

BACHELORSCRIPTIE

---

# Bestrijding van de verspreiding van ziekenhuisbacteriën

— Onderzoek met deterministische en stochastische modellen —

---

AUTEUR

C.D. van Dijk

Studentnummer: 5511135

BEGELEIDER

dr. M.C.J. Bootsma



Universiteit Utrecht

FACULTEIT BÈTAWETENSCHAPPEN

WISKUNDE

17 januari 2018

## Inhoudsopgave

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Inleiding</b>   | <b>3</b>  |
| <b>2. Deterministisch model zonder isolatie</b>   | <b>4</b>  |
| 2.1. Opbouw van het model . . . . .   | 4         |
| 2.2. Resultaten . . . . .   | 6         |
| 2.3. Discussie . . . . .  | 8         |
| <b>3. Stochastisch model zonder isolatie</b>  | <b>9</b>  |
| 3.1. Opbouw van het model . . . . .   | 9         |
| 3.2. Resultaten . . . . .   | 11        |
| 3.3. Discussie . . . . .  | 12        |
| <b>4. Deterministisch model met isolatie</b>  | <b>13</b> |
| 4.1. Opbouw van het model . . . . .   | 13        |
| 4.1.1. Werkdruk . . . . .   | 14        |
| 4.2. Resultaten . . . . .   | 16        |
| 4.3. Discussie . . . . .  | 19        |
| <b>5. Stochastisch model met isolatie</b>   | <b>21</b> |
| 5.1. Opbouw van het model . . . . .   | 21        |
| 5.2. Resultaten . . . . .   | 23        |
| 5.3. Discussie . . . . .  | 26        |
| <b>6. Conclusie</b>   | <b>27</b> |
| <b>A. Overzicht van parameters</b>  | <b>29</b> |
| <b>B. Oplossing <math>Ap^* = 0</math> in hoofdstuk 3</b>  | <b>30</b> |
| <b>C. Parameterwaarden van constante <math>\beta</math> en <math>\gamma</math> in hoofdstuk 4</b> | <b>31</b> |

## 1. Inleiding

Een groot probleem waar ziekenhuizen mee te maken krijgen, zijn antibiotica resistente ziekenhuisbacteriën, zoals MRSA (meticilline-resistente *Staphylococcus aureus*) en VRE (vancomycineresistente enterokok). Dit zijn bacteriën die veel mensen bij zich dragen, maar meestal niet voor problemen zorgen. Echter kunnen deze bacteriën in sommige gevallen zorgen voor een infectie, bijvoorbeeld als ze in een open wond komen. Het probleem is dat deze bacteriën resistent zijn geraakt voor de meest gebruikte antibiotica. Hierdoor is het moeilijk om deze infecties te behandelen. Daarbij wil men ook het gebruik van laatste-lijn antibiotica zoveel mogelijk beperken, want door het gebruik van deze antibiotica kunnen de bacteriën daar ook een resistentie voor opbouwen. Het is daarom essentieel om te voorkomen dat deze bacteriën zich verspreiden. Op intensive care afdelingen wordt dit extra bemoeilijkt, doordat het verplegend personeel relatief veel direct contact heeft met de patiënten. [3]

In deze scriptie zal ik twee methoden beschouwen die momenteel worden toegepast om de verspreiding van ziekenhuisbacteriën op intensive care afdelingen te beperken. De eerste methode is het toepassen van handhygiëne en de tweede methode is het isoleren van patiënten. We zullen hierbij ook de rol van de werkdruk van het verplegend personeel in ogenschouw nemen.

Met behulp van deterministische en stochastische modellen zal ik de eerder genoemde methodes met elkaar vergelijken. De deterministische modellen zullen een eenduidige oplossing geven die volledig bepaald wordt door de gegeven parameters en de begincondities. Terwijl de stochastische modellen juist rekening houden met de invloed van kansen en dus een kansverdeling zullen geven. Eerst beschouw ik een deterministisch en een stochastisch model van een situatie waarbij alleen handhygiëne wordt toegepast, dit is voornamelijk om de lezer te laten wennen aan de naamgeving en notaties. Daarna bekijken we de interessantere modellen: we breiden beide modellen uit tot drie variaties, waarin steeds een combinatie van handhygiëne en isolatie wordt toegepast. Er zullen veel parameters voorbij komen, in de appendix A is een lijst van deze parameters terug te vinden.

## 2. Deterministisch model zonder isolatie

### 2.1. Opbouw van het model

In dit eerste model zullen we kijken wat er gebeurt in de basissituatie, dus als er nog geen isolatie van patiënten wordt ingezet. We bekijken een ziekenhuiszaal met  $n$  bedden, waarvan we aannemen dat ze altijd bezet zijn. We gaan er dus vanuit dat zodra er een patiënt wordt ontslagen er direct een nieuwe patiënt wordt opgenomen. In dit model kunnen patiënten twee statussen hebben: ze zijn ofwel niet gekoloniseerd, dus ze dragen de ziekenhuisbacterie niet bij zich en ze zijn vatbaar voor het verkrijgen van de bacterie ( $U$ ); ofwel ze zijn gekoloniseerd, dus ze zijn drager van de ziekenhuisbacterie ( $C$ ).

Aangezien we ervan uit gaan dat alle bedden altijd bezet zijn en iedere patiënt ofwel  $C$  ofwel  $U$  is, merken we op dat  $U + C = n$ . Voor het gemak definiëren we de status van een bed als de status van de patiënt die in dat bed ligt.

Nu gaan we bepalen met welke snelheid een bed van status kan veranderen. We weten dat dit op de volgende manieren kan gebeuren:

- Een patiënt kan gekoloniseerd raken door besmetting van buitenaf of door besmetting door andere patiënten via het verplegend personeel.
- Een niet-gekoloniseerde patiënt wordt ontslagen en er wordt een gekoloniseerde patiënt opgenomen.
- Een gekoloniseerde patiënt wordt ontslagen en er wordt een niet-gekoloniseerde patiënt opgenomen.

We kiezen de tijdseenheid voor de tijd  $t$  gelijk aan de gemiddelde tijd dat een patiënt op een afdeling ligt, dit is ongeveer gelijk aan een week [4]. Er is dus een constante ontslag-snelheid per patiënt. Dit leidt tot een exponentieel verdeelde ligduur voor een individuele patiënt. De kans dat een patiënt die op tijdstip  $t$  aanwezig is, er op tijdstip  $t + 1$  ook nog is, is gelijk aan  $e^{-1}$ . Merk op dat we er vanuit gaan dat een gekoloniseerde patiënt niet terug kan gaan naar een niet-gekoloniseerde status, omdat de gemiddelde verblijfsduur van de patiënten in verhouding kort is ten opzichte van de duur van dragerschap met een ziekenhuisbacterie.

Aangezien de kans op besmetting van buitenaf, voor ziekenhuisbacteriën als MRSA en VRE, zeer klein is en dit daardoor zeer weinig invloed heeft op het model, zullen we dit verwaarlozen.

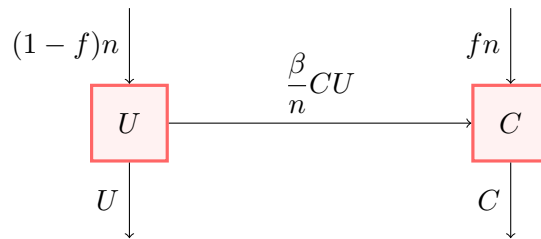
De kans op besmetting via verplegend personeel hangt af van de werkdruk van het personeel en het aantal gekoloniseerde patiënten. In dit model is de werkdruk nog constant, dus verwerken we deze in verspreidingscoëfficiënt,  $\beta$ . De snelheid waarmee vatbare patiënten besmet raken, bepalen we door deze verspreidingscoëfficiënt,  $\beta$ , te vermenigvuldigen met het aantal gekoloniseerde patiënten,  $C$ , en het aantal vatbare patiënten,  $U$ . Wanneer we dit nog delen door  $n$ , kunnen we  $\beta$  uitdrukken in het aantal patiënten dat één gekoloniseerde patiënt besmet als alle andere patiënten vatbaar zijn.

Merk hierbij op dat bij  $\beta < 1$ , een gekoloniseerde patiënt gemiddeld minder dan één nieuwe patiënt besmet. De factor voor de verspreiding van de bacterie wordt dus gegeven door:  $\frac{\beta C}{n}U$ .

Verder kan een niet-gekoloniseerde patiënt worden vervangen door een gekoloniseerde patiënt, door ontslag en opname. Zeg  $f$  is de kans dat een patiënt bij opname al gekoloniseerd is. Dit geeft dus weer hoeveel de bacterie voorkomt in een bepaald gebied ofwel hoe hoog de prevalentie is in dat gebied. We hebben de tijdseenheid  $t$  gelijk gesteld aan de gemiddelde verblijfsduur van een patiënt.

Het aantal niet-gekoloniseerde patiënten neemt dus af met  $f \cdot U$ . Merk op dat een gekoloniseerde patiënt ook vervangen kan worden door een niet-gekoloniseerde patiënt, het aantal niet-gekoloniseerde patiënten neemt dus toe met een factor  $(1 - f) \cdot C$ .

In figuur 1 is dit gehele model schematisch weergegeven. Hierin is te zien met welke mate er een verandering optreedt in de verdeling van de patiënten in de loop van de tijd.



Figuur 1: Schematische weergave van model zonder isolatie

Dit model kunnen we samenvatten in het volgende stelsel van eerste orde differentiaalvergelijkingen:

$$\begin{cases} \frac{dU}{dt} = -\frac{\beta C}{n}U - fU + (1-f)C \\ \frac{dC}{dt} = \frac{\beta C}{n}U + fU - (1-f)C. \end{cases} \quad (2.1)$$

Er gelden wel een aantal voorwaarden voor dit stelsel vergelijkingen, namelijk  $0 \leq U, C \leq n$  en  $U + C = n$ . Bij het oplossen van dit stelsel differentiaalvergelijkingen kunnen we dus gebruiken dat  $C = n - U$  en dit invullen in de differentiaalvergelijking  $\frac{dU}{dt}$ . Dit geeft de volgende vergelijking:

$$\frac{dU}{dt} = -\frac{\beta \cdot (n - U)}{n}U - fU + (1 - f) \cdot (n - U).$$

Ofwel,

$$\frac{dU}{dt} = -\frac{\beta}{n}U^2 + (\beta - 1)U + (1 - f)n. \quad (2.2)$$

We hebben nu het stelsel differentiaalvergelijkingen (2.1) terug gebracht tot één eerste orde autonome differentiaalvergelijking (2.2). Aan de hand van deze differentiaalvergelijking kunnen we de niet-triviale oplossing vinden voor  $U(t)$ . We verwachten dat deze oplossing na verloop van tijd in een evenwicht zal komen.

