μελέτη που διεξήχθη το 2003 σε ελληνική φυλακή στην Τρίπολη ένα ποσοστό της τάξης του 6.5% βρέθηκε θετικό στον ιό της ηπατίτιδας C και η μόλυνση του ιού φαίνεται πως συνδέεται με την ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών, καθώς από τους 19 χρήστες οι 8 ήταν θετικοί στον ιό της ηπατίτιδας C [Giotakos et al., 2003].

Σε έρευνα που διεξάχθηκε στις φυλακές Κορυδαλλού το 1994-1995, από 375 κρατούμενους με ιστορικό ενέσιμης χρήσης ναρκωτικών ένα ποσοστό 80.6% βρέθηκαν θετικοί στον ιό της ηπατίτιδας C. Όπως φάνηκε στη μελέτη ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού φαίνεται πως συσχετίζεται με το πλήθος φυλακίσεων και τη διάρκεια φυλάκισης, με το αν μοιράζεται εντός ή εκτός του σωφρονιστικού ιδρύματος τη σύριγγα που χρησιμοποιεί και τη χρήση ενέσιμων ναρκωτικών στη φυλακή, ενώ δεν φάνηκε να συσχετίζεται με τον χρόνο διάρκειας ενέσιμης χρήσης του χρήστη. Από τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου φαίνεται πως καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση του ιού παίζουν η ενέσιμη χρήση στη φυλακή και οι πολλαπλές φυλακίσεις. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός πως ενώ οι ΧΕΝ στη φυλακή κάνουν λιγότερη χρήση απ' ότι εκτός φυλακής, μοιράζονται περισσότερο τις σύριγγες [Malliori et al., 1998].

1.5 Μαθηματικά μοντέλα για ηπατίτιδα C λοίμωξη σε ΧΕΝ σε γενικό πληθυσμό και σε φυλακή

Η χρήση μαθηματικών μοντέλων για τη μελέτη λοιμωδών νοσημάτων έχει τρεις βασικούς στόχους.

Ο πρώτος είναι η κατανόηση της μετάδοσης ενός νοσήματος σε ένα πληθυσμό μέσω της εκτίμησης παραμέτρων όπως π.χ. ο ρυθμός μετάδοσης και ο βασικός αριθμός αναπαραγωγής (R_0). Αυτό προϋποθέτει την εφαρμογή του μοντέλου σε υπάρχοντα δεδομένα και εκτίμηση της παραμέτρου (ή των παραμέτρων) που οδηγούν στην καλύτερη εφαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα.

Ο δεύτερος στόχος αφορά την πρόβλεψη σε βάθος χρόνου. Για παράδειγμα, με βάση τη φυσική ιστορία του νοσήματος είναι δυνατόν να εκτιμηθεί ο αριθμός των ατόμων με κίρρωση, ηπατοκυτταρικό καρκίνο ή ο αριθμός των θανάτων στα επόμενα έτη. Τέλος, ο τρίτος στόχος είναι να διερευνήσουμε την αποτελεσματικότητα διάφορων στρατηγικών περιορισμού μιας επιδημίας. Τα μοντέλα επιτρέπουν με κατάλληλες παραδοχές να διερευνηθεί τι αναμένεται να συμβεί στον υπό μελέτη πληθυσμό όταν εφαρμοστούν στρατηγικές ή συνδυασμός στρατηγικών και να αξιολογηθεί το όφελος από κάθε μία.

Για λοιμώδη νοσήματα σε φυλακές χρησιμοποιούνται κυρίως ντετερμινιστικά και στοχαστικά μοντέλα ενώ μπορούν να χρησιμοποιηθούν και μοντέλα με δίκτυα.

Υπάρχουν αρκετές δημοσιεύσεις με χρήση μαθηματικών μοντέλων για τον ιό της ηπατίτιδας C, σε ΧΕΝ. Πιο συγκεκριμένα το 2019 οι Heffernan και συνεργάτες, χρησιμοποίησαν ένα δυναμικό μοντέλο για τη μελέτη εξάλειψης του ιού της ηπατίτιδας C παγκοσμίως με βάση μεθόδους πρόληψης και θεραπείας, στο οποίο λάμβαναν υπόψη τον πληθυσμό των χρηστών ναρκωτικών καθώς και των μη χρηστών [Heffernan et al., 2019]. Οι Fraser και συνεργάτες το 2017, δημιούργησαν ένα μαθηματικό ντετερμινιστικό μοντέλο για την πρόβλεψη του αντίκτυπου που θα έχει ο ιός, λαμβάνοντας υπόψη τη θεραπεία και τα μέτρα μείωσης της βλάβης που υπάρχουν σε 11 Ευρωπαϊκές χώρες σε ΧΕΝ. Στο μοντέλο έλαβαν υπόψη τη θεραπεία και διαχώρισαν τον υπό μελέτη πληθυσμό ανάλογα με τα μέτρα μείωσης της βλάβης. Σε μια παρόμοια μελέτη με την προηγούμενη μελέτησαν την επίδραση θεραπείας και πρόληψης σε υπαίθριες περιοχές της Αμερικής για την καταπολέμηση του ιού, χρησιμοποιώντας ντετερμινιστικό μοντέλο και ως υπό μελέτη πληθυσμό ΧΕΝ [Fraser et al., 2017]. Το 2019 οι Gountas και συνεργάτες, χρησιμοποίησαν ατομικιστικό μαθηματικό μοντέλο σε ΧΕΝ για να διερευνήσουν την επιδημία ηπατίτιδας C σε συνάρτηση με μία επιδημία του ιού HIV στον πληθυσμό το 2011 [Gountas et al., 2019]. Το 2015 οι Desarea και συνεργάτες, χρησιμοποίησαν μαθηματικό μοντέλο σε ΧΕΝ για τη μελέτη εξάλειψης του ιού χρησιμοποιώντας θεραπεία και εμβόλια πρόληψης του ιού, τα οποία βρίσκονται προς το παρόν σε στάδιο κλινικών δοκιμών, στην περιοχή του Σικάγο [Desarea et al., 2015]. Το 2018 οι Bilal Kahn και συνεργάτες, μελέτησαν τρόπους για να μειωθεί η εξάπλωση της ηπατίτιδας C και της κίρρωσης του ήπατος στους ΧΕΝ με τη χρήση προσομοίωσης ενός ατομικιστικού μοντέλου

(agent-base simulation) [Bilal Kahn et al., 2018]. Η Martin και συνεργάτες το 2013, χρησιμοποίησαν ντετερμινιστικό μοντέλο σε ΧΕΝ για τη μελέτη της πρόληψης μόλυνσης του ιού που μπορεί να υπάρξει με την αύξηση θεραπείας με χρήση άμεσων αντιικών θεραπειών [Martin et al., 2013].

Οι μελέτες για τον ιό της ηπατίτιδας C με χρήση μαθηματικών μοντέλων σε ΧΕΝ συγκεκριμένα σε σωφρονιστικά ιδρύματα είναι πολύ λιγότερες. Πιο συγκεκριμένα το 2017 οι Stone και συνεργάτες, μελέτησαν σε ΧΕΝ την επίδραση που παίζει η φυλάκιση και η θεραπεία του ιού κατά τη διάρκεια της φυλάκισης, στη μετάδοση του ιού στη Σκωτία. Για αυτή τη μελέτη χρησιμοποίησαν ντετερμινιστικό μαθηματικό μοντέλο [Stone et al., 2017]. Το 2013 οι Martin και συνεργάτες, με τη χρήση ντετερμινιστικού μαθηματικού μοντέλου μελέτησαν σε ΧΕΝ το οικονομικό όφελος που μπορεί να υπάρξει από τον συστηματικό έλεγχο ηπατίτιδας C σε ειδικά κέντρα για εξαρτήσεις (specialist addiction services) και φυλακές [Martin et al., 2013]. Το 2016 οι He και συνεργάτες, μελέτησαν την πρόληψη που μπορεί να υπάρξει στη μόλυνση του ιού με τη χρήση θεραπείας και ελέγχου (screening) σε φυλακές των ΗΠΑ διαστρωματώνοντας τον πληθυσμό σε χρήστες και μη-χρήστες. Για αυτή τη μελέτη χρησιμοποίησαν στοχαστικό μαθηματικό μοντέλο [He et al., 2016].

1.6 Σκοπός της παρούσας εργασίας

Στην Ελλάδα δεν έχουν χρησιμοποιηθεί μαθηματικά μοντέλα για την ηπατίτιδα C σε σωφρονιστικά καταστήματα. Κάτι τέτοιο θα ήταν χρήσιμο δεδομένου ότι και στην Ελλάδα έχουν υιοθετηθεί οι σκοποί του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) για την εξάλειψη της ηπατίτιδας C και οι κρατούμενοι αποτελούν έναν ευάλωτο πληθυσμό με υψηλό επιπολασμό που περιλαμβάνεται στις προτεραιότητες της μικροεξάλειψης.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι:

- 1) Ανασκόπηση των μοντέλων που χρησιμοποιούνται στη βιβλιογραφία για τη μελέτη του ιού ηπατίτιδας C σε σωφρονιστικά καταστήματα.
- 2) Ανάπτυξη ενός μοντέλου για τον πληθυσμό των κρατουμένων στην Ελλάδα και διερεύνηση αποτελεσματικότητας των νέων θεραπειών. Το μοντέλο αυτό

θα αξιοποιήσει δεδομένα που έχουν συλλεχθεί πρόσφατα από πρόγραμμα σε σωφρονιστικό κατάστημα Κορυδαλλού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : Μαθηματικά μοντέλα για την ηπατίτιδα C

2.1 Ντετερμινιστικά μοντέλα

Τα ντετερμινιστικά μαθηματικά μοντέλα αποτελούνται από διαφορικές-ολοκληρωτικές εξισώσεις και περιγράφουν, με τη χρήση παραμέτρων, σε συνεχή χρόνο την εξάπλωση μιας ασθένειας. Τα μοντέλα αυτά χρησιμοποιούνται κυρίως σε μεγάλους πληθυσμούς και βασίζονται στο νόμο των μεγάλων αριθμών (Law of Large Numbers), καθώς περιγράφουν τι πρόκειται να συμβεί στον υπό μελέτη πληθυσμό κατά μέσο όρο. Σε τέτοιου είδους μοντέλα το αποτέλεσμα εξαρτάται από τις αρχικές συνθήκες που δίνουμε στις παραμέτρους, δηλαδή για ίδιες αρχικές τιμές στις παραμέτρους του μοντέλου το αποτέλεσμα θα είναι πάντα το ίδιο και γι' αυτό ονομάζονται ντετερμινιστικά μοντέλα. Ο υπό μελέτη πληθυσμός χωρίζεται συνήθως σε διάφορες ομάδες, όπως αυτή των επίνοσων ατόμων (S : susceptibles), τα οποία δεν έχουν τον ιό και άρα μπορούν να μολυνθούν, αυτή των μολυσματικών ατόμων (I : infected), που έχουν μολυνθεί, πάσχουν από την υπό μελέτη ασθένεια και μπορούν να την μεταδώσουν και από την ομάδα των ατόμων που αφαιρούνται από το μοντέλο (R : recovered), που έχουν αποκτήσει μόνιμη ανοσία και δεν μπορούν ούτε να μολυνθούν ούτε να μεταδώσουν την ασθένεια.

- $S(t)$: επίνοσα άτομα τα οποία έχουν πιθανότητα να μολυνθούν από τον ιό.
- $I(t)$: μολυσματικά άτομα, τα οποία έχουν χρόνια ηπατίτιδα C και μπορούν να μεταδώσουν την ασθένεια στα επίνοσα άτομα.
- $R(t)$: αφαιρεθέντα άτομα, που έχουν αποκτήσει μόνιμη ανοσία και ούτε μολύνονται, ούτε μεταδίδουν την ασθένεια.

Υποθέτουμε πως όλα τα επίνοσα άτομα έχουν την ίδια πιθανότητα να μολυνθούν (ομοιογενής ανάμιξη του πληθυσμού) και πως ο πληθυσμός που μελετάμε παραμένει σταθερός με το χρόνο. Τέτοιου είδους μοντέλα δεν είναι κατάλληλα για την πλήρη κατανόηση και την περιγραφή του μηχανισμού μετάδοσης της ασθένειας μεταξύ των ατόμων, αλλά περιγράφουν τη δυναμική της νόσου στη διάρκεια χρόνου.

Οι συναρτήσεις $S(t)$, $I(t)$, $R(t)$, δηλαδή ο αριθμός των επίνοσων, των μολυσματικών και των ατόμων που έχουν αφαιρεθεί κάθε χρονική στιγμή t , θεωρούμε πως είναι

διαφορίσιμες στο χρόνο και για τη μελέτη της πορείας της νόσου είναι απαραίτητη η δημιουργία διαφορικών εξισώσεων που περιγράφουν τη μετάβαση των ατόμων μεταξύ των επιμέρους ομάδων του πληθυσμού. Κάθε άτομο θεωρούμε πως εισέρχεται ή εξέρχεται από μια ομάδα, με κάποιον ρυθμό. Στη συνέχεια δίνοντας κάποια αρχική τιμή για τους υπό μελέτη πληθυσμούς $S(0)=S_0$, $I(0)=I_0$, $R(0)=R_0$ και θέτοντας κάποιες τιμές για τις παραμέτρους του μοντέλου, μελετάμε την πορεία της νόσου στο χρόνο. Παρακάτω φαίνεται ένα παράδειγμα απλού SIR ντετερμινιστικού μοντέλου. Η ονομασία SIR προέρχεται από το ότι υποθέτουμε πως άτομα μεταβαίνουν από την ομάδα των ευάλωτων στην ομάδα των μολυσματικών ατόμων και από την ομάδα των μολυσματικών στην ομάδα των υπό θεραπεία ατόμων.

Περιγραφή

Στο παρακάτω μοντέλο που φαίνεται στο Σχήμα 2.1.1. θεωρούμε πως ο πληθυσμός χωρίζεται σε τρεις υποομάδες αυτή των ευάλωτων ατόμων: S , των μολυσματικών ατόμων: I και των ατόμων που αφαιρούνται από το μοντέλο μας: R και πως ο συνολικός πληθυσμός του μοντέλου μας $N(t)=S(t)+I(t)+R(t)$ παραμένει σταθερός. Θεωρούμε πως τα ευάλωτα άτομα έχουν την ίδια πιθανότητα να μολυνθούν και μεταβαίνουν στην ομάδα των μολυσμένων ατόμων με ρυθμό β , άρα συνολικά ανά μονάδα χρόνου φεύγουν λόγω νόσου $\beta \cdot \frac{I}{N} \cdot S$ άτομα από την ομάδα των ευάλωτων ατόμων και εισέρχονται στην ομάδα των μολυσματικών ατόμων. Τα μολυσμένα άτομα με τη σειρά τους μεταβαίνουν στην ομάδα των υπό θεραπεία ατόμων, δηλαδή στα άτομα που λαμβάνουν θεραπεία, με ρυθμό γ και άρα $\gamma \cdot I$ άτομα φεύγουν από την ομάδα των μολυσματικών ατόμων και εισέρχονται στην ομάδα των υπό θεραπεία ατόμων. Επίσης θεωρούμε πως στο σύστημά μας εισέρχονται με ρυθμό θ άτομα από έναν εξωτερικό σταθερό πληθυσμό P . Ένα ποσοστό ϕ από αυτόν τον πληθυσμό είναι ήδη μολυσμένο και εισέρχεται στο μοντέλο μας στην ομάδα των μολυσμένων ατόμων: I άρα συνολικά $\theta \cdot \phi \cdot P$ άτομα, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό $1-\phi$ εισέρχεται στο μοντέλο μας στην ομάδα των ευάλωτων ατόμων άρα συνολικά $\theta \cdot (1-\phi) \cdot P$ άτομα. Τέλος θεωρούμε πως από κάθε ομάδα S, I, R άτομα εξέρχονται από το μοντέλο μας, για παράδειγμα λόγω θανάτου, με ρυθμό m . Άρα για παράδειγμα από την ομάδα των ευάλωτων ατόμων εξέρχονται $m \cdot S$ άτομα ανά μονάδα χρόνου. Παρακάτω φαίνονται οι παράμετροι που χρησιμοποιούμε για την περιγραφή του μοντέλου.

