



Utrecht University

Een onderzoek naar verbetering van vaccinatieprotocollen

A. Simatovic

3483819

30 juni 2019

Bachelor Thesis – 7.5 ECTS
Bachelor Kunstmatige Intelligentie
Verdiepingspakket: Agents
Universiteit Utrecht

1^o beoordelaar:
Dr. T. B. Klos

2^o beoordelaar:
Dr. G.A.W. Vreeswijk

Samenvatting

Vaccinaties worden gebruikt om ziekte uitbraken te voorkomen. Het is daarom van belang om het vaccinatieproces zo veel mogelijk te optimaliseren. Er zijn personen die door hun gedrag een groter risico vormen dan anderen om ziektes te verspreiden en het is daardoor van belang om deze mensen te vinden en te vaccineren. Hiermee zouden minder mensen gevaccineerd hoeven te worden wat tijd, geld, en moeite bespaart. Eerder onderzoek heeft al laten zien dat het gebruik van temporele informatie, zoals het relatieve tijdstip waarop contact plaatsvindt, betere resultaten oplevert dan het gebruik van statische informatie. In dit onderzoek wordt onderzocht wat goede omstandigheden zijn om het vaccinatieproces verder te optimaliseren. Er wordt gebruik gemaakt van een bestaande dataset waarop verschillende experimenten uitgevoerd worden. Er wordt begonnen met het onderzoeken hoe de infectiekans van gevaccineerde personen en de vaccinatiegraad op elkaar reageren met betrekking tot het aantal infecties. Vervolgens wordt onderzocht of de combinatie van het gebruik van temporele informatie en een vaccinatietrein positieve effecten heeft. Ten slotte wordt bepaald hoe het virus HPV zich in de gebruikte dataset zou ontwikkelen en wat voor effect een hogere of lagere vaccinatiegraad daarop zou hebben. Uit het onderzoek volgt dat hogere infectiekansen bij gevaccineerden deels opgevangen kunnen worden door een hogere vaccinatiegraad te hanteren. Op den duur vlakt dit effect echter af waardoor meer vaccineren niet meer lijkt te helpen. Het gebruik van een vaccinatietrein in combinatie met temporele informatie heeft in dit onderzoek geen positieve effecten, er worden aanpassingen aanbevolen die mogelijk betere resultaten zullen opleveren. Als in de gebruikte dataset de infectiewaarden van het HPV virus worden gebruikt dan heeft meer vaccineren een kleine vermindering van aantal infecties als gevolg.

Inhoud

1. Inleiding	4
1.1 Achtergrond.....	4
1.2 Opbouw artikel	5
2. Onderzoek	5
2.1 Uitbreiding Neighbourhood Vaccination model	5
2.2 Onderzoeksvragen.....	6
2.3 Relevantie.....	7
3. Methode	7
3.1 Dataset	8
3.2 Globale structuur.....	8
3.3 Onderzoeksvragen.....	10
4. Resultaten.....	13
4.1 Gevoeligheidsanalyse	13
4.2 Onderzoek 1	13
4.3 Onderzoek 2	14
4.4 Onderzoek 3	15
5. Conclusie/Discussie	16
5.1 Gevoeligheidsanalyse	16
5.2 Onderzoeksvragen.....	16
5.3 Kanttekeningen	17
5.4 Implicaties en vervolg onderzoek.....	17
6. Bibliografie.....	17

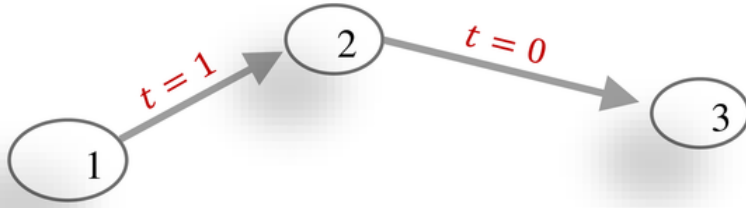
1. Inleiding

1.1 Achtergrond

Eén van de meest kost-effectieve gezondheids investeringen is het immuniseren van mensen voor besmettelijke ziektes (1). Er wordt geschat dat dit 2 tot 3 miljoen doden per jaar voorkomt en het effect is duidelijk zichtbaar. Voordat men bijvoorbeeld in Nederland begon met vaccineren tegen mazelen waren er jaarlijks honderduizenden mazelenpatiënten. Tegenwoordig zijn dat er jaarlijks ongeveer 10 (1). Onder populaties die zich niet laten vaccineren breken echter nog wel epidemieën uit (2). Dit laat zien dat het belang van vaccineren groot kan zijn.

Wegens beperkte middelen is het vaak niet mogelijk om gehele populaties te vaccineren. Er kan echter wel voorkomen worden dat een ziekte zich verspreidt over een groot deel van de populatie door genoeg mensen te vaccineren. Als een groot genoeg deel van de populatie beschermd is, dan hebben de personen die niet gevaccineerd zijn een kleinere kans om besmet te raken. Op dat moment kan de ziekte zich niet ver uitbreiden en is er sprake van kudde-immuniteit.

Uit onderzoek blijkt dat sommige personen een groter risico vormen voor uitbraak dan andere personen (3). Dit zijn enerzijds personen die met veel andere personen contact hebben omdat een ziekte zich dan naar veel andere personen kan verspreiden, en anderzijds personen die relatief vaak in contact staan met andere personen omdat een ziekte dan meerdere kansen krijgt om zich te verspreiden naar die contactpersonen. Personen die in contact staan met veel andere personen en die dat ook frequent doen hebben een nog hogere kans om een ziekte over te dragen aan iemand anders. Het selecteren en vaccineren van deze personen is dus noodzaak voor een effectief vaccinatieprogramma. Doordat ziekten zich veelal via contact verspreiden is het van belang om relevante contactstructuren weer te geven. In het verleden werd hiervoor gebruik gemaakt van statische grafen (4). Een voorbeeld hiervan is het Neighbourhood Vaccination model (5). Hierin wordt een willekeurig persoon gekozen uit de verzameling personen die tenminste één contact hebben gehad met een ander persoon. Deze persoon noemt vervolgens iemand waarmee diegene contact heeft gehad en deze laatste wordt dan gevaccineerd. Dit proces wordt herhaald totdat het gewenste aantal gevaccineerde personen is bereikt. Deze methode werkt slechts tot op zekere hoogte want het houdt geen rekening met temporele informatie die wel van belang is in het proces van ziekteverspreiding. Een voorbeeld hiervan is te zien in Figuur 1 (6). Hier wordt duidelijk dat de volgorde waarin contact tussen twee personen plaatsvindt een belangrijke rol heeft in de verspreiding van informatie. Dit geldt ook voor de verspreiding van ziektes. Onderzoek heeft aangetoond dat het gebruik van temporele informatie inderdaad betere vaccinatieprotocollen oplevert ten opzichte van het gebruik van statische informatie (7). Een aanpassing van het Neighbourhood Vaccination model, waarbij de willekeurig gekozen persoon een ander persoon aanwijst op basis van temporele informatie als meest recente contactpersoon en meest frequente contactpersoon bleek effectiever dan het standaard Neighbourhood Vaccination model.