## 2.2. Resultaten

Met behulp van scheiden van variabelen en breuksplitsen vinden we de niet-triviale oplossing van de differentiaalvergelijking (2.2):

$$U(t) = \frac{n \left( 1 + \beta - \sqrt{(-1 + \beta)^2 + 4\beta f} \tanh \left( \frac{1}{2} \sqrt{(-1 + \beta)^2 + 4\beta f} (t - nc_1) \right) \right)}{2\beta}.$$

Hierbij is  $c_1$  een constante die wordt bepaald door de keuze van de beginvoorwaarde  $U(0)$ .

Wanneer we  $t$  nu naar oneindig laten gaan, zien we dat er geldt:

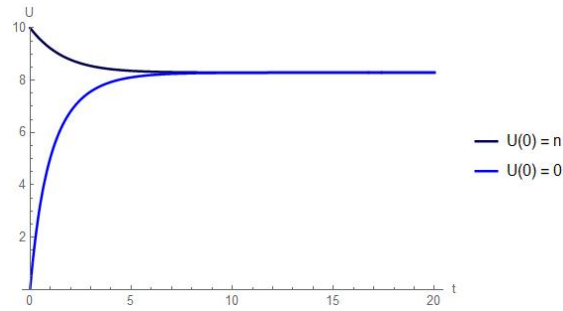
$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} U(t) &= \\ \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{n \left( 1 + \beta - \sqrt{(-1 + \beta)^2 + 4\beta f} \tanh \left( \frac{1}{2} \sqrt{(-1 + \beta)^2 + 4\beta f} (t - nc_1) \right) \right)}{2\beta}. \end{aligned}$$

Merk op dat als  $t \rightarrow \infty$ , dan geldt dat  $\left( \frac{1}{2} \sqrt{(-1 + \beta)^2 + 4\beta f} (t - nc_1) \right)$  ook naar  $\infty$  gaat. We weten namelijk dat  $\sqrt{(-1 + \beta)^2 + 4\beta f} > 0$ , want dit model is alleen relevant als  $\beta > 0$ . Aangezien  $\lim_{x \rightarrow \infty} \tanh(x) = 1$ , volgt nu dat:

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} U(t) &= \frac{n}{2\beta} \left( 1 + \beta - \sqrt{(-1 + \beta)^2 + 4\beta f} \cdot 1 \right) \\ &= \frac{n}{2\beta} \left( 1 + \beta - \sqrt{(-1 + \beta)^2 + 4\beta f} \right). \end{aligned}$$

Dit geeft dus het algemene niet-triviale evenwicht weer van de differentiaalvergelijking (2.2).

Om deze oplossing ook in beeld te brengen zullen we waarden toekennen aan  $n$ ,  $f$  en  $\beta$ . Aangezien we voornamelijk geïnteresseerd zijn in een intensive care afdeling, waar gemiddeld 10 patiënten op een zaal liggen, kiezen we  $n = 10$ . Daarbij kiezen we nu voor een relatief hoge prevalentie bij opname, namelijk  $f = 0,1$ . Verder kiezen we  $\beta = 0,5$ , aangezien er nog geen patiënten worden geïsoleerd, zal het verplegend personeel voldoende tijd hebben om volledig aan de eisen voor handhygiëne te voldoen. In figuur 2 zijn de oplossingen te zien van de differentiaalvergelijking (2.2) bij verschillende beginvoorwaarden. Het is duidelijk dat er na 20 tijdseenheden een evenwicht,  $U^* \approx 8,29$ , is ingesteld. We zien dat  $U^*$  niet afhankelijk is van de beginvoorwaarde. Merk op dat als  $U$  in evenwicht is, dan is  $C = n - U$  ook in evenwicht. Dus het evenwicht bij deze



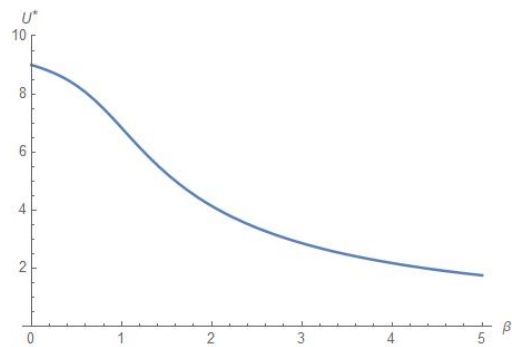
Figuur 2:  $U(t)$  bij beginwaarden  $U(0) = n$  en  $U(0) = 0$ . Met  $\beta = 0,5$  en  $f = 0,1$ .

parameterwaarden ligt bij  $(U^*, C^*) \approx (8, 29; 1, 71)$ .

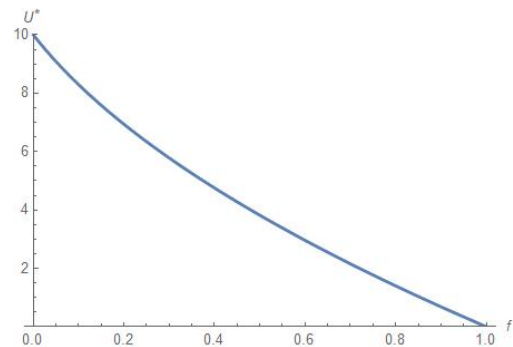
We kunnen ook de waarden van  $\beta$  en  $f$  variëren, om te zien wat het verband is tussen deze parameters en de verdeling van de patiënten in het evenwicht.

De verwachting is dat als  $\beta$  toeneemt, dat er ook meer gekoloniseerde patiënten komen. Iedere gekoloniseerde patiënt zal een groter aantal vatbare patiënten besmetten, als de rest van de patiënten vatbaar is. Echter zullen er door een hoger aantal gekoloniseerde patiënten ook een lager aantal vatbare patiënten zijn, waardoor er geen lineair verband zal zijn tussen  $\beta$  en  $U^*$ . In figuur 3a worden deze vermoedens bevestigd.

Beschouw nu het verband tussen  $U^*$  en  $f$ , de mate van endemie. We verwachten dat bij  $f = 0$  er geen gekoloniseerde patiënten in het evenwicht zijn. Er geldt namelijk dat  $\beta < 1$ , dus het aantal besmettingen neemt af, en er worden geen nieuwe gekoloniseerde patiënten opgenomen. Na verloop van tijd de bacterie dan helemaal niet meer voorkomen. Verder verwachten we bij  $f = 1$  dat er binnen één tijdseenheid alleen nog maar gekoloniseerde patiënten zijn en dat dit ook zo zal blijven, aangezien alle patiënten die worden opgenomen gekoloniseerd zijn. In figuur 3b worden deze verwachtingen bevestigd, verder zien we dat het verband tussen  $U^*$  en  $f$  zelfs bijna lineair is.



(a) Verband tussen  $U^*$  en de verspreidings-snelheid,  $\beta$ . Bij  $f = 0,1$ .



(b) Verband tussen  $U^*$  en de prevalentie bij opname,  $f$ . Bij  $\beta = 0,5$ .

Figuur 3: Verband tussen het evenwicht  $U^*$  en verschillende parameters.

### 2.3. Discussie

De resultaten laten zien dat dit model functioneert zoals we verwachten. We hebben dit model niet opgesteld om nieuwe resultaten te verkrijgen, maar om de lezer te laten wennen aan de naamgeving en notaties.

We hebben hier een zeer versimpeld model opgesteld van de werkelijke situatie. Ten eerste is dit een deterministisch model, de uitkomsten van het model worden volledig bepaald door het verleden. We houden hierbij dus geen rekening met toeval. Verder hebben we, onder andere, de besmettingen van buitenaf verwaarloosd en gaan we ervan uit dat het verplegend personeel niet gekoloniseerd is. Er zijn echter gevallen waarbij dit wel voorkomt, wat de resultaten van dit model zou beïnvloeden. Ook gaan we ervan uit dat iedere niet-gekoloniseerde patiënt even vatbaar is voor de ziekenhuisbacterie, terwijl dit in realiteit zeker niet zo hoeft te zijn. Daarnaast houden we geen rekening met het feit dat de gemiddelde ligduur van geïnfecteerde patiënten een stuk hoger ligt dan die van patiënten die niet zijn geïnfecteerd door een ziekenhuisbacterie [5]. Dit zou als gevolg hebben dat deze patiënten meer nieuwe patiënten kunnen besmetten, dan we in dit model hebben aangenomen. Hierbij moeten we wel opmerken dat er maar een klein deel van de gekoloniseerde patiënten ook daadwerkelijk een infectie krijgt. De invloed van deze aanname op het model zou dus relatief klein moeten zijn.



### 3. Stochastisch model zonder isolatie

#### 3.1. Opbouw van het model

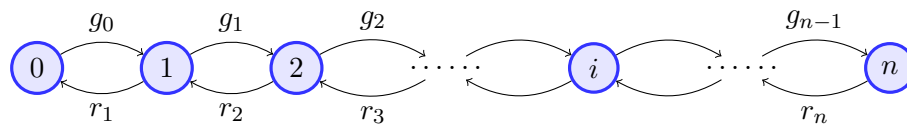
In dit model gaan we op een andere manier naar dezelfde situatie kijken. We onderscheiden nog steeds de patiënten in twee statussen en we onderscheiden nu ook een aantal toestanden waarin een ziekenhuis afdeling zich kan bevinden. Bij de toestand van de afdeling kijken we naar de verdeling van de bedden over de verschillende statussen.

We beschouwen een afdeling met  $n$  bedden. We zien dan dat een afdeling zich in  $n + 1$  verschillende toestanden kan bevinden. We kunnen namelijk kijken naar het aantal patiënten dat zich in categorie  $U$  bevindt, dit zijn dan direct alle verschillende toestanden. Er moet namelijk gelden dat  $U + C = n$  en  $U, C \geq 0$ . Laten we zeggen toestand  $i$  hoort bij  $U = n - i$  en  $C = i$ , dan zien we dat een afdeling de volgende toestanden heeft, waarbij  $U_i$  en  $C_i$  het aantal bedden weergeeft met respectievelijk status  $U$  en  $C$  in toestand  $i$ :

| $i$      | $U_i$    | $C_i$    |
|----------|----------|----------|
| 0        | $n$      | 0        |
| 1        | $n - 1$  | 1        |
| 2        | $n - 2$  | 2        |
| $\vdots$ | $\vdots$ | $\vdots$ |
| $n - 1$  | 1        | $n - 1$  |
| $n$      | 0        | $n$      |

Tabel 1: Definitie van toestanden in model zonder isolatie

Het model kan van toestand veranderen, wanneer er een bed van status veranderd. Dit bekijken we in continue tijd, dus er kan steeds maximaal één bed van status veranderen. Hieruit volgt dat het model vanuit toestand 0 alleen naar toestand 1 kan gaan, we noemen de snelheid waarmee dit gebeurt  $g_0$ . Vanuit toestand  $i$  met  $0 < i < n$  kan het model naar toestand  $i + 1$  gaan met snelheid  $g_i$  of naar toestand  $i - 1$  gaan met snelheid  $r_i$ . Voor toestand  $n$  geldt dat het model alleen terug kan gaan naar toestand  $n - 1$ , dit gebeurt dus met snelheid  $r_n$ . In figuur 4 zien we dit schematisch weergegeven.



