

Effectiviteit van Cohorting op een Intensive Care Afdeling

Serieke Kloet
Studentnummer 3470911

Bachelorscriptie voor de studie wiskunde
Onder begeleiding van:
Martin Bootsma

Faculteit Bètawetenschappen
Universiteit Utrecht

14 maart 2013

Samenvatting

Op een intensive care eenheid liggen patiënten die kwetsbaar zijn voor het verkrijgen van infecties. De verspreiding van ziekenhuisbacteriën, zoals MRSA, is een groot probleem. Besmetting van de ene naar de andere patiënt gaat via medewerkers. Het invoeren van een cohortingschema, dat wil zeggen dat patiënten meestal door dezelfde medewerker behandeld worden, kan dit verminderen. We bekijken een model voor de verspreiding van bacteriën op een intensive care zonder cohorting en vergelijken dit met twee modellen met cohorting. Bij eerste orde cohorting heeft elke patiënt voorkeur voor een bepaalde medewerker. Als deze medewerker bezet is, dan is het om het even welke andere medewerker komt helpen. Bij tweede orde cohorting heeft elke patiënt een eerste keus en een tweede keus van medewerkers die de voorkeur hebben. Als de eerste bezet is, dan helpt de tweede en als die ook bezet is, dan helpt een willekeurige andere medewerker. De effectiviteit van cohorting wordt bepaald door de reductie in de gemiddelde prevalentie die het teweeg brengt. Als er met 80% gecohort wordt, blijkt dit minstens 11% reductie op te leveren. Voor elke bacterie is f , de kans dat een patiënt die wordt opgenomen de bacterie al heeft, verschillend. We beschouwen de modellen dus voor een paar vast gekozen waarden en zien dat de effectiviteit van cohorting kleiner is naarmate f groter is. Ook blijkt de snelheid waarmee de bacterie zich verspreidt in een maagdelijke populatie, R_A , van invloed te zijn. Voor kleine waarden van f stijgt de reductie wanneer R_A groter wordt. Voor grote waarden van f daarentegen, daalt de reductie wanneer R_A groter wordt. Tweede orde cohorting blijkt in veel gevallen een nuttige toevoeging te zijn op eerste orde cohorting. Vooral voor grote waarden van R_A is er een aanzienlijk verschil. Tweede orde cohorting is daarnaast een zinvolle toevoeging op eerste orde cohorting als een patiënt ongeveer de helft van de keren door de medewerker van zijn eerste keus wordt geholpen, en de rest door de medewerker van zijn tweede keus. In het model voor eerste orde cohorting betekent dat dus een random medewerker en in het model voor tweede orde cohorting is dat een vast gekozen medewerker. We concluderen dat het invoeren van een cohortingschema een goedkope en efficiënte maatregel is om de verspreiding van ziekenhuisbacteriën tegen te gaan. Bovendien is het uitbreiden naar tweede orde cohorting vaak zinvol met oog op de reductie.

Inhoudsopgave

1	Introductie	3
2	Aannames	3
3	Model zonder cohorting	4
3.1	Het kolonisatiemodel	4
3.2	Toelichting model geen cohorting: Quasi Steady State	5
3.3	Toelichting model toestand IC	9
4	Cohorting type 1	12
4.1	Differentiaalvergelijkingen toestanden cohorting type 1	12
5	Cohorting type 2	14
6	Infectierates	15
7	Resultaten	17
8	Conclusie en discussie	19
9	Bronvermelding	21
A	Bijlage: breuksplitsing vergelijking 3.2.2	22
B	Bijlage: afbeeldingen stabiele verdeling model zonder cohorting	23
C	Bijlage: differentiaalvergelijkingen cohorting type 1	25
D	Bijlage: differentiaalvergelijkingen cohorting type 2	26
E	Bijlage: afbeeldingen gemiddelde prevalentie	27
F	Bijlage: Mathematica invoer cohorting type 1	31
G	Bijlage: Mathematica invoer cohorting type 2 en gemiddelde prevalenties	35
H	Bijlage: Mathematica invoer Figuur 5	39
I	Bijlage: Mathematica invoer eigenwaarden	39
J	Lijst van parameters en symbolen	41

1 Introductie

Op een intensive care eenheid liggen patiënten die kwetsbaar zijn voor het verkrijgen van infecties. De verspreiding van ziekenhuisbacteriën, zoals MRSA, is een groot probleem. Kolonisatie gaat doorgaans aan infectie vooraf: de patiënt draagt de bacterie bij zich, maar is er nog niet ziek van (en hoeft dat ook niet per se te worden). In deze scriptie richten we ons puur op verspreiding van de bacterie en niet op de mogelijkheid tot infectie die daarop volgt, omdat kolonisatie gemakkelijker te modelleren is. Er zijn verschillende interventies om de prevalentie van kolonisatie te verminderen. Zo kunnen patiënten met kolonisatie worden behandeld door het wassen met chloorhexidine en smeren met een speciale neuszalf. Een andere aanpak om besmetting tegen te gaan is handhygiëne van de medewerkers of cohorting, dat wil zeggen dat patiënten meestal door dezelfde medewerker behandeld worden. In deze scriptie bekijken we de effectiviteit van cohorting door een model zonder cohorting en twee modellen met cohorting met elkaar te vergelijken. Bij eerste orde cohorting (type 1) heeft elke patiënt voorkeur voor een bepaalde medewerker. Als deze medewerker bezet is, dan is het om het even welke andere medewerker komt helpen. Bij tweede orde cohorting (type 2) heeft elke patiënt een eerste keus en een tweede keus van medewerkers die de voorkeur hebben. Als de eerste bezet is, dan helpt de tweede en als die ook bezet is, dan helpt een willekeurige andere medewerker. De onderzoeksvraag is: onder welke condities is cohorting zinvol en wanneer is type 2 een effectieve/nuttige uitbreiding op type 1? We zullen beginnen met enkele veronderstellingen die in al onze modellen gelden. Vervolgens beschrijven we het model zonder cohorting, door te kijken naar een deterministisch model en een stochastische tegenhanger daarvan. We kunnen ons model vereenvoudigen door aan te nemen dat de patiënten elkaar direct besmetten. Uiteraard tonen we aan dat dit in ons model in wezen niets verandert. Na verloop van tijd ontstaat er een evenwichtssituatie, die we gebruiken om de gemiddelde prevalentie mee te berekenen. Voor cohorting type 1 en 2 beschrijven we gelijkwaardige modellen. Door het schalen van de parameters kunnen we de verschillende modellen en in het bijzonder de gemiddelde prevalenties met elkaar vergelijken. Uiteindelijk bepalen we de effectiviteit van cohorting aan de hand van de bijbehorende reductie onder verschillende omstandigheden. Op het eind is een lijst met parameters en symbolen toegevoegd.

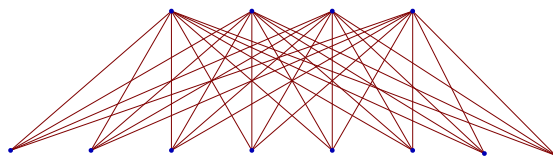
2 Aannames

Sommige veronderstellingen nemen we in al onze modellen aan. Zo onderscheiden we patiënten op de intensive care (IC) alleen op basis van aanwezigheid/afwezigheid van kolonisatie. C is het aantal gekoloniseerde patiënten en U is het aantal ongekoloniseerde patiënten. Verder gaan we ervan uit dat de mensen bewusteloos op de IC liggen. Besmetting gaat dan ook via de ziekenhuismedewerkers, in het Engels, health care workers (hcws), die de bacterie in contact met de patiënt kunnen oplopen. We gaan ervan uit dat een medewerker de bacterie weer kwijt kan raken door direct na het contact met de patiënt zijn handen te wassen. In sectie 3.2 zal aangetoond worden dat de modellen voor de IC simpeler geschreven kunnen worden zonder de medewerkers. De wiskundige beschrijving van de werkelijkheid blijkt namelijk hetzelfde te zijn als wanneer de patiënten elkaar direct besmetten.

Een patiënt die eenmaal besmet is, raakt de bacterie niet spontaan kwijt. Dat zou op lange termijn wel kunnen, maar omdat ons model gaat over een IC waar mensen redelijk kort liggen laten we die mogelijkheid buiten beschouwing. De kans dat een patiënt bij opname al gekoloniseerd is noteren we met f . We nemen aan dat de ligduur exponentieel verdeeld is met gemiddelde $\frac{1}{\mu}$, en dat de kans op ontslag onafhankelijk is van de kolonisatietoestand van de patiënt. Tot slot nemen we aan dat er op de IC een constante bedbezetting is. Hoe de bacterie zich op de IC verspreidt beschrijven we later.

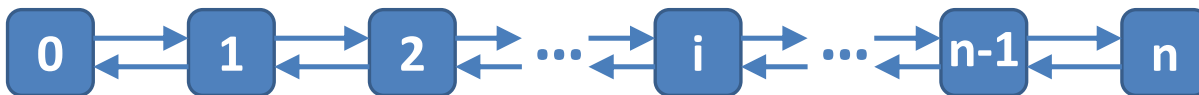
3 Model zonder cohorting

Allereerst bekijken we een IC waar zonder cohorting gewerkt wordt. Dit houdt in dat de hcw die een patiënt gaat helpen, random gekozen wordt. Figuur 1 geeft een boomdiagram weer van de situatie op een IC met acht bedden en vier medewerkers. Hierin staat de onderste rij punten voor de patiënten en de bovenste rij voor de medewerkers. We zien dat elke medewerker met elke patiënt verbonden is door een lijnstuk, wat aangeeft dat de hcw random gekozen wordt.



Figuur 1: Boomdiagram voor model zonder cohorting met 8 patiënten en 4 medewerkers

Met de zojuist gedane aannames, is het aantal patiënten dat gekoloniseerd is een zinvolle definitie voor de toestand van de IC. De toestand van de IC op tijdstip t noteren we met X_t . Er zijn n bedden, dus $X_t \in \{0, 1, \dots, n\}$. In modelvorm kan de toestand van de IC weergegeven worden zoals te zien is in Figuur 2. Met modelleren is het handig als de toestanden voldoen aan de Markoveigenschap, i.e. voor $t > \tau$ geldt $P(X_t | X_\tau) = P(X_t | X_{(-\infty, \tau]})$. In sectie 3.3 laten we zien dat dat voor dit model het geval is.



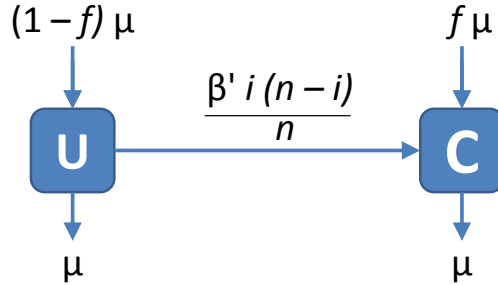
Figuur 2: Model voor de toestand van een IC afdeling zonder cohorting

3.1 Het kolonisatiemodel

We willen een model maken dat beschrijft hoe ongekoloniseerde patiënten de bacterie kunnen verwerven. Daartoe veronderstellen we dat patiënten direct contact met elkaar hebben en dat een patiënt q contacten heeft per tijdseenheid. Deze contacten zijn random gekozen. Als er i gekoloniseerde patiënten op een IC van n bedden zijn, is een fractie $\frac{i}{n}$ van de contacten met een gekoloniseerde patiënt. Een dergelijk contact is voor een gekoloniseerde patiënt vanuit het oogpunt van transmissie zinloos. Een fractie $\frac{n-i}{n}$ van de contacten is met een niet gekoloniseerde patiënt. Als een contact van een gekoloniseerde patiënt met een niet gekoloniseerde patiënt met een kans p tot transmissie leidt, besmet een gekoloniseerde patiënt gemiddeld $p \cdot q \cdot \frac{n-i}{n}$ patiënten per tijdseenheid. We definiëren $p \cdot q := \beta'$ en zien dat het verwachte aantal besmette patiënten per tijdseenheid door i gekoloniseerde patiënten wordt gegeven door uitdrukking 3.1.1.

$$\frac{\beta' \cdot i \cdot (n - i)}{n} \quad (3.1.1)$$

In het kolonisatiemodel dat te zien is in Figuur 3 is deze uitdrukking opgenomen als de snelheid waarmee patiënten gekoloniseerd raken.



Figuur 3: Kolonisatiemodel

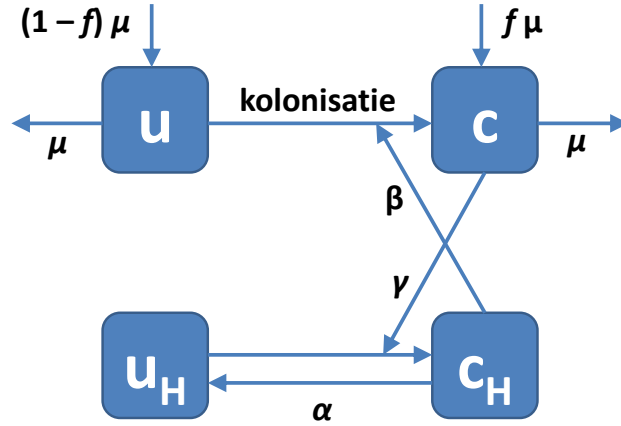
Als slechts 1 patiënt besmet is in een grote populatie, dan is $\frac{\beta'}{\mu}$ de hoeveelheid andere patiënten die een patiënt gedurende zijn ligduur gemiddeld besmet. De standaardnotatie voor het verwachte aantal secundaire gevallen dat een besmet individu infecteert gedurende zijn infectieuze periode in een maagdelijke populatie is R_0 . Wanneer dit groter is dan 1 zal er een uitbraak komen, wanneer deze grootte kleiner is dan 1 zal de bacterie uitsterven. In het vervolg zullen we werken met de grootte R_A . R_A is het verwachte aantal secundaire gevallen dat een besmet individu infecteert in een maagdelijke populatie, gedurende zijn/haar opname. Als de kans dat een gekoloniseerde patiënt ontslagen wordt en de bacterie nog steeds bij zich draagt wanneer hij/zij weer wordt opgenomen verwaarloosbaar klein is, zijn R_0 en R_A gelijk aan elkaar. Als f (de kans dat een patiënt bij opname al gekoloniseerd is) gelijk is aan nul, is er kritisch gedrag bij de waarde $\frac{\beta'}{\mu} = 1$. Voor toelichting daarop, zie het einde van sectie 3.2. Wanneer $f \neq 0$ is er geen kritische waarde voor $\frac{\beta'}{\mu}$.

Doordat het kolonisatiemodel aantallen mensen beschrijft is de toestandsruimte discreet. Wanneer het aantal patiënten echter groot is, kunnen we het model benaderen door over te gaan van het aantal patiënten dat gekoloniseerd/ongekoloniseerd is naar de fractie van patiënten die gekoloniseerd/ongekoloniseerd is. Het model kan dan geïnterpreteerd worden als een beschrijving van fracties. De fracties noteren we met kleine letters: $u = \frac{U}{n}$ waarvoor $u \in [0, 1]$ wordt dus de fractie niet gekoloniseerden en $c = \frac{C}{n}$ waarvoor $c \in [0, 1]$ wordt de fractie gekoloniseerden. Ervan uitgaande dat de populatie zeer groot is, geeft dit een goede benadering van de (discrete) werkelijkheid.

3.2 Toelichting model geen cohorting: Quasi Steady State

In sectie 3.1 zijn we ervan uitgegaan dat patiënten elkaar onderling kunnen besmetten. Echter op een IC liggen patiënten meestal bewusteloos en hebben ze geen direct contact met elkaar. Medewerkers worden als de belangrijkste factor gezien die bacteriën van de ene naar de andere patiënt brengen. In deze sectie laten we zien dat we deze situatie goed kunnen benaderen door een model waarin patiënten direct contact met elkaar hebben. We doen daarvoor de aanname dat er een groot aantal patiënten op de IC ligt. Nu hebben we niet alleen te maken met de fractie gekoloniseerde patiënten, c , maar ook met een fractie medewerkers (hcws) die de bacterie bij zich dragen: die fractie noemen we c_H . Op dezelfde manier definiëren we u_H als de fractie ongekoloniseerde medewerkers. We introduceren in dit model twee nieuwe parameters: α en γ . De parameter α beschrijft de frequentie waarmee gekoloniseerde hcws de bacterie kwijtraken. Stel een

medewerker is gekoloniseerd geraakt tijdens een bezoek aan een gekoloniseerde patiënt. Dan wast hij met een bepaalde kans, zeg p_w , zijn handen. Handen wassen leidt met de kans p_d tot dekolonisatie. Een patiënt heeft per aanname q contacten per tijdseenheid, dus als we aannemen dat er b keer zoveel patiënten als hws zijn, dan heeft een medewerker bq contacten per tijdseenheid waarna hij zijn handen wast. Er geldt $\alpha = bq \cdot p_w \cdot p_d$. De parameter γ beschrijft de snelheid waarmee een gekoloniseerde patiënt een ongekoloniseerde hcw besmet. Een medewerker heeft bq contacten, waarvan een fractie c met gekoloniseerde patiënten is. Stel dat contact van een ongekoloniseerde medewerker met een gekoloniseerde patiënt met kans p_k tot kolonisatie van de hcw leidt. Dan geldt $\gamma = bq \cdot p_k$ en de kans per tijdseenheid dat een medewerker besmet wordt is $\gamma \cdot c$. We nemen aan dat α en γ beide groot zijn, wat in praktijk betekent dat (respectievelijk) de kans groot is dat medewerkers besmet raken wanneer ze in aanraking komen met een gekoloniseerde patiënt en dat medewerkers vaak hun handen wassen. We nemen ook aan dat $\alpha \gg \gamma$. Dit wordt onderbouwd door de onderzoeken van Crossley (1979), Thompson (1982) en McBryde (2004), waarin uit het kweken van de bacteriën na het handen wassen bleek dat een grote meerderheid niet gekoloniseerd was geraakt. De situatie op de IC kan in modelvorm weergegeven worden, zoals te zien is in Figuur 4.



