

Kari Auranen ja Tuija Leino

Koronaepidemian mallinnuksen lähtökohdat, tavoitteet ja ongelmat

Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksessa (THL) tehtiin keväällä 2020 matemaattisiin malleihin perustuvia skenaarioita SARS-CoV-2-epidemian kulusta olettamalla, että viruksen tartuttavuuslukuun voidaan vaikuttaa eriasteisilla rajaamistoimilla. Lyhyen aikavälin ennusteita viruksen aiheuttaman sairaanhoidon tarpeesta on tehty maaliskuusta lähtien. Esittelemme viruksen tartuttavuusluvun arviointia ja merkitystä epidemian seurannassa sekä kartoitamme immuniteetin roolia epidemian muokkaajana. Tautitaakan ja sairaanhoidon ennusteet perustuvat tartuntojen ilmaantuvuuden mallintamiseen sekä arvioon yksittäiseen tartuntaan liittyvästä vakavan sairastumisen riskistä. Ajantasainen tieto on tärkeää ja matemaattisilla malleilla on monia käyttötarkoituksia. Puutteellinen ymmärrys SARS-CoV-2:n tuottamasta immuniteetista vaikeuttaa toistaiseksi epidemian kulun ennustamista. Mallien tärkein hyöty on auttaa selvittämään tartuntojen, immuniteetin ja epidemian rajaamistoimien yhteistä dynamiikkaa.

Kun Helsingin Sanomien toimittaja 20 vuotta sitten tuli haastattelemaan tämän artikkelin kirjoittajia *Haemophilus influenzae* tyyppi b:n eli Hib-bakteeri-infektion mallinnuksesta, huonosti olisi pystynyt arvaamaan, millainen kiinnostus kevään 2020 aikana syntyy koronavirusepidemian matemaattisesta mallinnuksesta. HS:ään juttua ei lopulta syntynyt, ehkä siksi, että mitä ilmeisimmin harmaalta vaikuttaneessa tilastomatematisessa mallissa ei ollut tarpeeksi inhimillisesti kiinnostavaa luonnetta. Toisin on nyt.

Uuden koronaviruksen, SARS-CoV-2:n, aiheuttaman epidemian matemaattisilla malleilla voi olla erilaisia tarkoituksia. Vaikka tarkoituksien erillään pitäminen ei aina olisikaan yksioikoista, niiden erittely voi olla hyödyksi, kun arvioidaan mallien kulloistakin käyttöä.

Mikä on koronaviruksen tartuttavuusluku?

Koronaepidemian alettua Kiinan Wuhanissa eri tutkijaryhmät pyrkivät nopeasti selvittämään uuden viruksen perustartuttavuusluvun eli R_0 :n arvoa (1–3). R_0 kertoo, kuinka monta uutta tartuntaa yksi tartunnan saanut keskimää-

rin aiheuttaa, jos kaikki muut väestössä ovat vielä alttiita. Vaikka tulkinta kuulostaa suoraviivaiselta, R_0 :n arvoa ei voida laskea suoraan havainnoista. Sen sijaan arviot perustuvat malleihin, jotka liittävät R_0 :n epäsuorasti johonkin epidemiologiseen suureeseen. Endeemisten tartuntatautien kohdalla tämä on useimmiten infektion seroprevalenssi eli se osuus, joka on tartunnan aiheuttajan jo kohdannut.

Koska nyt oli kyseessä väestölle täysin uusi tartunnan aiheuttaja, R_0 :n arvoa arvioitiin epidemian laajenemisvauhdin perusteella. Yhdessä infektion latentin vaiheen (aika tartunnasta tartuttavuuden alkuun) ja tartuttavuuden keston kanssa R_0 nimittäin määrää, kuinka nopeaa tauti- tai kuolemantapausten eksponentiaalinen lisääntyminen on epidemian alkuvaiheessa.

Arviot SARS-CoV-2:n R_0 :sta ovat vaihdelleet yleisimmin kahden ja kolmen välillä (1–4). Vaikka R_0 ei olekaan luonnonvakio eli samansuuruinen eri paikoissa tai eri aikoina, monessa maassa koronaepidemia levisivät suhteellisen samankaltaista eksponentiaalista vauhtia (5).