Figuur 4: Schematische weergave van de overgangen tussen de verschillende toestanden

Het proces dat we in figuur 4 hebben beschreven is een *Markovproces* in continue tijd. De toekomst wordt namelijk alleen bepaald door de huidige toestand. Met behulp van

figuur 1, dat we in hoofdstuk 2 hebben opgesteld, kunnen we bepalen met welke snelheid de overgangen tussen de verschillende toestanden plaatsvinden. We zien dat een afdeling die zich in toestand  $i$  bevindt, naar toestand  $i + 1$  gaat met snelheid  $g_i = \frac{\beta C_i}{n} U_i + f U_i$ . Verder kan de afdeling vanuit toestand  $i$  naar toestand  $i - 1$  gaan, dit gebeurt met snelheid  $r_i = (1 - f) C_i$ . Laat nu  $p_i$  de kans zijn dat dit model zich in toestand  $i$  bevindt. We kunnen de verandering hiervan weergeven door de snelheid waarmee er vanuit een toestand  $j$  naar toestand  $i$  wordt gegaan te vermenigvuldigen met  $p_j$ , de kans dat het model zich in toestand  $j$  bevindt. Voor  $0 < i < n$  geldt nu dus dat:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} p_i &= \left( \frac{\beta C_{i-1}}{n} U_{i-1} + f U_{i-1} \right) \cdot p_{i-1} + (1 - f) C_{i+1} \cdot p_{i+1} \\ &\quad - \left( \frac{\beta C_i}{n} U_i + f U_i + (1 - f) C_i \right) \cdot p_i. \end{aligned}$$

Voor  $i = 0$  geldt dat je alleen vanuit  $i = 1$  in die toestand kunt komen en ook alleen maar naar de toestand  $i = 1$  kunt gaan, dus:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} p_0 &= (1 - f) C_1 \cdot p_1 - \left( \frac{\beta C_0}{n} U_0 + f U_0 + (1 - f) C_0 \right) \cdot p_0 \\ &= (1 - f) C_1 \cdot p_1 - f U_0 \cdot p_0. \end{aligned}$$

Bij de tweede stap hebben we gebruik gemaakt van het feit dat  $C_0 = 0$ .

Voor  $i = n$  zien we op dezelfde manier:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} p_n &= \left( \frac{\beta C_{n-1}}{n} U_{n-1} + f U_{n-1} \right) \cdot p_{n-1} - \left( \frac{\beta C_n}{n} U_n + f U_n + (1 - f) C_n \right) \cdot p_n \\ &= \left( \frac{\beta C_{n-1}}{n} U_{n-1} + f U_{n-1} \right) \cdot p_{n-1} - (1 - f) C_n \cdot p_n. \end{aligned}$$

We kunnen dit stelsel differentiaalvergelijkingen ook in een matrix-vorm schrijven zodat  $\frac{d}{dt} \mathbf{p} = A \mathbf{p}$ , waarbij de matrix-elementen van  $A$ ,  $a_{ij}$ , worden gegeven door de snelheid waarmee vanuit toestand  $j$  naar toestand  $i$  wordt gegaan. Verder wordt  $a_{ii}$  dan gegeven door de snelheid waarmee het model uit toestand  $i$  gaat. De matrix  $A$  is een zogenaamde *transition rate matrix*, wij zullen het hier de overgangsmatrix noemen. Merk op dat in dit model de overgangsmatrix een tridiagonale matrix is: er staan alleen elementen ongelijk aan nul op de hoofddiagonaal, de onderdiagonaal en de bovendiagonaal. Er geldt namelijk:

$$A = \begin{pmatrix} y_0 & z_0 & & & & & 0 \\ x_1 & y_1 & z_1 & & & & \\ & x_2 & y_2 & z_2 & & & \\ & & \ddots & \ddots & \ddots & & \\ & & & x_{n-1} & y_{n-1} & z_{n-1} & \\ 0 & & & & x_n & y_n & \end{pmatrix} \quad (3.1)$$

Waarbij:

$$\begin{aligned}
y_0 &= -fU_0, \\
y_i &= -\left(\frac{\beta C_i}{n}U_i + fU_i + (1-f)C_i\right), & \text{voor } 1 \leq i \leq n-1, \\
y_n &= -(1-f)C_n, \\
x_i &= \frac{\beta C_{i-1}}{n}U_{i-1} + fU_{i-1}, & \text{voor } 1 \leq i \leq n, \\
z_i &= (1-f)C_{i+1}, & \text{voor } 0 \leq i \leq n-1.
\end{aligned}$$

We zijn nu op zoek naar het niet-triviale evenwicht van dit stelsel differentiaalvergelijkingen. Dit wordt gegeven door de vector  $\hat{\mathbf{p}} \neq 0$  die voldoet aan de vergelijking  $A\hat{\mathbf{p}} = 0$ . We krijgen dan een vector  $\hat{\mathbf{p}} \neq 0$ , die de verdeling weergeeft die bij dit evenwicht hoort. We zijn echter op zoek zijn naar de kansverdeling van het evenwicht,  $\mathbf{p}^*$ . Daarvoor zullen we deze vector  $\hat{\mathbf{p}}$  herschalen, zódat de som van de vectorelementen gelijk is aan 1. Dit bereiken we door  $\frac{\hat{\mathbf{p}}}{\sum_{i=0}^n \hat{p}_i} = \mathbf{p}^*$ .

### 3.2. Resultaten

Als eerste zullen we de algemene oplossing voor  $\mathbf{p}^*$  bepalen. Hiervoor maken we gebruik van het schema in figuur 4. We stellen als eerste dat  $p_0^* = \zeta$  voor een constante  $\zeta$ . In de appendix B laten we met behulp van volledige inductie zien dat dan volgt dat:

$$p_i^* = \frac{g_0 g_1 \cdots g_{i-1}}{r_1 r_2 \cdots r_i} \zeta.$$

Hierbij geldt dat:

$$g_i = \left(\frac{\beta}{n}C_i + f\right)U_i \qquad r_i = (1-f)C_i.$$

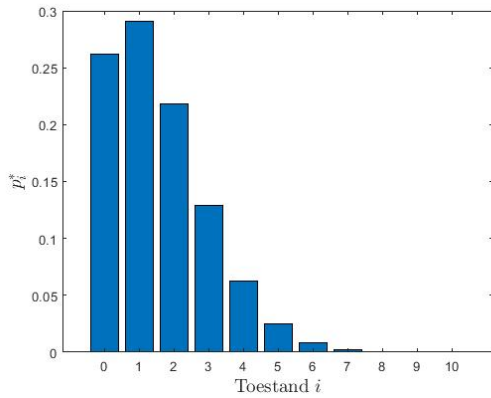
Ofwel,

$$g_i = \left(\frac{\beta}{n}i + f\right)(n-i) \qquad r_i = (1-f)i. \qquad (3.2)$$

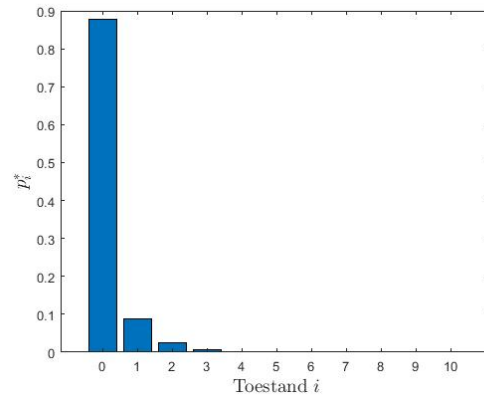
Om ervoor te zorgen dat  $\mathbf{p}^*$  een kansverdeling weergeeft, kiezen we  $\zeta$  zó dat de som van de vectorelementen  $p_i^*$  precies gelijk is aan 1.

Nu zullen we bekijken wat deze kansverdeling is bij bepaalde parameterwaarden. Zoals we ook in het voorgaande model deden, zullen we ook nu weer uitgaan van het geval dat er 10 bedden op een zaal staan, dus  $n = 10$ .

In figuur 5 is de kansverdeling te zien bij respectievelijk  $f = 0.1$  en  $f = 0.01$ , zoals valt te verwachten zien we dat bij een lagere waarde van  $f$ , in figuur 5b, de kans veel groter is om in toestand 0 te komen. Terwijl bij de hogere waarde van  $f$  zien we, in figuur 5a, dat de kansen veel meer verspreid zijn over de verschillende toestanden.



(a) Bij  $f = 0,1$ .



(b) Bij  $f = 0,01$ .

Figuur 5: Kansverdeling bij  $\beta = 0,5$ . Hierbij correspondeert toestand  $i$  met  $(U_i, C_i) = (n - i, i)$ .

### 3.3. Discussie

Uit de resultaten van dit model kunnen we concluderen dat het model zich gedraagt zoals we zouden verwachten. Aangezien we dit model alleen gebruiken om de lezer gewend te laten raken aan de naamgevingen en notaties, komen hier geen nieuwe conclusies uit.

Het voordeel van dit stochastische model, ten opzichte van het voorgaande deterministische model, is dat we hier rekening houden met de kansen dat het model in een bepaalde toestand is en dat  $U$  en  $C$  alleen gehele waarden kunnen aannemen. Verder moeten we hier rekening houden met dezelfde elementen die we hebben besproken in de discussie van hoofdstuk 2.

## 4. Deterministisch model met isolatie

### 4.1. Opbouw van het model

In dit model beschouwen we dezelfde situatie als in de vorige modellen, maar nu kunnen de patiënten ook in isolatie worden geplaatst. Patiënten kunnen nu dus 3 verschillende statussen hebben: niet-gekoloniseerd (U); gekoloniseerd, maar niet in isolatie (C); gekoloniseerd en geïsoleerd (I).

In dit model wordt een patiënt in isolatie geplaatst, als deze gekoloniseerd is en dit wordt vastgesteld. Een kolonisatie kan worden vastgesteld op het moment dat hierop wordt getest. Het ziekenhuis kan zelf bepalen hoe vaak deze test wordt afgenomen, dit noemen we de detectiesnelheid  $\phi$ . Voor ziekenhuisbacteriën zijn zeer goede tests beschikbaar, dus we gaan ervan uit dat wanneer een patiënt wordt getest, dat deze altijd een correcte uitslag geeft [2]. De snelheid waarmee gekoloniseerde patiënten naar isolatie gaan is dus  $\phi \cdot C$ .