Παράμετροι

θ : Ρυθμός εισόδου στον υπό μελέτη πληθυσμό, από πληθυσμό P

ϕ : Ποσοστό που εισέρχεται στον υπό μελέτη πληθυσμό ως μολυσματικά άτομα

m : Ρυθμός εξόδου από τον υπό μελέτη πληθυσμό

β : ρυθμός μόλυνσης, μεταφορά επίνοσων ατόμων στην ομάδα των μολυσματικών

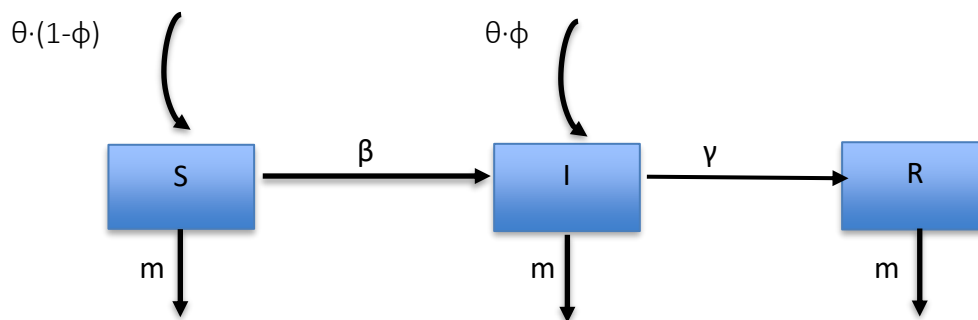
γ : Ρυθμός εισόδου μολυσματικών ατόμων σε πρόγραμμα θεραπείας

$\frac{dS(t)}{dt}$: ρυθμός μεταβολής των ευάλωτων ατόμων

$\frac{dI(t)}{dt}$: ρυθμός μεταβολής των μολυσματικών ατόμων

$\frac{dR(t)}{dt}$: ρυθμός μεταβολής ατόμων που αφαιρούνται από το μοντέλο

2.2.1. Διάγραμμα Ροής SIR ντετερμινιστικού μοντέλου



Διαφορικές εξισώσεις

$$1) \frac{dS(t)}{dt} = \theta \cdot (1 - \phi) \cdot P - \beta \cdot \frac{I}{N} \cdot S - m \cdot S$$

$$2) \frac{dI(t)}{dt} = \theta \cdot \phi \cdot P + \beta \cdot \frac{I}{N} \cdot S - m \cdot I - \gamma \cdot I$$

$$3) \frac{dR}{dt} = \gamma \cdot I - m \cdot R$$

Και για να παραμένει σταθερός ο πληθυσμός $N=S(t)+I(t)+R(t)$ πρέπει:

$$\begin{aligned} \frac{dS(t) + dI(t) + dR(t)}{dt} = 0 &\Rightarrow \theta \cdot P - m \cdot (S + I + R) = 0 \Rightarrow \\ &\Rightarrow \theta \cdot P = m \cdot N \quad (4) \end{aligned}$$

Στη συνέχεια αφού κατασκευάσουμε το μοντέλο και τις διαφορικές εξισώσεις δίνουμε αρχικές συνθήκες για την κάθε υποομάδα: $S_0, I_0, R_0 \geq 0$ και τιμές στις παραμέτρους που χρησιμοποιούνται για την περιγραφή του μοντέλου που φαίνονται παραπάνω. Έπειτα τρέχουμε το μοντέλο σε κάποιο πρόγραμμα που επιλύει τις παραπάνω διαφορικές εξισώσεις ως προς $S(t)$, $I(t)$, $R(t)$, για τις αρχικές τιμές που έχουμε δώσει και παρατηρούμε πως μεταβάλλεται ο αριθμός των επίνουσων: $S(t)$, των μολυσμένων: $I(t)$ και των ατόμων που αφαιρούνται από το μοντέλο: $R(t)$ στο χρόνο. Έχοντας τον αριθμό των ατόμων που βρίσκονται σε κάθε ομάδα κάθε χρονική στιγμή, μπορούμε να εκτιμήσουμε τον επιπολασμό για μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή θεωρώντας ως προσέγγιση τον εξής τύπο: επιπολασμός = $\frac{\text{αριθμός μολυσματικών ατόμων: } I}{\text{συνολικός πληθυσμός: } N}$ (5). Τρέχοντας το μοντέλο σε βάθος χρόνου μπορούμε να εκτιμήσουμε τα επίπεδα του επιπολασμού στο μέλλον, χρησιμοποιώντας τον παραπάνω τύπο (5).

Για κάποιες παραμέτρους του μοντέλου εκτός από το να δίνουμε τιμές που έχουμε από τη βιβλιογραφία, μπορούμε να τις εκτιμήσουμε έτσι ώστε ο πληθυσμός $N(t)$ να παραμένει σταθερός. Για παράδειγμα μπορούμε να λύσουμε την εξίσωση (4) ως προς θ : $(4) \Rightarrow \theta \cdot P = m \cdot N \Rightarrow \theta = \frac{m \cdot N}{P}$ και να εκτιμήσουμε αυτήν την παράμετρο δίνοντας τιμές στις υπόλοιπες.

Επίσης σε μοντέλα που περιέχουν ένα επιπλέον στάδιο για τη θεραπεία μπορούμε να κατασκευάσουμε διάφορα σενάρια, ώστε να μελετήσουμε πως μεταβάλλεται ο επιπολασμός ανάλογα με το ρυθμό θεραπείας που λαμβάνουν τα μολυσματικά άτομα. Με αυτόν τον τρόπο μπορούμε να εκτιμήσουμε τι ποσοστό θεραπείας πρέπει να δοθεί έτσι ώστε ο επιπολασμός να φτάσει, σε βάθος χρόνου, σε ένα επιθυμητό επίπεδο. Μπορούμε να μεταβάλλουμε τον ρυθμό θεραπείας των μολυσματικών ατόμων και για κάθε τιμή που δίνουμε, τρέχοντας το μοντέλο σε βάθος χρόνο να εκτιμήσουμε τον επιπολασμό.

2.2. Στοχαστικά μοντέλα

Τα στοχαστικά μοντέλα σε αντίθεση με τα ντετερμινιστικά περιγράφουν το πως μεταδίδεται μια ασθένεια σαν στοχαστική διαδικασία και χρησιμοποιούνται συνήθως όταν το πλήθος του υπό μελέτη πληθυσμού για τη συγκεκριμένη ασθένεια

είναι σχετικά μικρό και όταν υπάρχει σημαντικά μεγάλη ετερογένεια στον πληθυσμό. Με τον όρο στοχαστική διαδικασία εννοούμε ένα σύστημα του οποίου η μελλοντική συμπεριφορά δεν μπορεί να προβλεφθεί επακριβώς, καθώς επηρεάζεται σημαντικά από τον παράγοντα τύχη, αλλά μόνο πιθανοθεωρητικά. Για μαθηματική διευκόλυνση και απλότητα θεωρούμε πως οι στοχαστικές διαδικασίες που μελετάμε είναι Μαρκοβιανές στοχαστικές διαδικασίες. Η κατανόηση αυτών των Μαρκοβιανών στοχαστικών διαδικασιών παίζουν πού σημαντικό ρόλο στην κατανόηση του τρόπου λειτουργίας των στοχαστικών μοντέλων και γι' αυτό κάνουμε μια μικρή αναφορά.

2.2.1. Στοχαστική διαδικασία ή ανέλιξη

Για τη μαθηματική μελέτη ενός στοχαστικού συστήματος έστω πως ορίζουμε $X(t)$ την κατάσταση του συστήματος τη χρονική στιγμή t . Κάθε οικογένεια μεταβλητών $\{X(t): t \in T\}$ ορισμένων στον ίδιο χώρο πιθανότητας (Ω, \mathcal{F}, P) ονομάζεται στοχαστική διαδικασία ή στοχαστική ανέλιξη. Αν ο παραμετρικός χώρος T είναι αριθμήσιμο σύνολο, τότε η στοχαστική διαδικασία αναφέρεται ως διακριτού χρόνου και συμβολίζεται συνήθως ως $\{X(t): t \in T\}$, ενώ αν ο T είναι υπεραριθμήσιμο σύνολο, τότε η διαδικασία αναφέρεται ως συνεχούς χρόνου και συνήθως συμβολίζεται ως $\{X(t): t \geq 0\}$.

2.2.2. Μαρκοβιανές στοχαστικές διαδικασίες διακριτού και συνεχούς χρόνου

Μαρκοβιανή διαδικασία λέγεται κάθε στοχαστική διαδικασία $\{X(t): t \in T\}$ με την ιδιότητα ότι, δεδομένης της τιμής της τ.μ. $X(t)$: παρόν, οι τ.μ. $\{X(u): u > t\}$: μέλλον, είναι στοχαστικά ανεξάρτητες από τις τ.μ. $\{X(s): s < t\}$: παρελθόν. Δηλαδή η πιθανότητα οποιασδήποτε μελλοντικής εξέλιξης της διαδικασίας, όταν είναι γνωστό το παρόν, δεν μεταβάλλεται επιπλέον από την πληροφορία σχετικά με την κατάστασή της για το παρελθόν. Η ιδιότητα αυτή είναι γνωστή ως ιδιότητα έλλειψης μνήμης.

Οι Μαρκοβιανές διαδικασίες που έχουν διακριτό χώρο καταστάσεων αναφέρονται ειδικότερα ως Μαρκοβιανές αλυσίδες. Σε αυτήν την περίπτωση συμβολίζουμε τη στοχαστική διαδικασία $\{X_t : t=0,1,2,\dots\}$, όπου $X_t=i$, σημαίνει πως η διαδικασία είναι στην κατάσταση i τη χρονική στιγμή t και άρα οι μεταβάσεις μεταξύ καταστάσεων είναι δυνατές μόνο σε ακέραιο αριθμό βημάτων, δηλαδή σε συγκεκριμένες ισαπέχουσες χρονικές στιγμές. Όταν η διαδικασία βρίσκεται στην κατάσταση i ,

υπάρχει μια πιθανότητα p_{ij} να βρεθεί στην κατάσταση j , όπου $p_{ij} = P\{X_{t+1}=j \mid X_t=i_t, X_{t-1}=i_{t-1}, \dots, X_1=i_1, X_0=i_0\}$ για όλες τις καταστάσεις i_0, i_1, \dots, i_t .

Στις Μαρκοβιανές διαδικασίες συνεχούς χρόνου ο χώρος καταστάσεων παραμένει διακριτός, αλλά η μετάβαση από μια κατάσταση σε άλλη είναι δυνατή σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή και επομένως ο χρόνος παραμονής σε δεδομένη κατάσταση μπορεί να είναι οσοδήποτε μικρός.

Τα στοχαστικά μοντέλα διακρίνονται σε μοντέλα διακριτού και συνεχούς χρόνου, αναλόγως με το αν ο χρόνος χρησιμοποιείται σαν διακριτή ή συνεχής μεταβλητή. Όπως και στα ντετερμινιστικά μοντέλα ο υπό μελέτη πληθυσμός μπορεί να χωριστεί σε επίνοσα, μολυσματικά και υπό θεραπεία άτομα [Φακίνος, 2012].

2.2.3. Στοχαστικά μοντέλα διακριτού χρόνου

Στα στοχαστικά μοντέλα διακριτού χρόνου θεωρούμε διακριτές τυχαίες μεταβλητές τις συναρτήσεις $S(t)$, $I(t)$, $T(t)$ για τον αριθμό των ατόμων ανά ομάδα τη χρονική στιγμή t και μελετάμε κάθε χρονική στιγμή τον πληθυσμό σε κάθε ομάδα. Σε ένα μοντέλο στοχαστικού διακριτού χρόνου ισχύει ότι $t \in \{0, \Delta t, 2\Delta t, \dots\}$ και $S(t), I(t), T(t) \in \{0, 1, 2, \dots, N\}$

2.2.4. Στοχαστικά μοντέλα συνεχούς χρόνου

Σε αντίθεση με τα προηγούμενα μοντέλα όπου η παραμετροποίηση του χρόνου είναι διακριτή, στα μοντέλα συνεχούς χρόνου το πότε θα συμβεί το επόμενο γεγονός καθορίζεται από τον παράγοντα τύχη. Η κατάσταση στην οποία μπορεί να βρεθεί κάποιο άτομο παραμένει διακριτή όπως και πριν [Φακίνος, 2012].

2.3. Ατομικιστικά μοντέλα (Individual-based models)

Τα ατομικιστικά μοντέλα αποτελούν τα πιο σύγχρονα και αξιόπιστα εργαλεία για τη περιγραφή της μετάδοσης μίας νόσου και την πρόβλεψη. Σε αντίθεση με το προηγούμενα μοντέλα όπου τα ευπαθή άτομα αντιμετωπίζονταν ως ενιαίο τμήμα, τα ατομικιστικά μοντέλα υποθέτουν ένα πληθυσμό ευπαθών ατόμων και παρακολουθούν την πορεία καθενός χωριστά. Τα συγκεκριμένα μοντέλα θεωρούνται ιδανικά για την περιγραφή των αλληλεπιδράσεων των ατόμων του πληθυσμού. Έχοντας σαφή εικόνα για τις αλληλεπιδράσεις στο πληθυσμό, οι κανόνες που

αφορούν την εξέλιξη μίας ασθένειας εφαρμόζονται στο τοπικό επίπεδο ενός ατόμου με τους γείτονες του: ένα επίνοδο άτομο μπορεί να νοσήσει μόνο εάν έρθει σε επαφή με ένα άτομο που ήδη νοσεί, σε αντίθεση με τα προηγούμενα μοντέλα οι παραδοχές των οποίων (τέλεια ανάμιξη πληθυσμού) μπορεί να οδηγούν σε συστηματικό σφάλμα. Για την ανάπτυξη ενός ατομικιστικού μοντέλου θεωρούμε ένα πληθυσμό N ατόμων, κάθε ένα από τα οποία μπορεί να βρεθεί, κάθε διακριτή χρονική στιγμή t σε μία από τις καταστάσεις π.χ. του μοντέλου SIR. Τα συγκεκριμένα μοντέλα επιτυγχάνουν να περιγράψουν λεπτομερώς την εξέλιξη της κατάστασης κάθε ατόμου αυξάνοντας με αυτό το τρόπο το ρεαλισμό στη διαδικασία μετάδοσης μίας νόσου. Στα ντετερμινιστικά μοντέλα διαφορικών εξισώσεων και στα στοχαστικά μοντέλα εξάπλωσης ασθενειών η δυναμική συμπεριφορά περιγράφεται από μακροσκοπικές εξισώσεις σε κλειστή μορφή με τις οποίες μπορούμε να αξιολογήσουμε τυχόν μεθόδους αντιμετώπισης σε περιπτώσεις έξαρσης μίας νόσου. Στα ατομικιστικά μοντέλα αυτό που συνήθως γίνεται είναι μεγάλος αριθμός προσομοιώσεων του προβλήματος. Για αυτό το λόγο είναι πιο επίπονη υπολογιστικά καθώς είναι δαπανηρότερο να κρατάς τις αλλαγές κάθε ατόμου ξεχωριστά παρά να κρατάς τις αλλαγές ανάμεσα στις ομάδες(ευπαθείς-μολυσμένοι-επίνοσοι) των ατόμων.

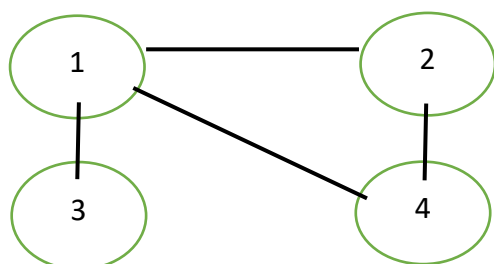
Οι αλλαγές της κατάστασης των ατόμων του πληθυσμού γίνεται με τη χρήση τυχαίων αριθμών οι οποίοι χρησιμοποιούνται για κάθε ασθενή κάθε χρονική στιγμή. Για παράδειγμα έστω ότι ο κίνδυνος της μόλυνσης είναι 20% για κάθε άτομο του πληθυσμού. Έτσι αν ο τυχαίος αριθμός n_i του x ασθενή βρίσκεται ανάμεσα στο διάστημα $[0,0,2]$ ($n_i \in [0,1]$) τότε το άτομο μολύνεται. Σε περίπτωση που ο τυχαίος αριθμός του ασθενή είναι πάνω από 0,2 τότε δεν υπάρχει μόλυνση του ατόμου. Για τον υπολογισμό της επιδημικής έκρηξης χρειάζεται να επαναλάβουμε τη διαδικασία με τη χρήση τυχαίων αριθμών για κάθε άτομο κάθε χρονική στιγμή, προσαρμόζοντας όμως τον καινούργιο αριθμό των ευπαθών -μολυσμένων-ατόμων με ανοσία για κάθε επόμενη χρονική στιγμή. Επειδή η μέθοδος βασίζεται στην επιλογή τυχαίων αριθμών κάθε προσομοίωση πιθανόν να οδηγήσει σε διαφορετικά αποτελέσματα. Πραγματοποιείται μεγάλος αριθμός προσομοιώσεων και δίνεται η κατανομή των εκτιμήσεων που ενδιαφέρουν π.χ. τον μέσο αριθμό μολυσμένων ατόμων στη διάρκεια του χρόνου και το διάστημα εντός του οποίου βρίσκονται οι προβλέψεις

του 95% των προσομοιώσεων. Είναι σημαντικό σε ατομικιστικά μοντέλα να γίνονται αρκετές προσομοιώσεις ώστε να μικρύνουμε την διασπορά και να αυξήσουμε την αξιοπιστία του μοντέλου. Ο αριθμός αυτών δε είναι σταθερός αλλά αλλάζει δυναμικά ανάλογα με την προσομοίωση. Γενικά σταματάμε να κάνουμε επιπλέον προσομοιώσεις όταν κάθε καινούργια προσομοίωση δεν επηρεάζει την κατανομή επιπλέον.