Figuur 4: Model voor de situatie op een IC afdeling zonder cohorting

Fracties beschouwen we als continue variabelen. Er geldt $u + c = 1$ en $u_H + c_H = 1$. De verandering in de tijd van de fracties gekoloniseerde patiënten en medewerkers, kan worden beschreven met differentiaalvergelijkingen. De fractie besmette medewerkers infecteert met snelheid β de fractie ongekoloniseerde patiënten. Daardoor neemt u af. Afname kan ook veroorzaakt worden door ontslag van een patiënt uit de fractie niet gekoloniseerden, waar een patiënt voor terug komt in de fractie gekoloniseerden. Tot slot kan u toenemen wanneer na ontslag van een patiënt uit de fractie gekoloniseerden, de nieuwe patiënt in de fractie niet gekoloniseerden de IC binnenkomt.

$$\frac{d}{dt} u = -\beta \cdot c_H \cdot u - \mu \cdot u \cdot f + \mu \cdot c \cdot (1 - f)$$

De beschrijving van de verandering van c is precies omgekeerd aan de beschrijving van de verandering van u , omdat er maar twee toestanden voor patiënten mogelijk zijn.

$$\frac{d}{dt} c = -\frac{d}{dt} u = \beta \cdot c_H \cdot u + \mu \cdot u \cdot f - \mu \cdot c \cdot (1 - f)$$

Tot slot beschouwen we de verandering van de fractie besmette medewerkers, c_H . De parameter γ beschrijft de snelheid waarmee een gekoloniseerde patiënt een ongekoloniseerde hcw besmet. De parameter α beschrijft de frequentie waarmee een gekoloniseerde hcw de bacterie kwijtraakt.

$$\frac{d}{dt} c_H = \gamma \cdot c \cdot u_H - \alpha \cdot c_H$$

$$\frac{d}{dt} c_H = \gamma \cdot c \cdot (1 - c_H) - \alpha \cdot c_H$$

We hebben eerder in deze sectie aangenomen dat zowel γ als α groot zijn. We introduceren nu ε voldoende klein, zodanig dat de parameters $\bar{\beta}$ en $\bar{\mu}$ van dezelfde orde van grootte zijn als γ en α .

$$\beta = \varepsilon \cdot \bar{\beta}, \quad \mu = \varepsilon \cdot \bar{\mu}$$

Daarmee herschrijven we de differentiaalvergelijkingen voor c tot de volgende.

$$\frac{d}{dt} c = \varepsilon \cdot \bar{\beta} \cdot c_H \cdot (1 - c) + \varepsilon \cdot \bar{\mu} \cdot (1 - c) \cdot f - \varepsilon \cdot \bar{\mu} \cdot c \cdot (1 - f)$$

De onderstaande vergelijking toont de veranderingen van c en c_H .

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} c \\ c_H \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \varepsilon [\bar{\beta} \cdot c_H \cdot (1 - c) + \bar{\mu} \cdot (1 - c) \cdot f - \bar{\mu} \cdot c \cdot (1 - f)] \\ \gamma \cdot c \cdot (1 - c_H) - \alpha \cdot c_H \end{pmatrix}$$

We zien dat c lineair is aan ε en dus langzaam verandert. Echter c_H is niet afhankelijk van ε en verandert wel snel. Als we een nulde-orde benadering in ε maken, verandert c niet.

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} c \\ c_H \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ \gamma \cdot c \cdot (1 - c_H) - \alpha \cdot c_H \end{pmatrix}$$

Als ε voldoende klein is, komt c_H willekeurig dicht bij een evenwicht. We nemen aan dat c constant is. Als de tijdstappen klein zijn past c_H zich veel sneller aan dan c . Als ε heel klein is, gaat $\frac{dc}{dt}$ naar nul, dus is c constant. We nemen dus aan dat c_H voor gegeven c altijd naar het volgende evenwicht gaat.

$$\begin{aligned} \gamma \cdot c \cdot (1 - c_H) - \alpha \cdot c_H &= 0 \\ c_H &= \frac{\gamma \cdot c}{\alpha + \gamma \cdot c}. \end{aligned}$$

Nu is c_H in een quasi steady state. Deze quasi steady state vullen we in in de differentiaal vergelijking voor c . Dat was:

$$\frac{d}{dt} c = \beta \cdot c_H \cdot u + \mu \cdot u \cdot f - \mu \cdot c \cdot (1 - f).$$

Met het gevonden evenwicht wordt het dus:

$$\frac{d}{dt} c = \frac{\beta \cdot \gamma \cdot c \cdot u}{\alpha + \gamma \cdot c} + \mu \cdot u \cdot f - \mu \cdot c \cdot (1 - f)$$

Nu gebruiken we de aanname dat $\alpha \gg \gamma$. Dan is $\frac{\gamma \cdot c}{\alpha}$ erg klein en geldt

$$\frac{d}{dt} c \approx \frac{\beta \cdot \gamma}{\alpha} \cdot (1 - c) \cdot c + \mu \cdot (1 - c) \cdot f - \mu \cdot c \cdot (1 - f).$$

In de rest van deze scriptie gebruiken we $=$ in plaats van het benaderingsteken. Nu definiëren we $\hat{\beta} = \frac{\beta \cdot \gamma}{\alpha}$ en zonder benaderingsteken vinden we nu

$$\frac{d}{dt} c = \hat{\beta} \cdot (1 - c) \cdot c + \mu \cdot (1 - c) \cdot f - \mu \cdot c \cdot (1 - f).$$

Deze vergelijking hangt niet meer expliciet af van de fractie medewerkers die besmet is. Wanneer zij zeer vaak hun handen wassen, is de voorgaande situatie dus wiskundig gezien hetzelfde als wanneer patiënten elkaar direct besmetten. Alleen de parameter $\hat{\beta}$ is nog afhankelijk van het gedrag van de medewerkers. De differentiaalvergelijking voor c kunnen we als volgt herschrijven:

$$\frac{d}{dt} c = -\hat{\beta} \cdot c^2 + c \cdot (\hat{\beta} - \mu) + \mu \cdot f$$

Patiënten liggen gemiddeld $\frac{1}{\mu}$ tijdseenheden. We schalen de tijd zo dat 1 tijdseenheid overeenkomt met de gemiddelde ligduur van een patiënt, dat betekent: $\frac{1}{\mu} \cdot \tau = t \Rightarrow \tau = \mu \cdot t$ en differentiëren naar τ in plaats van t .

$$\frac{dc}{d\tau} = \frac{1}{\mu} \cdot \frac{dc}{dt} = \frac{1}{\mu} \cdot (-\hat{\beta} \cdot c^2 + c \cdot (\hat{\beta} - \mu) + \mu \cdot f)$$

We vullen nu ook $R_A = \frac{\hat{\beta}}{\mu}$ in.

$$\frac{dc}{d\tau} = -R_A \cdot c^2 + c \cdot (R_A - 1) + f$$

Er blijft een vergelijking over die alleen afhankelijk is van de parameters f en R_A . Deze differentiaalvergelijking kunnen we als volgt oplossen met scheiding van variabelen:

$$\int \frac{dc}{c^2 - (1 - \frac{1}{R_A})c - \frac{f}{R_A}} = - \int R_A d\tau \quad (3.2.2)$$

De nulpunten van $c^2 - (1 - \frac{1}{R_A}) \cdot c - \frac{f}{R_A}$ zijn:

$$C_1 = \frac{1 - \frac{1}{R_A} + D}{2}$$

$$C_2 = \frac{1 - \frac{1}{R_A} - D}{2}$$

Waarin de discriminant gegeven wordt door

$$D = \sqrt{(1 - \frac{1}{R_A})^2 + \frac{4f}{R_A}}$$

Het linkerdeel van de oplossing in vergelijking 3.2.2 herschrijven we met de gevonden nulpunten als volgt:

$$\int \frac{dc}{c^2 - (1 - \frac{1}{R_A}) \cdot c - \frac{f}{R_A}} = \frac{1}{(C - C_1)(C - C_2)}$$

In bijlage ‘breuksplitsing vergelijking 3.2.2’ staat uitgewerkt hoe we met breuksplitsing tot de volgende vorm van vergelijking 3.2.2 zijn gekomen.

$$(C_1 - C_2) \cdot (-R_A \cdot \tau + \xi) = \log\left(\frac{c - C_1}{c - C_2}\right) \quad (3.2.3)$$

Definieer de exponent van de linkerkant van vergelijking 3.2.3 als $x(\tau)$:

$$x(\tau) = \exp((C_1 - C_2) \cdot (-R_A \cdot \tau + \xi))$$

Deze vullen we in in vergelijking 3.2.3 en wanneer we c naar links halen vinden we de volgende vergelijking, die afhangt van de parameter τ :

$$c(\tau) = \frac{C_2 \cdot x(\tau) - C_1}{x(\tau) - 1}$$

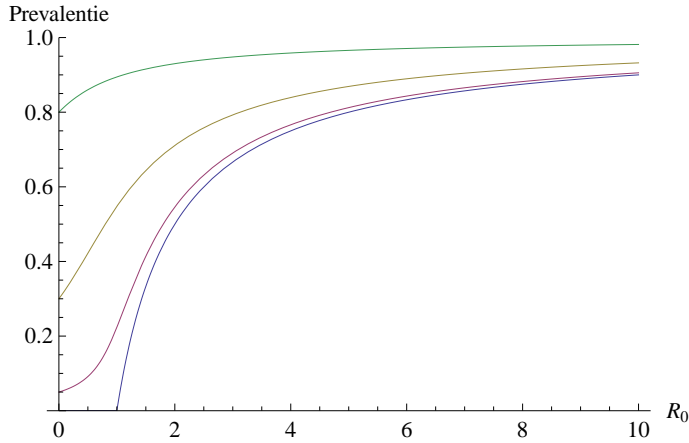
Wanneer we nu C_1 , C_2 en $x(\tau)$ uitschrijven staat er

$$c(\tau) = \frac{\frac{1-\frac{1}{R_A}-D}{2} \cdot \exp(D \cdot (-R_A \cdot \tau + \xi)) - \frac{1-\frac{1}{R_A}+D}{2}}{\exp(D \cdot (-R_A \cdot \tau + \xi)) - 1},$$

waarin de integratieconstante ξ gelijk is aan de volgende uitdrukking:

$$\log \left(\frac{1-R_A \cdot \left(1-2c(0) + \sqrt{\frac{1+R_A \cdot (-2+4f+R_A)}{R_A^2}} \right)}{1+R_A \cdot \left(-1+2c(0) + \sqrt{\frac{1+R_A \cdot (-2+4f+R_A)}{R_A^2}} \right)} \right) \frac{1}{\sqrt{\frac{1+R_A \cdot (-2+4f+R_A)}{R_A^2}}}.$$

Als $c' = 0$ is er sprake van een evenwicht. Een negatief evenwicht heeft geen betekenis, omdat c gaat over de fractie gekoloniseerden. In dit geval ligt het evenwicht van c dus op C_1 . Dat is een globale attractor, want $c(\tau) \rightarrow C_1$ als $\tau \rightarrow \infty$. Als $R_A = 1$ dan ligt het evenwicht op \sqrt{f} . Als $f = 0$ en $R_A \leq 1$ dan is de globale attractor $C_1 = 0$. Voor $R_A > 1$ is het evenwicht $C_1 = 0$ instabiel. In Figuur 5 is een afbeelding te zien van de evenwichten voor verschillende vast gekozen waarden van f . Van beneden naar boven zijn deze waarden $f = 0$, $f = 0.05$, $f = 0.3$ en $f = 0.8$. We verwijzen naar de bijlage ‘Mathematica invoer Figuur 5’ voor de code die in Mathematica gebruikt is om de afbeelding te maken.



Figuur 5: Fractie gekoloniseerde patiënten in de evenwichtssituatie. Van beneden naar boven $f = 0$, $f = 0.05$, $f = 0.3$ en $f = 0.8$

We hebben nu de quasi steady state in het meest simpele geval gezien. Bij een klein aantal patiënten blijven de ideeën erachter hetzelfde, maar wordt het model wiskundig ingewikkelder. Dit valt buiten de beoogde afbakening van deze scriptie, dus gaan we er verder niet op in.

3.3 Toelichting model toestand IC

In het model van paragraaf 3.2 hebben we de aanname gemaakt dat het aantal patiënten op de IC groot is, zodat een deterministische beschrijving met behulp van differentiaalvergelijkingen zinvol is. In deze paragraaf bekijken we wat er gebeurt als het aantal patiënten op de IC klein is. We definiëren $p_i(t) := P(X(t) = i)$ als de kans dat het systeem in toestand i is op tijd t . Wederom is i het aantal gekoloniseerde patiënten, $i \in \{0, 1, \dots, n\}$. We beschrijven nu hoe de kans dat het systeem in toestand i zit verandert.

De bovenste regel in vergelijking 3.3.4 beschrijft de kans dat het systeem van toestand $i - 1$ naar toestand i gaat. Dit is de kans dat een onbesmet persoon ontslagen wordt en dat daarvoor een besmet persoon in de plaats komt, plus de kans dat een patiënt gekoloniseerd wordt. De middelste regel beschrijft de kans dat het systeem van toestand i naar een andere toestand gaat, daarom staat er een min voor. Achtereenvolgens staat er: de kans dat een ongekoloniseerde persoon ontslagen wordt en er een gekoloniseerde persoon in zijn plaats komt, de kans dat een gekoloniseerde persoon ontslagen wordt en er een ongekoloniseerde persoon in zijn plaats komt, plus de kans dat een patiënt gekoloniseerd wordt. Tot slot beschrijft de derde regel de kans dat het systeem van toestand $i + 1$ naar toestand i gaat, doordat er een gekoloniseerde persoon ontslagen wordt en daarvoor een ongekoloniseerd persoon in de plaats komt. Het voorgaande bij elkaar genomen geeft differentiaalvergelijking 3.3.4, met voorwaarde $1 \leq i \leq (n - 1)$.

$$\frac{d}{dt} p_i = \begin{cases} p_{i-1} \cdot ((n - (i - 1)) \cdot \mu \cdot f + \frac{\beta' \cdot (i-1) \cdot (n-(i-1))}{n}) \\ -p_i \cdot ((n - i) \cdot \mu \cdot f + i \cdot \mu \cdot (1 - f) + \frac{\beta' \cdot i \cdot (n-i)}{n}) \\ +p_{i+1} \cdot (\mu \cdot (i + 1) \cdot (1 - f)) \end{cases} \quad (3.3.4)$$

Op dezelfde manier gelden de volgende vergelijkingen voor $i = 0$ en $i = n$.

$$\frac{d}{dt} p_0 = -p_0 \cdot n \cdot \mu \cdot f + p_1 \cdot \mu \cdot (1 - f)$$

$$\frac{d}{dt} p_n = p_{n-1} \left(\mu \cdot f + \frac{\beta' \cdot (n - 1)}{n} \right) - p_n \cdot n \cdot \mu \cdot (1 - f)$$

We vervolgen met de schaling $\mu = 1$ en voeren de onderstaande notatie in.

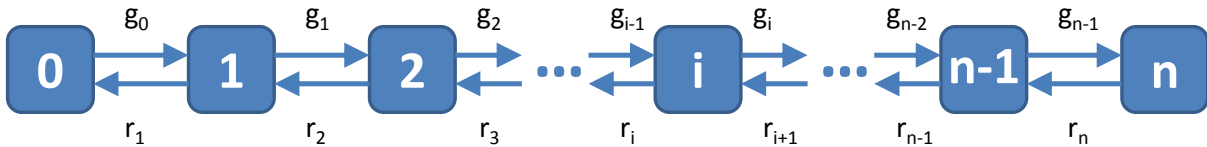
$$g_i = (n - i) \cdot f + \frac{\beta' \cdot i \cdot (n - i)}{n}$$

$$r_i = i \cdot (1 - f)$$

Met deze notatie herschrijven we vergelijking 3.3.4.

$$\frac{d}{dt} p_i = g_{i-1} \cdot p_{i-1} - (r_i + g_i) \cdot p_i + r_{i+1} \cdot p_{i+1}$$

We nemen aan dat $g_{-1} = p_{-1} = r_{n+1} = p_{n+1} = 0$. Ons model voor de toestand van de IC vullen we met deze notatie aan en komen zo tot Figuur 6. Merk op dat de toestanden van het model nu voldoen aan de Markoveigenschap, zoals gewenst.