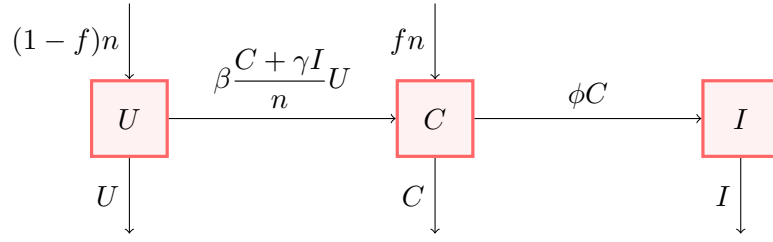
Merk op dat, net als in de voorgaande modellen, geldt dat de duur van dragerschap van ziekenhuisbacteriën relatief lang is. Zodra een patiënt in isolatie wordt geplaatst, zal deze dus in isolatie blijven totdat hij/zij wordt ontslagen.

We gaan er in dit model van uit dat er geen patiënten uit voorzorg in isolatie worden geplaatst. Ook wordt er niet standaard bij opname direct een test uitgevoerd. Als gevolg hiervan worden er dus geen patiënten opgenomen met status  $I$ .

Door het isoleren van een gekoloniseerde patiënt zal deze, als isolatie een effectieve maatregel is minder patiënten kunnen besmetten via het verplegend personeel. De mate waarmee deze besmettingssnelheid afneemt door isolatie geven we aan met  $\gamma$ , dit is ook wel een maat voor de efficiëntie van de isolatie. Waarbij  $0 \leq \gamma \leq 1$  en hoe lager de waarde van  $\gamma$  hoe sterker de afname van de besmettingssnelheid.

Merk op dat  $\gamma$  afhankelijk is van de werkdruk van het verplegend personeel,  $w$ . Wanneer het verplegend personeel namelijk een te hoge werkdruk ervaart, kan het zijn dat het verplegend personeel niet genoeg tijd heeft om de extra isolatiemaatregelen volledig uit te voeren. Aangezien de werkdruk nu dus afhangt van het aantal patiënten in isolatie, is de werkdruk nu niet meer constant. We zullen vanaf nu dus de verspreidingscoëfficiënt,  $\beta$ , ook laten afhangen van de werkdruk. In paragraaf 4.1.1 leggen we uit op welke manier  $\beta$  en  $\gamma$  zullen afhangen van de werkdruk. De factor voor de verspreiding van de bacterie is nu dus:  $\beta(w) \left( \frac{C + \gamma(w)I}{n} \right) U$ .

In figuur 6 hebben we dit model schematisch weergegeven. Er is te zien in welke mate alle veranderingen in dit model kunnen plaatsvinden.



Figuur 6: Schematische weergave van model met isolatie

Ook bij dit model kunnen we een stelsel van eerste orde differentiaalvergelijkingen opstellen:

$$\begin{cases} \frac{dU}{dt} = - \left( \beta(w) \left( \frac{C + \gamma(w)I}{n} \right) + f \right) U + (1-f)(C + I) \\ \frac{dC}{dt} = \beta(w) \left( \frac{C + \gamma(w)I}{n} \right) U + f(U + I) - (1-f)C - \phi C \\ \frac{dI}{dt} = \phi C - I \end{cases}$$

Bij het oplossen van dit stelsel differentiaalvergelijkingen kunnen we weer gebruik maken van het feit dat nu geldt dat  $U(t) + C(t) + I(t) = n$  voor alle  $t$ . Hiermee kunnen we dit stelsel reduceren tot een stelsel van 2 eerste orde autonome differentiaalvergelijkingen:

$$\begin{cases} \frac{dU}{dt} = \frac{\beta(w)\gamma(w)}{n} U^2 - \frac{\beta(w)(1-\gamma(w))}{n} CU - (\beta(w)\gamma(w) + 1)U + (1-f)n \\ \frac{dC}{dt} = -\frac{\beta(w)\gamma(w)}{n} U^2 + \frac{\beta(w)(1-\gamma(w))}{n} CU + \beta(w)\gamma(w)U - (1+\phi)C + fn \end{cases} \quad (4.1)$$

Waarbij geldt dat  $I(t) = n - U(t) - C(t)$ . We zijn geïnteresseerd in het positieve niet-triviale evenwicht van dit stelsel.

#### 4.1.1. Werkdruk

Als de werkdruk toeneemt heeft het personeel minder tijd voor de handhygiëne en/of de isolatiemaatregelen. Hierdoor wordt het effect hiervan teruggedrongen, dit is terug te zien in de besmettingsnelheid en de isolatie-efficiëntie. We laten de werkdruk,  $w$ , lopen van 0 tot 1, waarbij  $w = 0$  betekent dat het verplegend personeel niks te doen heeft en  $w = 1$  betekent dat het personeel geen tijd over heeft. De werkdruk van het personeel is nu opgebouwd uit grofweg drie componenten:

- De basis taken, voornamelijk verzorging van de patiënten ( $w_z$ ),
- De standaard hygiënische taken, voornamelijk handhygiëne ( $w_h$ ),
- De extra taken per patiënt in isolatie ( $w_i \cdot I$ ).

Dus er geldt  $w = w_z + w_h + w_i \cdot I$ . Laten we zeggen dat  $\eta$  de maximale werkdruk is die het verplegend personeel aan kan. We nemen aan dat deze maximale werkdruk hoog genoeg is om de basis taken uit te voeren, dus  $\eta \geq w_z$ . Als ook geldt dat  $\eta \geq w$ , dan zal het verplegend personeel altijd volledig kunnen voldoen aan de standaard hygiënische taken en de extra taken per patiënt in isolatie. Echter, als er geldt dat  $\eta < w$ , dan zal het verplegend personeel niet meer volledig aan beide taken kunnen voldoen. Het verplegend personeel zal dan moeten korten op de standaard hygiënische taken en/of de isolatie taken.

We beschouwen hiervoor de tijd die het verplegend personeel nodig heeft om volledig aan de eisen van handhygiëne en de eisen voor de totale extra isolatiemaatregelen te voldoen. De fractie van de tijd dat hier nog van over blijft nadat de basiszorg is verleend, noemen we respectievelijk  $\tau_h(I)$  en  $\tau_i(I)$ . Hiermee wordt dus de mate van naleving van handhygiëne en respectievelijk isolatie weergegeven. Zolang er voldoende tijd over blijft om beide taken volledig uit te voeren, na het verlenen van de basiszorg, geldt er dus dat  $\tau_h(I) = \tau_i(I) = 1$  en  $\tau_h(I)w_h + \tau_i(I)w_iI \leq \eta - w_z$ . Zodra er niet meer voldoende tijd over is, geldt er  $0 \leq \tau_h(I), \tau_i(I) \leq 1$  en  $\tau_h(I)w_h + \tau_i(I)w_iI = \eta - w_z$ . Alle tijd die overblijft nadat de basiszorg is verleend wordt dan dus besteed aan handhygiëne en/of isolatiemaatregelen.

Laat nu  $\beta_M$  de waarde van  $\beta$  zijn, als er geen tijd wordt besteed aan de standaard hygiënische taken, dit is de maximale waarde die  $\beta$  kan aannemen. Zeg dat  $\beta_m$  de minimale waarde van  $\beta$  is, dus als er voldoende tijd is om volledig aan de standaard hygiënische eisen te voldoen. We veronderstellen dat  $\beta = \beta_M - \tau_h(I)(\beta_M - \beta_m)$ . Op dezelfde manier zien we dat  $\gamma = 1 - \tau_i(I)(1 - \gamma_m)$ , want  $\gamma_M = 1$ .

We zullen 3 situaties beschouwen:

1. **Beiden evenredig naleven:** We verdelen de tijd die over is na de basiszorg evenredig over de standaard hygiënische taken en de extra isolatie taken. Dit doen we door te stellen dat:

$$\tau_h(I) = \tau_i(I) = \min \left\{ 1, \frac{\eta - w_z}{w_h + w_i I} \right\}.$$

2. **Handhygiëne naleven:** Nadat de basiszorg is geleverd zal eerst worden voldaan aan de standaard hygiënische taken. Daarna wordt de eventueel overgebleven tijd besteedt aan de extra isolatie taken. Hiervoor stellen we dat:

$$\tau_h(I) = \min \left\{ 1, \frac{\eta - w_z}{w_h} \right\},$$

$$\tau_i(I) = \begin{cases} 0, & \text{als } I \neq 0 \wedge \eta - w_z - w_h \leq 0 \\ 1, & \text{als } I = 0 \vee I \leq \frac{\eta - w_z - w_h}{w_i} \\ \frac{\eta - w_z - w_h}{w_i I}, & \text{anders.} \end{cases}$$

Merk hierbij op dat het niet van belang is wat de waarde van  $\tau_i(0)$  is, maar we moeten natuurlijk voorkomen dat er door nul wordt gedeeld. Vandaar dat we hebben gekozen voor  $\tau_i(0) = 1$ .

3. **Isolatie naleven:** Nadat de basiszorg is geleverd zal eerst worden voldaan aan de extra isolatie taken. Daarna wordt de eventueel overgebleven tijd besteedt aan de standaard hygiënische taken. Hiervoor stellen we dat:

$$\tau_h(I) = \begin{cases} 0, & \text{als } \eta - w_z - w_i I \leq 0 \\ 1, & \text{als } \eta - w_z - w_i I \geq w_h \\ \frac{\eta - w_z - w_i I}{w_h}, & \text{anders} \end{cases}$$

en

$$\tau_i(I) = \begin{cases} 1, & \text{als } I = 0 \vee \eta - w_z \geq w_i I \\ \frac{\eta - w_z}{w_i I}, & \text{anders.} \end{cases}$$

We kiezen voor deze drie situaties, omdat we op basis hiervan een advies zouden kunnen geven aan ziekenhuizen. Het is voor ziekenhuizen namelijk niet haalbaar om bijvoorbeeld voor 80% van de overgebleven tijd te besteden aan handhygiëne en 20% aan isolatie maatregelen. Wel kan het verplegend personeel worden geïnstrueerd om bijvoorbeeld altijd te zorgen dat ze volledig voldoen aan de isolatie maatregelen, zoals in situatie 3.