2.4. Επιδημιολογικά μοντέλα δικτύων

Στα προηγούμενα μοντέλα δεν υπάρχει πάντα η δυνατότητα να ερμηνευτεί ο τρόπος μετάδοσης ενός λοιμώδους νοσήματος. Επιπλέον στον υπό μελέτη πληθυσμό δεν υπάρχει στην πραγματικότητα πάντα ομοιογενής ανάμιξη, όπως θεωρούσαμε στα προηγούμενα μοντέλα. Αυτό σημαίνει πως κάποιο μολυσματικό άτομο μπορεί να μεταδώσει την ασθένεια σε συγκεκριμένα επίνοσα άτομα. Ο τρόπος μετάδοσης δηλαδή εξαρτάται από τις επαφές που υπάρχουν μεταξύ των ατόμων. Για να αντιμετωπιστούν τα παραπάνω προβλήματα δημιουργήθηκαν επιδημιολογικά μοντέλα δικτύων, όπου συνήθως χρησιμοποιούνται κόμβοι για την αναπαράσταση των ανθρώπων και ακμές μεταξύ αυτών για την αναπαράσταση επαφής του κάθε ανθρώπου (κόμβου). Παρακάτω στο Σχήμα 2.4.1 φαίνεται η απεικόνιση ενός απλού τυχαίου δικτύου.

Σχήμα 2.4.1 Απεικόνιση τυχαίου δικτύου



Για παράδειγμα στο παραπάνω σχήμα το άτομο 1 έρχεται σε επαφή με τα άτομα 2,3 και 4, ενώ το άτομο 3 έρχεται σε επαφή μόνο με το άτομο 1.

Η μελέτη μοντέλων δικτύων βασίζεται ιστορικά στον κλάδο των κοινωνικών επιστημών και στη θεωρία γραφημάτων. Όπως γίνεται μετάδοση μια ιδέας μέσω ενός κοινωνικού δικτύου από άτομο σε άτομο, έτσι με παρόμοιο τρόπο μπορεί να

μεταδοθεί και μια ασθένεια, καθώς παρουσιάζουν παρόμοιους μηχανισμούς. Βέβαια η μετάδοση μια ασθένειας είναι πολύ πιο πολύπλοκη και πολλές φορές η διαδικασία μετάδοσης μη παρατηρήσιμη.

Το λοιμώδες νόσημα και το μοντέλο δικτύου σχετίζονται άμεσα, καθώς αν ένα λοιμώδες νόσημα μεταδίδεται πολύ εύκολα, για παράδειγμα με τον αέρα, τότε περιμένουμε πως οι κόμβοι, δηλαδή τα άτομα, θα συνδέονται μεταξύ τους με πάρα πολλές ακμές, καθώς είναι πολύ εύκολο να μεταδοθεί η ασθένεια. Αν όμως το νόσημα μεταδίδεται πιο δύσκολα, για παράδειγμα με σεξουαλική επαφή, τότε περιμένουμε οι ακμές μεταξύ των κόμβων να είναι πολύ λιγότερες καθώς λιγότερα άτομα θα έρχονται σε επαφή μεταξύ τους και άρα θα είναι πιο δύσκολο να μεταδοθεί η ασθένεια [Keeling et al., 2005].

2.5 Βασικές έννοιες στα μαθηματικά μοντέλα για την ηπατίτιδα C

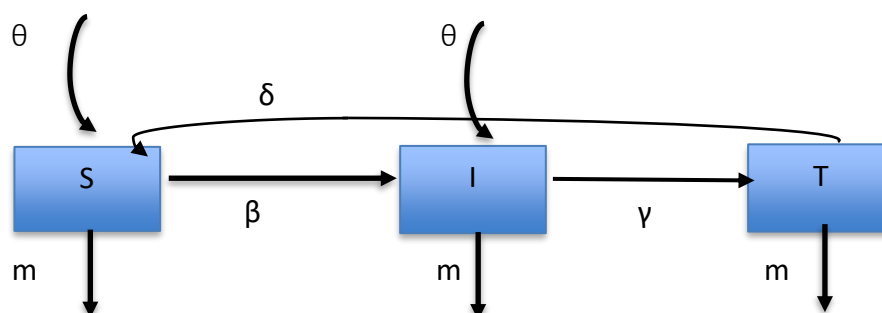
Στα διάφορα μαθηματικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη του ιού της ηπατίτιδας C, ο υπό μελέτη πληθυσμός χωρίζεται συνήθως σε δύο ομάδες, αυτή των επίνοσων ατόμων (S:susceptibles), τα οποία μπορούν να μολυνθούν και αυτή των μολυσματικών ατόμων (I:infected), που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα, τα οποία έχουν μολυνθεί και μπορούν να μεταδώσουν την ασθένεια. Σε κάποιες περιπτώσεις θεωρούμε πως τα άτομα λαμβάνουν θεραπεία. Σε αυτήν την περίπτωση κάποια από αυτά τα άτομα ολοκληρώνουν τη θεραπεία και ανήκουν πάλι στην ευπαθή ομάδα ατόμων (Susceptibles) καθώς η θεραπεία του ιού δεν εξασφαλίζει ανοσία και άρα μπορούν να επαναμολυνθούν (reinfection). Βέβαια υπάρχει περίπτωση η θεραπεία να μην είναι επιτυχημένη και άρα κάποια άτομα θα παραμείνουν στην ομάδα των μολυσματικών ατόμων. Συνήθως, γίνεται η υπόθεση πως τα άτομα που ολοκληρώνουν τη θεραπεία έχουν την ίδια πιθανότητα επαναμόλυνσης με αυτήν της 1^{ης} φοράς, δηλαδή το μοντέλο που χρησιμοποιείται συνήθως για την περιγραφή του ιού ηπατίτιδας C είναι Susceptible-Infected-Susceptible (SIS). Κάποια μοντέλα χωρίζουν τον πληθυσμό και σε μια τρίτη ομάδα, αυτή των υπό θεραπεία ατόμων (T:treated), οπότε το μοντέλο γίνεται Susceptible-Infected-Treated-Susceptible (SITS). Οι υπό θεραπεία ασθενείς συχνά θεωρούνται ότι δεν μπορούν να μεταδώσουν την ασθένεια λόγω αυστηρής επιτήρησης που υπάρχει σε αυτά τα άτομα. Επομένως, στο μοντέλο συνήθως περιλαμβάνονται οι παρακάτω πληθυσμοί:

- $S(t)$: επίνοσα άτομα τα οποία έχουν πιθανότητα να μολυνθούν από τον ιό.
- $I(t)$: μολυσματικά άτομα, τα οποία έχουν χρόνια ηπατίτιδα C και μπορούν να μεταδώσουν την ασθένεια στα επίνοσα άτομα.
- $T(t)$: υπό θεραπεία άτομα, τα οποία έχουν χρόνια ηπατίτιδα C αλλά δεν μπορούν να τη μεταδώσουν. Με το πέρας της θεραπείας, αν θεραπευτούν μεταβαίνουν στον πληθυσμό των επίνοσων, διαφορετικά μεταβαίνουν πάλι στον πληθυσμό των μολυσματικών.

Κάθε χρονική στιγμή θεωρούμε πως $N(t)=S(t)+I(t)+T(t)$, όπου $N(t)$: ο συνολικός αριθμός ατόμων που χρησιμοποιούμε στο μοντέλο μας, ο οποίος θεωρούμε πως παραμένει σταθερός με το χρόνο.

Στο μοντέλο SITS όπου οι ευάλωτοι μεταβαίνουν στην ομάδα των μολυσματικών με κάποιον ρυθμό β . Στη συνέχεια τα μολυσματικά άτομα μεταβαίνουν στην ομάδα των υπό θεραπεία ατόμων με ρυθμό γ και ύστερα τα υπό θεραπεία άτομα γίνονται ξανά ευάλωτα όταν ολοκληρώσουν τη θεραπεία με ρυθμό δ . Επίσης θεωρούμε πως στο μοντέλο μας εισέρχονται άτομα που βρίσκονται έξω από αυτό το μοντέλο με ρυθμό α , είτε στην ομάδα των ευάλωτων είτε στην ομάδα των μολυσματικών ατόμων. Εφόσον θεωρούμε πως ο υπό μελέτη πληθυσμός N παραμένει σταθερός και άτομα εισέρχονται στο μοντέλο μας με έναν ρυθμό εισόδου α , πρέπει να εισάγουμε και έναν ρυθμό εξόδου m από το μοντέλο, έτσι ώστε να εξασφαλίσουμε πως ο αριθμός $N(t)$ παραμένει σταθερός με το χρόνο. Ο ρυθμός αυτός εξόδου μπορεί να οφείλεται σε διάφορους λόγους, όπως για παράδειγμα λόγω θανάτου. Παρακάτω στο Σχήμα 2.5.1 παρουσιάζεται σχηματικά η μορφή του παραπάνω μοντέλου που περιγράψαμε, μαζί με τις παραμέτρους που περιγράψαμε.

Σχήμα 2.5.1. Διάγραμμα ροής μοντέλου SITS με βασικές παραμέτρους



θ = ρυθμός εισόδου των ατόμων στην ομάδα των επίνοσων ή των μολυσματικών ατόμων

β = ρυθμός μετάδοσης της ασθένειας στα επίνοσα άτομα από τα μολυσματικά

γ = ρυθμός έναρξης θεραπείας

δ = ρυθμός ολοκλήρωσης θεραπείας

m = ρυθμός εξόδου από τον πληθυσμό (λόγω π.χ. θανάτου)

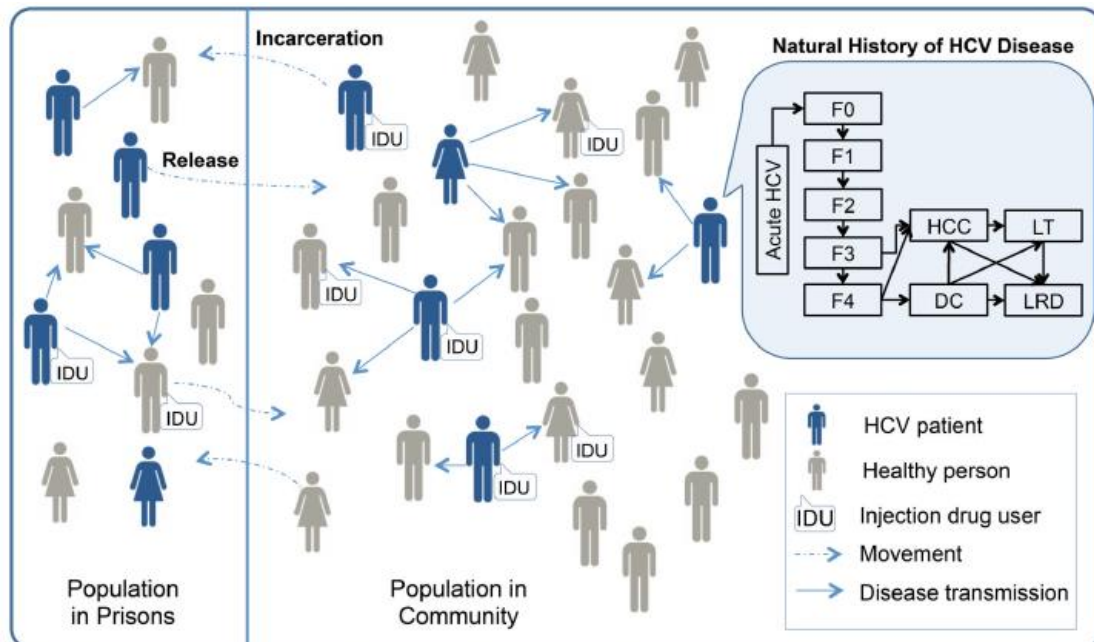
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Ανασκόπηση δημοσιευμένων μελετών μαθηματικών μοντέλων για τον ιό της ηπατίτιδας C σε σωφρονιστικά καταστήματα.

Σε μια πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2016 από τους He και συνεργάτες, χρησιμοποίησαν σαν δεδομένο από δημοσιευμένες έρευνες πως ο επιπολασμός του ιού σε φυλακές της Αμερικής είναι αρκετά υψηλός και πως ο τακτικός έλεγχός του και η εφαρμογή νέων θεραπειών που υπάρχουν παίζουν σημαντικό ρόλο στη μείωση μετάδοσης. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποίησαν ατομικιστικό (agent-based microsimulation) μοντέλο για τη μελέτη της μετάδοσης και εξέλιξης του ιού στο χρόνο. Ο στόχος ήταν να αποτιμήσουν το κόστος παρεμβάσεων για την αύξηση της διάγνωσης και θεραπείας καθώς και την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων αυτών στη μείωση της σχετιζόμενης θνησιμότητας από τον ιό ηπατίτιδας C.

Για το μοντέλο χρησιμοποιήθηκαν 2.000.000 προσομοιωμένα άτομα εντός και εκτός φυλακής με ή χωρίς τον ιό ηπατίτιδας C, με διαστρωμάτωση με βάση την ηλικία, το φύλλο, την κατάσταση υγείας, την παρουσία του ιού, τον γονότυπο του ιού, την λήψη θεραπείας, την χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών και το ιστορικό φυλάκισης. Στη συνέχεια έγινε προσομοίωση για να εκτιμηθούν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα με βάση 5 διαφορετικά σενάρια, σε βάθος 30 χρόνων, όπου σε κάθε σενάριο υπολογιζόταν η πιθανότητα μετάδοσης του ιού.

Παρακάτω στο Σχήμα 3.1 φαίνεται το διάγραμμα πληθυσμού εντός και εκτός φυλακής, καθώς και η δυναμική μετάβασης από τον έναν πληθυσμό στον άλλον. Κάθε άτομο διαχωρίζεται με βάση τα δημογραφικά του χαρακτηριστικά, το στάδιο κύρωσης του ήπατος στο οποίο βρίσκεται και από το αν κάνει ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ή όχι. Καθώς περνάει ο χρόνος χαρακτηριστικά για το κάθε άτομο όπως: ηλικία, ενδοφλέβια χρήση, παρουσία του ιού ηπατίτιδας C (τα μολυσμένα άτομα σχεδιάζονται με μπλε χρώμα), στάδιο ηπατικής νόσου, φυλακισμένος ή όχι, ανανεώνονται. Επιπλέον τα μολυσματικά άτομα μπορούν να μεταδώσουν τον ιό μόνο σε άτομα με τα οποία έρχονται άμεσα σε επαφή (συμπαγή μπλε βέλη). Η εξέλιξη της χρόνιας ηπατίτιδας φαίνεται πάνω δεξιά στο σχήμα μαζί με τα στάδια εξέλιξης της νόσου από χρόνια μόλυνση [He et al., 2016].