THL:ssä maaliskuussa 2020 tehdyt epidemiaskenaariot perustuivat oletukseen, että koronaviruksen R_0 on 2,4 (2). Kotimaiseen aineistoon perustuva R_0 :n arviointi on kuitenkin ollut

hankalaa, sillä epidemian rajaamisvaihe jäi Suomessa lyhyeksi varhain aloitettujen rajaamistoi-
mien vuoksi. Lisäksi keväällä oli epäselvää, kuin-
ka monesta kotimaahan palanneesta matkaajasta
Suomen epidemia sai alkunsa. Joka tapauksessa
on mahdollista, että koronaviruksen R0 on Suo-
messä suurempi kuin alun perin arvioitiin (6).

Kesä-heinäkuussa koronaviruksen tartutta-
vuusluvun uutisoitiin kuitenkin olevan Suo-
messä alle yksi (7). Tällöin puhutaan niin
sanotusta tehollisesta (efektiivisestä) tartutta-
vuusluvusta (R), johon vaikuttavat sosiaalisten
kontaktien välttäminen ja muut viruksen tart-
tumista vähentävät toimet. Tämä yksittäinen
lukema kuvaa, hiipuuko ($R < 1$) vai laajeneeko
epidemia ($R > 1$).

Tehollisen tartuttavuusluvun arvio on pe-
rustunut uusien sairaala- ja tehohoitojaksojen
määrästä oppivaan tilastolliseen malliin (6).
Hoitojaksojen huhtikuun alusta jatkunut vä-
heneminen näkyi jo toukokuussa luvun painu-
misena alle yhden (7). Koska sairaalahoitota-
pausten määrä oli kesällä hyvin pieni, heinä-
kuun lopusta tartuttavuusluvun arvioinnin
tietolähteenä on käytetty myös tartuntatauti-
rekisteriin ilmoitettuja tautitapaauksia. Arviointia
on hankaloittanut se, että ajantasaista valtakun-
nallista tietoa kaikkien koronatestattujen ikä-
kaumasta ei pitkään aikaan ollut saatavilla. Joka
tapauksessa tehollinen tartuttavuusluku nousi
elokuussa jälleen yhden tuntumaan tai hieman
suuremmaksikin (7).

THL selvitti huhtikuussa eri-ikäisten suo-
malaisten sosiaalisten kontaktien määrää (8).
Tulokset saatiin, että ihmisten väliset tapaami-
set olivat vähentyneet alle kolmannekseen ja yli
70-vuotiailla jopa alle viidennekseen. Tämä se-
littäisi hyvin epidemian hidastumisen, vaikka R0
olisi huomattavan suuri. Jos R0 olisi vaikkapa 3,
estämällä kaksi kontaktia kolmesta saataisiin te-
hollinen tartuttavuusluku pienemään yhteen.

Kontaktitutkimuksen seuraava kierros tehtiin
kesäkuun lopulla. Alustavien tulosten mukaan
ihokontaktien määrä oli vieläkin alle puolet
siitä, mitä sen voitiin olettaa olleen ennen maaliskuuta. Jatkossa kontaktien määrän selvittämi-
nen voisi olla yksi nopeimmista keinoista en-
nakoida epidemian kulkua. Englannissa tehtiin
kevään 2020 aikana viisi perättäistä kontakteja

kartoittavaa tutkimusta (John Edmunds, henki-
lökohtainen tiedonanto, 9). Suomessakin kon-
taktitutkimuksia on tarkoitus jatkaa syksyllä yh-
teistyössä 20 eurooppalaisen maan kanssa (10).

Immuneetin rooli epidemian muokkaajana yhä epäselvä

Sosiaalisten kontaktien lisäksi tartuntojen väes-
tötason dynamiikkaan vaikuttaa infektion yksi-
lölle tuottaman immuneetin kesto. Koronavi-
rusepidemian matemaattiset mallit ovat poik-
keuksetta perustuneet oletukseen, että uutta
tartuntaa vastaan saatava immuneetti kestäisi
pandemian ajan eli käytännössä vähintään 1–2
vuotta. Tämä perustuu aiemmin tutkittuihin
muihin koronaviruksiin (11–13). Jos tartunnat
leviäisivät väestössä, niiden tuottama immuni-
teetti ja siten väestötason laumasuoja lopulta
taittaisivat epidemian selän.