Figuur 1. Geen garantie van transitiviteit bij een graaf met temporele informatie. Transitiviteit is niet meer gegarandeerd bij het gebruik van temporele informatie. Zonder de temporele informatie zou informatie van persoon 1, via persoon 2, bij persoon 3 terecht kunnen komen. Met de kennis dat het contact tussen persoon 2 en persoon 3 eerder plaatsvindt dan het contact tussen persoon 1 en persoon 2 kan worden vastgesteld dat de informatie van persoon 1 niet bij persoon 3 terecht kan komen.

In dit onderzoek zal getracht worden om vaccinatieprotocollen verder te verbeteren. Dit wordt op twee manieren aangepakt. Ten eerste wordt er een realistischer model gemaakt waarbij minder simplificaties worden gemaakt, en ten tweede wordt er een andere manier gebruikt om personen te selecteren voor vaccinatie. Ten slotte wordt een gewenste vaccinatiegraad bepaald voor een praktijkgeval.

1.2 Opbouw artikel

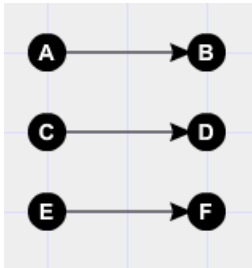
Dit artikel zal eerst ingaan op eerder onderzoek over het vaccineren van populaties, met name met betrekking tot uitbreidingen van het Neighbourhood Vaccination model. Daarna wordt de dataset besproken waarmee de experimenten uitgevoerd zullen worden. Vervolgens worden enkele aanpassingen van huidige vaccinatieprotocollen besproken en getest op de eerder genoemde dataset. Daarna worden de omstandigheden van een echt virus nagebootst in een dataset en wordt het effect van verschillende vaccinatiegraden bepaald. Uit voorgaande zal blijken of de voorgestelde aanpassingen effect hebben en zullen de positieve en negatieve kanten ervan worden besproken.

2. Onderzoek

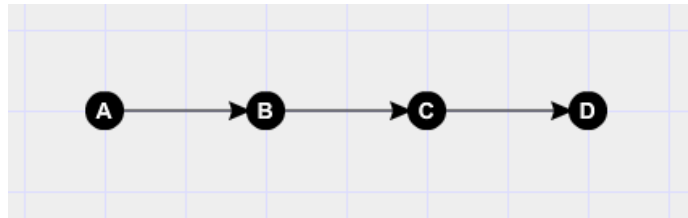
2.1 Uitbreiding Neighbourhood Vaccination model

Zoals eerder vermeld is het gebruik van temporele informatie een eerste uitbreiding op het Neighbourhood Vaccination model. Een andere uitbreiding is dat er gebruik wordt gemaakt van een 'vaccinatietrein' (4). Dit houdt in dat steeds de laatst gevaccineerde persoon wordt gevraagd om een persoon aan te dragen voor volgende vaccinatie. Deze uitbreiding werd tot nog toe slechts toegepast op statische grafen. Het verschil in het vaccinatieproces wordt weergegeven in Figuur 2.1 en 2.2. In eerder onderzoek is aangetoond dat het gebruik van een vaccinatietrein

in gebruik met statische informatie een beter resultaat opleverde dan zonder het gebruik van een vaccinatietrein (4).



Figuur 2.1. Vaccinatieproces met willekeurige selectie. Persoon A wordt willekeurig gekozen, deze kiest persoon B en B wordt gevaccineerd. Vervolgens wordt persoon C willekeurig gekozen, deze kiest persoon D en D wordt gevaccineerd. Vervolgens wordt persoon E willekeurig gekozen, deze kiest persoon F en F wordt gevaccineerd. Dit gaat zo verder totdat de vaccinatiegraad is bereikt.



Figuur 2.2. Vaccinatieproces met een vaccinatietrein. Persoon A wordt willekeurig gekozen. Deze kiest persoon B en persoon B wordt gevaccineerd. Vervolgens kiest B een persoon C en C wordt gevaccineerd. Vervolgens kiest C een persoon D en wordt D gevaccineerd. Dit proces gaat zo verder totdat de vaccinatiegraad is bereikt.

2.2 Onderzoeksvragen

In dit onderzoek worden de twee voorgaande uitbreidingen gecombineerd om het effect te bepalen van een vaccinatietrein op temporele informatie. Daarnaast wordt in de modellen in eerder onderzoek verondersteld dat een gevaccineerd persoon niet meer ziek kan worden. In dit onderzoek zal de mogelijkheid dat een gevaccineerd persoon toch besmet kan raken toegevoegd worden om het effect ervan te onderzoeken. Men kan logischerwijs verwachten dat bij een hogere kans op infectie een groter aantal personen geïnfecteerd zal worden. Om die reden zal vooral de relatie tussen de infectiekans van gevaccineerde personen en de vaccinatiegraad bestudeerd worden. Hieruit kan dan de gewenste vaccinatiegraad worden bepaald als men op de hoogte is van infectiekansen van ziekten.

Ten slotte worden de in dit onderzoek best presterende strategieën en waarden gebruikt om te bepalen hoe een virus zich verspreidt in de praktijk. Hiervoor moet eerst een overdraagbaar virus gekozen worden zodat reële waarden voor besmettelijkheid gebruikt kunnen worden. In dit onderzoek wordt gekozen voor het Humaan Papillomavirus (HPV). Dit is een zeer besmettelijk virus dat wordt overgedragen via seksueel contact en staat vooral bekend als de oorzaak van genitale wratten en baarmoederhalskanker (8). Er wordt gekozen voor dit virus omdat dit vaak in de praktijk voorkomt, er middelen zijn om de infectiekans te verkleinen, en de vaccinatie ertegen is opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma (9).