Aangezien er geldt dat  $0 \leq w \leq 1$ , zeggen we dus dat  $\eta = 1$ . Wanneer handhygiëne volledig wordt nageleefd, gaan we ervan uit dat  $\beta = 0,5$ . Dus we stellen  $\beta_m = 0,5$ . Verder blijkt dat  $\beta_M = 5$ , als er geheel niet wordt gedaan aan handhygiëne. Wanneer er volledig wordt voldaan aan de extra isolatiemaatregelen voor patiënten in isolatie, nemen we aan dat  $\gamma_m = 0,2$ . We zullen er verder vanuit gaan dat  $w_z = 0,9$ ,  $w_h = 0,04$  en  $w_i = 0,12$ .

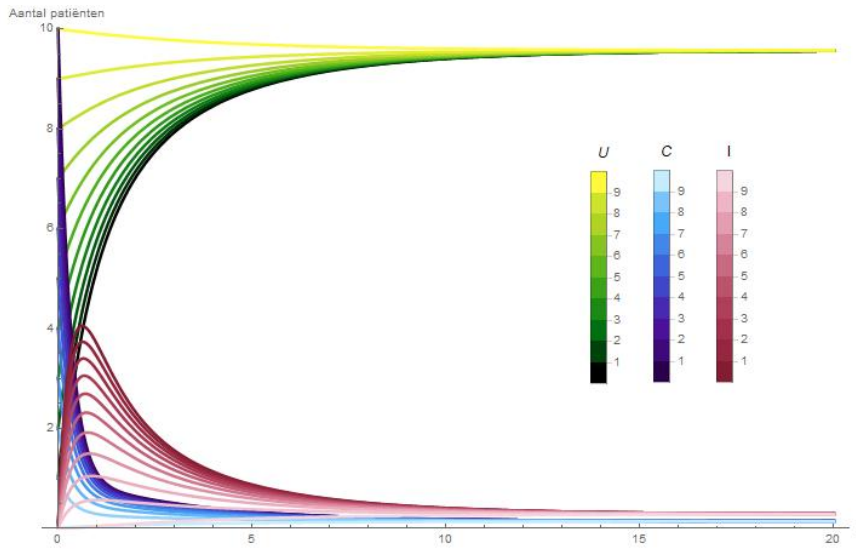
## 4.2. Resultaten

Voor dit model is het helaas een stuk ingewikkelder om de algemene oplossing te geven voor het stelsel differentiaalvergelijkingen (4.1). Deze zullen we daarom hier ook niet geven. Wel zullen we bekijken wat de oplossingen zijn bij de hiervoor gekozen parameterwaarden.

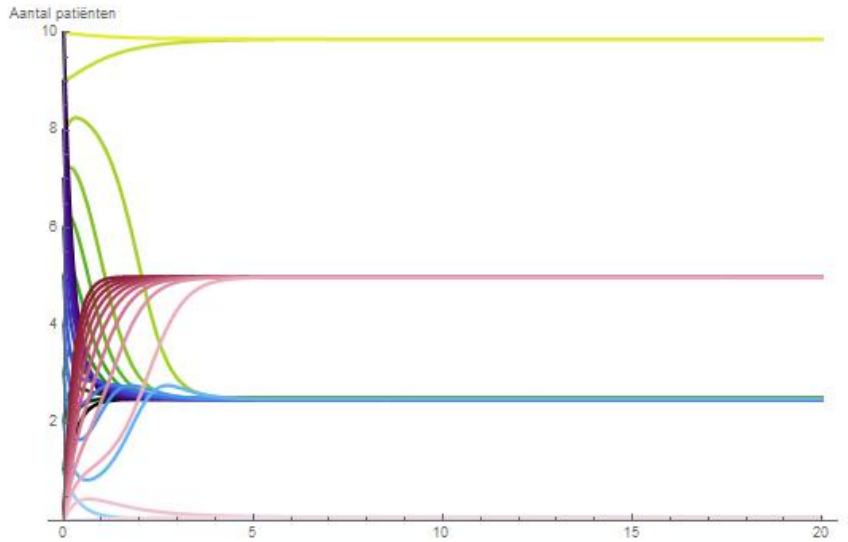
Eerst bekijken we dit model nog bij constante  $\beta$  en  $\gamma$ , dus onafhankelijk van de werkdruk. We zullen deze dan wel zó kiezen dat dit redelijkerwijs haalbaar is. We kiezen daarom voor  $\beta = 0,86$  en  $\gamma = 0,89$ . In de appendix C leggen we uit hoe we aan deze waarden zijn gekomen.

In figuur 7 zijn de oplossingen van het stelsel differentiaalvergelijkingen (4.1) bij deze constante  $\beta$  en  $\gamma$  uitgezet tegen de tijd, voor verschillende beginvoorwaarden:  $(U(0), C(0), I(0)) = (U_0, n - U_0, 0)$ . We zien dat er zich weer behoorlijk snel een evenwicht instelt. Verder merken we op dat dit evenwicht bij iedere beginwaarde  $U_0$  hetzelfde is. Onafhankelijk van de beginsituatie, komt dit model dus altijd in hetzelfde evenwicht.





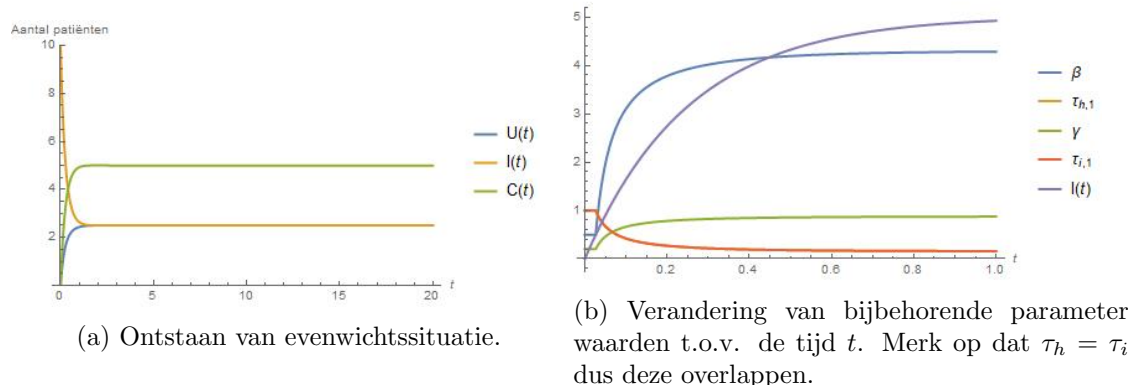
Figuur 7: Oplossingen van het stelsel differentiaalvergelijkingen met  $\gamma$  en  $\beta$  constant, bij verschillende beginvoorwaarden:  $(U(0), C(0), I(0)) = (U_0, n - U_0, 0)$ . Hoe lichter de grafiek hoe hoger de waarde van  $U_0$ .



Figuur 8: Oplossingen van het stelsel differentiaalvergelijkingen met  $\gamma$  en  $\beta$  afhankelijk van de werkdruk als in situatie 1, bij verschillende beginvoorwaarden:  $(U(0), C(0), I(0)) = (U_0, n - U_0, 0)$ . Hoe lichter de grafiek hoe hoger de waarde van  $U_0$ .

Nu zullen we het model bekijken bij  $\beta$  en  $\gamma$  afhankelijk van de werkdruk, zoals we hebben beschreven in de verschillende situaties in 4.1.1. Waarbij situaties 1, 2 en 3 corresponderen met respectievelijk *beide evenredig naleven*, *handhygiëne naleven* en *isolatie naleven*. Voor situatie 1 hebben we ook de oplossingen van het stelsel differentiaalvergelijkingen (4.1) uitgezet tegen de tijd, bij dezelfde verschillende beginvoorwaarden als bij de constante  $\beta$  en  $\gamma$ . Ook in dit geval zien we dat het model vrij snel in evenwicht komt. Wat hier echter opvalt, is dat er twee verschillende evenwichten zijn die zich instellen. Er is namelijk een evenwicht bij  $(U^*, C^*, I^*) \sim (10, 0, 0)$  bij beginvoorwaarden  $U_0 = 10$  of  $U_0 = 9$ . Terwijl bij alle andere beginvoorwaarden, ontstaat er een ander evenwicht:  $(U^*, C^*, I^*) \sim (2, 5; 2, 5; 5)$ .

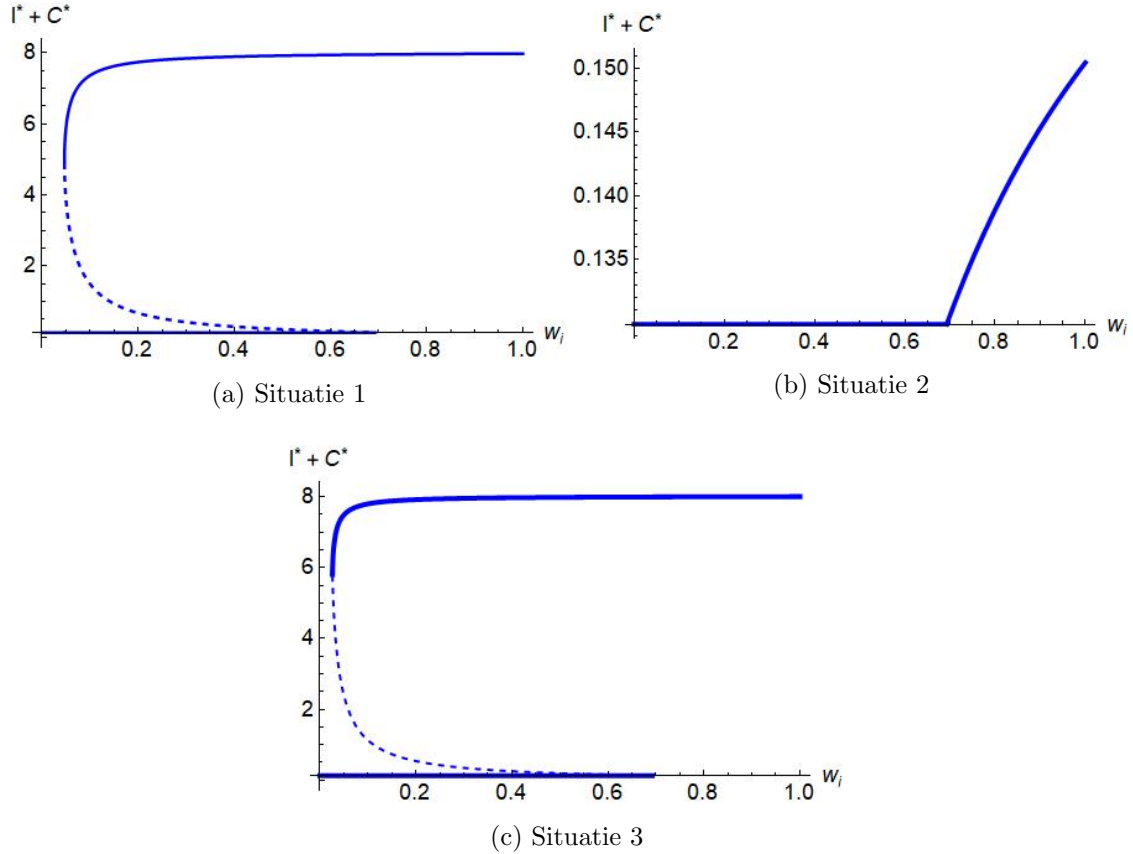
Om meer inzicht te krijgen in hoe de parameters in situatie 1 zich gedragen tijdens het instellen van het evenwicht, hebben we in figuur 9a een oplossing van de differentiaalvergelijking uitgezet tegen de tijd en daarnaast in figuur 9b de bijbehorende parameters uitgezet tegen de tijd. We zien hier dat aan het begin, als er nog bijna geen patiënten in isolatie zitten, de parameters constant zijn. Vanaf tijdstip  $t \sim 0,025$  zijn er echter te veel patiënten in isolatie, en zien we dat de parameters van waarde veranderen. Dit is precies wat we zouden verwachten naar aanleiding van de manier waarop we de parameters hebben gedefinieerd.