Uuden koronaviruksen itsensä tuottama lau-
masuoja on toistaiseksi osoittautunut visaiseksi
kysymykseksi. Ei ole selvää, millaisen tai kuin-
ka pitkäaikaisen immuneetin tartunta tuottaa.
Tähänastisen tiedon perusteella valtaosalle oi-
reisista sairastuneista muodostuu neutralisoivia
vasta-aineita (14–16). Sairaalapotilaidenkin
pitoisuudet ovat kuitenkin vaihdelleet pal-
jon (17–19). Vasta-aineiden lisäksi T-solujen
rooli SARS-CoV-2-infektiolta puolustaudut-
taessa on lisääntyvän kiinnostuksen kohteena
(16,17,20). Näyttöä on myös sellaisten T-solu-
jen osuudesta, jotka ovat peräisin aikaisemmis-
ta koronaviruskohtaamisista (21).

Jossain vaiheessa esitettiin, että immuuni-
suoja ei tulisi lainkaan tai se olisi hyvin lyhyt-
aikaista. Infektioilla, jotka eivät tuota pysyvää
immuneettia, on kuitenkin tyypillisesti pieni
R0 (22–24). Jos pitkäaikaista immuneettia ei
synny, pienikin R0 riittää viruskierron ylläpi-
toon. Epidemiologisten perusmallien mukaan
endeemisessä tilanteessa väestön tartunnalle
alttiiden osuus on keskimäärin perustartutta-
vuuden käännteisluvun suuruinen. Jos viruksen
tartuttavuusluku olisi 3, immuneetin puuttues-
sa tämä tarkoittaisi, että tartuttajia voisi lopulta
väestössä olla joka hetki keskimäärin kaksi kol-
mesta, toki olettaen, että virus ei aikaa myöten
muuntuisi vähemmän tartuttavaksi. Joka tapa-

uksessa näin suuri tartuttajien osuus vaikuttaa infektiöekologian lainalaisuuksien vastaiselta eikä luultavasti vastaa käsitystä siitä, millainen epidemian tulevaisuus olisi.

Onkin alettu kysyä, mitkä kaikki tekijät voisivat muokata väestön immuniteettia. Esimerkiksi yksilöiden välinen heterogeenisuus alttiudessa tai altistumisessa koronavirustartunnalle vaikuttaisi tavalla, jossa epidemian kulku hidastuu nopeammin ja laumasuoja saavutetaan aikaisemmin kuin täysin homogeenisesti alttiissa väestössä (25,26). Tämä perustuu ilmiöön, jossa infektiopaine valikoi tartuntakohteikseen taa-
jemmin niitä, jotka ovat joko alttiimpia tai altistuvat enemmän kuin muut. Samat ryhmät myös tuottavat laumasuojaa kaikkein tehokkaimmin.

On myös esitetty, että lämpimämpi ja kosteampi sää tai muut ilmastotekijät heikentäisivät viruksen tartuttavuutta (27–29). Lisäksi on keskusteltu siitä, selittäisivätkö uuden koronaviruksen kantojen erot epidemian vakavuuden vaihtelua eri maiden tai alueiden välillä (30–33). Tämä tarkoittaisi, että alatyypin mahdollisesti erilainen tartuttavuus ja toisilleen tuottama ristisuoja vaikuttaisivat myös laumasuojan roolin arvioihin. Ongelma on tuttu monien bakteeri-infektioiden epidemiologiasta.

Matemaattinen mallintaminen tautitaakan ennustamisessa

Matemaattisen mallintamisen eräs tarkoitus on ollut auttaa ennustamaan koronaepidemian aiheuttamaa tautitaakkaa ja terveydenhuollon kuormitusta. Tartuntamallin lisäksi tarvittiin arvioita siitä, kuinka todennäköisesti yksittäinen infektiota johtaa vakavaan sairastumiseen. Monessa maassa epidemiamallit perustuivat tältä osin englantilaisen tutkijaryhmän jo varhain julkaisemaan tutkimukseen, jossa yhdisteltiin samaan analyysiin monia epäyhtenäisiä lähinnä kiinalaisia aineistoja ja otanta-asetelmia (34). Tätä lähestymistapaa on sittemmin arvioitu liian riippuvaiseksi valituista mallioletuksista (35).