Om deze onderzoeken uit te voeren moet de dataset opgedeeld worden in vaccinatiedata voor het vaccineren, en infectiedata voor de simulatie van de ziekteverspreiding. Het tijdstip waarop de data wordt verdeeld is behoorlijk bepalend voor het verdere verloop van de simulaties. Bij een te vroeg gekozen moment zal er te weinig informatie zijn om op basis daarvan te vaccineren. Bij een te laat gekozen moment is er te weinig tijd om de ziekte te laten lopen om te

bestuderen hoe de ziekte zich verspreidt. In dit onderzoek zal daarom met deze waarde gevarieerd worden om de invloed daarvan te onderzoeken.

Samenvattend worden de volgende onderzoeksvragen gesteld:

1. Bij de infectiesimulatie wordt bij eerder onderzoek een simplificatie gemaakt door aan te nemen dat gevaccineerde personen per definitie niet geïnfecteerd kunnen raken. Wat is het effect als gevaccineerde personen wel met een bepaalde kans geïnfecteerd kunnen raken en hoe verhoudt dit zich tot de gewenste vaccinatiegraad?
2. In het vaccinatieproces wordt een persoon geselecteerd om een persoon aan te dragen voor een vaccinatie. Wat voor effect heeft het gebruik van een vaccinatietrein ten opzichte van het willekeurig selecteren van nieuwe personen?
3. Wat voor effect hebben bovenstaande uitbreidingen op het aantal infecties van het virus HPV?

Naast deze onderzoeksvragen wordt er een gevoeligheidsanalyse uitgevoerd om te beoordelen of de verdeling in vaccinatiedata en infectiedata een goede verdeling is.

2.3 Relevantie

Bij Kunstmatige Intelligentie gaat het erom hoe kennis in een computer gestopt wordt en hoe vervolgens die computer met die kennis omgaat (10). Vaccinatieprotocollen aan een computer overlaten is hier een uitstekend voorbeeld van. Er is steeds meer data beschikbaar en daar kan iets mee gedaan worden. Door contactstructuren als grafen te representeren kan men deze data gebruiken om effectiever personen te selecteren om te vaccineren. Op deze manier kan met minder materiaal, tijd en kosten hetzelfde, of zelfs beter resultaat bereikt worden dan als dit op de reguliere manier gedaan wordt. Daarnaast is de maatschappelijke relevantie groot. Er zijn altijd al groepen geweest die om religieuze redenen niet tot vaccinatie overgaan. Tegenwoordig is daar echter een nieuwe groep bijgekomen die sceptisch tegenover vaccineren staat die beweert dat vaccinaties gevaarlijk zijn en ziektes als autisme kunnen veroorzaken (11). Mede hierdoor is het aantal besmettingen van mazelen in Europa de laatste paar jaar drastisch gestegen (12) en is de vaccinatiegraad van HPV de laatste twee jaar flink aan het dalen (13). Uit onderzoek blijkt echter dat er geen causaal verband is tussen vaccinaties en autisme (14). Mede door deze dalende vaccinatiegraad is het van groot belang om de effecten van verschillende vaccinatiegraden te weten en de huidige vaccinatieprotocollen te optimaliseren.

3. Methode

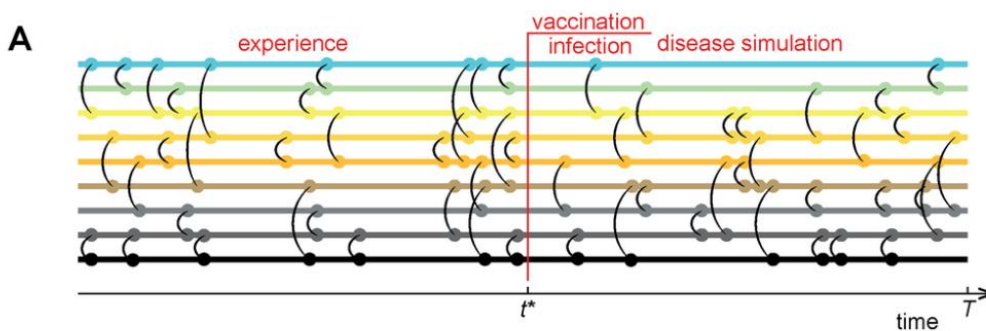
Om tot een antwoord op de onderzoeksvragen te kunnen komen worden er een aantal experimenten uitgevoerd. De opzet van deze experimenten en de data waarmee gewerkt wordt hier beschreven.

3.1 Dataset

De experimenten worden toegepast op een dataset bestaande uit 16730 personen waarbij er 50632 contacten zijn geweest verspreid over 2232 dagen. Van de 16730 personen zijn er 6624 mannelijk en 10106 vrouwelijk. Het betreft seksuele contacten waarbij de mannelijke sekskopers een ervaring met een vrouwelijke escort evalueren. Dit is derhalve een empirische dataset met 'echte' gegevens over contacten.

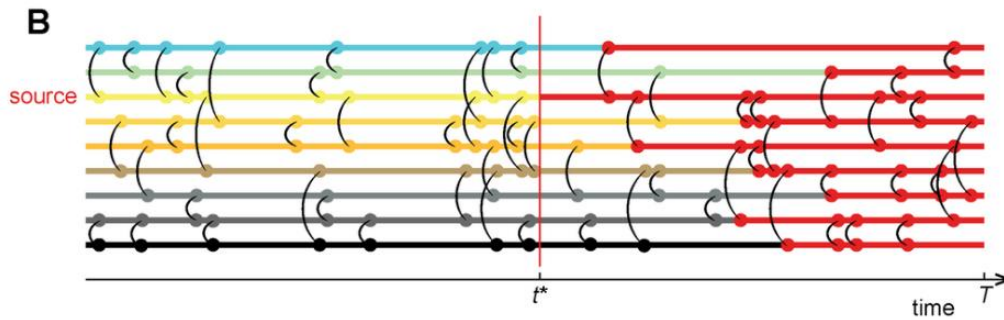
3.2 Globale structuur

Elk experiment bestaat uit twee fases: de vaccinatiefase en de ziekte-verspreidingsfase. Hiertoe wordt de dataset steeds opgedeeld in twee delen: vaccinatiedata voor de vaccinatiefase, en infectiedata voor de ziekte-verspreiding. Beide delen worden gerepresenteerd als een lijst van triples (t_i, x_i, y_i) wat inhoudt dat op tijdstip t , persoon x contact heeft gehad met persoon y . Deze lijst wordt gesorteerd op niet-dalende waarden voor t . De representatie van de data ziet er uit als weergegeven in Figuur 3 (7). De horizontale lijnen representeren verschillende personen. Een verbinding tussen twee lijnen betekent dat er contact is geweest tussen de twee personen op het bijbehorend tijdstip. Tevens is de data opgedeeld in vaccinatiedata en infectiedata.