Figuur 9: Parameters tijdens instellen van evenwicht. Met  $\gamma$  en  $\beta$  afhankelijk van de werkdruk als in situatie 1.

Aangezien we in figuur 8 hebben gezien dat er verschillende evenwichten ontstaan, is het interessant om te kijken hoe de evenwichten zich gedragen ten opzichte van  $w_i$ . We zien in figuur 10 hoe hier bifurcatie diagrammen ontstaan bij de drie verschillende situaties. We zien dat in situatie 1 en situatie 3 er op een gegeven moment drie evenwichten tegelijkertijd zijn. Er zijn twee stabiele evenwichten, één bij hoge prevalentie en één bij lage prevalentie. Daartussen ligt een instabiel evenwicht. Het is dus afhankelijk waar het model vandaan komt in welk evenwicht het terecht komt. Wanneer een model zich in het stabiele evenwicht met hoge prevalentie bevindt, is het heel moeilijk om terug te

komen in het stabiele evenwicht met lage prevalentie. De waarde van  $w_i$  moet daarvoor eerst heel sterk terug worden gebracht. Er is ook een kritische waarde voor  $w_i$ , in beide situaties 1 en 3 is dit bij  $w_i \sim 0,7$ , als deze wordt bereikt zul je altijd in het bovenste evenwicht terecht komen, onafhankelijk waar je vandaan komt.



Figuur 10: Bifurcatie diagrammen van het totaal aantal gekoloniseerde patiënten in evenwicht,  $C^* + I^*$ , ten opzichte van de werkdruk van isolatie,  $w_i$ , bij de gekozen parameterwaarden. Een stippellijn geeft hier een instabiel evenwicht weer, een ononderbroken lijn geeft een stabiel evenwicht weer.

### 4.3. Discussie

In dit model hebben we laten zien wat de invloed is van het invoeren van isolatie op vier verschillende manieren. De eerste manier waarbij we  $\beta$  en  $\gamma$  constant hebben gekozen, is niet erg relevant. Het is voor verplegend personeel namelijk niet realistisch om consequent zo een specifiek percentage van de over gebleven tijd te besteden aan handhygiëne en isolatie. De drie situaties die we daarna beschreven zijn wel beter toe te passen door het verplegend personeel. Wanneer de gekozen parameter waarden gelden, kunnen we uit de resultaten opmaken dat er bij het naleven van handhygiëne, situatie

2, het minste totaal aantal gekoloniseerde patiënten zijn. Verder zien we in deze situatie, in tegenstelling tot de andere twee situaties, dat er één stabiel evenwicht is bij zeer lage prevalentie. Wanneer één van de andere twee situaties wordt uitgevoerd: isolatie en handhygiëne evenredig naleven of isolatie naleven, zien we dat er ook bij een hoge prevalentie een stabiel evenwicht ligt. Om hier uit weg te komen moet de werkdruk voor isolatie zeer sterk worden terug gedrongen. Dit zou kunnen worden bereikt door tijdelijk extra verplegend personeel in te zetten. Wanneer je op die manier terug kunt komen in het stabiele evenwicht met lage prevalentie, zou je de werkdruk weer kunnen laten oplopen. Hierbij moet wel worden opgelet dat de grenswaarde niet wordt bereikt, dan zal het weer terug gaan naar het evenwicht met hoge prevalentie.

Ook dit model is een vereenvoudiging van de werkelijkheid. Naast de punten die we in de discussie bij hoofdstuk 2 hebben genoemd zijn er hier nog een aantal factoren die dit model niet volledig realistisch maken. Zo is er in dit model geen sprake van isolatie bij opname, terwijl er tegenwoordig regelmatig patiënten uit voorzorg worden geïsoleerd als ze een risico vormen [1]. Er worden dus ook geen eerdere tests uitgevoerd op patiënten die een risico vormen, terwijl in werkelijkheid dit natuurlijk wel gebeurt. Ook gaan we ervan uit dat wanneer een patiënt getest wordt het direct bekend is of deze patiënt gekoloniseerd is. Echter duren de meest gebruikte testen vaak relatief lang, dit kan zomaar een paar dagen zijn. Er zijn wel nieuwere testen die sneller zijn, maar deze zijn duurder.

We hebben gekozen voor bepaalde parameterwaarden, deze zijn gebaseerd op enkele onderzoeken. Het is echter moeilijk na te gaan of deze parameters representatief zijn, zonder hier uitgebreid onderzoek naar te doen.

## 5. Stochastisch model met isolatie

### 5.1. Opbouw van het model

We beschouwen weer dezelfde situatie als in hoofdstuk 4, maar zullen nu ook weer de bijbehorende toestanden van de ziekenhuisafdeling willen bepalen. Aangezien de patiënten nu drie verschillende statussen kunnen hebben, zullen we nu de toestanden anders moeten definiëren dan hoe we ze in hoofdstuk 3 hadden gedefinieerd. We doen het als volgt:

Merk op dat we nu beginnen met tellen bij toestand  $i = 1$ . Verder zien we dat er in

| $i$      | $U_i$    | $C_i$    | $I_i$    |
|----------|----------|----------|----------|
| 1        | $n$      | 0        | 0        |
| 2        | $n - 1$  | 1        | 0        |
| 3        | $n - 1$  | 0        | 1        |
| 4        | $n - 2$  | 2        | 0        |
| 5        | $n - 2$  | 1        | 1        |
| 6        | $n - 2$  | 0        | 2        |
| $\vdots$ | $\vdots$ | $\vdots$ | $\vdots$ |
| $n - 1$  | 0        | 1        | $n - 1$  |
| $n$      | 0        | 0        | $n$      |

Tabel 2: Definitie van toestanden in model met isolatie

totaal  $n + 1 - m$  verschillende toestanden zijn waarbij  $U_i = m$ . Dus het totaal aantal toestanden is dan gelijk aan:

$$\sum_{m=1}^{n+1} m = \frac{(n+1)(n+2)}{2}.$$

De overgangen tussen de verschillende toestanden zijn nu niet meer zo mooi te laten zien in een schematische weergave zoals in figuur 4 bij het model van 3. Als we bijvoorbeeld naar toestand 2 kijken, dan zien we dat het model daar vandaan naar toestand 1 en toestand 3 kan gaan, maar ook naar toestand 4. Er kunnen vanuit één toestand tot wel 5 overgangen plaatsvinden naar andere toestanden.

Deze overgangen kunnen we terugvinden in de overgangsmatrix. We zullen deze overgangsmatrix  $A$  nu direct opstellen, waarvoor geldt dat  $\frac{d}{dt}\mathbf{p} = A\mathbf{p}$ . De elementen  $a_{kj_i}$  van  $A$  geven de snelheid aan waarmee er een overgang plaatsvindt naar toestand  $k$  vanuit verschillende toestanden  $j_i$ . Om deze elementen te bepalen, maken we gebruik van figuur 6 dat we in hoofdstuk 4 hebben opgesteld:

1. Eén bed veranderd van status  $U$  in toestand  $j_1$ , naar status  $C$  in toestand  $k$ , dan

$(U_{j_1}, C_{j_1}, I_{j_1}) = (U_{k+1}, C_{k-1}, I_k)$ . Deze overgang vindt plaats met snelheid:

$$a_{kj_1} = \beta(w) \frac{C_{j_1} + \gamma(w)I_{j_1}}{n} U_{j_1} + fU_{j_1}.$$

2. Eén bed veranderd van status  $C$  in toestand  $j$ , naar status  $U$  in toestand  $k$ , dan  $(U_{j_2}, C_{j_2}, I_{j_2}) = (U_{k-1}, C_{k+1}, I_k)$ . Deze overgang vindt plaats met snelheid:

$$a_{kj_2} = (1 - f)C_{j_2}.$$

3. Eén bed veranderd van status  $C$  in toestand  $j$ , naar status  $I$  in toestand  $k$ , dan  $(U_{j_3}, C_{j_3}, I_{j_3}) = (U_k, C_{k+1}, I_{k-1})$ . Deze overgang vindt plaats met snelheid:

$$a_{kj_3} = \phi C_{j_3}.$$

4. Eén bed veranderd van status  $I$  in toestand  $j$ , naar status  $U$  in toestand  $k$ , dan  $(U_{j_4}, C_{j_4}, I_{j_4}) = (U_{k-1}, C_k, I_{k+1})$ . Deze overgang vindt plaats met snelheid:

$$a_{kj_4} = (1 - f)I_{j_4}.$$

5. Eén bed veranderd van status  $I$  in toestand  $j$ , naar status  $C$  in toestand  $k$ , dan  $(U_{j_5}, C_{j_5}, I_{j_5}) = (U_k, C_{k-1}, I_{k+1})$ . Deze overgang vindt plaats met snelheid:

$$a_{kj_5} = fI_{j_5}.$$

Merk op dat niet voor elke toestand  $k$  er altijd alle toestanden  $j_i$  bestaan. Als die toestand niet bestaat, is de overgangssnelheid natuurlijk gelijk aan 0. Verder weten we ook met welke snelheid de toestand  $k$  wordt verlaten, namelijk:

$$a_{kk} = - \left( \beta(w) \frac{C_k + \gamma(w)I_k}{n} U_k + fU_k + (1 - f)C_k + \phi C_k + I_k \right).$$

We hebben nu alle elementen voor de overgangsmatrix bepaald, de rest van de elementen zijn dus gelijk aan 0. We zien dat er per toestand dus maximaal 6 elementen ongelijk aan nul op een rij staan.