THL:n oma arvio perustui malliin, jossa Wuhanin tautitapaukset oli suhteutettu mallipohjaiseen arvioon kohtalaisen pitkälle levinneen epidemian tartuntamäärästä (6). Yli 60-vuotiaiden joukossa vakavan sairastumisen

Ydinasiat

- ▶ SARS-CoV-2-viruksen perustartuttavuusluku (R₀) Suomessa ei tunneta varmasti, mutta tehollinen tartuttavuusluku (R) on kesällä ollut alle yhden.
- ▶ Viruksen väestöimmuniteetin mekanismeja ei vielä tunneta, mikä vaikeuttaa epidemian pitkän aikavälin ennustamista.
- ▶ Epidemian reaaliaikainen ennustaminen vaatii jatkuvasti päivittyvää tietoa, mitä normaali terveystiedon keruu ei ole aina optimaalisesti tukenut.
- ▶ Matemaattisten mallien merkitystä pitää arvioida niiden käyttötarkoitusta vasten.
- ▶ Mallien suurin hyöty on auttaa jo menneiden epidemiavaiheiden analysoinnissa.

riski tartuntaa kohti oli tällöin noin kolmasosan englantilaisten arviosta, ja ero oli vielä suurempi 50–59-vuotiaiden joukossa. Epidemian alettua Suomessa vakavan sairastumisen riskiä on arvioitu mallipohjaisesti sairaalahoitojaksojen ilmaantuvuudesta. Edellä mainittujen ikäluokkien osalta riskinarviot ovat jonkin verran suurentuneet, mutta epidemian pienuuden ja immuniteettia koskevan tiedon puuttuessa epävarmuus on yhä suurta (6). Norjassa jaettiin kesän alussa edellä mainitun englantilaisryhmän julkaisemat vakavan taudin riskit kolmella, jotta käytetty malli sopisi paremmin omaan empiiriseen aineistoon (34,36).

Edellä käsitelty kysymys liittyy siihen, kuinka moninkertainen on raportoimattomien tartuntojen osuus. Arviot ovat liikkuneet viisinkertaisesta ainakin kaksikymmenkertaiseen (37–40). Tulokset perustuvat lähinnä väestötutkimusten perusteella arvioituihin vasta-ainepositiivisten ja positiivisten PCR-tulosten perusteella raportoitujen tapausten väestöosuuksien suhteisiin. Koska epidemiamallit perustuvat nimenomaan kaikkien tartuntojen mallintamiseen, luotettava tieto oireettomien osuudesta olisi ensisijaisen tärkeää. Uudelta koronavirukselta suojaavaa immuniteettia koskevan tutkimuksen rooli lie-
nee lopulta ratkaiseva. Samalla selviäisi lopulta tartuntaan liittyvän vakavan taudin riski.

TAULUKKO. Mallien tarkoitukset, tietolähteet, ja tavoitteet.

Mallin tarkoitus	Tietolähteet	Missä vaiheessa?	Mitä varten?
1. Skenaariot	Kirjallisuusarvot viruksen tartuttavuudesta ja taudinaiheuttamiskyvystä Kotimainen ikä- ja kontaktirakenne	Epidemian alkuvaihe	Auttaa tunnistamaan epidemian kokoon, keston ja tautitaakkaan vaikuttavat tekijät varhaisessa varautumisvaiheessa
2. Ennusteet	Kirjallisuusarvot Terveydenhuollon rekisterit sekä tautitapausten ja sairaalahoitajaksien erillisseuranta	Epidemian aikana	Kotimaisten seurantatietojen pohjalta tarkentuvat ennusteet auttavat ennustamaan terveydenhuollon kuormitusta
3. Rokotusten suunnittelu	Kirjallisuusarvot Tiedot kotimaisesta tautitaakasta Epidemia-analyysin tuottama ymmärrys infektion leviämisestä Kotimainen kontaktirakenne	Ennen rokotuksia	Eri rokotteiden ja rokotusstrategioiden vaikuttavuuden arviointi
4. Epidemian analyysi	Terveydenhuollon rekisterit Kontaktirakenne Immunologiset ja serologiset väestötutkimukset Kirjallisuustiedot virusinfektion kestosta	Epidemiavaiheen (esimerkiksi ensimmäisen aallon) jälkeen	Analysoidaan tartuntojen väestödynamiaan, immuniteetin ja rajaamistoimien yhteispeliä. Auttaa valmistautumisessa uuteen epidemiaan tai uuteen aaltoon