Figuur 3. Representatie van een contactstructuur. De horizontale lijnen representeren personen, een verbinding tussen twee lijnen betekent dat er contact is geweest tussen de twee personen op het bijbehorend tijdstip. De data wordt verdeeld in vaccinatiedata en in infectieerdata.

In de vaccinatiefase worden de personen geselecteerd die gevaccineerd gaan worden. Dit gebeurt uitsluitend op basis van de contacten aanwezig in de vaccinatiedata. Zodra de zelf gekozen vaccinatiegraad is gehaald begint de infectiefase. Vanaf dit moment worden er geen nieuwe mensen gevaccineerd; personen kunnen enkel nog geïnfecteerd raken. Er wordt één persoon aangewezen als bron, bij deze persoon begint de ziekte zich te verspreiden. Vervolgens wordt de infectiedata chronologisch doorlopen waarbij elk persoon die met een geïnfecteerd persoon in contact komt, zelf met een bepaalde kans geïnfecteerd wordt. Dit is te zien in Figuur 4. In dit voorbeeld is niemand gevaccineerd dus de kans op infectie is voor iedereen 100% bij aanraking met een geïnfecteerd persoon.



Figuur 4. Kleine simulatie waarbij niemand is gevaccineerd. Er wordt één persoon als bron van de ziekte geselecteerd. Omdat niemand is gevaccineerd raakt iedereen die in contact komt een geïnfecteerd persoon zelf ook besmet.

Globaal ziet een experiment er als volgt uit:

Initialisatiefase

1. De data wordt verdeeld in vaccinatie- en infectiedata.

Vaccinatiefase

2. Er wordt een persoon i geselecteerd die aanwezig is in de vaccinatiedata.
3. Er wordt op basis van een vaccinatie strategie een persoon j geselecteerd die een buur is van persoon i .
4. Als deze buur j niet is gevaccineerd dan wordt deze gevaccineerd.
5. Indien de vaccinatiegraad niet bereikt is wordt dit proces herhaald vanaf stap 2.

Ziekte-verspreidingsfase

Nadat genoeg personen (vaccinatiegraad) gevaccineerd zijn wordt een simulatie gedraaid waarbij de ziekte bij één persoon begint, en zich vervolgens verspreidt. Deze simulatie is gelijk voor alle experimenten. Dit gebeurt op basis van de infectiedata en doorloopt de volgende stappen:

1. Er wordt een persoon s gekozen waar de ziekte mee begint.
2. Alle contacten in de infectiedata worden chronologisch doorlopen. Als één van de contacten geïnfecteerd is, en de andere niet, dan wordt de ander met een bepaalde kans ook geïnfecteerd.

Vaccinatie strategieën

Elk experiment heeft globaal dezelfde structuur, met als verschil dat er steeds kleine aanpassingen worden gemaakt. Voor de eerste onderzoeksvraag wordt gevarieerd met de infectiekans en de vaccinatiegraad. Bij de tweede onderzoeksvraag wordt gevarieerd met de selectie van een persoon die vervolgens personen voor vaccinatie zal aandragen. De aanpak van het beantwoorden van de onderzoeksvragen wordt hieronder gedetailleerder besproken. Bij elk experiment wordt elke mogelijke persoon uit de testdata als bron van de infectie gebruikt zodat alle risico's worden meegenomen. Vervolgens wordt er gemiddeld over het aantal geïnfekteerde personen. Hierdoor kan bepaald worden welk onderzoek op een betere manier personen selecteert voor vaccinatie.

Experimenten kunnen uit sub-onderzoeken bestaan, want er kunnen verschillende strategieën getest worden voor het aandragen van een persoon voor vaccinatie. Deze bepalen op welke manier een geselecteerd persoon een ander persoon aandraagt. Dit kan op drie verschillende manieren. De eerste strategie is volgens het Neighbourhood Vaccination model, ook wel NV genoemd. Hierbij draagt de geselecteerde persoon een individu aan waarmee minimaal éénmaal contact is geweest in de vaccinatiedata. Bij de tweede strategie, 'recent', draagt de geselecteerde persoon de meest recente individu aan waarmee contact is geweest. Bij de derde strategie, 'most frequent', draagt de geselecteerde persoon het individu aan waarmee het meest frequent contact is geweest in de vaccinatiedata.

Vaccinatiegraad

Het is belangrijk om te noemen hoe de vaccinatiegraad tot stand komt. De data wordt verdeeld in twee delen: vaccinatiedata en infectiedata. Vervolgens worden personen enkel gevaccineerd op basis van de vaccinatiedata. De infectiedata wordt hierbij volledig genegeerd. De vaccinatiegraad waarover gesproken wordt is dan ook het percentage gevaccineerde personen van het totaal aantal verschillende personen aanwezig in de vaccinatiedata. Hierdoor kan niet met zekerheid gezegd worden dat in de infectiedata hetzelfde percentage personen gevaccineerd is. Dit zal afhankelijk zijn van ratio van de verdeling in vaccinatie- en infectiedata.