Σχήμα 3.1. Διάγραμμα ροής του ιού ηπατίτιδας C και των ατόμων εντός και εκτός φυλακής και της εξέλιξης της νόσου χρόνιας ηπατίτιδας C [He et al., 2016]

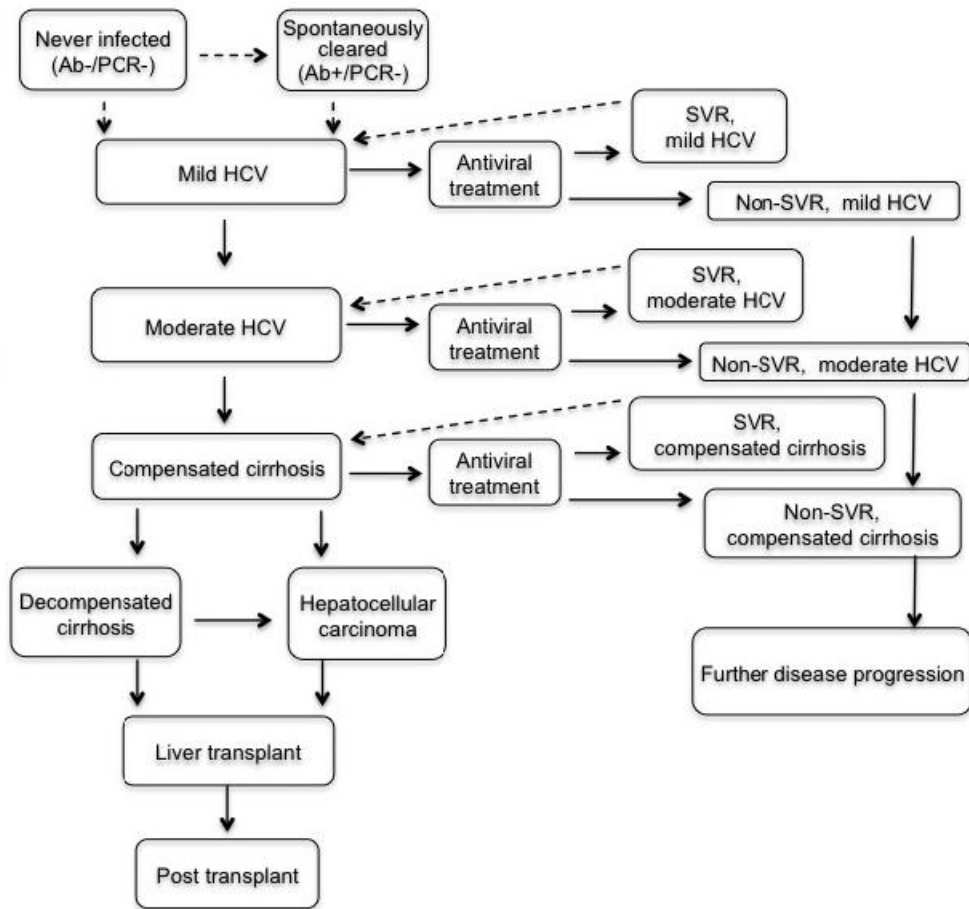


Σε μια άλλη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2013 από την Martin και συνεργάτες, είχαν σαν στόχο τη μελέτη για το κατά πόσο είναι οικονομικά αποδοτική η διαδικασία εύρεσης ατόμων που πάσχουν από τον ιό της ηπατίτιδας C, για άτομα που έχουν κάνει χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών, σε ειδικά κέντρα και στη φυλακή.

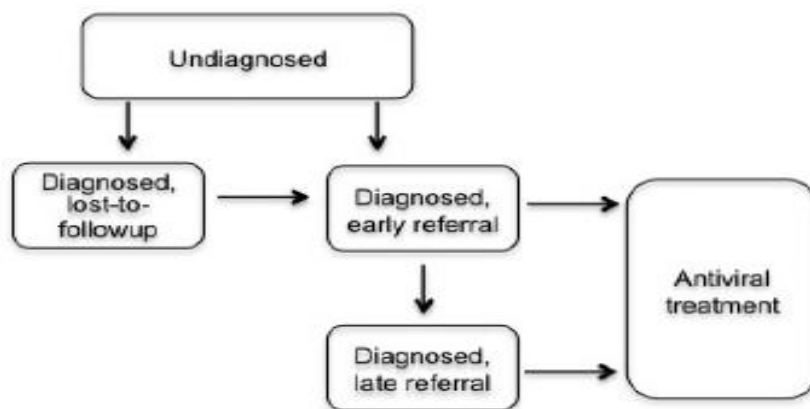
Στη μελέτη τους χρησιμοποίησαν ντετερμινιστικό μοντέλο χρησιμοποιώντας άτομα που έχουν κάνει κάποτε στη ζωή τους χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών, διαστρωματώνοντας τους ανάλογα με την ηλικία, την κατάσταση χρήσης ή μη-χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών, το ιστορικό φυλάκισης, την επικοινωνία με υπηρεσίες απεξάρτησης και το αν έχουν μολυνθεί από τον ιό και το στάδιο της νόσου στο οποίο βρίσκονται. Όπως φαίνεται και στα παρακάτω Σχήματα 3.2,3.3, ευάλωτοι ΧΕΝ μεταβαίνουν αρχικά στην ομάδα των πρόσφατα μολυσμένων ατόμων (acutely infected) και στη συνέχεια οι πρόσφατα μολυσμένοι γίνονται χρόνια μολυσμένοι (chronically infected) με ένα ποσοστό το οποίο είναι ανάλογο του συνολικού επιπολασμού, καθώς ένα ποσοστό των πρόσφατα μολυσμένων ατόμων αποκτά αντισώματα και επιστρέφει στην ομάδα των ευάλωτων ατόμων. Τα χρόνια

μολυσμένα άτομα, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 3.2(a), διαχωρίζονται ανάλογα με το στάδιο μόλυνσης της ηπατίτιδας C στο οποίο βρίσκονται, δηλαδή αν έχουν ήπια, μέτρια ή προχωρημένη ίνωση, ηπατοκυτταρικό καρκίνο ή αν έχουν κάνει μεταμόσχευση. Τα χρόνια μολυσμένα άτομα παραμένουν σε αυτήν την κατηγορία μεταβαίνοντας από ένα στάδιο μόλυνσης σε πιο προχωρημένο, εκτός κι αν ολοκληρώσουν επιτυχώς τη θεραπεία, όπου τότε ξαναγίνονται ευάλωτα άτομα διατηρώντας όμως το ίδιο στάδιο της πάθησης. Στη συνέχεια αναλόγως με το στάδιο που είχαν αποκτήσει από τη μόλυνση του ιού, τα ευάλωτα άτομα μπορούν να ξαναμολυνθούν μεταβαίνοντας στο αντίστοιχο στάδιο. Από κάθε κατηγορία άτομα αφαιρούνται από το μοντέλο λόγω θανάτου, με τον ρυθμό θανάτου να είναι μεγαλύτερος όσο πιο προχωρημένο είναι και το στάδιο. Επίσης όπως φαίνεται στο Σχήμα 3.2(b) στο μοντέλο τα άτομα διαχωρίζονται με το αν έχει γίνει διάγνωση ή όχι κι αν στα άτομα που έχει γίνει διάγνωση και συνεχίζεται η παρακολούθησή τους λαμβάνουν θεραπεία. Επιπλέον για να ληφθεί υπόψιν πως επηρεάζει η φυλάκιση στη μετάδοση του ιού μελετήθηκε και η ροή των υπό μελέτη ατόμων όσον αφορά την είσοδο ή την έξοδό τους από τη φυλακή ή το αν έχουν ξαναφυλακισθεί στο παρελθόν, όπως φαίνεται και παρακάτω στο Σχήμα 3.3 λαμβάνοντας υπόψιν ότι αναλόγως με την κατάσταση στην οποία βρίσκονται, εντός ή εκτός φυλακής ή σε ειδικά κέντρα για εξάρτηση (specialist addiction services) τα άτομα έχουν διαφορετικό ρυθμό μόλυνσης και έγινε η υπόθεση πως τα μολυσμένα άτομα μπορούν να μεταδώσουν τον ιό μόνο σε άτομα που βρίσκονται στην ίδια κατάσταση, για παράδειγμα οι ένας φυλακισμένος μπορεί να μεταδώσει τον ιό μόνο σε άλλον φυλακισμένο [Martin et al., 2013].

Σχήμα 3.2.: Μοντέλο για την εξέλιξη της ηπατίτιδας C λαμβάνοντας υπόψη τη λήψη
θεραπείας [Martin et al., 2013]

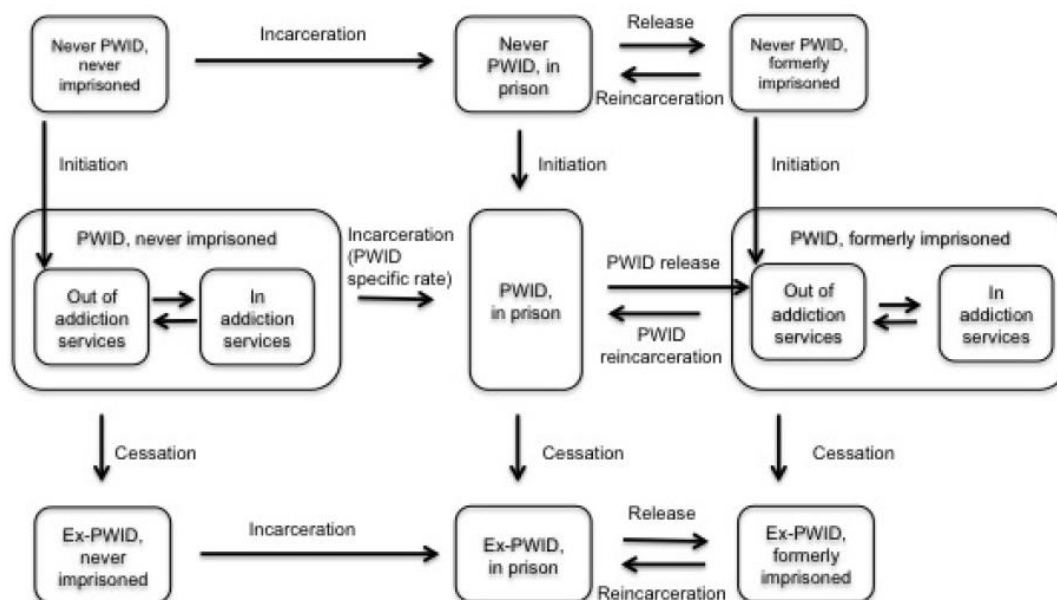


(a)



(b)

Σχήμα 3.3.: Διάγραμμα ροής ανάλογα με την ενέσιμη χρήση ναρκωτικών και τη φυλάκιση [Martin et al., 2013]



Στη συνέχεια έγινε προσαρμογή του μοντέλου σε δεδομένα τρέχοντας το μοντέλο με διάφορες παραλλαγές προκειμένου να γίνει εκτίμηση κάποιων παραμέτρων, ενώ άλλες παράμετροι επιλέχθηκαν από κατανομές. Αφού έγινε εκτίμηση των παραμέτρων έγινε εφαρμογή του μοντέλου με ή χωρίς παρέμβαση διάγνωσης και θεραπείας ώστε να εκτιμηθεί σε βάθος χρόνου αν είναι οικονομικά αποδοτική ή όχι η παρέμβαση [Martin et al., 2013].

Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2017 από τον Stone και συνεργάτες, εκτίμησαν την επίδραση που διαδραματίζει το ιστορικό φυλάκισης και η θεραπεία ηπατίτιδας C που λαμβάνουν τα άτομα εντός φυλακής στη μετάδοση του ιού εντός και εκτός φυλακής, μεταξύ χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών στη Σκωτία. Για τη μελέτη τους χρησιμοποίησαν ντετερμινιστικό μαθηματικό μοντέλο, στο οποίο οι ΧΕΝ διαστρωματώθηκαν ανάλογα με το ιστορικό φυλάκισης, το στάδιο μόλυνσης του ΗCV ιού (ευάλωτα και χρόνια μολυσμένα άτομα) και με τη διάρκεια ενδοφλέβιας χρήσης (πρόσφατη:<5 χρόνια, όχι πρόσφατη:>5 χρόνια). Στο μοντέλο εισέρχονται άτομα όταν ξεκινούν να κάνουν ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών και εξέρχονται από

αυτό είτε λόγω θανάτου είτε επειδή σταματούν μόνιμα την ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών. Παρακάτω στο Σχήμα 3.4 φαίνεται το διάγραμμα ροής που χρησιμοποιούν στη μελέτη τους για την περιγραφή του μοντέλου, (α) για τους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών για τη μετάβασή τους εντός και εκτός φυλακής και (β) για τον ιό της ηπατίτιδας C. Ανά κατηγορία διαστρωμάτωσης όπως φαίνεται και από το σχήμα 3.4 τα άτομα μεταβαίνουν στη φυλακή με ρυθμό φυλάκισης γ και στη συνέχεια είτε αποφυλακίζονται λόγω θανάτου με ρυθμό $\frac{2\mu}{52}\mu^*$, είτε λόγω έκτισης ποινής με ρυθμό $(1-\frac{2\mu}{52}\mu^*)\tau$. Στη συνέχεια τα άτομα που αποφυλακίζονται μπορούν να φυλακιστούν εκ νέου με ρυθμό δ_d . Στο μοντέλο εισέρχονται στην ομάδα των ευπαθών ατόμων που ξεκίνησαν πρόσφατα τη χρήση άτομα με ρυθμό $\theta \cdot \rho$ και μεταβαίνουν με ρυθμό 0.2 ανά έτος (δηλαδή 1/5 έτη) στην ομάδα των ευπαθών ατόμων που δεν ξεκίνησαν πρόσφατα τη χρήση. Τα ευπαθή άτομα μεταβαίνουν στην ομάδα των χρόνια μολυσμένων ατόμων με ρυθμό $(1-\alpha) \cdot \lambda$, ενώ τα χρόνια μολυσμένα άτομα γίνονται ξανά ευάλωτα ύστερα από επιτυχημένη θεραπεία με ρυθμό $\phi \cdot \pi$. Από κάθε ομάδα διαστρωμάτωσης τα άτομα εξέρχονται από το μοντέλο λόγω θανάτου είτε παύουν τη χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών με ρυθμό μ . Οι παράμετροι που χρησιμοποιούνται στο μοντέλο είναι οι εξής:

Παράμετροι:

μ : ρυθμός εξόδου από τον πληθυσμό

θ : ρυθμός εισόδου στον πληθυσμό

ρ_i : ποσοστό ΧΕΝ ανά κατηγορία i διαστρωμάτωσής τους

α : ποσοστό πρόσφατα μολυσμένων ατόμων που κάνουν άμεση κάθαρση του ιού

λ_i : επίπτωση μόλυνσης στους ΧΕΝ ανά 100 ανθρωποέτη

π_i : ποσοστό με μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR)

ϕ_i : αριθμός ατόμων που λαμβάνουν θεραπεία ανά έτος

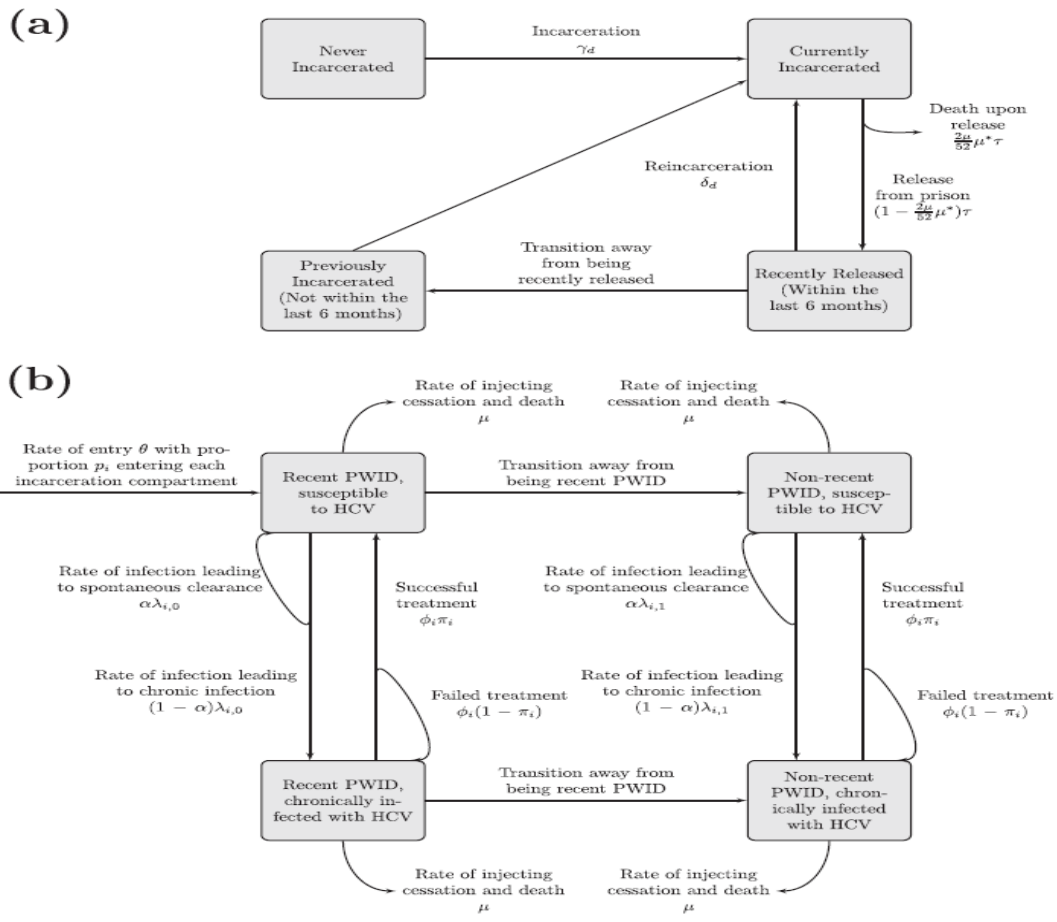
γ_d : ρυθμός φυλάκισης ανά έτος

δ_d : ρυθμός επαναφυλάκισης ανά έτος

τ : ρυθμός αποφυλάκισης

μ^* : δείκτης αύξησης του ρυθμού θανάτου 2 βδομάδες ύστερα από την αποφυλάκιση

Σχήμα 3.4. Διάγραμμα ροής (a) μετάβασης ΧΕΝ εντός και εκτός φυλακής, (b) του ιού ηπατίτιδας C [Stone et al., 2017]



Στη συνέχεια, όπου υπήρχε η δυνατότητα έγινε προσαρμογή του μοντέλου σε δεδομένα της Σκωτίας και εκτιμήθηκαν κάποιες παράμετροι για τις οποίες υπήρχε αβεβαιότητα ή δεν υπήρχαν δεδομένα προκειμένου να χρησιμοποιηθούν στο μοντέλο [Stone et al., 2017].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Μαθηματικό μοντέλο μετάδοσης ηπατίτιδας C σε σωφρονιστικό κατάστημα στην Ελλάδα

4.1 Περιγραφή μοντέλου

Στο SITS μοντέλο θεωρούμε πως όλος ο πληθυσμός είναι ΧΕΝ και τους κατηγοριοποιούμε σε επίνουσα άτομα (susceptibles): “S”, μολυσματικά άτομα (infected): “I” τα οποία θεωρούμε πως έχουν χρόνια ηπατίτιδα C (ΧΗC) και σε άτομα που λαμβάνουν θεραπεία (treatment): “T”, τα οποία θεωρούμε ότι δεν είναι μολυσματικά κατά τη διάρκεια λήψης θεραπείας λόγω αυστηρής παρακολούθησης. Επίσης θεωρούμε πως ο συνολικός πληθυσμός των ατόμων αυτών: $N=S+I+T$ παραμένει σταθερός.