Vaikka kuolemantapaukset ovat kiistaton epidemian vakavuuden mittari, epidemiaskenaarioita arvioitiin keväällä pääasiassa terveydenhuollon yleisen kantokyvyn näkökulmasta. Sairaala- ja tehohoitopaikkojen riittävyys haluttiin varmistaa. Tässä eri mallien ja mallinusr ryhmien sanoma on ollut kohtalaisen samansuuntainen: vapaasti leviävä epidemia olisi ollut kestävä, ja sen hidastaminen on ollut välttämätöntä. Tauti on keskimäärin vakavin ikääntyneessä väestössä. Epidemian lopulliseen tautitaakkaan ja sen aiheuttamien kuolemantapausten määrään vaikuttaa suuresti se, kuinka hyvin kaikkein hauraimman väestönosan suojautuminen onnistuu epidemian aikana ja miten taudin hoito kehittyy.

Mallinnus vaatii ajantasaista tietoa ja tavoitteen asettamista

Koronakevät 2020 osoitti ajantasaisen tiedon arvon. Kesti esimerkiksi pitkään ennen kuin mallinnuksen käyttöön saatiin tarpeellisella tarkkuudella päivittyvää aineistoa sairaalatapausten ikäjakaumasta. Tartuntatautirekisteriin ilmoitetut tautitapaukset ovat olleet tietolähteenä ongelmallisia, sillä virustestauksen ohjeistus on vaihdellut ja testattavat ovat pitkälti itse valikoituneet otokseen. Nyt suurin kysymysmerkki onkin immunologisen tiedon nivominen osaksi

epidemian kuvaa sekä altistuneiden jäljityksessä kertyvän tiedon hajanaisuus.

Malleja voidaan käyttää erilaisiin tarkoituksiin (**TAULUKKO**). Epidemian alkuvaiheessa tärkeintä oli tuottaa tietoa siitä, millainen epidemian luonne on ja mistä tekijöistä epidemian kesto ja koko riippuvat. Suomessakin tehtiin skenaarioita erilaisten rajaamistoimien vaikutuksesta epidemiaan (41). Vastaavia yleisluontoisia koronaepidemian malleja on tutkimuskirjallisuudessa useita (25,28,42).

Hankalampi tehtävä on epidemian kulun ennustaminen. Puutteellisen tiedon lisäksi tehtävän vaativuutta lisää se, että terveystalouden ja väestön käyttäytymisen muutoksia ei välttämättä aina voida ennustaa. Maaliskuun lopussa THL:ssä tehty ennuste koko Suomen sairaanhoidon kuormituksesta piti silti kohtuullisesti paikkansa huhtikuun alkuun saakka, jolloin, ilmeisesti tiukkojen rajaamistoimien ansiosta, tapausmäärät alkoivat vähentyä. Nyt tuotetaan lyhyen kantaman ennusteita osana THL:n epidemiaseurannan mittaristoa (43). Ennustemallien teknistä perustaa on selitetty tarkemmin muun muassa THL:n julkaisemassa blogissa (44).

Rokotusten vaikuttavuuden ennustaminen on kolmas mallien käyttökohde. Osa rokotteista estää vakavan taudin, mutta ne eivät vaikuta viruksen leviämiseen väestössä. Rokotetun ikä ja perussairaus voivat vaikuttaa rokotteen hyö-

tyyn ja turvallisuuteen. Matemaattisten mallien avulla voidaankin tutkia erilaisten rokotteiden ja rokotusjärjestysten mahdollista vaikuttavuutta väestötasolla. Useiden muuttujien huomioon ottaminen päätöksenteossa on muutoin lähes tulkoon mahdotonta.

Matemaattisten mallien neljäs käyttö liittyy jo tapahtuneen analysoimiseen. Malleilla voidaan usein koota yhteen sirpaleinen tieto. Samalla voidaan osoittaa tiedon puutteita ja epävarmuuksia. Olemme vasta siirtymässä tähän mallien käytön vaiheeseen.