3.3 Onderzoeksvragen

Eerste onderzoeksvraag: effect van gevaccineerde personen kunnen ziek worden

Als gevaccineerde personen alsnog geïnfecteerd kunnen worden dan is de kans groot dat er meer personen uiteindelijk geïnfecteerd zullen raken dan als dit niet mogelijk is. Een manier om dit te compenseren is om de gewenste vaccinatiegraad te verhogen. Een gevaccineerd persoon heeft immers meer kans om niet geïnfecteerd te raken dan een niet-gevaccineerd persoon. Om te onderzoeken wat de relatie tussen infectiekans en gewenste vaccinatiegraad is wordt er een experiment uitgevoerd. Er worden kleine veranderingen in de vaccinatiegraad en de ziektesimulatie (infectiekans) gemaakt. In dit experiment worden vaccinatiegraden en verschillende infectiekansen gecombineerd en worden het aantal infecties vergeleken. De vaccinatiegraden zullen van 0 tot 80% variëren, oplopend in stappen van 5%. Voor de

infectiekansen van gevaccineerde personen worden de waarden 0%, 25% en 50% gebruikt. Verder wordt 75% van de data gebruikt als vaccinatiedata en 25% als infectiedata.

Uiteraard wordt verwacht dat bij hogere infectiekansen meer infecties zullen plaatsvinden. Wat interessant is, is om de verhouding tussen de infectiekansen te bestuderen. Statistisch gezien kan het volgende verwacht worden. Indien de infectiekans 0% is zijn alle gevaccineerde personen veilig. Bij vaccinatiegraden van 30% en 60% is het maximum aantal geïnfecteerde personen respectievelijk 70% en 40% van de populatie. Bij een infectiekans van 50% is de helft van de gevaccineerden veilig wat neerkomt op het maximaal aantal geïnfecteerde personen van 85% en 70% bij eerder genoemde vaccinatiegraden. Bij een infectiekans van 25% is komt dat neer op 77,5% en 55% van de populatie. In Tabel 1 staat dit nogmaals weergegeven. De verwachting is dat in de resultaten het aantal infecties weliswaar lager zullen zijn omdat niet iedereen met iedereen constant in contact staat, maar dat deze verhoudingen wel aan zullen blijven.

	Infectiekans	0	25	50	75
Vaccinatiegraad					
0		100	100	100	100
30		70	77,5	85	92,5
60		40	55	70	85
100		0	25	50	75

Tabel 1. Het maximale percentage van de populatie dat geïnfecteerd kan raken met bijbehorende vaccinatiegraden en infectiekansen van gevaccineerde personen. Er wordt van het slechtste geval uitgegaan, namelijk dat iedereen minimaal één keer contact heeft met een geïnfecteerd persoon.

Tweede onderzoeksvraag: vaccinatietrein versus willekeur

Voor het bepalen of het gebruik van een vaccinatietrein voor minder geïnfecteerden zorgt moeten er twee sub-onderzoeken plaatsvinden. Bij het eerste sub-onderzoek (Onderzoek 2.1) zal er geen gebruik worden gemaakt van een vaccinatietrein maar wordt steeds een willekeurig persoon gekozen die een persoon aandraagt voor vaccinatie, zoals te zien in Figuur 2.1. Bij het tweede sub-onderzoek (Onderzoek 2.2) zal slechts de eerste persoon willekeurig worden bepaald, daarna draagt de zojuist gevaccineerde persoon een volgend persoon aan waarmee hij in contact is geweest. Dit is te zien in Figuur 2.2. Het verschil tussen deze onderzoeken is de manier waarop een persoon geselecteerd wordt die een ander persoon aandraagt voor vaccinatie.

Voor het beantwoorden van de tweede onderzoeksvraag wordt een vaccinatiegraad van 75% aangehouden. Het is bij deze onderzoeksvraag vooral van belang dat in beide onderzoeken met dezelfde vaccinatiegraad geëxperimenteerd wordt, de exacte waarde speelt hier minder mee omdat de relatieve werking wordt gemeten. Er wordt gekozen voor 75% omdat dit een redelijk reële waarde is. In de praktijk worden, afhankelijk van de ziekte, vaccinatiegraden variërend van 50 tot aan de 100% gebruikt.

De verwachting is dat personen die een groter risico hebben om een ziekte over te dragen vaker in contact staan met andere soortgelijke personen. Daarmee wordt verwacht dat het gebruik van een vaccinatietrein een positief effect zal hebben op het selecteren van personen voor vaccinatie, net als dat het geval was in combinatie met statische grafen. Er wordt verwacht dat met éénzelfde vaccinatiegraad gemiddeld minder infecties zullen plaatsvinden.

Praktijktoepassing: HPV

In Onderzoek 3 worden huidige richtlijnen voor vaccinatie op HPV toegepast op de huidige dataset. De vaccinatiegraad schommelt daarvoor tussen de 45 en de 55%. In dit experiment zal daardoor 50% worden aangehouden. Vaccinatie zorgt voor 70-80% bescherming tegen infectie. In dit experiment wordt 75% aangehouden. Daarnaast wordt onderzocht wat voor effect zal plaatsvinden bij hogere en lagere vaccinatiegraden. Interessant hierbij is dat niet alleen de infectiekans van gevaccineerde personen hoger is dan 0, maar dat de infectiekans van niet-gevaccineerde personen ook lager is dan 100%, namelijk 50%. Hiermee wordt nog een versimpeling weggenomen en het is interessant om te zien wat voor effect dit gaat hebben op het aantal infecties dat plaatsvindt bij deze infectiekansen in combinatie met verschillende vaccinatiegraden.