Δίνουμε αρχικές συνθήκες για τις κατηγορίες των ατόμων στη φυλακή να είναι S_0 : ο αρχικός αριθμός των επίνουσων ατόμων, I_0 : αρχικός αριθμός των μολυσματικών ατόμων και ο αρχικός αριθμός των ατόμων που λαμβάνουν θεραπεία: T_0 , το οποίο προέκυψε θεωρώντας πως στη φυλακή Κορυδαλλού έχουμε συνολικά M φυλακισμένους, οι οποίοι βρέθηκαν υπολογίζοντας τον μέσο όρο ανδρών κρατουμένων τα έτη 2017-2019 [Υπουργείο Δικαιοσύνης]. Από αυτούς ένα ποσοστό περίπου 30% έχει φυλακιστεί για παράβαση του νόμου περί ναρκωτικών και άρα περίπου $N=0.3 \cdot M$ άτομα θεωρούμε πως έχουν κάνει στο παρελθόν ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών [Syrpsa et al., 2018] και αποτελούν το σταθερό πληθυσμό της φυλακής μας. Από δημοσιευμένες μελέτες θεωρούμε πως περίπου το 70% από τα άτομα που έχουν κάνει χρήση τουλάχιστον μία φορά στο παρελθόν, είναι anti-HCV(+) και από αυτούς το 83% αποκτούν χρόνια ηπατίτιδα, άρα συνολικά ένα ποσοστό $70\% \cdot 83\% = 58\%$ των ατόμων που έχουν κάνει χρήση τουλάχιστον μια φορά στο παρελθόν αποκτούν χρόνια ηπατίτιδα και βρίσκονται στην ομάδα των μολυσματικών ατόμων στη φυλακή [Syrpsa et al., 2018]. Επομένως υποθέτουμε ότι $I_0=0.58 \cdot N$ και οι υπόλοιποι $S_0=N-I_0$ αποτελούν τα επίνουσα άτομα που βρίσκονται αρχικά στη φυλακή. Όπως φαίνεται στο παρακάτω διάγραμμα ροής του μοντέλου στο Σχήμα 4.1 άτομα που κάνουν ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών από συνολικό πληθυσμό εκτός φυλακής P εισέρχονται στη φυλακή στην ομάδα των μολυσματικών ατόμων με ποσοστό ϕ και με ποσοστό $1-\phi$ στην ομάδα των επίνουσων ατόμων και με μέσο ρυθμό εισόδου στη

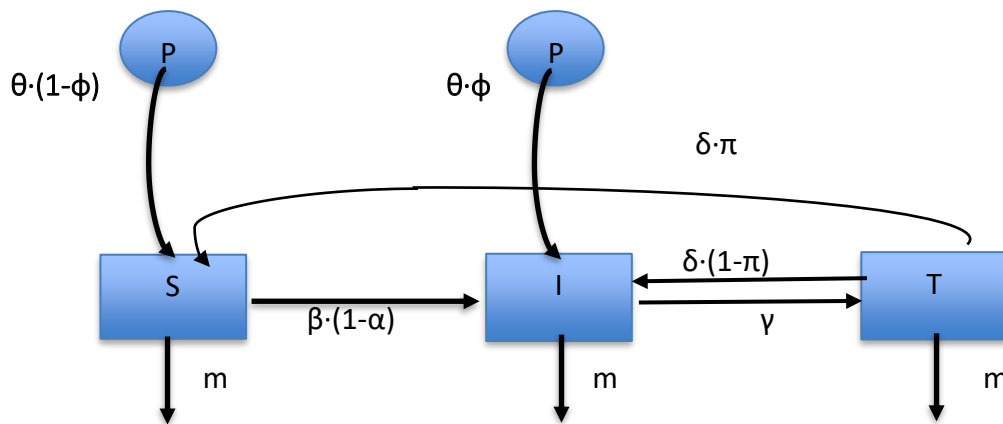
φυλακή θ , το οποίο εκτιμάται ώστε ο πληθυσμός της φυλακής N να παραμένει σταθερός στο χρόνο, όπως φαίνεται στην Εξίσωση 4.1. Μέσα στη φυλακή θεωρούμε πως τα επίνοσα άτομα έχουν την ίδια πιθανότητα να μολυνθούν και γίνονται μολυσματικά με ρυθμό μετάδοσης β . Ο ρυθμός αυτός, εκτιμήθηκε ώστε να παραμένει σχεδόν σταθερός ο αριθμός των επίνοσων και μολυσματικών ατόμων υπό την απουσία θεραπείας. Ένα ποσοστό των anti-HCV θετικών ατόμων α θεωρούμε πως αποκτούν ίαση αμέσως μετά τη μόλυνσή τους (spontaneous clearance), το οποίο προήλθε από το γεγονός πως το 83% των anti-HCV θετικών αποκτούν χρόνια ηπατίτιδα και άρα το υπόλοιπο ποσοστό οδηγείται σε κάθαρση του ιού.

Εφόσον θεωρήσουμε πως οι χρόνια μολυσμένοι από ηπατίτιδα C λάβουν θεραπεία με άμεσα αντιικά φάρμακα (DAAs) περνάνε στην ομάδα των υπό θεραπεία ατόμων, με έναν ρυθμό έναρξης θεραπείας: γ . Θεωρούμε πως η θεραπεία ολοκληρώνεται με ποσοστό επιτυχίας π και μέσο χρόνο για επιτυχημένη ίαση 12 βδομάδες [Manns, 2017] κι έτσι υπολογίζουμε τον ρυθμό ίασης δ . Τα υπό θεραπεία άτομα που ολοκληρώνουν τη θεραπεία επιτυχώς μεταβαίνουν στην ομάδα των επίνοσων με ρυθμό ίασης δ (σε 1/μήνες). Επίσης θεωρούμε πως τα άτομα που βρίσκονται υπό θεραπεία θεωρούμε πως δεν μπορούν να μεταδώσουν τον ιό, για αυτό τους μελετάμε ξεχωριστά και παραμένουν στην ομάδα των υπό θεραπεία ατόμων: T , μέχρι και το τέλος της θεραπείας τους. Επίσης θεωρούμε πως άτομα εξέρχονται από τη φυλακή με ρυθμό m , λόγω θανάτου ή αποφυλάκισης, ο οποίος υπολογίζεται ως $m = \mu_1 + \frac{1}{\mu_2}$, όπου μ_1 : ρυθμός θανάτου (σε μήνες) και μ_2 : ο μέσος χρόνος παραμονής στη φυλακή (σε μήνες), που υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα από ερωτηματολόγιο στις φυλακές Κορυδαλλού που διεξήχθη το 2017. Από το ερωτηματολόγιο επιλέξαμε τα άτομα που είχαν δηλώσει πως είχαν κάνει τουλάχιστον μια φορά ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών. Στη συνέχεια κρατήσαμε τα άτομα που είχαν δηλώσει πως ήταν υπόδικοι ή κατάδικοι και μετατρέψαμε τη συνολική ποινή για τους κατάδικους και την ποινή που έχουν εκτίσει μέχρι τη στιγμή του ερωτηματολογίου για τους υπόδικους σε μήνες. Τέλος υπολογίσαμε ένα σταθμισμένο μέσο όρο παραμονής στη φυλακή μ_2 ως εξής:

$$\frac{1}{\mu_2} = \frac{\text{μέσος χρόνος παραμονής κατάδικων} \cdot \text{αριθμός κατάδικων}}{\text{συνολικός αριθμός κατάδικων και υπόδικων}} + \frac{\text{μέσος χρόνος παραμονής υπόδικων} \cdot \text{αριθμός υπόδικων}}{\text{συνολικός αριθμός υπόδικων και κατάδικων}}$$

Τα δεδομένα αυτά τα αναλύσαμε στο στατιστικό πακέτο Stata και ο κώδικας φαίνεται στο παράρτημα.

Σχήμα 4.1. Διάγραμμα ροής SITS ντετερμινιστικού μοντέλου



Εξισώσεις

$$1) \frac{dS(t)}{dt} = \theta \cdot (1 - \phi) \cdot P - \beta \cdot (1 - \alpha) \cdot \frac{I}{N} \cdot S - m \cdot S + \pi \cdot \delta \cdot T$$

$$2) \frac{dI(t)}{dt} = \theta \cdot \phi \cdot P + \beta \cdot (1 - \alpha) \cdot \frac{I}{N} \cdot S + \delta \cdot (1 - \pi) \cdot T - m \cdot I - \gamma \cdot I$$

$$3) \frac{dT(t)}{dt} = \gamma \cdot I - \delta \cdot \pi \cdot T - m \cdot T - \delta \cdot (1 - \pi) \cdot T$$

όπου $S(t)+I(t)+T(t) = N = \text{σταθερό και άρα}$

$$\frac{d(S + I + T)}{dt} = \theta \cdot P - m \cdot (S + I) = \theta \cdot P - m \cdot N = 0 \Rightarrow \theta = \frac{m \cdot N}{P} \quad (4.1)$$

4.2 Εφαρμογή και αποτελέσματα του μαθηματικού μοντέλου σε σωφρονιστικό κατάστημα στην Ελλάδα

Εφαρμόστηκε το μαθηματικό μοντέλο με τις τιμές των παραμέτρων που φαίνονται στον παρακάτω Πίνακα 4.2.1.

Πίνακας 4.2.1.: Πίνακας Παραμέτρων του μοντέλου SITS

Παράμετροι	Σύμβολο	Τιμή	Πηγή-Σχόλια
Αριθμός χρηστών υψηλού κινδύνου στην Αττική	P	8596	ΕΚΤΕΠΝ 2017
Αριθμός φυλακισθέντων αντρών στις φυλακές Κορυδαλλού	M	1572	Υπουργείο Δικαιοσύνης (μ.ο. κρατούμενων/μήνα, 2017-2019)
Αριθμός ατόμων με ιστορικό ενέσιμης χρήσης	N	472	Από φυλακισθέντες ~ 30% έχει ιστορικό χρήσης [Sypsa et al., 2018]
Αρχικός αριθμός επίνοσων στη φυλακή	S_0	198	$N - I_0$
Επιπολασμός χρόνιας ηπατίτιδας C στους κρατούμενους ΧΕΝ	-	0.58	[Sypsa et al., 2018]
Αρχικός αριθμός χρόνια μολυσμένων στη φυλακή	I_0	274	Επιπολασμός * N
Ρυθμός φυλάκισης των ΧΕΝ (σε μήνες)	θ	0.001	Εκτιμάται ώστε ο πληθυσμός N να παραμένει σταθερός.
% Anti-HCV(+) που εισέρχονται στη φυλακή	ϕ	0.6040	ΕΚΤΕΠΝ 2017
Ρυθμός μόλυνσης (σε μήνες)	β	0.001	Εκτιμήθηκε ώστε $S, I \sim$ σταθερά απουσία θεραπείας

Παράμετροι	Σύμβολο	Τιμή	Πηγή-Σχόλια
% με κάθαρση του ιού (spontaneous clearance)	α	0.17	~ 83% των anti-HCV(+) έχουν χρόνια ηπατίτιδα (δεδομένα σε κρατούμενους σωφρονιστικού καταστήματος Κορυδαλλού)
Ρυθμός λήψης θεραπείας μολυσματικών ατόμων (σε μήνες)	γ	-	Μεταβάλλεται για αξιολόγηση διάφορων σεναρίων θεραπείας
Ρυθμός θεραπείας(σε μήνες)	δ	0.3610	Διάρκεια θεραπείας DAAs 12 βδομάδες ~ 2.77 μήνες, επομένως 1/2.77 [Manns, 2017]
Μακροχρόνια ιολογική απόκριση (SVR)	π	0.95	[Manns, 2017]
Ρυθμός εξόδου από τη φυλακή (1/μήνες) λόγω θανάτου ή λόγω αποφυλάκισης	m	0.02	$m = \mu_1 + \frac{1}{\mu_2}$, ρυθμός θανάτου /μήνα $\mu_1 = 0.01$ [Cornish R. et al., 2010] & μ_2 : ο μέσος χρόνος (σε μήνες) παραμονής στη φυλακή = $\frac{1}{77.26} = 0.01$, χρησιμοποιώντας δεδομένα από ερωτηματολόγιο στις φυλακές Κορυδαλλού το 2017.

Η επεξεργασία δεδομένων έγινε στο στατιστικό πακέτο Stata και η υλοποίηση του μοντέλου στο στατιστικό πακέτο R.

Διερευνήθηκαν τρία σενάρια:

1^ο σενάριο: Μοντέλο χωρίς θεραπεία, $\gamma = 0\%$

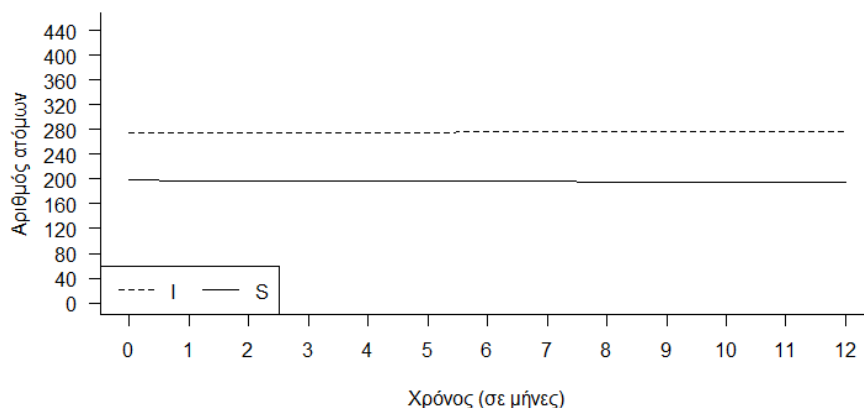
2^ο σενάριο: Μοντέλο με ρυθμό έναρξης θεραπείας $\gamma = 10\%$ ανά μήνα

3^ο σενάριο: Μοντέλο με ρυθμό έναρξης θεραπείας $\gamma = 20\%$ ανά μήνα

1^ο σενάριο: Χωρίς θεραπεία, $\gamma = 0\%$

Τρέχοντας το S-I μοντέλο για τις τιμές των παραμέτρων του Πίνακα 4.2.1. και θεωρώντας πως δεν παρέχεται θεραπεία στα μολυσματικά άτομα λαμβάνονται τα εξής αποτελέσματα στο σχήμα 4.2.1.:

Σχήμα 4.2.1. Μεταβολή αριθμού ευπαθών και μολυσματικών ατόμων για ένα έτος χωρίς χορήγηση θεραπείας ($\gamma=0\%$)



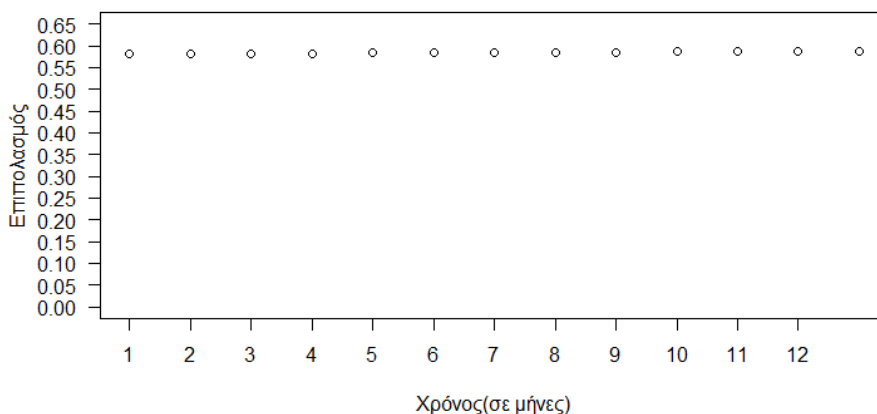
Από το παραπάνω διάγραμμα βλέπουμε πως ο αριθμός των επίνοσων ατόμων παραμένει σχεδόν σταθερός απουσία της θεραπείας.