Malleilla on aina rajoitteensa. Samalla täytyy muistaa, että rajoitteet ovat suhteessa kunkin mallin käyttötarkoitukseen. Julkisuudessa mikä tahansa numeerinen tulos ymmärretään liian helposti totuusväittämänä. Toisaalta osa asiantuntijakunnastakin vierastaa matematiikkaa työvälineenä. Mallien asianmukaisen käytön ongelmana ovat useimmiten kuitenkin puutteelliset havaintoaineistot, ja esimerkiksi kevään 2020 aikana nopeasti muuttunut toimintaympäristö vaikutti sekä itse epidemiaan että siitä kertyneisiin havaintoihin.

Lopuksi

Se, ettei koronaepidemiaa voida lopullisesti juuria, kävi ilmeiseksi viimeistään maaliskuun alussa, kun laajat epidemiat alkoivat useissa Euroopan maissa. Epidemiaa on siis pitänyt hillitä, jotta sairaanhoidon kuormitus ei kasva sietämättömäksi. Julkisuudessa on voinut ehkä syntyä kuva, että keväällä 2020 tehdyt poliittiset päätökset kontaktien rajaamisen keinoista ja ajankohdista olisivat pääasiassa tukeutuneet epidemiamalleihin. Näin ei todennäköisesti tosin ole aina ollut. Mallien avulla pystyttiin kuitenkin luonnehtimaan epidemioiden yleis-

tä kulkua ja kontaktien rajaamisen vaikutuksia. Skenaarioiden perusteella tehdyt päätelmät olivat lopulta aina poliittisia. Samalla tutkijan näkökulmasta huolestuttavaa on ollut joidenkin termien, esimerkiksi juuri laumasuojan käsitteen politisoituminen.

Koronavirusmallinnus on keväällä 2020 saanut ennennäkemätöntä kiinnostusta suuren yleisön keskuudessa, sosiaalisessa ja muussakin mediassa. Kulttuurinen muutos jopa runsaan kymmenen vuoden takaiseen sikainfluenssa-epidemian aikaan verrattuna on ollut suuri. Tartuttavuusluvusta on tullut mediakelpoinen. Samalla harkitun tiedon välittäminen on käynyt aikaisempaa hankalammaksi kaikkialla saatavilla olevan tiedon ja someajan mukanaan tuoman taustahälyn takia.

Suomalaisten kontaktit toisiinsa lisääntyivät jo kesän alussa, kun tämän artikkelin pääosa on kirjoitettu. Matemaattisen epidemiologian opein epidemian ei silloinkaan voitu olettaa olevan kokonaan kuihtumassa, vaan näytti ilmeiseltä, että edessä on pitkä, mahdollisesti labiili tilanne, jossa epidemian kulkua on jatkuvasti seurattava. Mallien tärkein opetus lienee lopulta sen selvittämisessä, mitä oikeasti tapahtui. ■

KARI AURANEN, FT, tilastotieteen professori, johtava tutkija

Turun yliopisto
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

TUIJA LEINO, LT, infektioepidemiologian dosentti, ylilääkäri

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

SIDONNAISUUDET

Kari Auranen: Luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer), luottamustoimet (sosiaali- ja terveysministeriön asettaman Covid-19-epidemian tilannekuva- ja mallinnusryhmän jäsen)

Tuija Leino: Luottamustoimet (sosiaali- ja terveysministeriön asettaman Covid-19-epidemian tilannekuva- ja mallinnusryhmän jäsen)

SUMMARY

Modelling the SARS-CoV-2 epidemic in Finland – premises, aims and problems

In the spring of 2020, The Finnish Institute for Health and Welfare prepared a number of scenarios about the potential course of the SARS-2-CoV epidemic, with assumptions of how different control measures would affect transmission. Short-term predictions of health care burden caused by the virus have been produced since March 2020. In this article we review the evaluation and role of virus reproduction numbers. We characterise how immunity may shape the epidemic. Predictions of disease burden depend on models of virus transmission and estimates of the risk of severe disease per infection. We emphasise the importance of access to real-time data and the fact that mathematical models can have many complementary goals. The most important task for modelling will be to aid disentangling the interplay between transmission, immunity and epidemic control measures.