Als we nu kijken naar een model met  $n = 10$  bedden. Zien we dat er  $\sum_{m=0}^{11} m = \frac{11 \cdot 12}{2} = 66$  toestanden zijn. De overgangsmatrix is dus een  $66 \times 66$ -matrix, waarbij op iedere rij dus maximaal 6 elementen ongelijk aan nul staan. Dit is duidelijk een ijle matrix, want het bestaat voornamelijk uit nullen. Helaas zijn de elementen ongelijk aan nul in deze matrix niet mooi verdeeld over de diagonalen, zoals in (3.1). het model van hoofdstuk 3. Dit wordt veroorzaakt door het feit dat er vanuit één toestand overgangen kunnen plaatsvinden naar meer dan 2 toestanden, die qua nummering elkaar niet opvolgen.

Het is wel prettig dat  $A$  een ijle matrix is, want daardoor kunnen we het stelsel  $A\mathbf{p} = 0$  eenvoudiger oplossen. Hieruit zullen we weer een kansverdeling  $\mathbf{p}^*$  krijgen, net als in het model van hoofdstuk 3.

## 5.2. Resultaten

In dit model is de overgangsmatrix  $A$  een stuk ingewikkelder dan in het model van hoofdstuk 3. Hierdoor is het oplossen van de vergelijking  $A\mathbf{p}^* = 0$  een stuk ingewikkelder. We zullen daarom niet de algemene oplossing voor  $\mathbf{p}^*$  kunnen geven. Wel zullen we ook in dit model kijken naar de oplossingen bij de gekozen parameterwaarden uit hoofdstuk 4. Op deze manier krijgen we wel een beeld van hoe dit proces zich ontwikkelt.

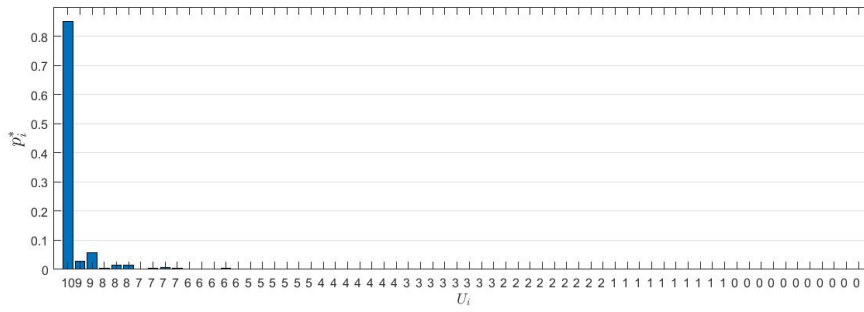
In figuur 11 zijn de kansverdelingen te zien die we vinden bij de gekozen parameterwaarden. We zien hier dat er de kans om in een toestand te komen met veel niet-gekoloniseerde patiënten het grootste is bij de gekozen constante  $\beta$  en  $\gamma$  en in situatie 2. In situatie 1 zien we dat deze kans al behoorlijk verminderd en in situatie 3 zien we dat deze kans nog maar heel erg klein is. In de laatste situatie is er een behoorlijk grote kans dat het model in een toestand komt met redelijk veel gekoloniseerde patiënten.

In figuur 12 is de kansverdeling gegeven over het totaal aantal gekoloniseerde patiënten in een toestand ( $C + I$ ) bij situaties 1, 2 en 3. We zien hier weer hetzelfde als we ook al in figuur 11 hebben gezien. Deze resultaten kunnen we nu vergelijken met de resultaten uit hoofdstuk 4.

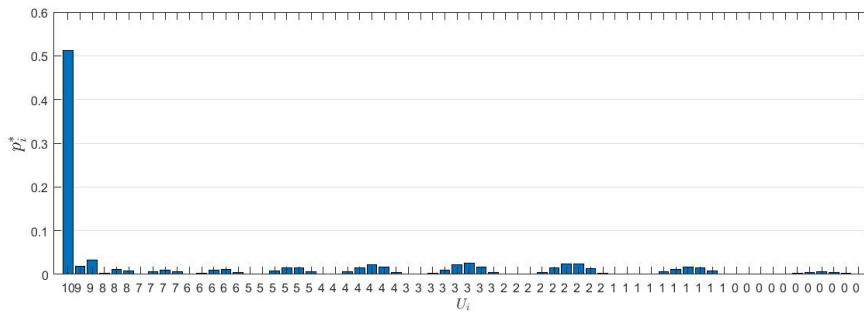
Voor *situatie 1* zien we in figuren 10a en 12a dat de kans het grootste is dat het model zich in het stabiele evenwicht met lage prevalentie zal bevinden, waarbij er dus nauwelijks gekoloniseerde patiënten aanwezig zijn. Er is echter nog wel een kans dat het model zich in het stabiele evenwicht met hoge prevalentie bevindt, maar deze kans is veel kleiner.

Voor *situatie 2* is er maar één stabiel evenwicht (zie figuur 10b) en dit zien we ook terug in de kansverdeling. In dit stabiele evenwicht zijn er nauwelijks gekoloniseerde patiënten. Er is wel een kans dat het stabiele evenwicht even wordt verlaten, maar dan zal het evenwicht zich toch weer snel instellen.

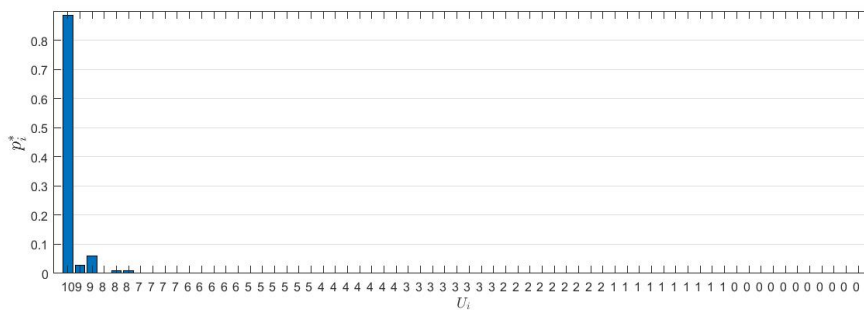
Voor *situatie 3* zien we in figuren 10c en 12c dat er zelfs een grotere kans is dat dit model zich in het stabiele evenwicht bij hoge prevalentie zal bevinden. Hierbij zijn er dus in totaal ongeveer 8 gekoloniseerde patiënten. Er is ook nog wel een kans dat het model zich in het evenwicht met lage prevalentie bevindt, maar dit zal minder snel gebeuren.



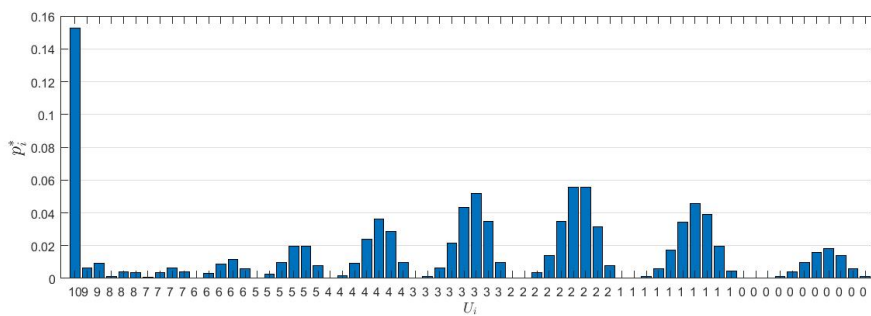
(a) Bij  $\beta$  en  $\gamma$  constant.



(b) Bij situatie 1



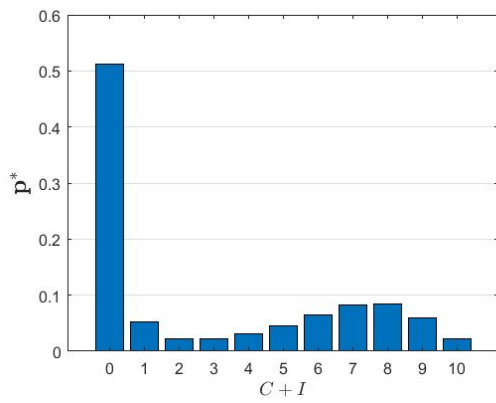
(c) Bij situatie 2



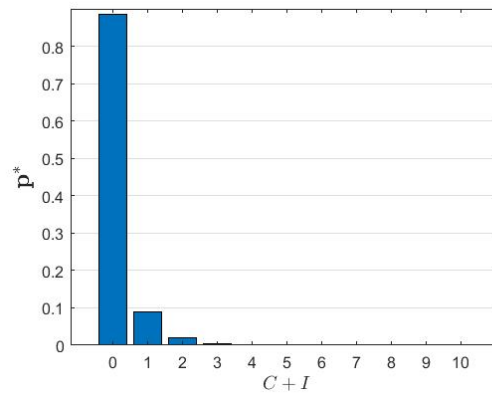
(d) Bij situatie 3

Figuur 11: Kansverdelingen over alle toestanden bij de verschillende situaties. Op de horizontale as staan alle verschillende toestanden op volgorde van tabel 2, aangegeven met het aantal niet-gekoloniseerde patiënten in die toestand ( $U_i$ ). Bij de gekozen parameterwaarden.

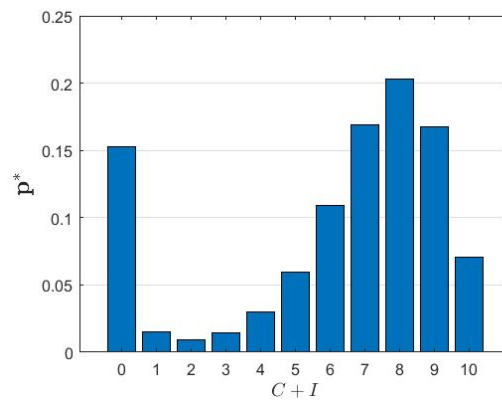




(a) Bij situatie 1



(b) Bij situatie 2



(c) Bij situatie 3

Figuur 12: Kansverdelingen over totaal aantal gekoloniseerde patiënten  $C + I$ .

### 5.3. Discussie

Deze resultaten bevestigen de resultaten van het model in hoofdstuk 4. Daarbij kunnen we nu situatie 1, handhygiëne én isolatie evenredig naleven, en situatie 3, isolatie naleven, met elkaar vergelijken. In het model in hoofdstuk 4 komen de resultaten van deze twee situaties namelijk zeer sterk overeen. Nu zien we dat er wel degelijk een verschil is tussen deze twee situaties. In het geval van naleven van isolatie, zien we dat er een grotere kans is dat er een evenwicht ontstaat bij hoge prevalentie, dan bij het evenredig naleven van handhygiëne en isolatie. We kunnen hieruit concluderen dat het verstandiger is om de handhygiëne nooit volledig te vervangen door isolatie, bij deze parameterwaarden. We zien duidelijk dat handhygiëne een zeer grote invloed heeft op het model.