Άρα από το μοντέλο SI υπολογίζουμε ύστερα από 12 μήνες:

$$prevalence = \frac{I(12)}{S + I} = \frac{I(12)}{N} = \frac{276}{472} = 0.58$$

Ομοίως, απουσία θεραπείας ο επιπολασμός ηπατίτιδας C παραμένει σταθερός (Σχήμα 4.2.2.). :

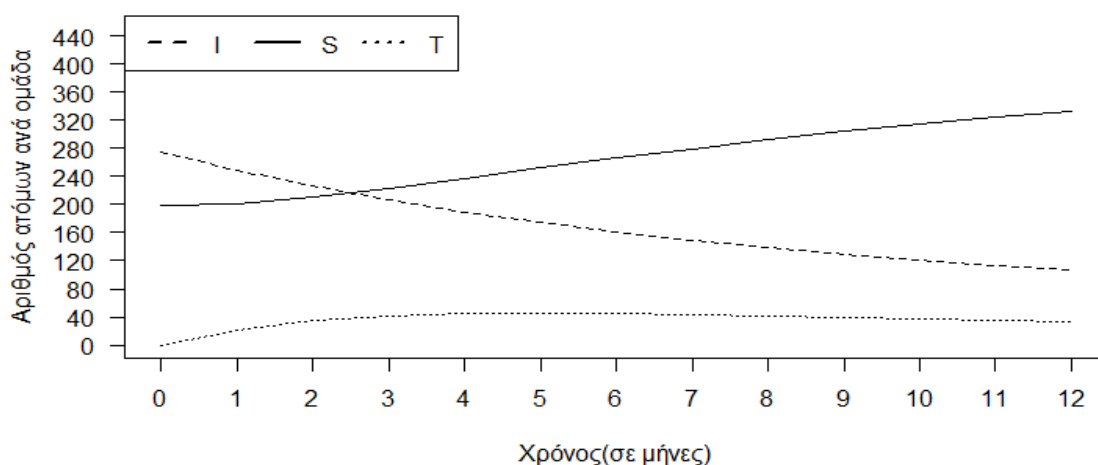
Σχήμα 4.2.2. Μεταβολή επιπολασμού στη διάρκεια ενός έτους, χωρίς χορήγηση θεραπείας ($\gamma=0\%$)



2ο σενάριο: Χορήγηση θεραπείας με ρυθμό $\gamma=10\%$ ανά μήνα

Από την εφαρμογή του μοντέλου χρησιμοποιώντας τις τιμές των παραμέτρων από τον Πίνακα 4.2.1. και υποθέτοντας ότι ένα 10% των μολυσματικών ξεκινά θεραπεία ανά μήνα, ο αριθμός των ατόμων σε κάθε μία κατάσταση εκτιμάται όπως φαίνεται και στο σχήμα 4.2.3.

Σχήμα 4.2.3. Αριθμός ευπαθών και μολυσματικών ατόμων καθώς και ατόμων υπό θεραπεία στη διάρκεια ενός έτους υποθέτοντας χορήγηση θεραπείας σε $\gamma=10\%$ των μολυσματικών το μήνα

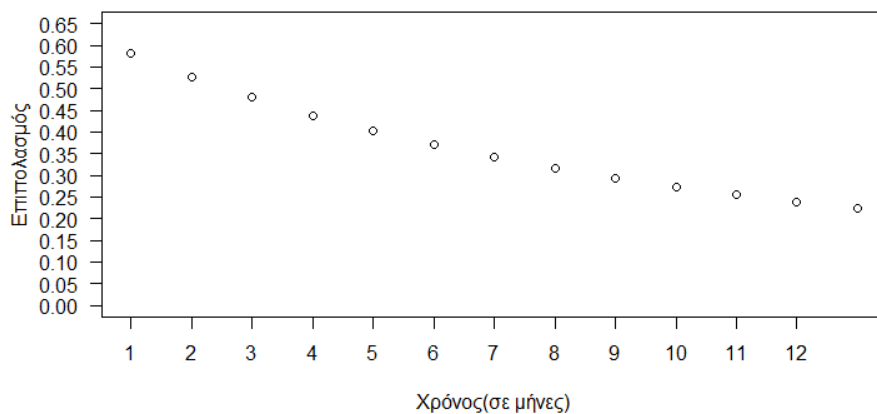


Από το μοντέλο SITS εκτιμάται ότι ύστερα από 12 μήνες ο επιπολασμός χρόνιας ηπατίτιδας C στον πληθυσμό είναι:

$$prevalence = \frac{I(12)}{S + I + T} = \frac{I(12)}{N} = \frac{98}{472} = 0.20$$

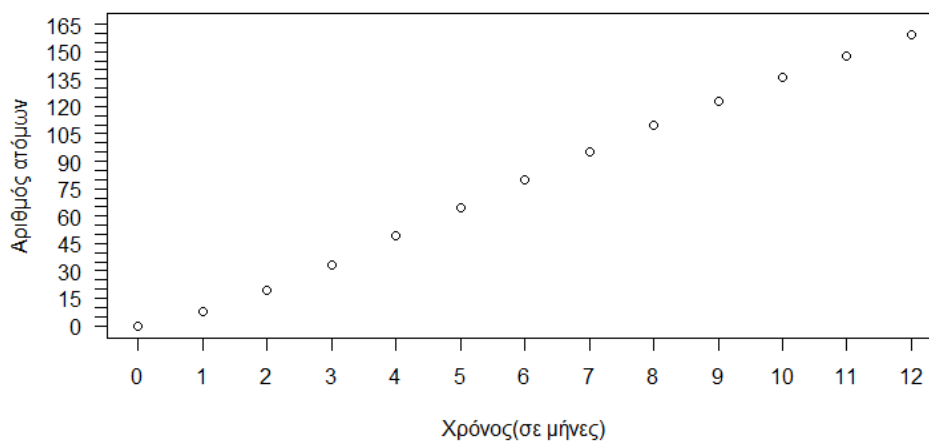
Η μεταβολή του επιπολασμού ανά μήνα όπως φαίνεται και στο Σχήμα 4.2.4. φτάνει μέχρι και το 20% ύστερα από 12 μήνες και άρα έχουμε μείωση περίπου κατά 66%.

Σχήμα 4.2.4. Μεταβολή επιπολασμού στη διάρκεια ενός έτους, με χορήγηση θεραπείας $\gamma=10\%$



Το διάγραμμα αθροιστικού αριθμού ατόμων που λαμβάνουν θεραπεία ανά μήνα φαίνεται παρακάτω στο Σχήμα 4.2.5.:

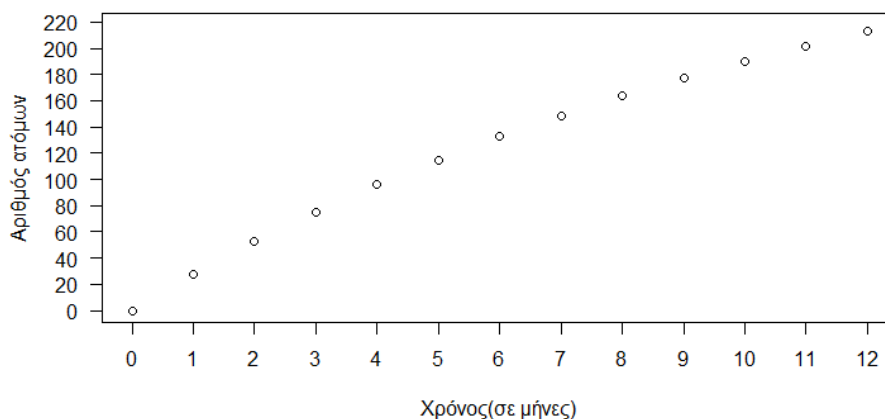
Σχήμα 4.2.5. Αθροιστικός αριθμός ατόμων που ολοκληρώνουν τη θεραπεία σε διάρκεια 12 μηνών, υπό το σενάριο $\gamma=10\%$



Άρα στο τέλος του χρόνου θα έχουν ολοκληρώσει τη θεραπεία συνολικά περίπου 160 άτομα.

Στο παρακάτω Σχήμα 4.2.6. παρουσιάζεται ο συνολικός αριθμός ατόμων που έχουν λάβει θεραπεία σε διάρκεια 12 μηνών.

Σχήμα 4.2.6. Αθροιστικός αριθμός ατόμων που λαμβάνουν θεραπεία σε διάρκεια 12 μηνών, υπό το σενάριο $\gamma=10\%$



Μετά από 12 μήνες θα λάβουν θεραπεία συνολικά 210 άτομα περίπου.

Κατά συνέπεια, η χορήγηση θεραπείας σε 210 κρατούμενος συνολικά στη διάρκεια ενός έτους οδηγεί σε μείωση του επιπολασμού κατά 33.34%

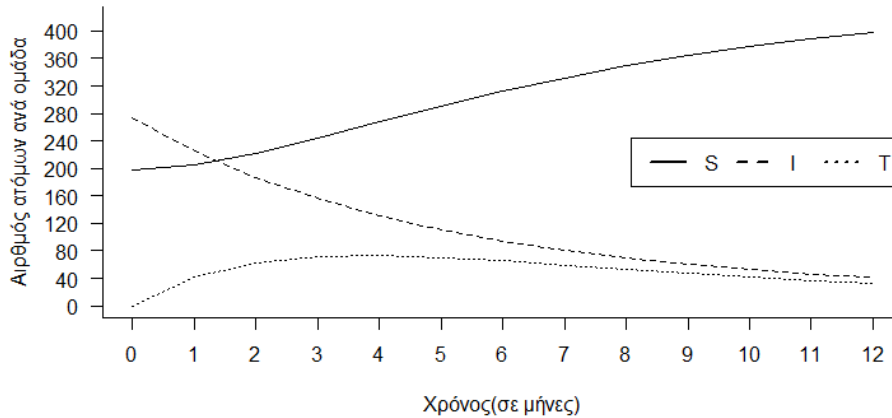
3^ο σενάριο: Χορήγηση θεραπείας με ρυθμό $\gamma=20\%$ ανά μήνα

Από την εφαρμογή του μοντέλου χρησιμοποιώντας τις τιμές των παραμέτρων από τον Πίνακα 4.2.1. και υποθέτοντας ότι ένα 20% των μολυσματικών ξεκινά θεραπεία ανά μήνα, ο αριθμός των ατόμων σε κάθε μία κατάσταση εκτιμάται όπως φαίνεται και στο σχήμα 4.2.7.

Άρα από το μοντέλο SITS εκτιμάται ότι ύστερα από 12 μήνες ο επιπολασμός χρόνιας ηπατίτιδας C στον πληθυσμό είναι:

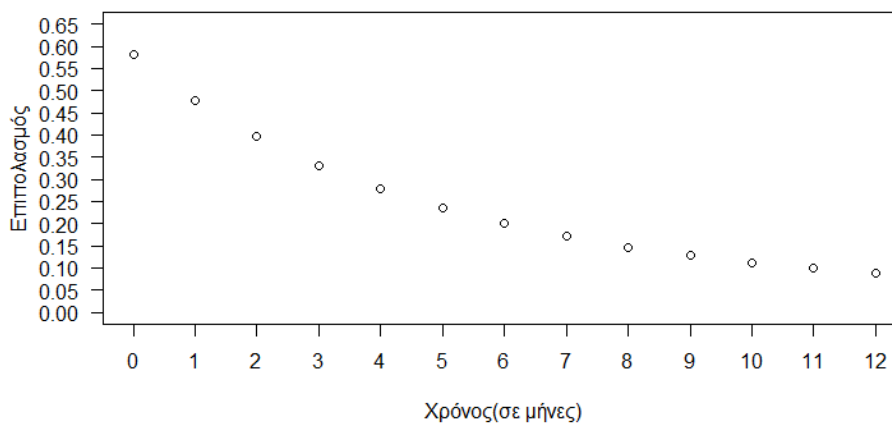
$$prevalence = \frac{I(12)}{S + I + T} = \frac{I(12)}{N} = \frac{39}{472} = 0.08$$

Σχήμα 4.2.7. Αριθμός ευπαθών και μολυσματικών ατόμων καθώς και ατόμων υπό θεραπεία στη διάρκεια ενός έτους υποθέτοντας χορήγηση θεραπείας σε $\gamma=20\%$ των μολυσματικών το μήνα



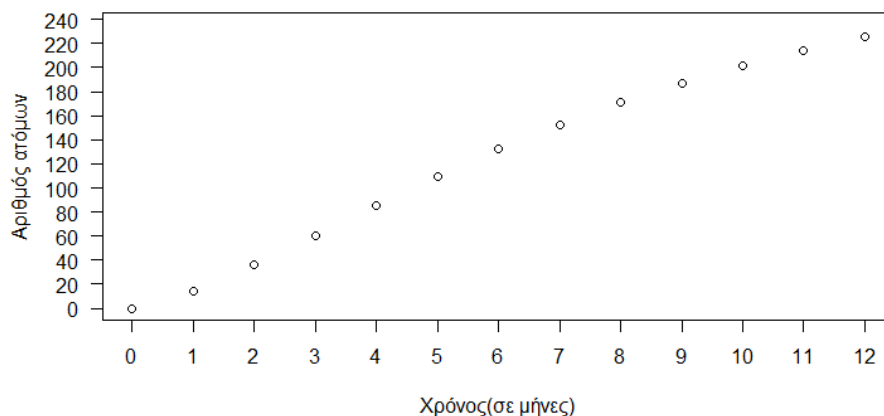
Η μεταβολή επιπολασμού ανά μήνα όπως φαίνεται και στο παρακάτω διάγραμμα 4.2.8. φτάνει περίπου στο 8% ύστερα από 12 μήνες και άρα έχουμε μείωση κατά 86% περίπου.

Σχήμα 4.2.8. Επιπολασμός χρόνιας ηπατίτιδας C στη διάρκεια ενός έτους, με χορήγηση θεραπείας $\gamma=20\%$



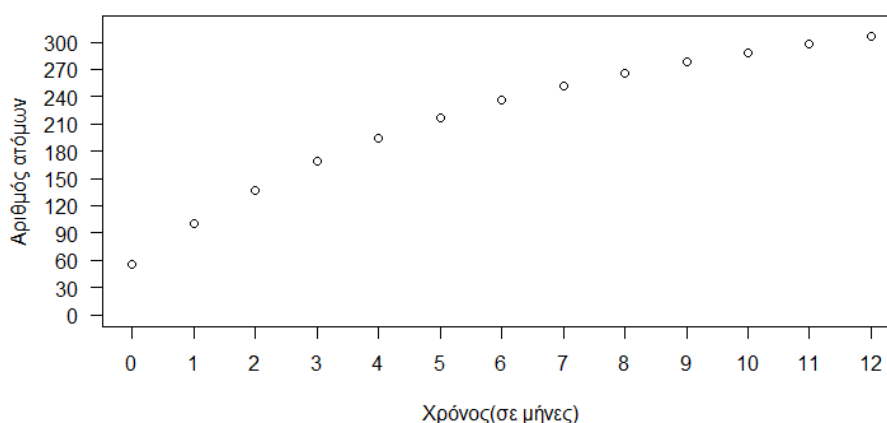
Το διάγραμμα αθροιστικού αριθμού ατόμων που λαμβάνουν θεραπεία ανά μήνα φαίνεται παρακάτω στο Σχήμα 4.2.9:

Σχήμα 4.2.9. Αθροιστικός αριθμός ατόμων που ολοκληρώνουν τη θεραπεία σε διάρκεια 12 μηνών, υπό το σενάριο $\gamma=20\%$



Άρα στο τέλος του χρόνου θα έχουν ολοκληρώσει τη θεραπεία συνολικά 230 άτομα περίπου. Στο παρακάτω Σχήμα 4.2.10 παρουσιάζεται ο αθροιστικός αριθμός των ατόμων που έχουν λάβει θεραπεία σε διάρκεια 12 μηνών.