KIRJALLISUUTTA

1. Zhao S, Lin Q, Ran J, ym. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis* 2020;92:214–7.
2. Kucharski A, Russell T, Diamond Ch, ym. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:553–8.
3. Mizumoto K, Kagaya K, Chowell G. Early epidemiological assessment of the transmission potential and virulence of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan City: China, January-February, 2020. *BMC Med* 2020;18:217.
4. Cereda D, Tirani M, Rovida F, ym. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. *Arxiv*, julkaistu verkossa 20.3.2020. <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf>.
5. Koronamallinnuksen webinaari 1: Epidemian alkuvaihe. Helsinki: THL 2020. <https://thl.fi/fi/web/infektioaudit-jä-rokotukset/ajankohtaista/ajankohtaista-koronaviruksesta-covid-19/tilannekatsaus-koronaviruksesta/koronavirusepidemian-mallinnusta>.
6. Koronamallinnuksen webinaari 2: Skenaariomalleista oppiviin malleihin. Helsinki: THL 2020. <https://thl.fi/fi/web/infektioaudit-jä-rokotukset/ajankohtaista/ajankohtaista-koronaviruksesta-covid-19/tilannekatsaus-koronaviruksesta/koronavirusepidemian-mallinnusta>.
7. Koronaviruksen seuranta. Helsinki: THL 2020. <https://thl.fi/fi/web/infektioaudit-jä-rokotukset/ajankohtaista/ajankohtaista-koronaviruksesta-covid-19/tilannekatsaus-koronaviruksesta/koronaviruksen-seuranta>.
8. Ajankohtaista koronaviruksesta. Helsinki: THL 2020. <https://thl.fi/fi/-/kyselytutkimus-huhtikuussa-suomalaiset-tapasivat-75-prosenttia-vahemman-ihmisia-kuin-normaalisti>.
9. Jarvis C, Van Zandvoort K, Gimma A, ym. Quantifying the impact of physical distance measures on the transmission of COVID-19 in the UK. *BMC Med* 2020;18:124.
10. EpiPose-konsortio. Epidemic intelligence to minimize 2019-nCoV's public health, economic and social impact in Europe. Hasselt: University of Hasselt 2020. www.uhasselt.be/UH/DSI/Research/DSI-covid-19-en/H2020-EpiPose-project-on-COVID-19.
11. Mo H, Zeng G, Ren X, ym. Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance. *Respirology* 2006;11:49–53.
12. Payne P, Iblan I, Rha B, ym. Persistence of antibodies against Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1824–6.
13. Lipsitch M. Who is immune to the coronavirus? *New York Times* 13.4.2020.
14. Wu F, Wang A, Liu M, ym. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv*, julkaistu verkossa 20.4.2020. DOI:10.1101/2020.03.30.20047365.
15. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, ym. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature* 2020;584:437–42.
16. Ni L, Ye F, Cheng M-L, ym. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity* 2020;52:971–7.
17. Levesque J, Maybury DW. A note on COVID-19 seroprevalence studies: a meta-analysis using hierarchical modelling. *medRxiv*, julkaistu verkossa 6.5.2020. DOI:10.1101/2020.05.03.200892.
18. Bobrovitz N, Arora RK, Yan T, ym. Lessons from a rapid systematic review of early SARS-CoV-2 serosurveys. *medRxiv*, julkaistu verkossa 14.5.2020. DOI:10.1101/2020.05.10.20097451.
19. Caini S, Bellerba F, Corso F, ym. Meta-analysis of diagnostic performance of serological tests for SARS-CoV-2 antibodies up to 25 April 2020 and public health implications. *Euro Surveill* 2020;25:2000980.
20. Braun J, Loyal L, Frentsch M, ym. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*, julkaistu verkossa 29.7.2020. DOI:10.1038/s41586-020-2598-9.
21. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, ym. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell* 2020;191:1489–501.
22. Auranen K, Eichner M, Leino, ym. Modelling transmission, immunity and disease of Haemophilus influenzae type b in a structured population. *Epidemiol Infect* 2004;132:947–57.
23. Nurhonen M, Cheng A, Auranen K. Pneumococcal transmission in silico - a micro-simulation model of the indirect effects of vaccination. *PLoS One* 2013;8:e56079.