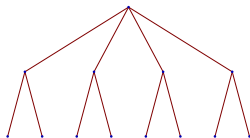


Figuur 6: Model toestand IC

De verandering van de toestanden van het hele systeem wordt beschreven door $\frac{d}{dt} \vec{p} = A \cdot \vec{p}$, met

4 Cohorting type 1

In sectie 3 bekeken we een IC waar zonder cohorting gewerkt werd. In deze sectie bekijken we wat er gebeurt als we wel cohorting toepassen op de IC. We beschouwen de situatie waarin patiënten verdeeld zijn in groepjes van 2. Voor elk duo is er een vast aangewezen hcw beschikbaar, verder is er geen bovenliggende structuur. We noemen dit cohorting type 1. In het boomdiagram (zie Figuur 7) staat de onderste rij punten voor patiënten en de middelste rij punten voor hcw. Wanneer een patiënt hulp nodig heeft volg je het lijntje omhoog en kom je aan bij de hcw tot wie hij als eerste is toegewezen. Wanneer deze al iemand anders helpt, is de hulp van elke andere hcw even waarschijnlijk. Dat wordt in het diagram geïllustreerd doordat er evenveel lijntjes gevolgd moet worden om naar elke andere hcw te komen.



Figuur 7: Boomdiagram Cohorting Type 1

We ordenen de toestanden van dit systeem op de volgende manier. Noem het aantal duo's m , er zijn dus $2m$ patiënten in totaal. Noem het aantal duo's waarvan beide patiënten onbesmet zijn k en waarvan 1 patiënt besmet is j . Het aantal duo's waarvan beide patiënten besmet zijn is dus $m - k - j$. Het aantal verschillende toestanden van het systeem wordt berekend met een sommatie over k en j . Waarbij $k \in \{0, 1, 2, \dots, m\}$ en $j \in \{0, 1, 2, \dots, m\}$ met de extra conditie dat $k + j \leq m$. Dus geldt dat het aantal verschillende toestanden in het systeem gelijk is aan

$$\begin{aligned} \sum_{k=0}^m \sum_{j=0}^{m-k} 1 &= \sum_{k=0}^m m - k + 1 = (m+1)(m+1) - \sum_{k=0}^m k = (m+1)^2 - (m+1)\frac{m}{2} \\ &= (m+1)\left(m+1 - \frac{m}{2}\right) = (m+1)\left(\frac{m}{2} + 1\right) = \frac{(m+1)(m+2)}{2}. \end{aligned}$$

Beschouwen we een IC met 8 bedden, dan zijn er 15 verschillende toestanden mogelijk. In Tabel 1 staan deze lexicografisch geordenend.

Merk op dat het nummer van de toestand niet meer overeenkomt met het aantal gekoloniseerde patiënten. Het beschrijven van de overgang van een toestand naar een andere toestand is daardoor iets ingewikkelder geworden. De volgende subsectie gaat daar verder op in.

4.1 Differentiaalvergelijkingen toestanden cohorting type 1

In deze subsectie bekijken we hoe de kans dat het systeem in een bepaalde toestand zit verandert onder cohorting type 1. We beschouwen een IC met 8 bedden en bekijken eerst toestand 0. Van daaruit kan het systeem naar toestand 1 doordat iemand ontslagen wordt en daar een gekoloniseerde persoon voor in de plaats komt. De enige mogelijkheid om in toestand 0 te komen is vanuit toestand 1, doordat de enige gekoloniseerde persoon wordt ontslagen en daarvoor een ongekoloniseerde persoon in de plaats komt. We krijgen dus:

$$\frac{d}{dt}p_0 = -8f \cdot p_0 + (1-f) \cdot p_1.$$

Nu bekijken we toestand 1. Het omgekeerde van wat geldt voor toestand 0 is waar voor toestand 1. Ook is het mogelijk om van toestand 1 naar toestand 2 te gaan en andersom. Tot slot kan het systeem van

Toestand	k	j	$m - k - j$	aantal gekoloniseerde patiënten	representant van de toestand
0	4			0	00 00 00 00
1	3	1		1	00 00 00 01
2	3		1	2	00 00 00 11
3	2	2		2	00 00 01 01
4	2	1	1	3	00 00 01 11
5	2		2	4	00 00 11 11
6	1	3		3	00 01 01 01
7	1	2	1	4	00 01 01 11
8	1	1	2	5	00 01 11 11
9	1		3	6	00 11 11 11
10		4		4	01 01 01 01
11		3	1	5	01 01 01 11
12		2	2	6	01 01 11 11
13		1	3	7	01 11 11 11
14			4	8	11 11 11 11

Tabel 1: Ordening toestanden cohorting type 1

toestand 1 naar toestand 3 en andersom. Welke vorm deze veranderingen in de praktijk hebben, is equivalent aan de beschrijving die gegeven is bij het model zonder cohorting. Echter, nu maakt het uit in welk duo de verandering plaatsvindt. Ter illustratie volgt hier de beschrijving van de mogelijke veranderingen van toestand 1 naar toestand 2 en omgekeerd. Allereerst kan er in toestand 1 iemand ontslagen worden die niet gekoloniseerd is en iemand binnenkomen die gekoloniseerd is. Om in toestand 2 terecht te komen, moet het zo zijn dat die wissel in het duo plaatsvindt dat de gekoloniseerde bevat. Daarom kan het maar bij een persoon gebeuren. De kans per tijdseenheid hierop is dus $f \cdot p_1$. Ook kan er binnen het duo besmetting plaatsvinden. Hiervoor introduceren we de parameter β_1 , die aangeeft hoe groot de kans per tijdseenheid is dat een gekoloniseerde patiënt zijn ongekoloniseerde directe buurman besmet. We krijgen dus $\beta_1 \cdot p_1$. Om van toestand 2 naar toestand 1 te gaan moet een van de twee gekoloniseerde patiënten uit het betreffende duo ontslagen worden en vervangen worden door een ongekoloniseerde patient. Daarom wordt dit $(2 - 2f) \cdot p_2$. Wanneer we aan deze veranderingen ook nog de wisselwerking tussen toestand 1 en toestand 3 toevoegen, komen we tot vergelijking 4.1.5. Merk daarbij op dat β_2 de parameter is die beschrijft hoe groot de kans per tijdseenheid is dat een gekoloniseerde patient een willekeurige ongekoloniseerde patient besmet, die niet zijn directe buurman is. We merken op dat de veranderingen die uit toestand 1 gaan negatieve waarden hebben in de differentiaalvergelijking. De opsomming voor p_1 geeft hier dus de kansen van alle mogelijke manieren om uit toestand 1 te gaan, bij elkaar opgeteld.

$$\frac{d}{dt}p_1 = 8fp_0 + (-1 - 6f - \beta_1 - 6\beta_2)p_1 + (2 - 2f)p_2 + (2 - 2f)p_3 \quad (4.1.5)$$

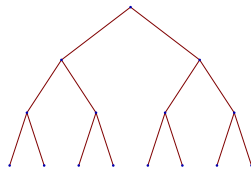
Op dezelfde manier volgen de vergelijkingen behorend bij de overige toestanden, die zijn uitgeschreven in de bijlage ‘differentiaalvergelijkingen cohorting type 1’. We merken op dat ook hier de toestanden zo gedefinieerd zijn dat ze voldoen aan de Markoveigenschap.

We kunnen nu de stabiele verdeling berekenen. Dit hebben we gedaan met behulp van Wolfram Mathematica. We verwijzen naar de bijlage ‘Mathematica invoer cohorting type 1’ voor verdere toelichting daarop. De stabiele verdeling gebruiken we in sectie 7 voor het bepalen van de gemiddelde prevalentie.

5 Cohorting type 2

We behouden de structuur van cohorting type 1 en voegen er een bovenliggende structuur aan toe. Noem de afbakening van een duo het ‘eigen cohort’ voor de patiënten in het duo. Twee duo’s zijn aan elkaar gekoppeld, doordat ze bij afwezigheid van hun eigen hcw, indien mogelijk hulp krijgen van de hcw van het andere duo. Pas als ook die hcw bezet is, helpt een van de overige hcws. Het duo waaraan het eigen cohort gekoppeld is noemen we het ‘buurcohort’. De andere duo’s noemen we het ‘verre cohort’. We noemen de zojuist beschreven structuur cohorting type 2.

We beschouwen wederom een IC met 8 bedden. In het boomdiagram in Figuur 8 staat de onderste rij punten voor de patiënten en de rij daarboven voor de hcws. Merk op dat de afstanden naar de hcws die niet bij het eigen cohort horen, verschillen. De hcw met 3 lijntjes afstand vanaf de patiënt heeft de tweede voorkeur. De resterende hcws hebben gezamenlijk de laatste voorkeur door een afstand van 5 lijntjes.



Figuur 8: Boomdiagram cohorting type 2

Er zijn 2^n toestanden mogelijk en net als voorheen zijn er groepen toestanden gelijkwaardig in het model. Als er een patiënt gekoloniseerd is, maakt het niet uit waar deze patiënt ligt: de toestanden $00\ 00\ | \ 00\ 01$ en $01\ 00\ | \ 00\ 00$ zijn in het model niet verschillend. Als er twee patiënten gekoloniseerd zijn, maakt het net als bij cohorting type 1 uit of deze patiënten in hetzelfde duo zitten of niet. Als de twee gekoloniseerde patiënten niet in hetzelfde duo zitten, dan maakt het bij cohorting type 2 ook nog uit of ze in een gekoppeld paar duo’s zitten of niet. De toestanden $00\ 00\ | \ 01\ 01$ en $00\ 01\ | \ 00\ 01$ zijn namelijk wel verschillend in het model. We definiëren de toestanden zo dat gelijkwaardige toestanden bij elkaar horen en ordenen die als in Tabel 2.

Stel dat er $n = 2^l$ patiënten op de IC liggen, dan noemen we het aantal verschillende toestanden onder cohorting type 2 $S(l)$. Voor $l = 1$ geldt dus dat $S(1) = 3$. Het aantal verschillende toestanden voor twee keer zoveel patiënten $S(l + 1)$ kan als volgt berekend worden:

$$\sum_{i=1}^{S(l)} \sum_{j=i}^{S(l)} 1 = \sum_{i=1}^{S(l)} (S(l) - i + 1) = (S(l) + 1)S(l) - \sum_{i=1}^{S(l)} i = (S(l) + 1)S(l) - S(l) \frac{S(l) + 1}{2} = \frac{S(l) + 1}{2} S(l).$$

Voor $l = 2$, $n = 4$, zijn er dus $(4/2) \cdot 3 = 6$ verschillende toestanden mogelijk. Dit aantal loopt al snel op: voor $l = 3$, $n = 8$, zijn er 21 toestanden, voor $l = 4$, $n = 16$, zijn er 231 toestanden en voor $l = 5$, $n = 32$, zijn dat er 26796.

Het opstellen van de differentiaalvergelijkingen voor een IC met 8 bedden gaat hetzelfde in zijn werk als bij cohorting type 1. Nu is p_i dus de kans dat het systeem in een toestand i valt zoals gedefinieerd in Tabel 2. We gebruiken nog steeds de transmissieparameters β_1 en β_2 . Nu is β_2 de parameter die beschrijft hoe groot de kans per tijdseenheid is dat een gekoloniseerde patiënt een ongekoloniseerde patiënt besmet die in zijn buurcohort zit. Voor transmissie naar het verre cohort introduceren we de parameter β_3 . Voor een overzicht van de differentiaalvergelijkingen verwijzen we naar de bijlage ‘differentiaalvergelijkingen cohorting type 2’.

Toestand	Representant toestand	aantal gekoloniseerde patiënten
0	00 00 — 00 00	0
1	00 00 — 00 01	1
2	00 00 — 01 01	2
3	00 01 — 00 01	2
4	00 01 — 01 01	3
5	01 01 — 01 01	4
6	00 00 — 00 11	2
7	00 01 — 00 11	3
8	00 00 — 01 11	3
9	00 01 — 01 11	4
10	01 01 — 00 11	4
11	01 01 — 01 11	5
12	00 00 — 11 11	4
13	00 11 — 00 11	4
14	00 01 — 11 11	5
15	00 11 — 01 11	5
16	01 01 — 11 11	6
17	01 11 — 01 11	6
18	00 11 — 11 11	6
19	01 11 — 11 11	7
20	11 11 — 11 11	8

Tabel 2: Ordening toestanden cohorting type 2

Net als voor cohorting type 1 berekenen we daarmee de stabiele verdeling. We verwijzen naar de bijlage ‘Mathematica invoer cohorting type 2 en gemiddelde prevalenties’ voor verdere toelichting daarop. De stabiele verdeling gebruiken we in sectie 7 voor het bepalen van de gemiddelde prevalentie.

6 Infectierates

In sectie 4 en 5 zijn de transmissieparameters β_1 , β_2 en β_3 geïntroduceerd voor de modellen met cohorting. Deze parameters zullen geschaald moeten worden om ze te kunnen vergelijken met de resultaten uit sectie 3.3. We doen dat op de volgende manier. In cohorting type 1 en 2 stellen we dat de fractie contacten binnen het eigen cohort x is. Een medewerker heeft dus een fractie $1 - x$ van de contacten buiten zijn cohort. In cohorting type 2 stellen we de fractie contacten met het buurcohort gelijk aan y . De fractie van de contacten die plaatsvindt met het verre cohort is dus gelijk aan $1 - x - y$. Cohorting is alleen nuttig onder de voorwaarde $x \geq y \geq \frac{1-x-y}{2}$. Voor x kleiner dan $\frac{1}{4}$ is de definitie van de cohorting zinloos, omdat dit betekent dat minder dan een kwart van de contacten binnen het eigen cohort is. Dan is er dus een cohort aan te wijzen waar de hcw vaker komt dan in zijn eigen cohort en dan is de cohorting zoals in eerste instantie aangenomen dus totaal niet effectief uitgevoerd. Daarom wordt het geval $x < \frac{1}{4}$ in het vervolg buiten beschouwing gelaten.

We zullen nu met de voorgaande aannames beschrijven hoe vaak twee opeenvolgende contacten relatief voorkomen en wat de bijbehorende infectierate is. We doen dit eerst voor cohorting type 2 en zullen daarna laten zien dat dit model ook alle informatie bevat voor het vinden van de uitdrukkingen van cohorting type 1. Om te beginnen beschouwen we de contacten binnen het eigen cohort, dus van patiënt 1 naar patiënt 2 (neem aan dat de patiënten in de boom van Figuur 8 van links naar rechts 1 t/m 8 genummerd zijn en de hcws van links naar rechts 1 t/m 4). Als we random twee opeenvolgende contacten van een medewerker kiezen, dan is de kans $\frac{1}{4}$ dat dit contact van hcw 1 is. De kans dat hij eerst naar patiënt 1 moet en dat zijn volgende contact met patiënt 2 is, is gelijk aan $\frac{x}{2} \cdot \frac{x}{2}$. Dat is namelijk een van de twee patiënten binnen het eigen cohort en dat dan twee keer achter elkaar. Voor hcw 2 geldt een zelfde soort redenering, met de

opmerking dat contact met patiënt 1 en 2 voor hem in het buurcohort zijn. Daarom krijgen we $\frac{1}{4} \cdot \frac{y}{2} \cdot \frac{y}{2}$. Voor hcw 3 en 4 samen wordt de kans $\frac{1}{2} \cdot \left(\frac{1-x-y}{4}\right)^2$. Een fractie

$$\left(\frac{x^2}{16} + \frac{y^2}{16} + \frac{1}{2} \cdot \left(\frac{1-x-y}{4}\right)^2\right)$$

van alle opeenvolgende contacten is dus eerst met patiënt 1 en dan met patiënt 2. We introduceren β als de kans dat een opeenvolgend contact voor kolonisatie zorgt als het eerste contact gekoloniseerd was en het tweede contact niet vermenigvuldigd met het aantal contacten per tijdseenheid. Wanneer we dus de bovenstaande fractie met β vermenigvuldigen krijgen we de infectierate van patiënt 1 naar patiënt 2. De fractie contacten van patiënt 1 naar patiënt 3 wordt op dezelfde manier beschreven. Voor hcw 1 geldt: $\frac{1}{4} \cdot \frac{x}{2} \cdot \frac{y}{2}$. Hetzelfde geldt voor hcw 2, namelijk: $\frac{1}{4} \cdot \frac{y}{2} \cdot \frac{x}{2}$. Tot slot geldt voor hcw 3 en 4 samen wederom: $\frac{1}{2} \cdot \left(\frac{1-x-y}{4}\right)^2$. De totale infectierate van patiënt 1 naar patiënt 3 wordt dus

$$\left(\frac{xy}{8} + \frac{1}{2} \cdot \left(\frac{1-x-y}{4}\right)^2\right) \beta.$$

Wanneer we kijken naar opeenvolgend contact tussen patiënt 1 en 5 vinden we voor hcw 1: $\frac{1}{4} \cdot \frac{x}{2} \cdot \left(\frac{1-x-y}{4}\right)$. Voor hcw 2 vinden we: $\frac{1}{4} \cdot \frac{y}{2} \cdot \left(\frac{1-x-y}{4}\right)$. Voor hcw 3 en 4 geldt nu niet precies hetzelfde. Voor hcw 3 is patiënt 5 namelijk in het eigen cohort en we vinden in dit geval dus hetzelfde als voor hcw 1: $\frac{1}{4} \cdot \frac{x}{2} \cdot \left(\frac{1-x-y}{4}\right)$. Voor hcw 4 geldt eenzelfde situatie als voor hcw 2, hij moet een keer in zijn buurcohort en een keer naar het verre cohort: $\frac{1}{4} \cdot \frac{y}{2} \cdot \left(\frac{1-x-y}{4}\right)$. De totale infectierate van patiënt 1 naar patiënt 5 is

$$\left(\frac{(x+y)(1-x-y)}{16}\right) \beta.$$

Merk op dat met de beschrijvingen vanuit patiënt 1 naar patiënt 2, 3 en 5, alle infectierates in principe beschreven zijn. De infectierate van patiënt 7 naar patiënt 4 zal bijvoorbeeld precies gelijk zijn aan die van patiënt 1 naar patiënt 5.