Gevoeligheidsanalyse: ratio traintdata/testdata

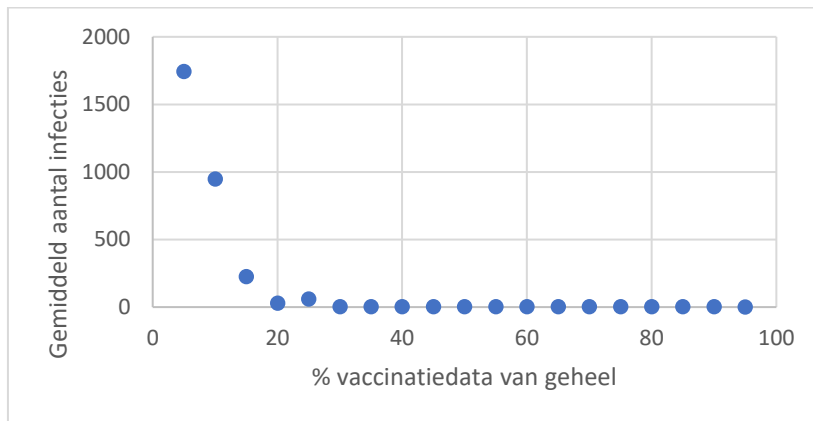
In Onderzoek 4 zal worden onderzocht wat voor effect verschillende verhoudingen van vaccinatie- en infectiedata hebben op het aantal infecties. Dit gebeurt aan de hand van een aantal experimenten. Voor het eerste experiment zal de data worden verdeeld in 5% vaccinatiedata en 95% infectiedata. Vervolgens wordt in de vaccinatiefase de *recent* strategie gebruikt om personen te vaccineren, en er wordt een vaccinatiegraad van 70% aangehouden. In volgende experimenten zal de vaccinatiedata, ten koste van de infectiedata, steeds met 5 procentpunten groeien, totdat het onderzoek is voltooid met een verhouding van 95% vaccinatiedata en 5% infectiedata. De overige variabelen worden hetzelfde gehouden zodat de verhouding vaccinatie- en infectiedata het enige is dat verandert. De kans waarmee een persoon geïnfecteerd raakt met een ziekte als deze in aanraking komt met een geïnfecteerd persoon verschilt in de praktijk per ziekte, per persoon en per omstandigheid. Voor deze analyse is een versimpeling hiervan voldoende en kan worden aangenomen dat de kans op infectie 100% is indien niet gevaccineerd, en 0% indien wel gevaccineerd.

Er zijn geen exacte verdelingen die het altijd goed doen, maar veel onderzoeken hanteren 60-85% traintdata en het resterende als testdata. De verwachting is dan ook dat waarden rond de 75% hier een goed resultaat zullen opleveren.

4. Resultaten

4.1 Gevoeligheidsanalyse

De verschillende onderzoeksvragen trachten vaccinatieprotocollen te optimaliseren. Wat van belang is bij elk onderzoek is hoe de ratio vaccinatie- en infectie verdeeld worden. Er is onderzocht wat voor invloed verschillende verdelingen hebben op het aantal infecties die plaatsvinden. De resultaten hiervan zijn weergegeven in Figuur 5. Hier valt te zien dat het gemiddelde aantal infecties erg hoog is als het percentage van de data dat voor vaccinatie wordt gebruikt laag is. Dit is het geval totdat de traindata ongeveer 20% van het geheel omvat. Vanaf dat moment blijft het gemiddelde aantal infecties laag. Dit betekent echter niet dat dat een goede verdeling betreft. Bij een te hoog percentage aan traindata blijven er niet genoeg personen over in de testdata waardoor er niet genoeg te testen valt.



Figuur 5. Gemiddeld aantal infecties per ratio train/test data volgens de strategie recent. Weergegeven wordt het gemiddeld aantal infecties per verdeling van de data in train- en testdata. De som van het percentage traindata en het percentage testdata is 100%.

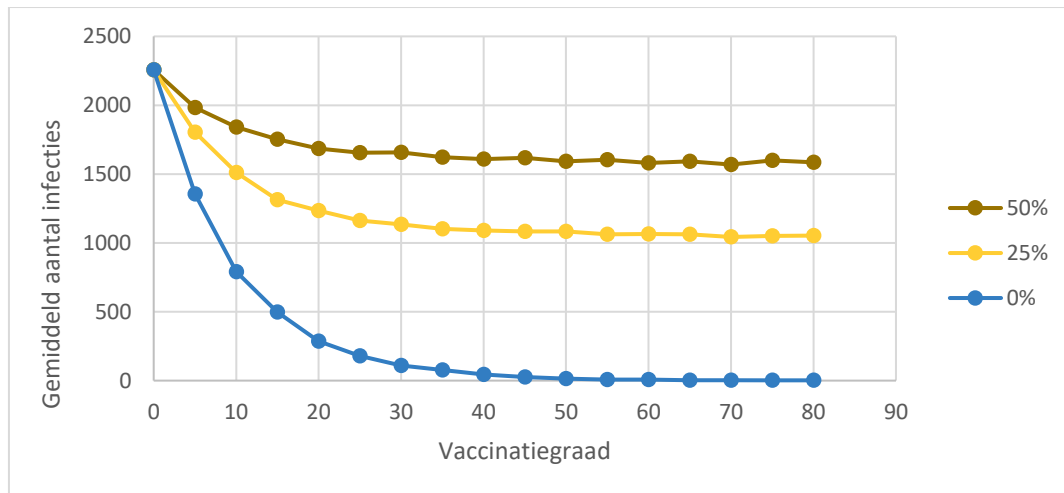
Deze data zijn redelijk goed te verklaren. Bij een laag percentage vaccinatie data zijn er relatief weinig personen aanwezig in de vaccinatie data. Doordat de vaccinatiegraad 70% is, wordt slechts 70% van een klein aantal personen gevaccineerd. Dit kan verklaren waarom bij percentages tot 20% relatief veel infecties voorkomen. Er komen relatief weinig personen in voor waardoor maar een klein deel van alle personen daadwerkelijk gevaccineerd is.

4.2 Onderzoek 1

Omdat infectiekansen per ziekte verschillen is het handig om te weten wat voor invloed de combinatie van verschillende infectiekansen en vaccinatiegraden op het aantal infecties hebben. Er is onderzocht wat voor effect verschillende combinaties van vaccinatiegraden en infectiekansen van gevaccineerden hebben op het gemiddelde aantal infecties in de populatie. De resultaten hiervan zijn weergegeven in Figuur 6. Het is te zien dat voor elke lijn geldt dat het

een grens heeft waarnaar de waarden heen bewegen. De ordening van de lijnen is niet verassend, des te meer kans op infectie er is, des te meer infecties zich voordoen.

Er zijn echter ook een aantal interessante dingen aan op te merken. Vanaf een vaccinatiegraad van ongeveer 60-65% blijken alle drie de lijnen niet meer te dalen en blijft het aantal infecties stabiel. Bij infectiekansen van 0%, 25%, en 50% bij gevaccineerde personen komt dat neer op respectievelijk ongeveer 3, 1060, en 1590 infecties. Dit lijkt te betekenen dat vanaf een vaccinatiegraad van 65% de belangrijkste personen gevaccineerd zijn waardoor de ziekte zich niet verder verspreid. Een groot deel van de niet gevaccineerde mensen zal niet in contact komen met geïnfecteerde personen omdat hun burens ofwel zelf gevaccineerd zijn, ofwel hun burens zijn gevaccineerd waardoor ze zelf niet geïnfecteerd raken.