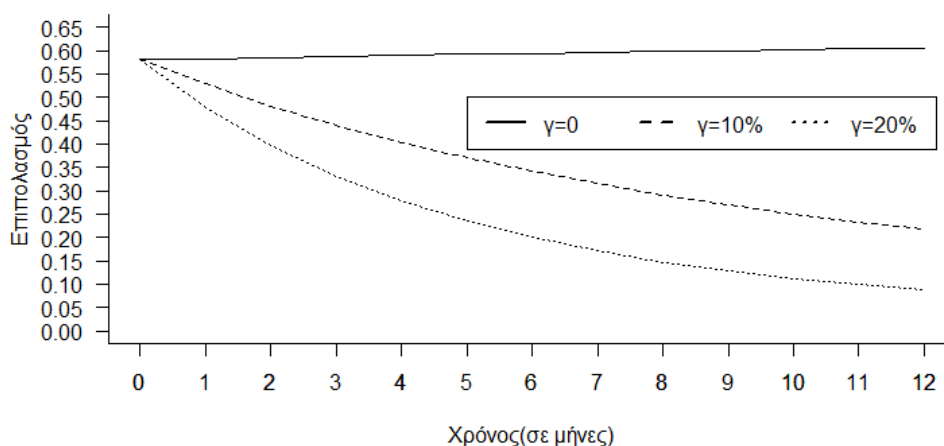
Σχήμα 4.2.10. Αθροιστικός αριθμός ατόμων που λαμβάνουν θεραπεία σε διάρκεια 12 μηνών, υπό το σενάριο $\gamma=20\%$



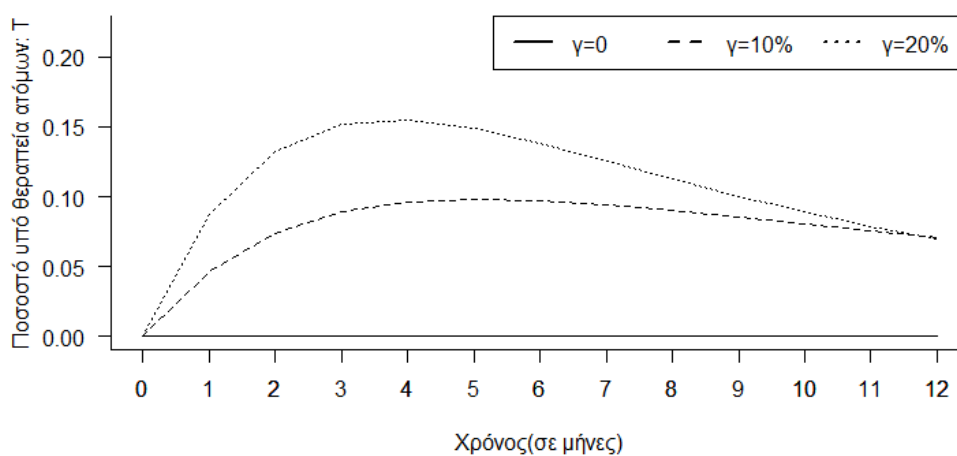
Μετά από 12 μήνες θα λάβουν θεραπεία συνολικά 300 άτομα περίπου. Κατά συνέπεια, η χορήγηση θεραπείας σε 300 κρατούμενους συνολικά στη διάρκεια ενός έτους οδηγεί σε μείωση του επιπολασμού κατά 86%.

Τέλος φτιάχνουμε δύο σχεδιαγράμματα δείχνοντας συνολικά τη μεταβολή του επιπολασμού: $\frac{I}{N}$ όπως φαίνεται παρακάτω στο Σχήμα 4.2.11. και τη μεταβολή του ποσοστού των υπό θεραπεία ατόμων $\frac{T}{N}$ κάθε μήνα ,για τα τρία σενάρια στο Σχήμα 4.2.12.:

Σχήμα 4.2.11. Μεταβολή επιπολασμού για τα τρία σενάρια σε διάρκεια 12 μηνών (γ: ποσοστό ατόμων που λαμβάνει θεραπεία ανά μήνα)



Σχήμα 4.2.12. Μεταβολή ποσοστού υπό θεραπεία ατόμων για τα τρία σενάρια σε διάρκεια 12 μηνών



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Συζήτηση-συμπεράσματα

Θέμα της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η χρήση μαθηματικών μοντέλων για τη μελέτη εξάπλωσης της ηπατίτιδας C σε σωφρονιστικά ιδρύματα.

Η χρήση μαθηματικών μοντέλων βοηθάει στην εκτίμηση βασικών παραμέτρων που καθορίζουν την εξέλιξη μιας νόσου και στην πρόβλεψη της πορείας της σε βάθος χρόνου, αναλόγως την παρέμβαση που υπάρχει σε κάθε σενάριο.

Στην παρούσα ανάλυση χρησιμοποιήθηκε ντετερμινιστικό μοντέλο, το οποίο είναι χρήσιμο κυρίως για μεγάλους πληθυσμούς και επιτρέπει να προβλεφθεί ο αριθμός των ατόμων στα διάφορα στάδια του μοντέλου στο χρόνο. Όπως φάνηκε και από τα αποτελέσματα για τα διάφορα σενάρια θεραπευτικής κάλυψης, η χορήγηση θεραπείας σε σωφρονιστικά ιδρύματα σε ποσοστό 20% των μολυσματικών ατόμων ανά μήνα (συνολικά θεραπεία σε 300 άτομα) μπορεί να μειώσει τον επιπολασμό της χρόνιας ηπατίτιδας C από 58% σε 8% στη διάρκεια ενός έτους και άρα μπορεί να παίξει καθοριστικό ρόλο στην εξάλειψη της χρόνιας ηπατίτιδας C μέσα σε αυτά.

Παρ' ολ' αυτά ενώ μέσα στις φυλακές υπάρχει σχετικά εύκολη πρόσβαση στη λήψη θεραπείας, υπάρχουν και φραγμοί όπως η έλλειψη ενημέρωσης των κρατούμενων για τον ιό, ο φόβος που μπορεί να υπάρχει για την εξέταση και τη λήψη θεραπείας, ο προβληματισμός για την εχεμύθεια των αποτελεμάτων και ο στιγματισμός που μπορεί να υπάρξει μεταξύ των φυλακισμένων [Crowley et al., 2018]. Επιπλέον εμπόδια στη μη λήψη ή και ολοκλήρωση θεραπείας μπορεί να παίξει η μικρή ποινή ή η συχνή μετακίνηση μεταξύ σωφρονιστικών καταστημάτων αλλά και οικονομικοί παράγοντες, καθώς μπορεί να απαιτούνται αυξημένοι πόροι για τα αντιικά φάρμακα και βελτίωση στις υποδομές υγείας στα σωφρονιστικά καταστήματα [Paraluca et al., 2018].

Τα αποτελέσματα της παρούσας ανάλυσης συμφωνούν με την υπάρχουσα βιβλιογραφία όσον αφορά το σενάριο απουσίας θεραπείας στο οποίο ο επιπολασμός χρόνιας ηπατίτιδας εντός της φυλακής παραμένει σχεδόν σταθερός με την πάροδο του χρόνου [Bretaña, N. A., 2019]. Αφενός μεν ο πληθυσμός των κρατούμενων ΧΕΝ τροφοδοτείται από εισαγωγές με σταθερό υψηλό επιπολασμό και επιπλέον, από μελέτη στο σωφρονιστικό κατάστημα Κορυδαλλού, εκτιμάται ότι δεν υπάρχει

μετάδοση ηπατίτιδας C εντός των σωφρονιστικών καταστημάτων [Κωστάκη κ.α., 2019].

Πλεονέκτημα της μελέτης είναι ότι δεν έχει πραγματοποιηθεί στο παρελθόν αντίστοιχη εφαρμογή μοντέλου σε πληθυσμό κρατουμένων στην Ελλάδα. Επίσης, στο μοντέλο αξιοποιήθηκαν δεδομένα από πρόγραμμα που πραγματοποιήθηκε στο σωφρονιστικό κατάστημα Κορυδαλλού και επομένως οι παράμετροι αποτυπώνουν κατά το δυνατό την πραγματική κατάσταση στον πληθυσμό αυτό.

Το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε έχει τα μειονεκτήματα των ντετερμινιστικών μοντέλων, όπως για παράδειγμα ότι υποθέτει πως ο υπό μελέτη πληθυσμός αναμειγνύεται ομοιόμορφα και άρα όλα τα άτομα έχουν το ίδιο αριθμό επαφών. Επιπλέον έγινε η παραδοχή ότι ο πληθυσμός της φυλακής N παραμένει σταθερός στη διάρκεια του χρόνου (επιτρέποντας βέβαια την εισαγωγή και έξοδο ατόμων από τον πληθυσμό). Επίσης η καταλληλότητα των μαθηματικών μοντέλων εξαρτάται από το κατά πόσο τα αποτελέσματά τους προσεγγίζουν τα πραγματικά δεδομένα [Nedialko et al., 2010]. Στη συγκεκριμένη μελέτη απουσιάζουν δεδομένα παρατήρησης του επιπολασμού της νόσου σε σωφρονιστικά ιδρύματα στη διάρκεια του χρόνου και άρα δεν έχει γίνει προσαρμογή του μοντέλου σε αληθινά δεδομένα.

Οι τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν έχουν προέλθει από δεδομένα σε συγκεκριμένο σωφρονιστικό κατάστημα και δεν είναι απαραίτητως γενικεύσιμα στο σύνολο των κρατουμένων. Τέλος στα μαθηματικά μοντέλα υπάρχει πάντα η αβεβαιότητα για τις τιμές των παρατηρήσεων που χρησιμοποιούνται και άρα και των αποτελεσμάτων. Στην παρούσα ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν συγκεκριμένες τιμές στις παραμέτρους και δε λήφθηκε υπόψη πιθανή αβεβαιότητα. Για να αντιμετωπιστεί αυτό θα μπορούσε να γίνει εφαρμογή τεχνικών που χρησιμοποιούν μπεϋζιανή θεωρία κατά τις οποίες οι παράμετροι υπολογίζονται από διάφορες κατανομές [Fojo et al., 2017]. Επιπλέον εφόσον γίνεται χρήση μοντέλου με εισροή και εκροή πληθυσμού, θα ήταν χρήσιμο να γίνει μελέτη αλληλεπίδρασης αυτών των πληθυσμών, εντός και εκτός φυλακής και αξιολόγηση της επίδρασης στον πληθυσμό από την χορήγηση θεραπείας εντός και εκτός φυλακής [Stone et al., 2017].

Το μοντέλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την περιγραφή και άλλων ιών που έχουν παρόμοιο τρόπο μετάδοσης γενικά σε σωφρονιστικά ιδρύματα ή και σε γενικό

πληθυσμό όπου υπάρχει εισροή και εκροή ατόμων στην ομάδα των ευάλωτων και μολυσματικών ατόμων.

Βιβλιογραφία

Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία

Alastair H, Cooke G, Nayagam S, Thursz M, Hallett T. Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: a global mathematical model. *Lancet*. 2019; 393(10178): 1319–29.

Anthony F, Kendall E, Kasaie P, Shrestha S, Louis T, Dowdy D. Mathematical Modeling of “Chronic” Infectious Diseases: Unpacking the Black Box. *IDSA*. 2017; 4(4): ofx172.

Bretaña N, Gray R, Cunningham E, Betz-Stablein B, Ribeiro R, Graw F, Luciani F, Lloyd A. Combined treatment and prevention strategies for hepatitis C virus elimination in the prisons in New South Wales: a modelling study. *Addiction*. 2019; 115(5):901-913.

Bilal K, Duncan I, Saad M, Schaefer D, Jordan A, Smith D, Neaigus A, Jarlais D, Hagan H, Dombrowsk K. Combination interventions for Hepatitis C and Cirrhosis reduction among people who inject drugs: An agent-based, networked population simulation experiment. *PLOS ONE*. 2018; 13(11): e0206356.

Blach S, Zeuzem S, Manns M, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2(3): 161–76

Cornish R, Macleod J, Strang J, Vickerman P, Hickman M. Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK general practice re- search database. *BMJ*. 2010;341:c5475.

Crowley D, Hout M, Lambert J, Kelly E, Murphy C, Cullen W. Barriers and facilitators to hepatitis C (HCV) screening and treatment—a description of prisoners’ perspective. *Harm Reduction Journal*. 2018; 15:62.

Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, Stone J, Cunningham E, Trickey A, Dumchev K, Lynskey M, Griffiths P, Mattick R, Hickman M, Larney S. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic

characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review, *Lancet Glob Health*. 2017; 5(12): e1192–e1207.

Dhiman RK, Grover GS, Premkumar M. Hepatitis C elimination: a Public Health Perspective. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2019; 17(3): 367-377.

Dolan K, Andrea LW, Moazen B, Ndeff o-mbah M, Galvani A, Kinner S, Courtney R, McKee M, Amon J, Maher L, Hellard M, Beyrer C, Altice F. Global burden of HIV, viral hepatitis, and tuberculosis in prisoners and detainees, HIV and related infections in prisoners. *The Lancet*. 2016; 388: 1089–102.

Echevarria D, Gutfraind A, Boodram B, Major M, Valle S, Cotler S, Dahari H. Mathematical Modeling of Hepatitis C Prevalence Reduction with Antiviral Treatment Scale-Up in Persons Who Inject Drugs in Metropolitan Chicago. *PLOS ONE*. 2015; 10(8): e0135901.

Giotakos O, Bourtsoukli P, Paraskeyopoulou T, Spandoni P, Stasinou S, Boulougouri D, Spirakou E. Prevalence and risk factors of HIV, hepatitis B and hepatitis C in a forensic population of rapists and child molesters. *Epidemiol Infect*. 2003; 130(3):497-500.

Gountas I, Sypsa V, Papatheodoridis G, Paraskevis D, Kalamitsis G, Anagnostou O, Antaraki A, Fotiou A, Hatzakis A. A hepatitis C outbreak preceded the HIV outbreak among persons who inject drugs in Athens, Greece: Insights from a mathematical modelling study. *J Viral Hepat*. 2019; 26(11):1311-1317.

Gountas I, Sypsa V, Blach S, Razavi H, Hatzakis A. HCV elimination among people who inject drugs. Modelling pre- and post-WHO elimination era. *PLOS ONE*. 2018; 13(8): e0202109.

Hannah F, Martin N, Brummer-Korvenkontio H, Carrieri P, Dalgard O, Dillon J, Goldberg D, Hutchinson S, Jauffret-Roustide M, Kåberg M, Matser A, Maticic M, Midgard H, Mravcik V, Øvrehus A, Prins M, Reimer J, Robaey G, Schulte B, Santen D, Zimmermann R, Vickerman P, Hickman M. Model projections on the impact of HCV treatment in the prevention of HCV transmission among people who inject drugs in Europe. *Journal of Hepatology*. 2018; 68 (3): 402–411.

Jason G, Hajarizadeh B, Dore G. Direct-acting antiviral agents for HCV infection affecting people who inject drugs. *Nature reviews gastroenterology & hepatology*. 2017; 14(11):641-651.

Jeffrey L, Harmon K, Thursz M, Dillon J, El-Sayed M, Elsharkawy A, Hatzakis A, Jadoul M, Prestileo T, Razavi H, Rockstroh J, Wiktor S, Colombo M. The Micro-Elimination Approach to Eliminating Hepatitis C: Strategic and Operational Considerations. *Semin Liver Dis*. 2018; 38(3): 181-192.

Keeling M, Eames K. Networks and epidemic models. *J. R. Soc. Interface*. 2005; 2(4):295-307.

Larney S, Kopinski H, Beckwith C, Zaller N, Jarlais D, Hagan H, Rich J, Berghand B, Degenhardt L. Incidence and Prevalence of Hepatitis C in Prisons and Other Closed Settings: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis, *Hepatology*. 2013; 58(4):1215-1224.

Maheshwari A, Thuluvath P. Management of Acute Hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2010; 14(1): 169-76.

Malliori M, Sypsa V, Psychogiou M, Touloumi G, Skoutelis A, Tassopoulos N, Hatzakis A, Stefanis C. A survey of bloodborne viruses and associated risk behaviours in Greek prisons. *Addiction*. 1998; 93(2): 243- 251.

Manns M, Buti M, Gane E, Pawlotsky J, Razavi H, Terrault N, Younossi Z. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 2(3): 17006.

Martin N, Vickerman P, Grebely J, Hellard M, Hutchinson S, Lima V, Foster G, Dillon J, Goldberg D, Dore G, Hickman M. Hepatitis C Virus Treatment for Prevention Among People Who Inject Drugs: Modeling Treatment Scale-Up in the Age of Direct-Acting Antivirals. *Hepatology*. 2013; 58(5): 1598-1609.

Martin N, Hickman M, Miners A, Hutchinson S, Taylor A, Vickerman P. Cost-effectiveness of HCV case-finding for people who inject drugs via dried blood spot testing in specialist addiction services and prisons. *BMJ*. 2013; 3: e003153.

Nedialko D, Meyers L. Mathematical Approaches to Infectious Disease Prediction and Control. *INFORMS*. 2010; <https://doi.org/10.1287/educ.1100.0075>.