Zoals aangekondigd zullen we nu laten zien dat deze uitdrukkingen ook alle informatie bevatten over cohorting type 1. Hiervoor geldt namelijk dat de contacten die in het model van cohorting type 2 beschreven worden met y , voldoen aan de volgende vergelijking: $y = \frac{1}{2}(1-x-y)$. Deze vergelijking stelt dat de fractie contacten met het buurcohort gelijk is aan de helft van de fractie contacten in het verre cohort i.e. de fracties contacten met de patiënten buiten het kleinste cohort zijn allemaal even groot. Uitwerken van de vergelijking levert $y = \frac{1-x}{3}$ met de eis $x \geq y$. Als we die y -waarde invullen in de beschrijvingen behorend bij de tweede orde cohorting vinden we de infectierates die bij eerste orde cohorting horen. Tot slot merken we op dat invullen van de waarden $x = \frac{1}{4}$ en $y = \frac{1}{4}$ beschrijvingen levert behorend bij het model zonder cohorting.

In het model zonder cohorting geldt dat de infectierate tussen twee willekeurige patiënten altijd $\frac{\beta}{64}$ is. Dat is gemakkelijk in te zien door $x = y = \frac{1}{4}$ in te vullen in een van de voorgaande infectierates. In formulevorm: $\beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \frac{\beta}{64}$. Een besmet individu besmet dus met snelheid $7 \cdot \frac{\beta}{64}$ als alle andere patiënten niet gekoloniseerd zijn. We nemen aan dat alle secundaire gevallen direct na de melding van de zaal worden weggehaald en door een ongekoloniseerde patiënt worden vervangen. R_A is het verwachte aantal secundaire gevallen dat een besmet individu infecteert in een maagdelijke populatie gedurende zijn/haar opname. Dat is onder de zojuist gedane aanname dus gelijk aan $\frac{7\beta}{64}$. Er geldt $\beta = \frac{64R_A}{7}$. Het gebruik van de parameter R_A heeft onze voorkeur boven β omdat de betekenis ervan concreet en inzichtelijk is.

7 Resultaten

We hebben in de vorige paragraaf gezien hoe we de parameters moeten schalen zodat we onze modellen goed met elkaar kunnen vergelijken. Met die informatie hebben we afbeeldingen gemaakt van de gemiddelde prevalentie afhankelijk van x . Voor een volledig overzicht verwijzen we u naar de bijlage ‘afbeeldingen gemiddelde prevalentie’. Voor de totstandkoming van de afbeeldingen verwijzen we u naar de bijlage ‘Mathematica invoer cohorting type 2 en gemiddelde prevalenties’. Van boven naar beneden horen de lijnstukken in elke afbeelding bij: model zonder cohorting (rood), cohorting type 1 (paars), cohorting type 2 (oranje) met $y = 4(1 - x)/5$ en cohorting type 2 (groen) met $y = 1 - x$. Dat laatste betekent uiteraard dat een hcw nooit in het eerste cohort komt. We hebben voor verschillende waarden van R_A de waarde van f gevarieerd. Merk op dat het kiezen van R_A boven de 4 niet erg realistisch is, aangezien dit in evenwichtssituatie betekent dat meer dan 75 procent van de patiënten besmet is. De keuze $R_A = 2$ komt overeen met 50 procent besmetting in de evenwichtssituatie en is dus al een stuk realistischer. De overige waarden van R_A kiezen we om dezelfde reden gelijk aan 0.5, 1 en 1.5.

Verder plaatsen we een kanttekening bij het lijnstuk dat hoort bij het model zonder cohorting. In dit model is x namelijk altijd gelijk aan $\frac{1}{4}$. De gemiddelde prevalentie heeft dan dus een vaste waarde. Echter om gemakkelijker inzicht te krijgen in het verschil met de modellen met cohorting, is bij elke x de gemiddelde prevalentie afgebeeld die behoort bij $x = \frac{1}{4}$.

Voor modellen met cohorting is de gemiddelde prevalentie evenzo niet voor alle x -waarden zinvol. Natuurlijk geldt de eis $x \geq \frac{1}{4}$. Bij cohorting type 1 geldt bovendien (zie sectie 6) de eis $x \geq y$, waarbij $y = (1 - x)/3$. Voor cohorting type 2 geldt de eis $x \geq y \geq (1 - x)/3$, die samen met de keuze van y bepaalt voor welke waarde van x het beschouwen van de gemiddelde prevalentie zinvol is. De lijnstukken in de afbeeldingen van de gemiddelde prevalentie beginnen vanaf de minimale waarde van x die voldoet aan de gestelde eisen onder de omstandigheden die gelden voor die afbeelding.

De lijnstukken behorend bij cohorting type 1 en 2 eindigen in hetzelfde punt. Dat is niet verrassend, want voor $x = 1$ vinden alle contacten plaats in het eigen cohort. Er is in die situatie dus geen verschil meer tussen cohorting type 1 en 2.

Er is geen informatie bekend over een haalbare waarde voor de fractie x in de uitvoering van een cohortingschema zoals type 1 en 2. We denken dat 0.8 een realistische schatting is en kijken dus in het bijzonder bij $x = 0.8$ naar de gemiddelde prevalentie voor de verschillende modellen. Soms zal echter blijken dat het beschouwen van andere waarden van x daarop een interessante toevoeging is. Wat we belangrijk vinden, is of de gemiddelde prevalentie significant lager is bij invoering van een cohortingschema of niet. En zo ja, of het invoeren van cohorting type 2 een significante verlaging teweeg brengt ten opzichte van type 1. Een handige maatstaf om dit mee te bepalen is de reductie. De maximale winst die te behalen valt is het verschil tussen de gemiddelde prevalentie van het model zonder cohorting en de waarde van f . De reductie is in woorden: het percentage waarmee de maximale winst daalt bij invoering van cohorting. De reductie is in formulevorm:

$$\text{Reductie} := \left(1 - \frac{\text{gemiddelde prevalentie met cohorting} - f}{\text{gemiddelde prevalentie zonder cohorting} - f}\right) \cdot 100\%.$$

Om een duidelijk overzicht te krijgen zetten we de reductie van alle gevallen voor $x = 0.8$ in een tabel.

De laagste waarde in de tabel is 11.5%. Op jaarbasis kan dit een enorme verlaging van het aantal gekoloniseerde patiënten betekenen. Dat is onder andere afhankelijk van de gemiddelde prevalentie. Als een ziekenhuis kolonisatie op de IC wil reduceren, dan blijkt cohorting in alle besproken gevallen een forse bijdrage te kunnen leveren. We zien ook dat met cohorting type 2 veel winst valt te behalen. Het effect van cohorting type 2 is optimaal als $y = 1 - x$. Kijken we bijvoorbeeld naar het geval $R_A = 0.5$ en $f = 0.001$ dan kan cohorting type 2 maximaal een reductie van 41.7% teweeg brengen. Dit is ten opzichte van cohorting

$x = 0.8$	f	cohorting type 1	cohorting type 2 met $y = 4(1 - x)/5$	cohorting type 2 met $y = (1 - x)$
$R_A = 0.5$	0.001	35.8	38.5	41.7
	0.01	35.4	38.1	41.2
	0.1	31.9	34.2	36.9
	0.2	28.8	30.8	33.0
$R_A = 1$	0.001	48.9	53.9	60.1
	0.01	47.5	52.4	58.6
	0.1	36.9	41.0	46.1
	0.2	29.9	33.0	36.9
$R_A = 1.5$	0.001	59.7	66.3	74.8
	0.01	56.3	62.9	71.7
	0.1	36.7	42.1	49.8
	0.2	27.4	31.2	36.5
$R_A = 2$	0.001	67.1	74.4	84.4
	0.01	60.2	68.1	79.5
	0.1	32.7	38.8	49.2
	0.2	23.5	27.4	33.7
$R_A = 4$	0.001	70.8	79.9	95.6
	0.01	37.5	48.7	81.4
	0.1	14.6	18.7	32.7
	0.2	11.5	13.8	19.8

Tabel 3: Reductie in procenten bij $x = 0.8$

type 1 een winst van 5.9%.

Wat opvalt is dat een hoge waarde van f het effect van cohorting verzwakt. Dat kunnen we als volgt verklaren: ontslag van een patiënt is willekeurig en onafhankelijk van kolonisatie. Cohorting beperkt kolonisatie door patiëntgroepen als het ware te isoleren. Binnen een cohort is de kans op overdracht daardoor groter, maar naar de rest van de patiënten is de kans op overdracht van de bacterie kleiner. Echter wanneer f groot is, is de kans groot dat er in een willekeurig cohort een patiënt binnenkomt die gekoloniseerd is. Grote kans dus dat veel cohorten gekoloniseerd raken, terwijl voor een lage f slechts enkele cohorten met kolonisatie kampen en zo de verspreiding effectiever beperkt wordt.

We kijken in het bijzonder naar het geval $R_A = 1.5$. Voor $f = 0.1$ is de reductie van eerste orde cohorting 36.7% bij $x = 0.8$. We merken op dat bijna hetzelfde effect bereikt wordt als $x = 0.5$ en $y = 1 - x = 0.5$ bij cohorting type 2. Dat is de situatie waarin een hcw nooit naar het verste cohort gaat en de helft van de contacten in zijn eigen cohort heeft en dus de andere helft in het buurcohort. Dit is alsof er twee aparte kamers zijn met vier patiënten en in elke kamer twee medewerkers die willekeurige patiënten in hun kamer helpen.

Het is zeker ook interessant om te bekijken of het nut heeft te streven naar een lagere/hogere waarde van x . Als x in de buurt zit van 0.5 dan is met cohorting type 2 en $y \rightarrow 1 - x$ in alle gevallen duidelijk veel winst te boeken ten opzichte van type 1. In de afbeeldingen is te zien: hoe groter x , hoe kleiner het verschil tussen cohorting type 1 en 2. We beschouwen in het bijzonder de resultaten voor $R_A = 4$. In het begin van deze sectie is al besproken dat dit een vrij extreem geval is. De reductie bereikt onder $R_A = 4$ de hoogste en laagste waarde van Tabel 3. Bovendien merken we op dat de gemiddelde prevalentie zonder cohorting vrij hoog is. In zo'n geval kan cohorting extra belangrijk zijn, omdat hoge prevalenties ongewenst zijn. Voor $x \geq 0.9$ zien we dat cohorting de gemiddelde prevalentie extreem laat dalen. Dan is het dus zeker een goed streven om de waarde van x te verhogen. In het geval $f = 0.01$ leidt $x = 1$ zelfs tot een reductie van 96.6%.

Kijken we naar $x = 0.8$, dan zien we dat voor $f = 0.001$ en $f = 0.01$ cohorting type 2 beduidend effectiever is dan type 1. Voor $f = 0.01$ kan de reductie zelfs ruim verdubbelen. Dat effect wordt sterker naarmate x kleiner is en y groter. Voor kleine y -waarden heeft cohorting type 2 logischerwijs weinig toe te voegen aan type 1.

8 Conclusie en discussie

Met de resultaten uit de voorgaande sectie beantwoorden we de vraag: onder welke condities is cohorting zinvol en wanneer is type 2 een effectieve/nuttige uitbreiding op type 1? Onder de conditie dat f klein is, blijken beide vormen van cohorting effectiever te worden naarmate R_A toeneemt. Voor grote waarden van f is een R_A -waarde rond de 1 juist voordeliger. Daarnaast geldt: hoe groter f is, hoe minder effectief de cohorting relatief is. Dat blijkt uit een lagere reductie. Een grotere waarde van f geeft echter wel een hogere gemiddelde prevalentie, waardoor het absolute effect van cohorting groter kan zijn. Als de gemiddelde prevalentie hoog is, kan het van groot belang zijn dat een maatregel als cohorting uitkomst biedt om dit te verlagen. In de gevallen die we bekeken hebben leidde dit altijd tot minstens 11 % reductie. Eerste orde cohorting is dus effectief onder alle besproken condities en boekt hoofdzakelijk betere resultaten als f klein is. In het geval dat f klein is, is de reductie hoger bij een grote waarde van R_A . Des te hoger R_A , des te groter het verschil in effect tussen cohorting type 1 en 2. Cohorting type 2 is in het bijzonder een zinvolle toevoeging op type 1 als x klein is en y groot.

Een groot voordeel van zowel eerste als tweede orde cohorting is dat het een maatregel is die met weinig kosten gepaard gaat. Eerste orde cohorting is al vrij gangbaar in ziekenhuizen. Onze modellen hebben aangetoond dat het zeker de moeite waard lijkt te zijn om dit onder bepaalde omstandigheden uit te breiden naar tweede orde cohorting.

We realiseren ons dat de praktijk nooit precies zo is als het model. Wanneer een IC bijvoorbeeld maar 7 bedden heeft, dan is de situatie niet met ons model voor tweede orde cohorting te benaderen. Ook zijn de aannames die we gedaan hebben, zoals constante bedbezetting en een exponentiële verdeling van de ligduur, slechts benaderingen van de realiteit. Als de afdelingen klein zijn, dan kan er een aanzienlijk verschil ontstaan tussen deze aannames en de praktijk. Een voorbeeld daarvan is dat op een kleine afdeling de kans groter is dat een bacterie per toeval uitsterft dan op een grote afdeling. Het is dan ook niet aan te raden om op basis van deze modellering meteen overal tweede orde cohorting in te voeren. Desondanks geeft het zeker aanleiding tot verder onderzoek naar deze optie onder complexere omstandigheden. Zo kan onderzocht worden wat er gebeurt als er met een bepaalde frequentie getest wordt op kolonisatie, waarna bijvoorbeeld de gekoloniseerde patiënten in hetzelfde cohort terecht komen.

Een andere mogelijkheid voor vervolgonderzoek heeft betrekking op de quasi steady state. We hebben de quasi steady state in het meest simpele geval gezien. In een vervolgonderzoek zou gekeken kunnen worden naar de gevolgen als er met een klein aantal patiënten rekening wordt gehouden.

Bij de definitie van $\beta = \frac{64R_A}{7}$ hebben we de aanname gedaan dat patiënten bij wie kolonisatie wordt vastgesteld, meteen geïsoleerd worden en dat er een ongekoloniseerde patiënt voor in de plaats komt. Op die manier bootsen we een maagdelijke populatie na. Het kan natuurlijk nooit zo zijn dat dit op de IC altijd het geval is, dus door deze aanname is het model enigszins onnauwkeurig.

We realiseren ons dat de reductie behorend bij cohorting type 2 met $y = 1 - x$ in praktijk niet haalbaar is. Toch zijn de waarden die daarbij bekend zijn nuttig, omdat ze de marge aangeven van hoeveel winst er nog maximaal te behalen valt. Bij $R_A = 4$ zagen we daardoor bijvoorbeeld dat het streven naar een hogere waarde van x een zeer efficiënte manier is om de reductie te verhogen. Iets wat dat bemoeilijkt in de praktijk is dat we te maken hebben met verschillende soorten medewerkers. Een cohortingsschema is effectief voor verpleegkundigen, maar voor artsen is strikte cohorting niet haalbaar: die moeten bij alle

patiënten langs. Het is bekend dat medewerkers zich niet perfect aan de regels voor handhygiëne houden. Een manier om de cohorting toch zo effectief mogelijk te laten zijn, is door artsen te verplichten in ieder geval bij de wisseling van een cohort hun handen te wassen.

9 Bronvermelding

Crossley, K., Landesman, B. en Zaske, D. (1979). *An outbreak of infections caused by strains of Staphylococcus aureus resistant to methicillin and aminoglycosides. II. Epidemiologic studies.* J Infect Dis, vol. 139, p. 280-7.

McBryde, E.S., Bradley, L.C., Whitby, M. en McElwain, D.L.S. (2004). *An investigation of contact transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus.* J Hosp Infect, vol. 58, p. 104-8.

Pelupessy, Bonten, Diekmann (2002). *How to assess the relative importance of different colonization routes of pathogens within hospital settings.* PNAS, vol. 99, no. 8, p. 5601-5605.