24. Trotter C, Gay N, Edmunds J. Dynamic models of meningococcal carriage, disease, and the impact of serogroup C conjugate vaccination. *Am J Epidemiol* 2005;162:89–100.
25. Britton T, Ball F, Trapman P. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-VoC-2. *Science* 2020;369:846–9.
26. Gomes MGM, Aguiar R, Corder RM, ym. Individual variation in susceptibility or exposure to Sars-CoV-2 lowers the herd immunity threshold. *medRxiv*, julkaistu verkossa 21.5.2020. DOI:10.1101/2020.04.27.20081893.
27. Wang J, Tang K, Feng K, ym. High temperature and high humidity reduce transmission of COVID-19. *SSRN*, julkaistu verkossa 10.3.2020. Doi:10.2139/ssrn.3551767.
28. Kissler S, Tedijanto Ch, Goldstein E, ym. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science* 2020;368:860–8.
29. Chiyomary K, Takemoto K. Global COVID-19 transmission rate is influenced by precipitation seasonality and the speed to climate temperature warming. *medRxiv*, julkaistu verkossa 14.4.2020. DOI:10.1101/2020.04.10.20060459.
30. Chen ZW, Li Z, Hu L, ym. Global genetic diversity patterns and transmissions of SARS-CoV-2. *medRxiv*, julkaistu verkossa 8.5.2020. DOI:10.1101/2020.05.05.20091413.
31. Yang X, Dong N, Chan WC, ym. Identification of super-transmitters of SARS-CoV-2. *medRxiv*, julkaistu verkossa 22.4.2020. DOI:10.1101/2020.04.19.20071399.
32. van Dorp L, Richard D, Tan CCS, ym. No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2. *bioRxiv*, julkaistu verkossa 21.5.2020. DOI:10.1101/2020.05.21.108506.
33. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, ym. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: Evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell* 2020;182:812–27.
34. Verity R, Okell L, Dorigatti I, ym. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020;20:669–77.
35. Wood S, Wit E, Fasiolo M, ym. COVID-19 and the difficulty of inferring epidemiological parameters from clinical data. *Lancet Infect Dis*, julkaistu verkossa 28.5.2020. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30437-0.
36. Coronavirus modelling at the NIPH. Oslo: Norwegian Institute of Public Health 2020. www.fhi.no/en/id/infected-diseases/coronavirus/coronavirus-modelling-at-the-niph-fhi/.
37. Streeck H, Schulte B, Kuemmerer BM, ym. Infection fatality rate of SARS-CoV-2 infection in a German community with a super-spreading event. *medRxiv*, julkaistu verkossa 2.6.2020. DOI:10.1101/2020.05.04.20090076.
38. Edelstein M, Obi C, Chand M, ym. SARS-CoV-2 infection in London, England: Impact of lockdown on community point-prevalence, March-May 2020. *medRxiv*, julkaistu verkossa 25.5.2020. DOI:10.1101/2020.05.21.20109017.
39. Erikstrup Ch, Egeberg Hother Ch, Vestager Pedersen OB, ym. Estimation of SARS-CoV-2 infection fatality rate by real-time antibody screening of blood donors. *Clin Infect Dis*, julkaistu verkossa 25.6.2020. DOI:10.1093/cid/ciaa849.
40. Li R, Pei S, Chen B, ym. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science* 2020;368:489–93.
41. Koronavirusepidemian mallinnusta. Helsinki: THL 2020. <https://thl.fi/fi/web/infektioaudit-jä-rokotukset/ajankohtaista/ajankohtaista-koronaviruksesta-covid-19/tilannekatsaus-koronaviruksesta/koronavirusepidemian-mallinnusta>.
42. Ferguson N, Laydon D, Nedjati-Gilani G, ym. Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. Lontoo: Imperial College COVID-19 Response Team 2020. www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf.
43. Tilannekatsaus koronaviruksesta. THL:n epidemiaseurannan mittaristoa. Helsinki: THL 2020. <https://thl.fi/fi/web/infektioaudit-jä-rokotukset/ajankohtaista/ajankohtaista-koronaviruksesta-covid-19/tilannekatsaus-koronaviruksesta#strategia>.
44. Vänskä Simopekka. Näin laskentakoodeja käytetään koronamallintamisessa. THL-blogi. Helsinki: THL 2020. <https://blogi.thl.fi/nain-laskentakoodeja-kaytetaan-koronamallintamisessa>.