Nelson P, Mathers B, Cowie B, Hagan H, Jarlais D, Horyniak D, Degenhardt L. The epidemiology of viral hepatitis among people who inject drugs: Results of global systematic reviews. *Lancet*. 2011; 378(9791): 571–583.

Papaluca T, Thompson A. HCV elimination: breaking down the barriers to prison based care. *Hepatoma Res*. 2018; 4:64.

Papatheodoridis G., V. Sypsa, M. Kantzanou, I. Nikolakopoulos, A. Hatzakis. Estimating the treatment cascade of chronic hepatitis B and C in Greece using a telephone survey, *Journal of Viral Hepatitis*. 2015; 22(4): 409-15.

Papatheodoridis G, Goulis J, Sypsa V, Lionis C, Manolakopoulos S, Elefsiniotis I, Anagnostou O, Tsoulas C, Hatzakis A, Dalekos G. Aiming towards hepatitis C virus elimination in Greece. *Annals of Gastroenterology*. 2019; 32(4): 321-329.

Platt L, Minozzi S, Reed J, Vickerman P, Hagan H, French C, Jordan A, Degenhardt L, Hope V, Hutchinson S, Maher L, Palmateer N, Taylor A, Bruneau J, Hickman M. Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis. *Addiction*. 2017; 113(9): 545–563.

Pondé A. Hidden hazards of HCV transmission. *Medical Microbiology and Immunology*. 2010; 200(1): 7–11.

Rosen H. Chronic Hepatitis C Infection. *NEJM*. 2011; 364:2429-38.

Sander G, Scandurra A, Kamenska A, MacNamara C, Kalpaki C, Bessa C, Laso G, Parisi G, Varley L, Wolny M, Moudatsou M, Pontes N, McNamara P, Libianchi S, Antypas T. Overview of harm reduction in prisons in seven European countries. *Harm Reduction Journal*. 2016; 13:28.

Stone J, Martin N, Hickman M, Hutchinson S, Aspinall E, Taylor A, Munro A, Dunleavy K, Peters E, Bramley P, Hayes P, Goldberg D, Vickerman P. Modelling the impact of incarceration and prison-based hepatitis C virus (HCV) treatment on HCV transmission among people who inject drugs in Scotland. *Addiction*. 2017; 112(7):1302.

Sypsa V, Kalamitsis G, Papatheodoridis G, Georgoulas S, Psychogiou M, Paraskevis D, Dragassaki M, Haikalis S, Malekian H, Roussos S, Daikos G, Hatzakis A. A pilot program of screening and linkage to care for hepatitis c in a greek prison. *INSHU*. 2018.

Tianhua H, Li K, Roberts M, Spaulding A, Ayer T, Grefenstette J, Chhatwal J. Prevention of Hepatitis C by Screening and Treatment in United States Prisons. *Ann Intern Med*. 2016; 164(2): 84–92.

Touloumi G, Karakosta A, Kaskafetou S, Petraki I, Anagnostou O, Gavana M, Papatheodoridis A, Kalpourtzi A, Mimikou T, Antypas T, Kantzanou M, Rachiotis G, Vantarakis A, Chlouverakis G, Voulgari P, Alamanos Y, Trypsianis G, Sypsa V. Treatment cascade of hepatitis B and C in general, migrant and Roma populations. *Journal of Hepatology*. 2017; 66(1): S71-S72.

World Health Organisation. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021 towards ending viral hepatitis. 2016; Available online at: <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>

World Health Organisation Global hepatitis report.. 2017; Available online at: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>

Zampino R, Coppola N, Sagnelli C, Caprio G, Sagnelli E. Hepatitis C virus infection and prisoners: Epidemiology, outcome and treatment. *World Journal of Hepatology*. 2015; 7(21): 2323-2330.

Ελληνική Βιβλιογραφία

ΕΚΤΕΠΝ Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης και Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά. 2017; Διαθέσιμο διαδικτυακά: <http://ektepn.gr/>.

Κωστάκη Ε, Ηλιόπουλος Π, Χαϊκάλης Σ, Ρούσσοι Σ, Γεωργούλας Σ, Καλαμίτσης Γ, Παπαθεοδωρίδης Γ, Χατζάκης Α, Σύψα Β, Παρασκευής Δ. Διερεύνηση του τρόπου διασποράς ΗCV γονότυπου 1a σε κρατούμενους σωφρονιστικών ιδρυμάτων: οι μεταδόσεις ΗCV δεν σχετίζονται με τον εγκλεισμό σε σωφρονιστικά ιδρύματα. 17^ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο. 9-11 Μαΐου 2019.

Υπουργείο Δικαιοσύνης, Σωφρονιστικό σύστημα, Στατιστικά στοιχεία κρατουμένων.
Διαθέσιμο διαδικτυακά:

<http://www.justice.gr/site/el/%CE%91%CE%A1%CE%A7%CE%99%CE%9A%CE%97.aspx>

Φακίνος Δημήτρης, Εισαγωγή στις πιθανότητες και στις στοχαστικές διαδικασίες. 2012; σελ. 138-142, σελ.214-215.

Παράρτημα

```
## SIRS with spontaneous clearance and failure treatment
library(deSolve)
sol1=function(gamma)
{
  si <- function(time, state, parameters) {

    with(as.list(c(state, parameters)), {

      dS <- theta*(1-phi)*P -beta *(1-a)* S * I/N - m*S + delta*pi*T
      dI <- theta*phi*P + beta *(1-a)* S * I/N - m* I -gamma*I + delta*(1-pi)*T
      dT <- gamma*I-delta*pi*T - m*T - delta*(1-pi)*T
      return(list(c(dS, dI,dT)))
    })
  }
  init <- c(S = 198, I = 274,T=0)
  parameters <- c(beta = 0.01,a=0.17,phi=0.604,P=8596,gamma=gamma,
    delta=1/2.76,pi=0.95,m=0.011,theta=(0.011)*472/8596,N=472)
  times <- seq(0, 12, by =1)
  ## Solve using ode (General Solver for Ordinary Differential Equations)
  data <-rk4(y = init, times = times, func = si, parms = parameters)

  ## change to data frame
  data <- as.data.frame(data)
  ## Delete time variable
  data$time <- NULL
  return(data)
}
times=seq(0, 12, by = 1)
N=472
```

```

##Base-case scenario , no treatment
dat0=as.data.frame(sol1(0.00))
dat00=data.frame(S=dat0$S,I=dat0$I)
head(dat0, 12)
pr0=dat0$I/N
tr0=dat0$T/N

#Treatment scenario gamma=10%
dat1=as.data.frame(sol1(0.10))
head(dat1, 13)
pr1=dat1$I/N
tr1=dat1$T/N

##Treatment scenario gamma=20%
dat2=as.data.frame(sol1(0.20))
head(dat2, 13)
pr2=dat2$I/N
tr2=dat2$T/N

##Base-case scenario , no treatment
##Plot SI
plot(times,pr0,ylab="Επιπολασμός",main="",
      xaxt="n",yaxt="n"
      ,xlab="Χρόνος(σε μήνες)",ylim=range(-0.0001,0.65))
axis(1,seq(0,12,by = 1),las = 1)
axis(2,seq(0.00,0.665,by = 0.05),las = 1)
abline(v = seq(0,12,by = 1), col = "lightgray", lty = "dotted")
abline(h = seq(0,0.665,by = 0.05), col = "lightgray", lty = "dotted")
matplot(x = times, y = dat00, type = "l",
        xlab = "Χρόνος(σε μήνες)", ylab = "Αριθμός ατόμων ανά ομάδα", main = "SI
μοντέλο",
        lwd = 1, lty = 1, bty = "n", col = c("red","green"),xaxt="n",yaxt="n",
        ylim=range(-0.0000001,max(dat2)+20))
axis(1,seq(0,12,by = 1),las = 1)

```

```

axis(2,seq(0,max(dat2)+20,by = 40),las = 1)
abline(v = seq(0,12,by = 1), col = "lightgray", lty = "dotted")
abline(h = seq(0,max(dat2)+20,by = 20), col = "lightgray", lty = "dotted")
labels=c("I","S")
legend("bottomleft",labels,col=c("green","red"),lwd=2,horiz =TRUE)
#Treatment scenario  $\gamma=10\%$ 
plot(times,pr1,ylab="Επιπολασμός",main="",xaxt="n",yaxt="n"
      ,xlab="Χρόνος(σε μήνες)",ylim=range(-0.0001,0.65),xlim=range(-0.001,12))
axis(1,seq(0,12,by = 1),las = 1)
axis(2,seq(0.00,0.665,by = 0.05),las = 1)
abline(v = seq(0,12,by = 1), col = "lightgray", lty = "dotted")
abline(h = seq(0,0.665,by = 0.05), col = "lightgray", lty = "dotted")
##Plot SITS
matplot(x = times, y = dat1, type = "l",
        xlab = "Χρόνος(σε μήνες)", ylab = "Αριθμός ατόμων ανά ομάδα",
        main = "SITS μοντέλο",
        lwd = 1, lty = 1, bty = "l", col = c("red","green","blue"),xaxt="n",yaxt="n",
        ylim=range(-0.001,max(dat2)+20))
axis(1,seq(0,12,by = 1),las = 1)
axis(2,seq(0,max(dat2)+20,by = 40),las = 1)
abline(v = seq(0,12,by = 1), col = "lightgray", lty = "dotted")
abline(h = seq(0,max(dat2)+20,by = 20), col = "lightgray", lty = "dotted")
labels=c("I","S","T")
legen##Treatment  $\gamma= 20\%$ 
##επιπολασμός
plot(times,pr2,ylab="Επιπολασμός",main="",
      xaxt="n",yaxt="n"
      ,xlab="Χρόνος(σε μήνες)",ylim=range(-0.0001,0.65),xlim=range(-0.001,12))
axis(1,seq(0,12,by = 1),las = 1)
axis(2,seq(0.00,0.665,by = 0.05),las = 1)
d("right",labels,col=c("green","red","blue"),lwd=2,horiz =TRUE)
#abline(v = seq(0,12,by = 1), col = "lightgray", lty = "dotted")

```

```

#abline(h = seq(0,0.665,by = 0.05), col = "lightgray", lty = "dotted")
##Plot SITS
matplot(x = times, y = dat2, type = "l",
        xlab = "Χρόνος(σε μήνες)", ylab = "Αριθμός ατόμων ανά ομάδα",
        main = "",
        lwd = 1, lty = 1:3, bty = "l", col = c("black","black","black"),xaxt="n",yaxt="n",
        ylim=range(-0.0001,max(dat2)+20))
axis(1,seq(0,12,by = 1),las = 1)
axis(2,seq(0,max(dat2)+20,by = 40),las = 1)
#abline(v = seq(0,12,by = 1), col = "lightgray", lty = "dotted")
#abline(h = seq(0,max(dat2)+20,by = 40), col = "lightgray", lty = "dotted")
labels=c("S","I","T")
legend("right",labels,col=c("black","black","black"),lwd=2,lty=1:3,horiz =TRUE)
#Cumulative treated people and plot
#gamma=10%
delta=1/2.76
pi=0.95
#gamma=10%
gamma=0.10
m=0.011
dat1=as.data.frame(sol1(gamma))
head(dat1, 12)
mydata1=data.frame(Susc=dat1$S,Infected=dat1$I,Treated=dat1$T,
                   sucstreated=cumsum(delta*pi*dat1$T),starttreated=
                   cumsum(gamma*dat1$I))
mydata1$starttreated=c(0,mydata1$starttreated[1:12])
head(mydata1,13)
plot(times,mydata1$sucstreated,ylim=range(-0.001,max(mydata1$sucstreated)+5),
     main="",ylab="Αριθμός ατόμων",xlab="Χρόνος(σε μήνες)",yaxt="n",xaxt="n",
     xlim=range(-0.001,12))
axis(1,seq(0,12,by = 1),las = 1)
axis(2,seq(0.00,max(mydata1$sucstreated)+10,by = 20),las = 1)

```

```

abline(v = 0:12, col = "lightgray", lty = "dotted")
abline(h = seq(0,max(mydata1$sucstreated)+10,by = 20),
      col = "lightgray", lty = "dotted")
plot(times,mydata1$starttreated,ylim=range(-0.001,max(mydata1$starttreated)+5),
      main="",ylab="Αριθμός ατόμων",xlab="Χρόνος(σε μήνες)",yaxt="n",xaxt="n",
      xlim=range(-0.001,12))
axis(1,seq(0,12,by = 1),las = 1)
axis(2,seq(0.00,max(mydata1$starttreated)+10,by = 20),las = 1)
#abline(v = 0:12, col = "lightgray", lty = "dotted")
#abline(h = seq(0,max(mydata1$starttreated)+10,by = 20),
#      col = "lightgray", lty = "dotted")

#gamma=20%
gamma=0.20
dat2=as.data.frame(sol1(gamma))
head(dat2, 13)
mydata2=data.frame(Susc=dat2$S,Infected=dat2$I,Treated=dat2$T,
                  sucstreated=cumsum(delta*pi*dat2$T),
                  starttreat=cumsum(gamma*dat2$I))

mydata2$starttreat=c(0,mydata2$starttreat[1:12])
head(mydata2,13)
plot(times,mydata2$sucstreated,ylim=range(-0.001,max(mydata2$sucstreated)+10),
      main="",ylab="Αριθμός ατόμων",xlab="Χρόνος(σε μήνες)",yaxt="n",xaxt="n")
axis(1,seq(0,12,by = 1),las = 1)
axis(2,seq(0.00,max(mydata2$sucstreated)+20,by = 20),las = 1)
abline(v = 0:12, col = "lightgray", lty = "dotted")
abline(h = seq(0,max(mydata2$sucstreated)+15,by = 20),
      col = "lightgray", lty = "dotted")
plot(times,mydata2$starttreat,ylim=range(-0.001,max(mydata2$starttreat)+10),
      main="",ylab="Αριθμός ατόμων",xlab="Χρόνος(σε μήνες)",yaxt="n",xaxt="n")
axis(1,seq(0,12,by = 1),las = 1)

```

```

axis(2,seq(0.00,max(mydata2$starttreat)+20,by = 30),las = 1)
abline(v = 0:12, col = "lightgray", lty = "dotted")
abline(h = seq(0,max(mydata2$starttreat)+15,by = 30),
      col = "lightgray", lty = "dotted")
#Plot Together
trtot=data.frame(mydata1$starttreated,mydata2$starttreat)
matplot(x = times, y = trtot, type = "l", yaxt="n", xaxt="n",
      xlab = "Χρόνος(σε μήνες)", ylab="Ατόμων που έλαβαν θεραπεία συνολικά",
      main = "",
      lwd = 1, lty = 1, bty = "l", col = 2:3,
      ylim=range(-0.0001,max(trtot)+15))
axis(1,seq(0,12,by = 1),las = 1)
axis(2,seq(0.00,max(trtot)+15,by = 30),las = 1)
labels=c("γ=10%", "γ=20%")
legend("bottomright",labels,col=c("red", "green"),lwd=2,horiz =TRUE)
abline(v = 0:12, col = "lightgray", lty = "dotted")
abline(h = seq(0,max(trtot)+10,by = 30), col = "lightgray", lty = "dotted")
#Plot prevalence for the three scenarios
prn=data.frame(pr0,pr1,pr2)

matplot(x = times, y = prn, type = "l", yaxt="n",
      xlab = "Χρόνος(σε μήνες)", ylab="Επιπολασμός", main = "",
      lwd = 1, lty = 1:3, bty = "l", col = c("black", "black", "black"),
      ylim=range(-0.0001,0.65))
labels=c("γ=0", "γ=10%", "γ=20%")
legend(5,0.50,labels,col=c("black", "black", "black"),lty=1:3,lwd=2,horiz =TRUE)
axis(1,seq(0,12,by = 1),las = 1)
axis(2,seq(0.00,0.665,by = 0.05),las = 1)
abline(v = seq(0,12,by = 1), col = "lightgray", lty = "dotted")
abline(h = seq(0,0.665,by = 0.05), col = "lightgray", lty = "dotted")
#Plot the treated people for three scenarios
trn=data.frame(tr0,tr1,tr2)

```

```
matplot(x = times, y = trn, type = "l", yaxt="n",
        xlab = "Χρόνος(σε μήνες)", ylab="Ποσοστό υπό θεραπεία ατόμων: T",
        main = "",
        lwd = 1, lty = 1:3, bty = "l", col = c("black", "black", "black"),
        ylim=range(-0.0001,0.22))
axis(1,seq(0,12,by = 1),las = 1)
axis(2,seq(0.00,0.22,by = 0.05),las = 1)
labels=c("γ=0", "γ=10%", "γ=20%")
legend("topright",labels,col=c("black", "black", "black"),lty=1:3,lwd=2,horiz =TRUE)
abline(v = 0:12, col = "lightgray", lty = "dotted")
abline(h = seq(0,0.22,by = 0.05), col = "lightgray", lty = "dotted")
```