Thompson, R.L., Cabezudo, I. en Wenzel, R.P. (1982). *Edemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus.* Ann Intern Med, vol. 97, p. 309-17.

Internet

Anderson, D. F. (2011). *Introduction to Stochastic Processes with Applications in the Biosciences*, chapter 6: Continuous Time Markov Chains. Geraadpleegd op 23-01-2013 om 00:11 uur, <http://www.math.wisc.edu/~anderson/605F11/Notes/StochBio.pdf>

Computerprogramma

Verwijzingen naar (Wolfram) Mathematica gaan over het programma Wolfram Mathematica (Copyright 1988-2011 Wolfram Research, Inc.) versie 8.0.1.0.

A Bijlage: breuksplitsing vergelijking 3.2.2

In deze bijlage werken we de breuksplitsing van het linkerdeel van vergelijking 3.2.2 uit. We beginnen met de breuk die binnen de integraal staat en splitsen die met tellers A en B .

$$\frac{1}{c^2 - (1 - \frac{1}{R_0})c - \frac{f}{R_0}} = \frac{1}{(c - C_1)(c - C_2)} = \frac{A}{(c - C_1)} + \frac{B}{(c - C_2)}$$

Vervolgens maken we de breuken gelijknamig en tellen we ze bij elkaar op. We ordenen de termen in de teller op een andere manier.

$$\frac{A(c - C_2) + B(c - C_1)}{(c - C_1)(c - C_2)} = \frac{c(A + B) - (AC_2 + BC_1)}{(c - C_1)(c - C_2)}$$

Combineren we dit met de breuk die we in eerste instantie wilden splitsen dan krijgen we de onderstaande vergelijking.

$$1 = c(A + B) - (AC_2 + BC_1)$$

Om dit op te lossen stellen we dat $A + B = 0$ wat impliceert dat $A = -B$. Met het uitwerken van de overgebleven vergelijking vinden we de waarden van A en B uitgedrukt in termen van C_1 en C_2 .

$$AC_2 + BC_1 = -1$$

$$-BC_2 + BC_1 = -1$$

$$B(C_1 - C_2) = -1$$

$$B = \frac{1}{(C_2 - C_1)} \Rightarrow A = \frac{1}{C_1 - C_2}$$

We vullen deze waarden in de integraal in.

$$\int \frac{dc}{c^2 - (1 - \frac{1}{R_0})c - \frac{f}{R_0}} = \int \frac{1}{C_1 - C_2} \cdot \frac{1}{c - C_1} - \frac{1}{C_1 - C_2} \cdot \frac{1}{c - C_2} dc$$

Vergelijking 3.2.2 wordt in zijn geheel dus:

$$\int \frac{1}{C_1 - C_2} \cdot \frac{1}{c - C_1} - \frac{1}{C_1 - C_2} \cdot \frac{1}{c - C_2} dc = - \int R_A d\tau.$$

Integratie geeft ons de volgende vergelijking, waarin ξ een integratieconstante is die aan het eind van sectie 3.2 wordt uitgewerkt.

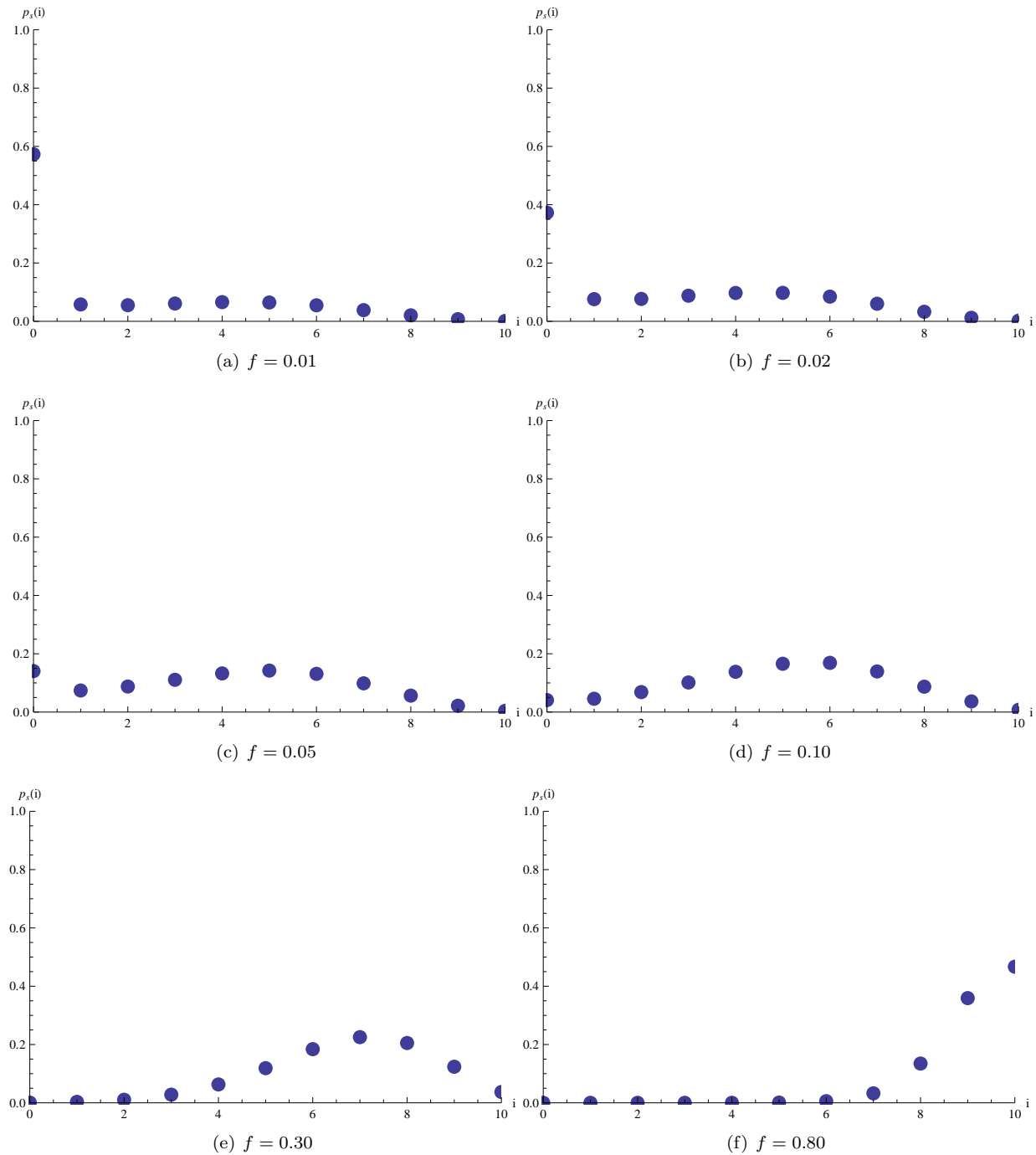
$$-R_0\tau + \xi = \frac{1}{C_1 - C_2} \cdot \log(c - C_1) - \frac{1}{C_1 - C_2} \cdot \log(c - C_2) = \frac{1}{C_1 - C_2} \cdot \log\left(\frac{c - C_1}{c - C_2}\right)$$

Wat we vereenvoudigen tot de vorm waarmee we in sectie 3.2 verder werken:

$$(C_1 - C_2)(-R_0\tau + \xi) = \log\left(\frac{c - C_1}{c - C_2}\right).$$

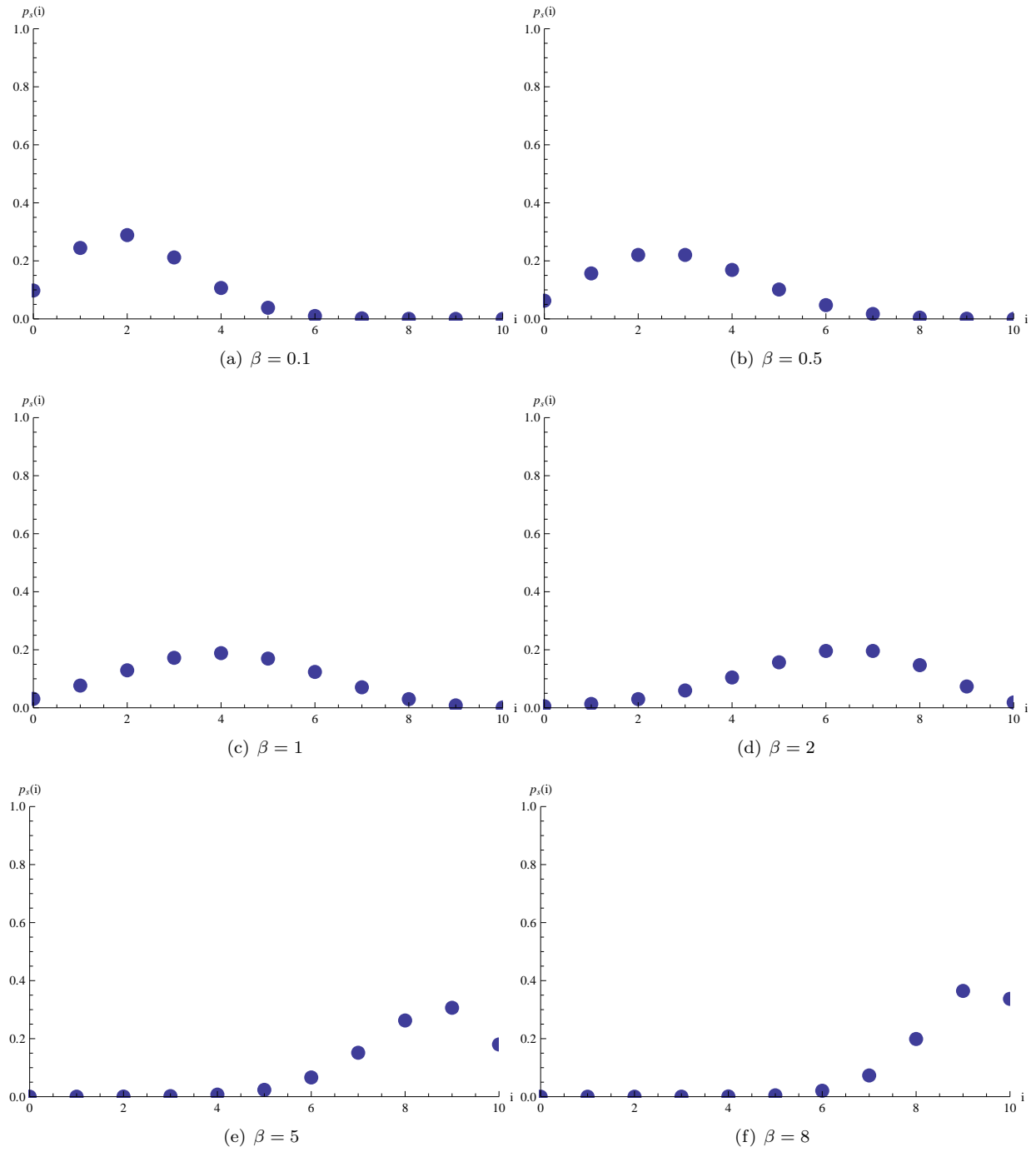
B Bijlage: afbeeldingen stabiele verdeling model zonder cohorting

De afbeeldingen in deze bijlage laten de stabiele verdeling voor $n = 10$ zien. Eerst stellen we $\beta = 2$ en variëren de waarde van f .



Figuur 9: Stabiele verdelingen voor $n = 10$, $\beta = 2$ en verschillende waarden van f

Vervolgens stellen we $f = 0.2$ en variëren we de waarde van β .



Figuur 10: Stabiele verdelingen voor $n = 10$, $f = 0.2$ en verschillende waarden van β

C Bijlage: differentiaalvergelijkingen cohorting type 1

In deze bijlage geven we een overzicht van de differentiaalvergelijkingen die behoren bij de toestanden van cohorting type 1.

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}p_0 &= -8fp_0 + (1-f)p_1 \\ \frac{d}{dt}p_1 &= 8fp_0 + (-1-6f-\beta_1-6\beta_2)p_1 + (2-2f)p_2 + (2-2f)p_3 \\ \frac{d}{dt}p_2 &= (f+\beta_1)p_1 + (-2-4f-12\beta_2)p_2 + (1-f)p_4 \\ \frac{d}{dt}p_3 &= 6(f+\beta_2)p_1 + (-2-4f-2\beta_1-10\beta_2)p_3 + (2-2f)p_4 + (3-3f)p_6 \\ \frac{d}{dt}p_4 &= (6f+12\beta_2)p_2 + 2(f+\beta_1+\beta_2)p_3 + (-3-2f-\beta_1-14\beta_2)p_4 + (4-4f)p_5 + (2-2f)p_7 \\ \frac{d}{dt}p_5 &= (f+\beta_1+2\beta_2)p_4 + (-4-16\beta_2)p_5 + (1-f)p_8 \\ \frac{d}{dt}p_6 &= (4f+8\beta_2)p_3 + (-3-2f-3\beta_1-12\beta_2)p_6 + (2-2f)p_7 + (4-4f)p_{10} \\ \frac{d}{dt}p_7 &= (4f+12\beta_2)p_4 + 3(f+\beta_1+2\beta_2)p_6 + (-4-2\beta_1-14\beta_2)p_7 + (4-4f)p_8 + (3-3f)p_{11} \\ \frac{d}{dt}p_8 &= (4f+16\beta_2)p_5 + 2(f+\beta_1+3\beta_2)p_7 + (-5+2f-\beta_1-14\beta_2)p_8 + (6-6f)p_9 + (2-2f)p_{12} \\ \frac{d}{dt}p_9 &= (f+\beta_1+4\beta_2)p_8 + (-6+4f-12\beta_2)p_9 + (1-f)p_{13} \\ \frac{d}{dt}p_{10} &= (2f+6\beta_2)p_6 + (-4-4\beta_1-12\beta_2)p_{10} + (2-2f)p_{11} \\ \frac{d}{dt}p_{11} &= (2f+8\beta_2)p_7 + 4(f+\beta_1+3\beta_2)p_{10} + (-5+2f-3\beta_1-12\beta_2)p_{11} + (4-4f)p_{12} \\ \frac{d}{dt}p_{12} &= (2f+10\beta_2)p_8 + 3(f+\beta_1+4\beta_2)p_{11} + (-6+4f-2\beta_1-10\beta_2)p_{12} + (6-6f)p_{13} \\ \frac{d}{dt}p_{13} &= (2f+12\beta_2)p_9 + 2(f+\beta_1+5\beta_2)p_{12} + (-7+6f-\beta_1-6\beta_2)p_{13} + (8-8f)p_{14} \\ \frac{d}{dt}p_{14} &= (f+\beta_1+6\beta_2)p_{13} + (-8+8f)p_{14}\end{aligned}$$

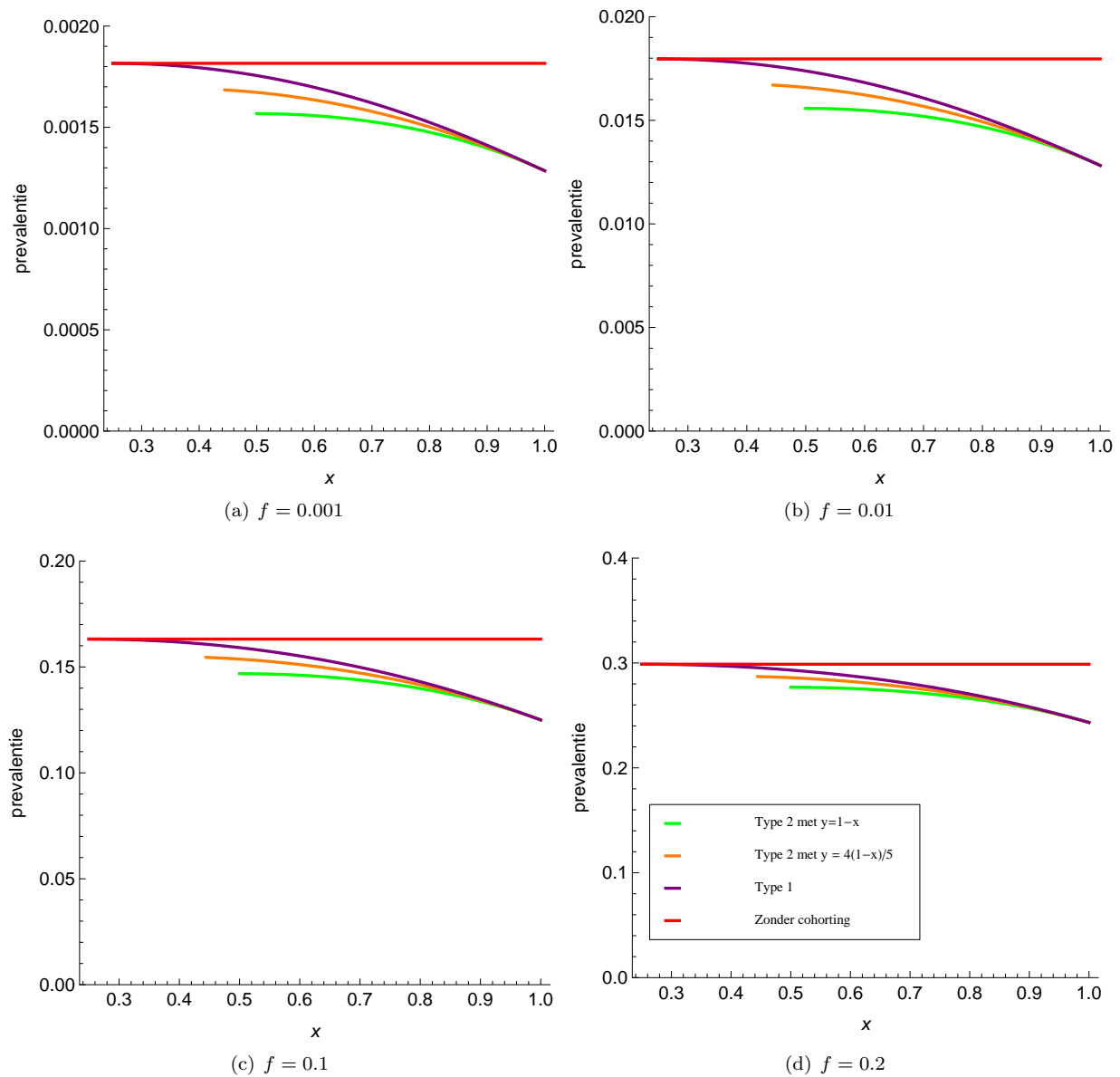
D Bijlage: differentiaalvergelijkingen cohorting type 2

In deze bijlage beschrijven we de differentiaalvergelijkingen behorend bij de toestanden van cohorting type 2.