Figuur 6. Ontwikkeling van aantal infecties bij verschillende infectiekansen en vaccinatiegraden. De verschillende lijnen staan voor verschillende infectiekansen bij gevaccineerde personen. De strategie *recent* is gebruikt voor het vaccinatieproces.

4.3 Onderzoek 2

Er is onderzocht of het gebruik van een vaccinatietrein voor minder infecties zorgt dan het willekeurig selecteren van personen. De resultaten hiervan staan in Tabel 2. De getallen zijn afgerond op hele getallen. Een aantal zaken vallen direct op. Bij het willekeurig selecteren van personen zijn er bij alle drie de strategieën maar weinig infecties. Er is met een vaccinatiegraad van 75% gewerkt en een infectiekans van gevaccineerden van 0%, dus het is niet verassend dat het aantal geïnfecteerden overeenkomt met het resultaat van de vorige onderzoeksvraag, zoals te zien in Figuur 6. Bij het gebruik van een vaccinatietrein zijn er beduidend meer infecties bij alle drie de strategieën, maar is er een groot verschil tussen *NV* en de andere strategieën. De hoge waarden bij de strategieën *recent* en *frequent* komen waarschijnlijk voort uit het feit dat elke persoon steeds dezelfde persoon aandraagt voor vaccinatie, namelijk de meest recente contactpersoon of de persoon met wie het meest frequent contact is geweest. Als dit niet wordt opgevangen kan het voorkomen dat twee personen constant elkaar aanwijzen voor vaccinatie waardoor er een 'loop' kan ontstaan. Dat kan ook de reden zijn dat bij de strategie *NV*

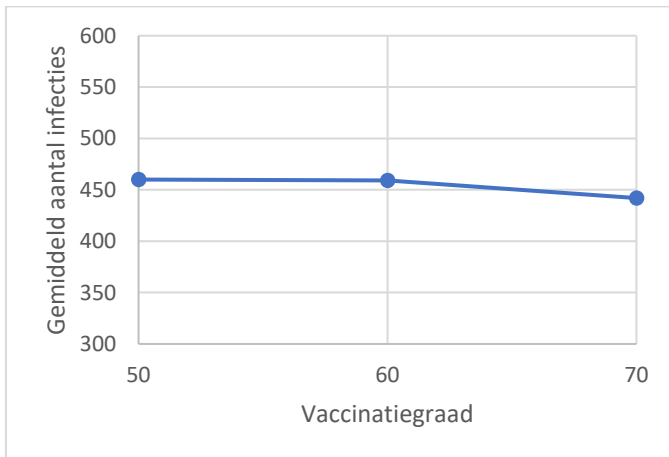
beduidend minder infecties voorkomen. Daar is een dergelijke 'loop' uitgesloten. In de Discussie wordt hier verder op doorgegaan.

Strategie	Willekeur	Trein
<i>Recent</i>	2	2253
<i>Frequent</i>	2	2248
<i>NV</i>	2	187

Tabel 2. Gemiddeld aantal infecties volgens de strategieën *recent*, *frequent* en *NV*, bij willekeurige selectie van personen en bij het gebruik van een vaccinatietrein.

4.4 Onderzoek 3

De huidige richtlijnen voor vaccinatie van HPV zijn toegepast op de dataset. Tevens is onderzocht wat voor effect een hogere vaccinatiegraad zou zijn op de grootte van een uitbraak van het virus. De resultaten staan in Figuur 7. De huidige vaccinatiegraad bedraagt tussen de 45 en 55%. Uit de figuur blijkt dat het gemiddeld aantal infecties vrij stabiel blijft. Er is wel een daling bij een hogere vaccinatiegraad, maar deze is heel gering. Wat interessant is dat het aantal geïnfekteerde personen rond de 450 ligt. De infectiekans van gevaccineerde personen bedraagt 25%. In Figuur 6 was het gemiddeld aantal geïnfekteerde personen ongeveer 1060 bij een infectiekans van 25%. Wat hier nog meespeelt is dat niet gevaccineerde personen 50% hebben om geïnfecteerd te raken in tegenstelling tot 100%. Het aantal infecties is echter minder dan 50% van het aantal in Figuur 6.



Figuur 7. Ontwikkeling van het aantal infecties van HPV bij verschillende vaccinatiegraden. De strategie *recent* is gebruikt voor het vaccinatieproces.

5. Conclusie/Discussie

5.1 Gevoeligheidsanalyse

Uit de gevoeligheidsanalyse kan worden opgemaakt dat een verdeling van 75% vaccinatiedata en 25% infectiedata een goede verdeling is. Figuur 5 laat zien dat vanaf ongeveer 30% het aantal infecties dicht bij de nul blijft. Daarnaast valt het op dat de waarden niet meer hoger worden. Dit kan twee oorzaken hebben: het kan zijn dat er op basis van de vaccinatiedata dermate goed gevaccineerd wordt dat er zich nog maar weinig infecties voordoen. Het kan echter ook zo zijn dat er te weinig connecties meer over zijn in de infectiedata waardoor het niet meer uitmaakt of personen gevaccineerd zijn want er is geen contact dat verspreiding mogelijk maakt. Uit de data blijkt dat dit het geval is bij een verdeling van 95% vaccinatiedata en 5% testdata. Daardoor wordt er dan ook niemand meer geïnficeerd. Bij lagere percentages van vaccinatiedata blijkt dit mee te vallen. Hieruit kan geconcludeerd worden dat een verdeling van 75% vaccinatiedata en 25% infectiedata inderdaad een goede verdeling is voor deze dataset.

5.2 Onderzoeksvragen

Onderzoek 1 wijst erop dat verhoogde infectiekansen tot op zekere hoogte kunnen worden gecompenseerd met hogere vaccinatiegraden, maar niet helemaal. Het lijkt erop dat de daling van het aantal infecties hoe dan ook stagneert. Zo komt in dit onderzoek een infectiekans van 50% niet onder de 1000 infecties, ongeacht de vaccinatiegraad. Dit lijkt erop te wijzen dat op een gegeven moment meer vaccineren niet tot een lager aantal infecties leidt. Een kanttekening bij dit onderzoek en deze onderzoeksvraag is gewenst. Er wordt getracht het resultaat te meten van het weghalen van een versimpeling. Er blijft echter nog steeds een versimpeling over van de werkelijkheid. Het model rekent bijvoorbeeld met een infectiekans van 100% indien men niet gevaccineerd is. Dit is in de werkelijkheid niet het geval en dit zou ervoor zorgen dat er minder infecties plaatsvinden onafhankelijk van de vaccinatiegraad.