Bij dit model zullen we dezelfde kanttekeningen moeten maken als we gedaan hebben in de discussie van hoofdstuk 4. Daarnaast is dit een stochastisch model, dus moeten we de kanttekeningen die daarbij horen uit de discussie van hoofdstuk 3 ook meenemen bij de interpretatie van dit model.

## 6. Conclusie

In deze scriptie hebben we gekeken naar de effectiviteit van isolatie om de verspreiding van ziekenhuisbacteriën te beperken op een intensive care afdeling in een ziekenhuis. Het is duidelijk dat het isoleren van patiënten onder sommige voorwaarden niet effectief is. We zien namelijk dat wanneer je dit volledig ten kosten van de handhygiëne toepast, de verspreiding van de ziekenhuisbacteriën juist wordt bevorderd. Het is dus duidelijk dat er niet teveel moet worden gekort op handhygiëne. Daarnaast is het afhankelijk van de situatie waarin de afdeling zich bevindt of het effectief is. Verder zien we dat de werkdruk van het verplegend personeel een grote beperkende factor kan zijn op de effectiviteit van isolatie. Zelfs het tijdelijk verlichten van de werkdruk van het verplegend personeel, door bijvoorbeeld meer personeel in te zetten, zou de effectiviteit van isolatie kunnen bevorderen.

Helaas is dit model niet een perfecte weergave van de werkelijkheid, zoals in de verschillende discussies al is besproken. Voornamelijk het bepalen van realistische waarden van de parameters is lastig. Er wordt veel onderzoek gedaan naar dit probleem, maar in ieder onderzoek worden er veel verschillende aannames gedaan, hierdoor is het moeilijk om deze met elkaar te vergelijken. Er is daarom nog uitgebreider onderzoek nodig naar dit onderwerp, om een algemenere conclusie te trekken.

## Referenties

- [1] H.F.L. Wertheim e.a. “Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in the Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use”. In: *Journal of Hospital Infection* 56.4 (2004), p. 321–325. DOI: 10.1016/j.jhin.2004.01.026.
- [2] Stephan Harbarth e.a. “Update on screening and clinical diagnosis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)”. In: *International Journal of Antimicrobial Agents* 37.2 (2011), p. 110–117. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.10.022.
- [3] Sowndarya Visalachy e.a. “Carriage of Multidrug Resistant Bacteria on Frequently Contacted Surfaces and Hands of Health Care Workers”. In: *Journal of Clinical & Diagnostic Research* 10.5 (2016), p. DC18–DC20. DOI: 10.7860/JCDR/2016/19692.7772.
- [4] Laleh Gharacheh e.a. “Comparison of Statistical Models of Predict the Factors Affecting the Length of Stay (LOS) in the Intensive Care Unit (ICU) of a Teaching Hospital”. In: *Materia Sociomedica* 29.2 (2017), p. 88–91. DOI: 10.5455/msm.2017.29.88–91.
- [5] J.T. Stahmeyera e.a. “Hand hygiene in intensive care units: a matter of time?” In: *Journal of hospital infection* 95.4 (2017), p. 338–343. DOI: 10.1016/j.jhin.2017.01.011.

## A. Overzicht van parameters

Hieronder een lijst met alle parameters die we gebruiken, met bijbehorende betekenis.

$n$  = **Aantal bedden**: aantal bedden op een zaal en dus het aantal patiënten.

$\beta$  = **Besmettingssnelheid**: aantal patiënten die door één gekoloniseerde patiënt worden besmet via het verplegend personeel, als alle andere patiënten niet-gekoloniseerd zijn.

$f$  = **Kolonisatiekans**: fractie van de patiënten dat bij opname gekoloniseerd is.

$\gamma$  = **Isolatie-efficiëntie**: de mate waarmee de besmettingssnelheid afneemt door isolatie.

$\phi$  = **Detectiesnelheid**: aantal keer dat patiënten per tijdseenheid getest worden op kolonisatie.

$w$  = **Werkdruk**: de totale werkdruk van het verplegend personeel.

$w_z$  = **Werkdruk basiszorg**: de werkdruk van het verplegend personeel voor de basiszorg.

$w_h$  = **Werkdruk handhygiëne**: de werkdruk van het verplegend personeel voor de handhygiëne.

$w_i$  = **Werkdruk isolatie**: de werkdruk van het verplegend personeel voor de extra isolatie maatregelen per patiënt in isolatie.

$\tau_h$  = **Mate van naleving van handhygiëne**: De fractie van de tijd, die het verplegend personeel nodig heeft om volledig te voldoen aan de handhygiëne, dat daadwerkelijk aan handhygiëne wordt besteed nadat de basiszorg is geleverd.

$\tau_i$  = **Mate van naleving van isolatie**: De fractie van de tijd, die het verplegend personeel nodig heeft om volledig te voldoen aan de extra isolatiemaatregelen, dat daadwerkelijk aan de totale extra isolatiemaatregelen wordt besteed nadat de basiszorg is geleverd.

## B. Oplossing $Ap^* = 0$ in hoofdstuk 3

In deze appendix zullen we met behulp van volledige inductie de oplossing  $p^*$  vinden, die voldoet aan  $Ap^* = 0$  en  $\sum_{i=0}^n p_i^* = 1$ , met de matrix  $A$  zoals gegeven in (3.1).

Als eerste nemen we aan dat  $p_0^* = \zeta$  voor een constante  $\zeta$ . De oplossing  $p^*$  kunnen we dan straks uitdrukken in termen van  $g_i, r_i$  en  $\zeta$ . Hierbij zijn  $g_i$  en  $r_i$  zoals beschreven in figuur 4 en vergelijking (3.2). Merk nu op dat het volgende geldt:

$$\frac{d}{dt}p_i^* = g_{i-1}p_{i-1}^* + r_{i+1}p_{i+1}^* - g_i p_i^* - r_i p_i^*.$$

Vervolgens maken we gebruik van het feit dat  $\frac{d}{dt}p_0^* = 0$ . Ofwel

$$\begin{aligned} r_1 p_1^* - g_0 p_0^* &= 0 \\ p_1^* &= \frac{g_0}{r_1} \zeta. \end{aligned}$$

Hiermee kunnen we ook  $p_2^*$  bepalen, door gebruik te maken van  $\frac{d}{dt}p_1^* = 0$ , dus:

$$\begin{aligned} g_0 p_0^* + r_2 p_2^* - g_1 p_1^* - r_1 p_1^* &= 0 \\ g_0 \zeta + r_2 p_2^* - \frac{g_0 g_1}{r_1} \zeta - g_0 \zeta &= 0 \\ r_2 p_2^* - \frac{g_0 g_1}{r_1} \zeta &= 0 \\ p_2^* &= \frac{g_0 g_1}{r_1 r_2} \zeta. \end{aligned}$$

Dit doet het vermoeden rijzen voor de volgende stelling:

*Stelling.* Er geldt dat  $p_i^* = \frac{g_0 g_1 \cdots g_{i-1}}{r_1 r_2 \cdots r_i}$  voor alle  $0 \leq i \leq n$ .

*Bewijs.* INDUCTIEBEGIN: We hebben hierboven laten zien dat het voldoet voor  $i = 0$  en  $i = 1$ .

INDUCTIEHYPOTHESE: Stel er geldt dat  $p_{j-1}^* = \frac{g_0 g_1 \cdots g_{j-2}}{r_1 r_2 \cdots r_{j-1}}$  en  $p_j^* = \frac{g_0 g_1 \cdots g_{j-1}}{r_1 r_2 \cdots r_j}$  voor een  $0 \leq j \leq n$ .

INDUCTIESTAP: Er geldt dat  $\frac{d}{dt}p_j^* = 0$ , ofwel:

$$g_{j-1} p_{j-1}^* + r_{j+1} p_{j+1}^* - g_j p_j^* - r_j p_j^* = 0$$

Invullen van  $p_{j-1}^*$  en  $p_j^*$  geeft nu:

$$\begin{aligned} \frac{g_0 g_1 \cdots g_{j-2} g_{j-1}}{r_1 r_2 \cdots r_{j-1}} + r_{j+1} p_{j+1}^* - \frac{g_0 g_1 \cdots g_{j-1} g_j}{r_1 r_2 \cdots r_j} - \frac{g_0 g_1 \cdots g_{j-1}}{r_1 r_2 \cdots r_j} &= 0 \\ r_{j+1} p_{j+1}^* - \frac{g_0 g_1 \cdots g_{j-1} g_j}{r_1 r_2 \cdots r_j} &= 0 \end{aligned}$$

Dus

$$p_{j+1}^* = \frac{g_0 g_1 \cdots g_{j-1} g_j}{r_1 r_2 \cdots r_j r_{j+1}}.$$

Hetgeen we wilden bewijzen. □

### C. Parameterwaarden van constante $\beta$ en $\gamma$ in hoofdstuk 4

Bij het bepalen van de constante waarden van  $\beta$  en  $\gamma$  maken we gebruik van het feit dat  $\beta = \beta_M - \tau_h(\beta_M - \beta_m)$  en  $\gamma = 1 - \tau_i(1 - \gamma_m)$ . Hierbij moeten  $\tau_h$  en  $\tau_i$  voldoen aan de volgende vergelijking:  $\tau_h w_h + \tau_i w_i I \leq \eta - w_z$ . Verder geldt er dat  $\beta_M = 5$ ,  $\beta_m = 0,5$ ,  $\gamma_m = 0,2$ ,  $\eta = 1$ ,  $w_z = 0,9$ ,  $w_h = 0,04$  en  $w_i = 0,12$  zoals we in hoofdstuk 4 hebben gesteld. Dus:

$$\begin{aligned}\beta &= 5 - 4,5\tau_h, \\ \gamma &= 1 - 0,8\tau_i, \\ 0,1 &\geq 0,04\tau_h + 0,12\tau_i I.\end{aligned}$$

We gaan ervan uit dat in dit geval niet meer dan 4 patiënten in isolatie worden gebracht. Dus er moet gelden dat  $0,1 = 0,04\tau_h + 0,48\tau_i$ . Verder willen we dat  $\beta < 1$  en  $\gamma < 0,9$ , zodat de verspreiding niet te hoog is en de isolatie wel effectief blijft. Om hieraan te voldoen, kiezen we  $\tau_h = 0,92$ . Dan volgt dat  $\tau_i = \frac{79}{600} \approx 0,13$ . Hieruit volgt dat  $\beta = 0,86$  en  $\gamma = \frac{671}{750} \approx 0,89$ . Deze voldoen beide aan de eisen.