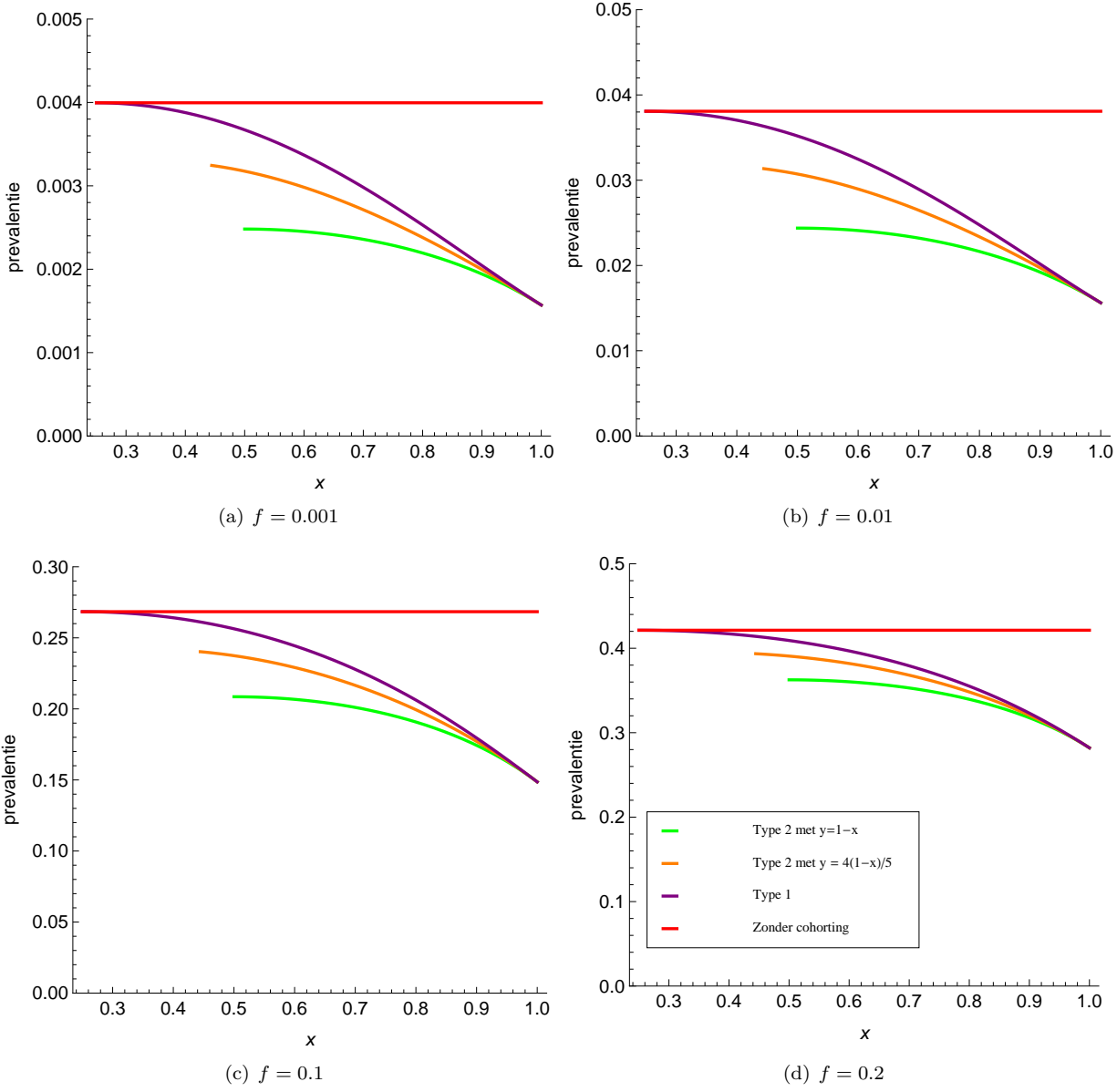
$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt}p_0 &= -8fp_0 + (1-f)p_1 \\
\frac{d}{dt}p_1 &= 8fp_0 + (-1-6f-\beta_1-2\beta_2-4\beta_3)p_1 + (2-2f)p_2 + (2-2f)p_3 + (2-2f)p_6 \\
\frac{d}{dt}p_2 &= 2(f+\beta_2)p_1 - 2(1+2f+\beta_1+\beta_2+4\beta_3)p_2 + (1-f)p_4 + (2-2f)p_8 \\
\frac{d}{dt}p_3 &= 4(f+\beta_3)p_1 + (-2-4f-2\beta_1-4\beta_2-6\beta_3)p_3 + (2-2f)p_4 + (2-2f)p_7 \\
\frac{d}{dt}p_4 &= (4f+8\beta_3)p_2 + 4(f+\beta_2+\beta_3)p_3 + (-3-2f-3\beta_1-4\beta_2-8\beta_3)p_4 \\
&\quad + (4-4f)p_5 + (2-2f)p_9 + (2-2f)p_{10} \\
\frac{d}{dt}p_5 &= 2(f+\beta_2+2\beta_3)p_4 - 4(1+\beta_1+\beta_2+2\beta_3)p_5 + (2-2f)p_{11} \\
\frac{d}{dt}p_6 &= (f+\beta_1)p_1 + (-2-4f-4\beta_2-8\beta_3)p_6 + (1-f)p_7 + (1-f)p_8 \\
\frac{d}{dt}p_7 &= 2(f+\beta_1+\beta_3)p_3 + (4f+8\beta_3)p_6 + (-3-2f-\beta_1-6\beta_2-8\beta_3)p_7 \\
&\quad + (1-f)p_9 + (2-2f)p_{10} + (4-4f)p_{13} \\
\frac{d}{dt}p_8 &= 2(f+\beta_1+\beta_2)p_2 + (2f+4\beta_2)p_6 + (-3-2f-\beta_1-2\beta_2-12\beta_3)p_8 + (1-f)p_9 + (4-4f)p_{12} \\
\frac{d}{dt}p_9 &= 2(f+\beta_1+\beta_2+\beta_3)p_4 + 2(f+2\beta_2+\beta_3)p_7 + (4f+12\beta_3)p_8 + (-4-2\beta_1-4\beta_2-10\beta_3)p_9 \\
&\quad + (2-2f)p_{11} + (4-4f)p_{14} + (2-2f)p_{15} \\
\frac{d}{dt}p_{10} &= (f+\beta_1+2\beta_3)p_4 + 2(f+\beta_2+2\beta_3)p_7 + (-4-2\beta_1-6\beta_2-8\beta_3)p_{10} + (1-f)p_{11} + (2-2f)p_{15} \\
\frac{d}{dt}p_{11} &= 4(f+\beta_1+\beta_2+2\beta_3)p_5 + 2(f+\beta_2+3\beta_3)p_9 + (2f+4\beta_2+4\beta_3)p_{10} \\
&\quad + (-5+2f-3\beta_1-4\beta_2-8\beta_3)p_{11} + (4-4f)p_{16} + (4-4f)p_{17} \\
\frac{d}{dt}p_{12} &= (f+\beta_1+2\beta_2)p_8 + (-4-16\beta_3)p_{12} + (1-f)p_{14} \\
\frac{d}{dt}p_{13} &= (f+\beta_1+2\beta_3)p_7 + (-4-8\beta_2-8\beta_3)p_{13} + (1-f)p_{15} \\
\frac{d}{dt}p_{14} &= (f+\beta_1+2\beta_2+\beta_3)p_9 + (4f+16\beta_3)p_{12} + (-5+2f-\beta_1-2\beta_2-12\beta_3)p_{14} + (2-2f)p_{16} + (2-2f)p_{18} \\
\frac{d}{dt}p_{15} &= (f+\beta_1+3\beta_3)p_9 + 2(f+\beta_1+\beta_2+2\beta_3)p_{10} + (4f+8\beta_2+8\beta_3)p_{13} + (-5+2f-\beta_1-6\beta_2-8\beta_3)p_{15} \\
&\quad + (2-2f)p_{17} + (4-4f)p_{18} \\
\frac{d}{dt}p_{16} &= (f+\beta_1+2\beta_2+2\beta_3)p_{11} + 2(f+\beta_2+4\beta_3)p_{14} + (-6+4f-2\beta_1-2\beta_2-8\beta_3)p_{16} + (2-2f)p_{19} \\
\frac{d}{dt}p_{17} &= 2(f+\beta_1+\beta_2+3\beta_3)p_{11} + (2f+4\beta_2+6\beta_3)p_{15} + (-6+4f-2\beta_1-4\beta_2-6\beta_3)p_{17} + (4-4f)p_{19} \\
\frac{d}{dt}p_{18} &= (f+\beta_1+4\beta_3)p_{14} + (f+\beta_1+2\beta_2+2\beta_3)p_{15} + (-6+4f-4\beta_2-8\beta_3)p_{18} + (1-f)p_{19} \\
\frac{d}{dt}p_{19} &= 2(f+\beta_1+\beta_2+4\beta_3)p_{16} + 2(f+\beta_1+2\beta_2+3\beta_3)p_{17} + (2f+4\beta_2+8\beta_3)p_{18} \\
&\quad + (-7+6f-\beta_1-2\beta_2-4\beta_3)p_{19} + (8-8f)p_{20} \\
\frac{d}{dt}p_{20} &= (f+\beta_1+2\beta_2+4\beta_3)p_{19} + (-8+8f)p_{20}
\end{aligned}$$

E Bijlage: afbeeldingen gemiddelde prevalentie

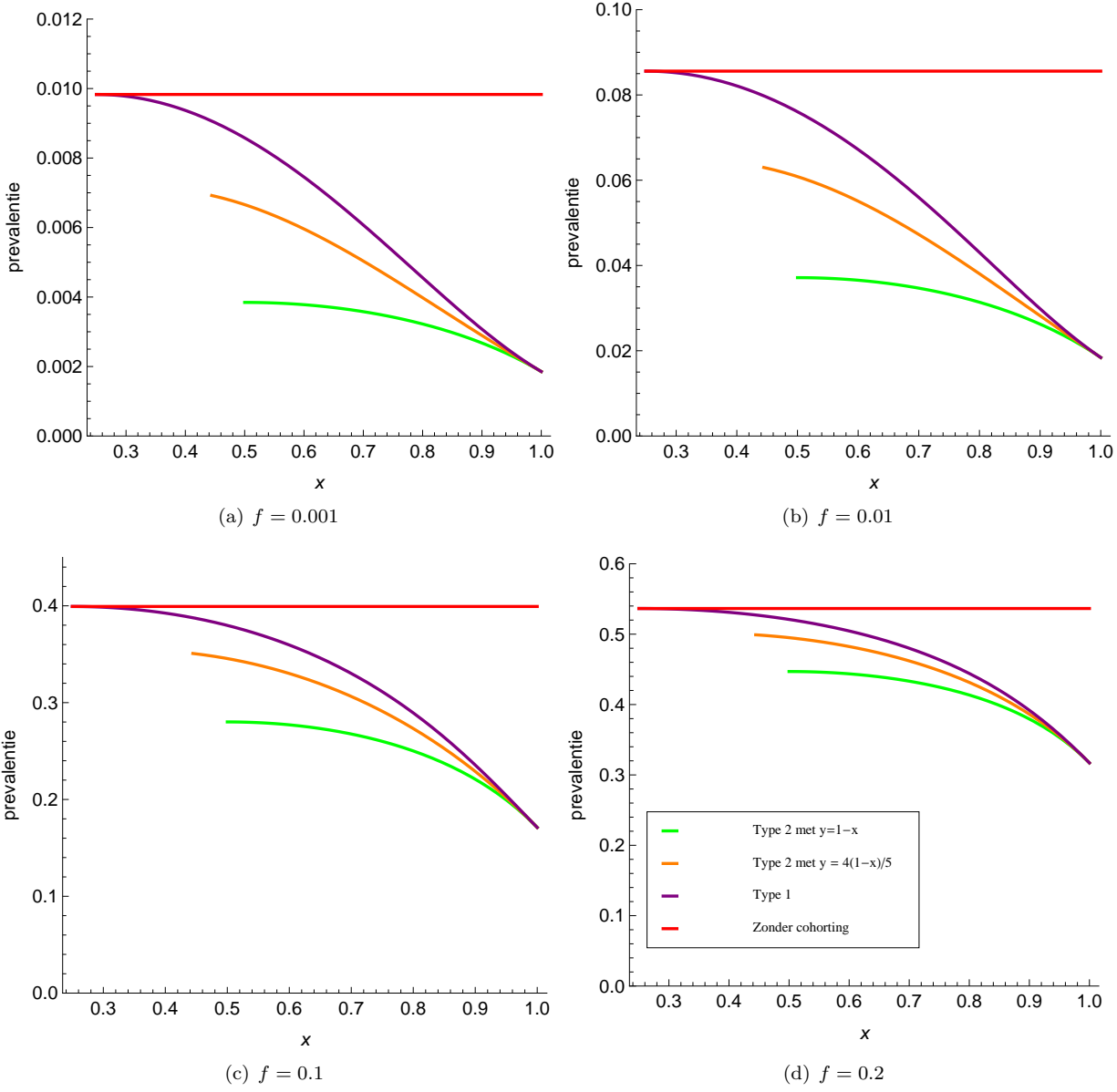
In deze bijlage staat de gemiddelde prevalentie in verschillende situaties afgebeeld als functie van x . Van boven naar beneden horen de lijnstukken in elke afbeelding bij: model zonder cohorting (rood), cohorting type 1 (paars), cohorting type 2 (oranje) met $y = 4 * (1 - x)/5$ en cohorting type 2 (groen) met $y = 1 - x$. In dat laatste geval komt een hcw nooit in het verste cohort. Afbeeldingen met dezelfde waarde voor R_A staan bij elkaar, waarbij f steeds gelijk wordt gesteld aan de waarden 0.001, 0.01, 0.1 en 0.2. We merken op dat de waarden op de verticale as variëren.