Uit onderzoek 2 blijkt dat het gebruik van een vaccinatietrein geen voordelen oplevert ten opzichte van het willekeurig selecteren van personen. De resultaten laten juist een negatieve correlatie zien, namelijk dat het gebruik van een vaccinatietrein juist meer infecties oplevert. Dit kan verschillende oorzaken hebben. Zo kan het bijvoorbeeld zijn dat twee personen elkaar steeds aanwijzen als volgende kandidaat waardoor er een 'loop' ontstaat. Een manier om dit te omzeilen zou kunnen zijn om dan de eerstvolgende persoon als kandidaat te noemen. Hierdoor zou een dergelijke loop worden ontweken, maar daarvoor is wel meer informatie nodig. Het is in de praktijk bijvoorbeeld makkelijker om de meest recente persoon op te noemen waar contact mee is geweest dan de 10 meest recente contactpersonen die in de juiste volgorde staan. Hierdoor zal een dergelijke lijst van personen die op volgorde staat minder betrouwbaar zijn dan wanneer alleen de meest recente contactpersoon wordt gevraagd. Dit betekent echter niet dat dit niet zal werken dus verder onderzoek hiernaar is gewenst. In de huidige opzet werkt een vaccinatietrein in ieder geval slechter dan het willekeurig selecteren van personen.

Onderzoek 3 laat zien dat een hogere vaccinatiegraad in dit geval slechts een klein voordeel zou geven in deze situatie. Indien dit generaliseerbaar zou zijn dan zou men zich moeten afvragen of een hogere vaccinatiegraad de kosten waard is. Er zouden echter eerst meer tests gedaan

moeten worden. Het positieve van de gebruikte dataset is dat het precies het soort contact bevat als wat HPV nodig heeft om zich te verspreiden. Het negatieve van de gebruikte dataset is dat het geen alledaagse contactstructuren zijn. Het gaat over een specifieke setting en situatie en de meeste personen zullen zich waarschijnlijk niet herkennen in deze contactstructuur. Om deze reden zou het goed zijn om ook andere datasets te gebruiken in de analyse van dit vraagstuk.

5.3 Kanttekeningen

Er zijn een aantal simplificaties toegepast in de experimenten waardoor het makkelijker is om de modellen te maken en te draaien, maar waardoor de resultaten minder goed te generaliseren zijn. Ten eerste wordt er in de onderzoeken van uitgegaan dat niet geïnfecteerde personen gegarandeerd geïnfecteerd raken. In de werkelijkheid is dat natuurlijk niet het geval en door dit gegeven mee te nemen zal het aantal infecties nog lager uitvallen dan dat nu het geval is. Dit heeft echter geen grote gevolgen voor deze resultaten omdat het hier voornamelijk om de relatieve verhoudingen ging en niet om de absolute waarden van aantal infecties. Daarnaast wordt er slechts van één dataset gebruik gemaakt. Hierdoor is het moeilijker om te bepalen hoe generaliserend de resultaten precies zijn.

5.4 Implicaties en vervolg onderzoek

Onderzoek 1 wijst erop dat er een mogelijkheid bestaat dat meer vaccineren niet altijd zinvol is. Voordat deze conclusie getrokken kan worden moet er echter eerst meer onderzoek naar gedaan worden met nog realistischere omstandigheden. Dit zal per ziekte (lees: besmettelijkheid) gedaan moeten worden en dit zal ook kunnen verschillen bij verschillende populaties. Indien dit echter het geval is dan zal er op een gegeven moment minder aandacht naar het vaccineren van bepaalde ziektes kunnen gaan.

Er is onderzoek nodig naar verschillende implementaties van de vaccinatietrein in combinatie met temporele informatie. In dit onderzoek werd duidelijk dat de manier van implementatie zoals bij statische grafen niet werkt bij temporele grafen. Door op slimme manieren 'loops' te omzeilen kan hier wellicht vooruitgang in worden geboekt. Aanbevolen wordt om de meest recente persoon te kiezen die nog niet eerder gekozen was. Dit moet het voorkomen van loops tegengaan.

6. Bibliografie

1. WHO. [Online] <https://www.who.int/topics/immunization/en/>.
2. RIVM. [Online] <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/infectieziekten/mazelen>.
3. *Epidemic outbreaks in complex heterogeneous networks*. Moreno Y, Pastor-Satorras R, Vespignani A. 26, 2002, Eur Phys J B, pp. 521-529.

4. *Efficient local strategies for vaccination and network attack*. P, Holme. 68, 2004, Europhys Lett, pp. 908-914.
5. *Efficient immunization strategies for computer networks and populations*. Cohen, Reuven & Havlin, Shlomo & ben-Avraham, Daniel. 91, sl : Physical Review Letters., 2013. 247901.
6. Koher A, Lentz HHK, Hövel P, Sokolov IM. Infections on Temporal Networks—A Matrix-Based Approach. *PLOS ONE*. [Online] 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151209>.
7. Lee S, Rocha LEC, Liljeros F, Holme P. [Online]
8. RIVM. [Online] <https://www.rivm.nl/hpv-humaan-papillomavirus>.
9. RIVM. [Online] <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties/hpv>.
10. UU. [Online] <https://www.uu.nl/bachelors/kunstmatige-intelligentie>.
11. RIVM. [Online] <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties/twijfels>.
12. NOS. [Online] <https://nos.nl/artikel/2246905-minder-vaccinaties-veel-meer-mazelen-in-europa.html>.
13. NOS. [Online] <https://nos.nl/artikel/2289635-gezondheidsraad-hpv-vaccinatie-rond-9-jaar-en-ook-voor-jongens.html>.
14. *Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism: A Nationwide Cohort Study*. Hviid A, Hansen JV, Frisch M, Melbye M. 170, sl : Ann Intern Med., 2019.