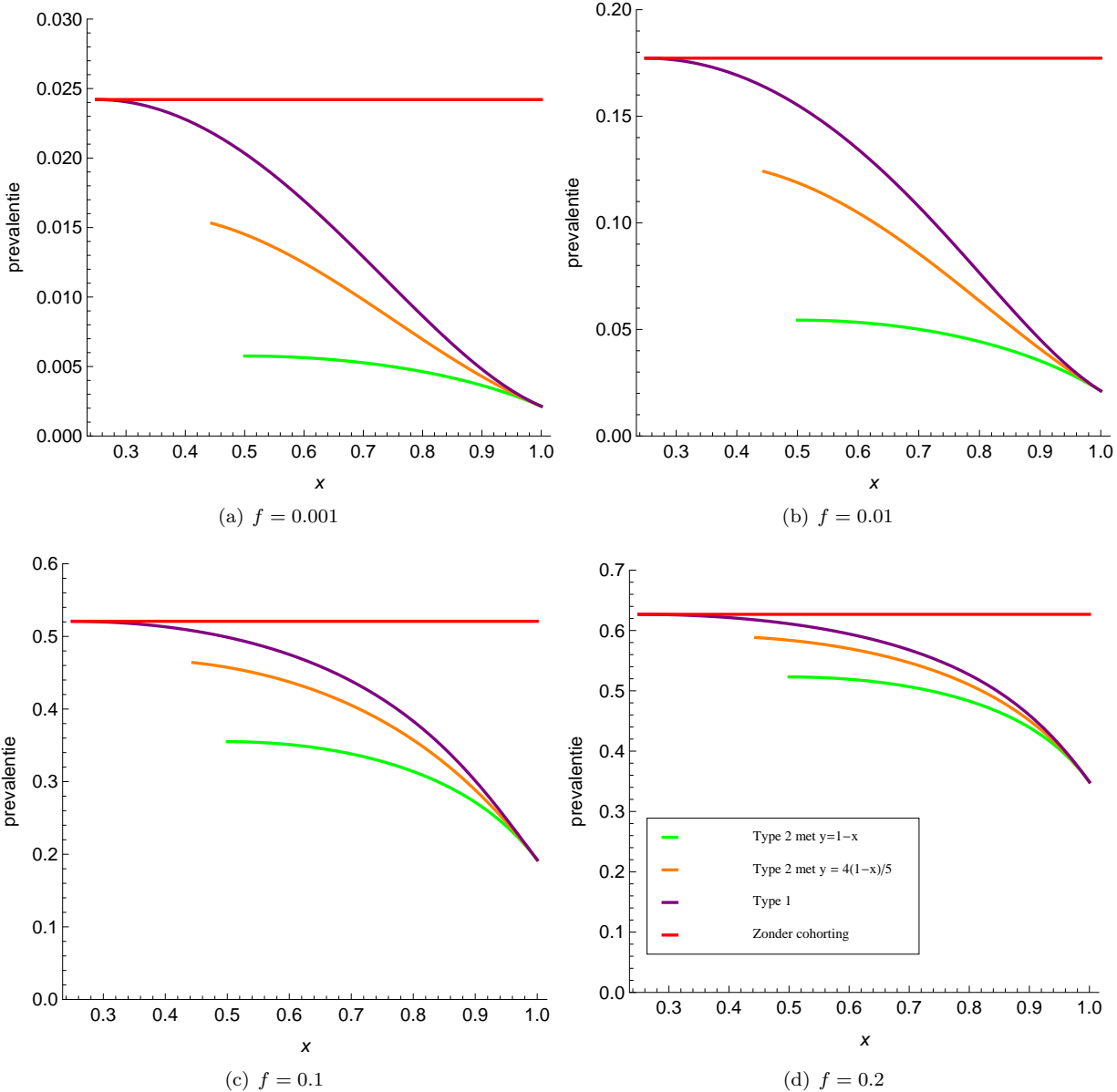
Figuur 11: Gemiddelde prevalentie voor $R_A = 0.5$



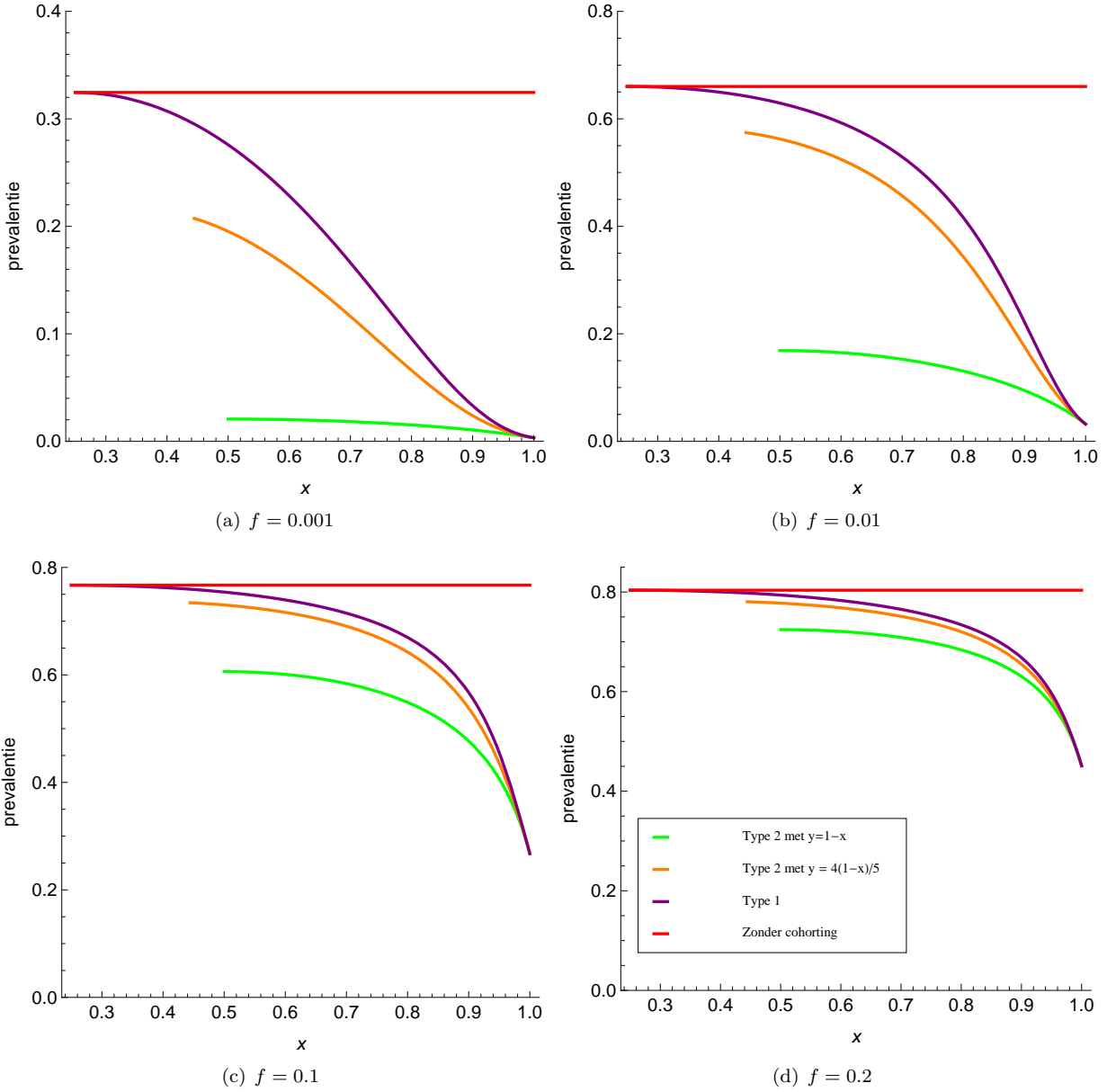
Figuur 12: Gemiddelde prevalentie voor $R_A = 1$



Figuur 13: Gemiddelde prevalentie voor $R_A = 1.5$



Figuur 14: Gemiddelde prevalentie voor $R_A = 2$



Figuur 15: Gemiddelde prevalentie voor $R_A = 4$

F Bijlage: Mathematica invoer cohorting type 1

In deze bijlage beschrijven we hoe we met behulp van Mathematica de stabiele verdeling behorend bij cohorting type 1 berekenen. Ons eerste doel is het construeren van de matrix die de kans op verandering van de toestanden beschrijft voor 1e orde cohorting op een IC met 8 bedden. Daartoe definiëren we een functie waarmee we de toestanden kunnen laten veranderen zonder dat de structuur waarmee ze zijn ingevoerd verandert. De output van de functie is altijd een van de representanten zoals gegeven in Tabel 1.

Remove["@"]

```

f[x_]:=Module[{n,y},
n=Length[x];
y=Sort[x[[1]]];
For[i=2,i<=n,i++,
y={y,{Sort[x[[i]]]}}];
];
y=Sort[Partition[Flatten[y],2]];
y];

```

We definiëren een functie a , die bij invoer van een van de 15 verschillende toestanden van het model, de bijbehorende representant als output geeft.

```

a[0]={{0,0},{0,0},{0,0},{0,0}};
a[1]={{0,0},{0,0},{0,0},{0,1}};
a[2]={{0,0},{0,0},{0,0},{1,1}};
a[3]={{0,0},{0,0},{0,1},{0,1}};
a[4]={{0,0},{0,0},{0,1},{1,1}};
a[5]={{0,0},{0,0},{1,1},{1,1}};
a[6]={{0,0},{0,1},{0,1},{0,1}};
a[7]={{0,0},{0,1},{0,1},{1,1}};
a[8]={{0,0},{0,1},{1,1},{1,1}};
a[9]={{0,0},{1,1},{1,1},{1,1}};
a[10]={{0,1},{0,1},{0,1},{0,1}};
a[11]={{0,1},{0,1},{0,1},{1,1}};
a[12]={{0,1},{0,1},{1,1},{1,1}};
a[13]={{0,1},{1,1},{1,1},{1,1}};
a[14]={{1,1},{1,1},{1,1},{1,1}};

```

Vervolgens definiëren we een functie b die aan elke representant het nummer van de bijbehorende toestand toekent.

```

b[{{0,0},{0,0},{0,0},{0,0}}]=0;
b[{{0,0},{0,0},{0,0},{0,1}}]=1;
b[{{0,0},{0,0},{0,0},{1,1}}]=2;
b[{{0,0},{0,0},{0,1},{0,1}}]=3;
b[{{0,0},{0,0},{0,1},{1,1}}]=4;
b[{{0,0},{0,0},{1,1},{1,1}}]=5;
b[{{0,0},{0,1},{0,1},{0,1}}]=6;
b[{{0,0},{0,1},{0,1},{1,1}}]=7;
b[{{0,0},{0,1},{1,1},{1,1}}]=8;
b[{{0,0},{1,1},{1,1},{1,1}}]=9;
b[{{0,1},{0,1},{0,1},{0,1}}]=10;
b[{{0,1},{0,1},{0,1},{1,1}}]=11;
b[{{0,1},{0,1},{1,1},{1,1}}]=12;
b[{{0,1},{1,1},{1,1},{1,1}}]=13;
b[{{1,1},{1,1},{1,1},{1,1}}]=14;

```

We definiëren de functie $aantalpos$ die aan elke toestand de bijbehorende hoeveelheid gekoloniseerde patiënten toekent.

```

aantalpos[0] = 0;
aantalpos[1] = 1;
aantalpos[2] = 2;

```



```

aantalpos[3] = 2;
aantalpos[4] = 3;
aantalpos[5] = 4;
aantalpos[6] = 3;
aantalpos[7] = 4;
aantalpos[8] = 5;
aantalpos[9] = 6;
aantalpos[10] = 4;
aantalpos[11] = 5;
aantalpos[12] = 6;
aantalpos[13] = 7;
aantalpos[14] = 8;

```

We definiëren differentiaalvergelijkingen op de kans $p_i(t)$ dat het systeem in toestand i zit op tijd t : $\frac{d}{dt}p_i = plus[i] - min[i]$.

```

For[i=0,i<=14,i++,
plus[i]=0;
min[i]=0;
];

```

Een toestand kan op verschillende manieren veranderen. We beschouwen al deze mogelijkheden voor elke toestand en elke patiënt, ook als de toestand er in wezen niet van verandert. Allereerst de opname van een niet gekoloniseerde patiënt.

```

For[ii=0,ii<=14,ii++,
min[ii]=min[ii]+8*(1-f)*p[ii];
For[j=1,j<=8,j++,
z=j;
w=b[f[Partition[ReplacePart[Flatten[a[ii]],z->0],2]]];
plus[w]=plus[w]+(1-f)*p[ii];
];
];

```

Vervolgens de opname van een gekoloniseerde patiënt.

```

For[ii=0,ii<=14,ii++,
min[ii]=min[ii]+8*f*p[ii];
For[j=1,j<=8,j++,
w=b[f[Partition[ReplacePart[Flatten[a[ii]],j->1],2]]];
plus[w]=plus[w]+f*p[ii];
];
];

```

Dan de transmissie door een directe buurman.

```

For[ii = 0, ii <= 14, ii++,
For[j = 1, j <= 8, j++,
w = b[f[Partition[ReplacePart[Flatten[a[ii]], j -> 1], 2]]];
If[Mod[j, 2] == 1, buur = j + 1;, buur = j - 1;];
plus[w] = plus[w] + p[ii]*\[Beta]1*Flatten[a[ii]][[buur]];
min[ii] = min[ii] + p[ii]*\[Beta]1*Flatten[a[ii]][[buur]];
];
];

```

Tot slot de transmissie door een patiënt die geen directe buurman is.

```
For[ii=0,ii<=14,ii++,
For[j=1,j<=8,j++,
w=b[f[Partition[ReplacePart[Flatten[a[ii]],j->1],2]]];
If[Mod[j,2]==1, buur=j+1; , buur=j-1;];
nietburen=Complement[Table[k,{k,1,8}],{j, buur}];
For[k=1,k<=Length[nietburen],k++,

plus[w]=plus[w]+p[ii]*\[Beta]2*Flatten[a[ii]][[nietburen[[k]]]];
min[ii]=min[ii]+p[ii]*\[Beta]2*Flatten[a[ii]][[nietburen[[k]]]];
];
];
];
```

We definiëren de functie *rate*.

```
For[k = 0, k <= 14, k++,
rate[k] = Simplify[-min[k] + plus[k]];
];
```

Met al het voorgaande maken we met het volgende commando de matrix.

```
MatrixForm[ Table[Table[
SeriesCoefficient[rate[m], {p[i], 0, 1}], {i, 0, 14}], {m, 0, 14}]]
```

En we berekenen de stabiele verdeling (hier bijvoorbeeld voor $\beta_1 = 1$, $\beta_2 = 0.5$ en $f = 0.2$).

```
opl=Solve[{Table[Table[SeriesCoefficient[rate[m], {p[i], 0, 1}], {i, 0, 14}],
{m, 0, 14}].Table[x[i], {i, 0, 14}]==0, Sum[x[i], {i, 0, 14}]==1}, Table[x[i], {i, 0, 14}]];
Table[(x[m]/.opl[[1]]), {m, 0, 14}]/.{\[Beta]1->1, \[Beta]2->0.5, f->0.2};
```

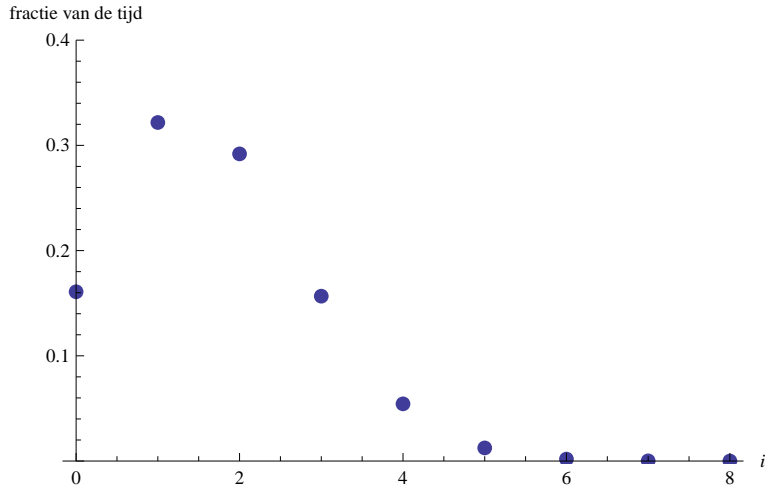
Om gemakkelijk afbeeldingen te kunnen maken van de stabiele verdeling, definiëren we de parameters β_1 en β_2 .

```
Beta1[B0_, iks_] := B0*(iks^2/16 + ((1-iks)/3)^2/16 + 1/2*(1-iks - (1-iks)/3)^2/16)
Beta2[B0_, iks_] := (iks*((1-iks)/3)/8 + (1-iks - ((1-iks)/3)^2)/32)* B0
```

Waarmee we met de onderstaande input afbeeldingen kunnen maken.

```
xxx=6/7;
Bnul=1/2;
verdeling=Table[(x[m]/.opl[[1]]), {m, 0, 14}]/.{\[Beta]1->Beta1[Bnul, xxx],
\[Beta]2->Beta2[Bnul, xxx], f->0.2};
verdelingaantal={0, verdeling[[1]], {1, verdeling[[2]],
{2, verdeling[[3]]+verdeling[[4]], {3, verdeling[[5]]+verdeling[[7]],
{4, verdeling[[6]]+verdeling[[8]]+verdeling[[11]],
{5, verdeling[[9]]+verdeling[[12]], {6, verdeling[[10]]+verdeling[[13]]},
{7, verdeling[[14]], {8, verdeling[[15]]}};
ListPlot[verdelingaantal, PlotRange->{0, .4}, PlotStyle->{PointSize[Large]},
AxesLabel -> {Style["i", Italic], "fractie van de tijd"}]
```

Hieronder geven we een voorbeeld van een afbeelding die de voorgaande Mathematica invoer maakt, voor $x = \frac{6}{7}$ en $\beta = \frac{1}{2}$. Op de x -as staat i , het aantal gekoloniseerde patiënten.



Figuur 16: Voorbeeldafbeelding stabiele verdeling cohorting type 1

G Bijlage: Mathematica invoer cohorting type 2 en gemiddelde prevalenties

De methode voor het berekenen van de stabiele verdeling voor cohorting type 2 is identiek aan de methode die gebruikt is voor cohorting type 1. Daarom geven we alleen de invoer die gebruikt is in Mathematica en verwijzen we voor verdere toelichting naar de bijlage ‘Mathematica invoer cohorting type 1’. We merken op dat de berekening van de stabiele verdeling voor cohorting type 2 numeriek wordt gedaan.

```
Remove["@"]
```

```
a[0] = {{{0, 0}, {0, 0}}, {{0, 0}, {0, 0}}};
a[1] = {{{0, 0}, {0, 0}}, {{0, 0}, {0, 1}}};
a[2] = {{{0, 0}, {0, 0}}, {{0, 1}, {0, 1}}};
a[3] = {{{0, 0}, {0, 1}}, {{0, 0}, {0, 1}}};
a[4] = {{{0, 0}, {0, 1}}, {{0, 1}, {0, 1}}};
a[5] = {{{0, 1}, {0, 1}}, {{0, 1}, {0, 1}}};
a[6] = {{{0, 0}, {0, 0}}, {{0, 0}, {1, 1}}};
a[7] = {{{0, 0}, {0, 1}}, {{0, 0}, {1, 1}}};
a[8] = {{{0, 0}, {0, 0}}, {{0, 1}, {1, 1}}};
a[9] = {{{0, 0}, {0, 1}}, {{0, 1}, {1, 1}}};
a[10] = {{{0, 0}, {1, 1}}, {{0, 1}, {0, 1}}};
a[11] = {{{0, 1}, {0, 1}}, {{0, 1}, {1, 1}}};
a[12] = {{{0, 0}, {0, 0}}, {{1, 1}, {1, 1}}};
a[13] = {{{0, 0}, {1, 1}}, {{0, 0}, {1, 1}}};
a[14] = {{{0, 0}, {0, 1}}, {{1, 1}, {1, 1}}};
a[15] = {{{0, 0}, {1, 1}}, {{0, 1}, {1, 1}}};
a[16] = {{{0, 1}, {0, 1}}, {{1, 1}, {1, 1}}};
a[17] = {{{0, 1}, {1, 1}}, {{0, 1}, {1, 1}}};
a[18] = {{{0, 0}, {1, 1}}, {{1, 1}, {1, 1}}};
a[19] = {{{0, 1}, {1, 1}}, {{1, 1}, {1, 1}}};
a[20] = {{{1, 1}, {1, 1}}, {{1, 1}, {1, 1}}};
```

```
b[{{0, 0}, {0, 0}}, {{0, 0}, {0, 0}}] = 0;
```

```

b[{{0, 0}, {0, 0}}, {{0, 0}, {0, 1}}] = 1;
b[{{0, 0}, {0, 0}}, {{0, 1}, {0, 1}}] = 2;
b[{{0, 0}, {0, 1}}, {{0, 0}, {0, 1}}] = 3;
b[{{0, 0}, {0, 1}}, {{0, 1}, {0, 1}}] = 4;
b[{{0, 1}, {0, 1}}, {{0, 1}, {0, 1}}] = 5;
b[{{0, 0}, {0, 0}}, {{0, 0}, {1, 1}}] = 6;
b[{{0, 0}, {0, 1}}, {{0, 0}, {1, 1}}] = 7;
b[{{0, 0}, {0, 0}}, {{0, 1}, {1, 1}}] = 8;
b[{{0, 0}, {0, 1}}, {{0, 1}, {1, 1}}] = 9;
b[{{0, 0}, {1, 1}}, {{0, 1}, {0, 1}}] = 10;
b[{{0, 1}, {0, 1}}, {{0, 1}, {1, 1}}] = 11;
b[{{0, 0}, {0, 0}}, {{1, 1}, {1, 1}}] = 12;
b[{{0, 0}, {1, 1}}, {{0, 0}, {1, 1}}] = 13;
b[{{0, 0}, {0, 1}}, {{1, 1}, {1, 1}}] = 14;
b[{{0, 0}, {1, 1}}, {{0, 1}, {1, 1}}] = 15;
b[{{0, 1}, {0, 1}}, {{1, 1}, {1, 1}}] = 16;
b[{{0, 1}, {1, 1}}, {{0, 1}, {1, 1}}] = 17;
b[{{0, 0}, {1, 1}}, {{1, 1}, {1, 1}}] = 18;
b[{{0, 1}, {1, 1}}, {{1, 1}, {1, 1}}] = 19;
b[{{1, 1}, {1, 1}}, {{1, 1}, {1, 1}}] = 20;

f[x_] := Sort[{Sort[{Sort[x[[1, 1]], Sort[x[[1, 2]]]},
  Sort[{Sort[x[[2, 1]], Sort[x[[2, 2]]]}]}]}

For[i = 0, i <= 20, i++,
  plus[i] = 0;
  min[i] = 0;
  ];

(*Opname niet gekoloniseerd*)
For[i = 0, i <= 20, i++,
  min[i] = min[i] + 8*(1 - f)*p[i];
  For[j = 1, j <= 8, j++,
    (*z=j;*)
    w = b[
      f[Partition[Partition[ReplacePart[Flatten[a[i]], j -> 0], 2],
        2]]];
    plus[w] = plus[w] + (1 - f)*p[i];
  ];
];

(*Opname gekoloniseerd*)
For[ii = 0, ii <= 20, ii++,
  min[ii] = min[ii] + 8*f*p[ii];
  For[j = 1, j <= 8, j++,
    w = b[
      f[Partition[Partition[ReplacePart[Flatten[a[ii]], j -> 1], 2],
        2]]];
    plus[w] = plus[w] + f*p[ii];
  ];
];

```

```

(*transmissie door buurman*)
For[ii = 0, ii <= 20, ii++,
  For[j = 1, j <= 8, j++,
    w = b[
      f[Partition[Partition[ReplacePart[Flatten[a[ii]], j -> 1], 2],
        2]]];
    If[Mod[j, 2] == 1, buur = j + 1; buur = j - 1];
    plus[w] = plus[w] + p[ii]*\[Beta]1*Flatten[a[ii]][[buur]];
    min[ii] = min[ii] + p[ii]*\[Beta]1*Flatten[a[ii]][[buur]];
  ];
];

```

```

(*transmissie door naburig cohort*)
For[ii = 0, ii <= 20, ii++,
  For[j = 1, j <= 8, j++,
    w = b[
      f[Partition[Partition[ReplacePart[Flatten[a[ii]], j -> 1], 2],
        2]]];

    If[j < 3, nietburen = {3, 4};,
      If[j < 5, nietburen = {1, 2};,
        If[j < 7, nietburen = {7, 8};,
          nietburen = {5, 6};
        ];
      ];
    ];
  For[k = 1, k <= Length[nietburen], k++,

    plus[w] =
      plus[w] + p[ii]*\[Beta]2*Flatten[a[ii]][[nietburen[[k]]]];
    min[ii] =
      min[ii] + p[ii]*\[Beta]2*Flatten[a[ii]][[nietburen[[k]]]];
  ];
];
];

```

```

(*transmissie door ver cohort*)
For[ii = 0, ii <= 20, ii++,
  For[j = 1, j <= 8, j++,
    w = b[
      f[Partition[Partition[ReplacePart[Flatten[a[ii]], j -> 1], 2],
        2]]];

    If[j < 5, nietburen = {5, 6, 7, 8};,
      nietburen = {1, 2, 3, 4};
    ];
  For[k = 1, k <= Length[nietburen], k++,
    plus[w] =
      plus[w] + p[ii]*\[Beta]3*Flatten[a[ii]][[nietburen[[k]]]];
    min[ii] =

```

```

        min[ii] + p[ii]*\[Beta]3*Flatten[a[ii]][[nietburen[[k]]]];
    ];
];
];
];

For[k = 0, k <= 20, k++,
    rate[k] = Simplify[-min[k] + plus[k]];
];

mat = Table[
    Table[SeriesCoefficient[rate[m], {p[i], 0, 1}],
        {i, 0, 20}], {m, 0, 20}];

Solve[{mat.Table[x[i], {i, 0, 20}] == 0,
    Sum[x[i], {i, 0, 20}] == 1} /. {\[Beta]1 -> 0.89, \[Beta]2 ->
    0.5, \[Beta]3 -> 0.25, f -> 0.01}, Table[x[i], {i, 0, 20}]]

numericalsolution[\[Beta]\[Beta]1_, \[Beta]\[Beta]2_, \
\[Beta]\[Beta]3_, ff_] :=
    Solve[{mat.Table[x[i], {i, 0, 20}] == 0,
        Sum[x[i], {i, 0, 20}] ==
            1} /. {\[Beta]1 -> \[Beta]\[Beta]1, \[Beta]2 -> \[Beta]\[Beta]2, \
\[Beta]3 -> \[Beta]\[Beta]3, f -> ff}, Table[x[i], {i, 0, 20}]]

numericalsolution2[\[Beta]\[Beta]1_, \[Beta]\[Beta]2_, \
\[Beta]\[Beta]3_, ff_] := Module[{w},
    w = numericalsolution[\[Beta]\[Beta]1, \[Beta]\[Beta]2, \[Beta]\
\[Beta]3, ff];
    Flatten[{x[0], x[1], x[2] + x[3] + x[6], x[4] + x[7] + x[8],
        x[5] + x[9] + x[10] + x[12] + x[13], x[11] + x[14] + x[15],
        x[16] + x[17] + x[18], x[19], x[20]} /. w ]
];

Tot zover het berekenen van de stabiele verdeling. De onderstaande invoer kan aan het voorgaande toegevoegd worden om de gemiddelde prevalentie te berekenen en daar afbeeldingen van te maken. Door  $x$  en  $y$  in te vullen zoals in sectie 6 gespecificeert staat, is deze invoer geschikt voor het model zonder cohorting, cohorting type 1 en cohorting type 2. Voorbeelden van afbeeldingen die we gemaakt hebben, zijn te zien in de bijlage 'afbeeldingen gemiddelde prevalentie'.

prevalence[\[Beta]\[Beta]1_, \[Beta]\[Beta]2_, \[Beta]\[Beta]3_,
    ff_] := Module[{w, i},
    w = numericalsolution2[\[Beta]\[Beta]1, \[Beta]\[Beta]2, \[Beta]\
\[Beta]3, ff];
    Sum[w[[i]]*(i - 1), {i, 2, 9}]/8
];

Plot[{prevalence[2, 1, 0.5, f], prevalence[1, 0.5, 0.25, f],
    prevalence[0.5, 0.25, 0.125, f],
    prevalence[0.25, 0.125, 0.0625, f]}, {f, 0, 1}, PlotRange -> {0, 1},
    Frame -> {True, True, False, False},
    FrameStyle -> Directive[FontFamily -> "Arial", 12],
    FrameLabel -> {Style["f", Italic], "prevalence"}]

```

```

GemPrevalentieType2[iks_, y_, B0_, ff_] :=
prevalence[
  B0*(iks^2/16 + y^2/16 +
    1/2*(1 - iks - y)^2/16), (iks*y/8 + (1 - iks - y)^2/32)*
  B0, (((iks + y)*(1 - iks - y))/16)* B0, ff]

RA = 2;
ff = 0.2;
Plot[{If[x >= 1/2, GemPrevalentieType2[x, (1 - x), 64/7*RA, ff],
  None], If[x > 4/9,
  GemPrevalentieType2[x, 4*(1 - x)/5, 64/7*RA, ff], None],
  GemPrevalentieType2[x, (1 - x)/3, 64/7*RA, ff],
  GemPrevalentieType2[1/4, 1/4, 64/7*RA, ff]}, {x, 1/4, 1},
PlotRange -> {0, 0.7}, Frame -> {True, True, False, False},
AspectRatio -> 0.9,
FrameStyle -> Directive[FontFamily -> "Arial", 12],
FrameLabel -> {Style["x", Italic], "prevalentie"},
PlotStyle -> {{Green, Thick}, {Orange, Thick}, {Purple, Thick}, {Red,
  Thick}}]

```

H Bijlage: Mathematica invoer Figuur 5

De onderstaande code is de invoer in Mathematica waarmee Figuur 5 gemaakt is.

```

{Cn[f_, R_] := (1 - 1/R + Sqrt[(1 - 1/R)^2 + (4 f/R)])/2;
C1[R_] := (1 - 1/R + Sqrt[(1 - 1/R)^2])/2
C2[R_] := (1 - 1/R + Sqrt[(1 - 1/R)^2 + ((4*0.05)/R)])/2
C3[R_] := (1 - 1/R + Sqrt[(1 - 1/R)^2 + ((4*0.3)/R)])/2
C4[R_] := (1 - 1/R + Sqrt[(1 - 1/R)^2 + ((4*0.8)/R)])/2
Plot[{C1[R], C2[R], C3[R], C4[R]}, {R, 0, 10}, PlotRange -> {0, 1},
  AxesLabel -> {Subscript[R, 0], Prevalentie}, LabelStyle -> {Medium}]

```

I Bijlage: Mathematica invoer eigenwaarden

Hieronder staat de invoer die in Mathematica gebruikt is om aan te tonen dat een van de eigenwaarden zoals beschreven in sectie 3.3 gelijk is aan nul.

```

r[n_, i_] := i*(1 - f)
g[n_, i_] := (n - i)*f + \[Beta]*i*(n - i)/n

n = 4;
For[i = 0, i <= n, i++,
  For[j = 0, j <= n, j++,
    a[i, j] = 0;
    If[i == j, a[i, j] = -r[n, i] - g[n, i];];
    If[i == j + 1, a[i, j] = g[n, j];];
    If[i == j - 1, a[i, j] = r[n, j];];
  ];
];
A = Table[Table[a[i, j], {j, 0, n}], {i, 0, n}]

```

Eigenvalues[A]

Dit had de onderstaande uitkomst.

```
{0,  
Root[384 + 576 f \[Beta] + 192 f \[Beta]^2 + 72 f^2 \[Beta]^2 +  
36 f \[Beta]^3 + (800 + 232 \[Beta] + 552 f \[Beta] +  
60 \[Beta]^2 + 138 f \[Beta]^2 + 9 \[Beta]^3) #1 + (560 +  
200 \[Beta] + 120 f \[Beta] + 33 \[Beta]^2) #1^2 + (160 +  
40 \[Beta]) #1^3 + 16 #1^4 &, 1],  
Root[384 + 576 f \[Beta] + 192 f \[Beta]^2 + 72 f^2 \[Beta]^2 +  
36 f \[Beta]^3 + (800 + 232 \[Beta] + 552 f \[Beta] +  
60 \[Beta]^2 + 138 f \[Beta]^2 + 9 \[Beta]^3) #1 + (560 +  
200 \[Beta] + 120 f \[Beta] + 33 \[Beta]^2) #1^2 + (160 +  
40 \[Beta]) #1^3 + 16 #1^4 &, 2],  
Root[384 + 576 f \[Beta] + 192 f \[Beta]^2 + 72 f^2 \[Beta]^2 +  
36 f \[Beta]^3 + (800 + 232 \[Beta] + 552 f \[Beta] +  
60 \[Beta]^2 + 138 f \[Beta]^2 + 9 \[Beta]^3) #1 + (560 +  
200 \[Beta] + 120 f \[Beta] + 33 \[Beta]^2) #1^2 + (160 +  
40 \[Beta]) #1^3 + 16 #1^4 &, 3],  
Root[384 + 576 f \[Beta] + 192 f \[Beta]^2 + 72 f^2 \[Beta]^2 +  
36 f \[Beta]^3 + (800 + 232 \[Beta] + 552 f \[Beta] +  
60 \[Beta]^2 + 138 f \[Beta]^2 + 9 \[Beta]^3) #1 + (560 +  
200 \[Beta] + 120 f \[Beta] + 33 \[Beta]^2) #1^2 + (160 +  
40 \[Beta]) #1^3 + 16 #1^4 &, 4]}
```

Een voorbeeld voor $f = 0.1$ en $\beta = 1$.

```
Eigenvalues[A /. {f -> 0.1, \[Beta] -> 1}]
```

Met de volgende uitkomst.

```
{-6.05192, -3.82489, -1.99309, -0.630094, 0.}
```


J Lijst van parameters en symbolen

Parameter/symbool	Omschrijving
f	= de kans dat een patiënt gekoloniseerd binnen komt
μ	= de kans per tijdseenheid dat een patiënt ontslagen wordt
β	= een parameter die de transmissiesnelheid beschrijft
N	= populatiegrootte
U	= het aantal niet gekoloniseerde patiënten (Uncolonised)
C	= het aantal wel gekoloniseerde patiënten (Colonised)
u	= de fractie niet gekoloniseerde patiënten
c	= de fractie wel gekoloniseerde patiënten
u_H	= de fractie niet gekoloniseerde medewerkers
c_H	= de fractie wel gekoloniseerde medewerkers
R_0	= het verwachte aantal secundaire gevallen dat een besmet individu infecteert gedurende zijn/haar infectieperiode in een maagdelijke populatie
R_A	= het verwachte aantal secundaire gevallen dat een besmet individu infecteert gedurende zijn/haar opname in een maagdelijke populatie
α	= een parameter die de handhygiëne beschrijft
γ	= een parameter die de snelheid beschrijft waarmee een gekoloniseerde patiënt een ongekoloniseerde hcw besmet.
X_t	= Variabele die de toestand van de IC beschrijft op tijdstip t .
p	= de kans dat een contact van een gekoloniseerde patiënt met een niet gekoloniseerde patiënt tot transmissie leidt
q	= aantal contacten per tijdseenheid van een patiënt
x	= fractie contacten binnen het eigen cohort
y	= fractie contacten met het buurtcohort