

Wiskundige modellering voor bestrijding van infectieziekten

M.Kretzschmar, J.Wallinga en R.A.Coutinho*

SAMENVATTING

Bij het bepalen van interventies tegen dreigende infectieziekten, zoals hiv-infectie, 'severe acute respiratory syndrome' (SARS), pokken en pandemische influenza, wordt steeds vaker een beroep gedaan op wiskundige modellen voor infectieziekteverspreiding. Deze modellen kunnen bijdragen aan het structureren van de beschikbare kennis uit verschillende disciplines, het vinden van epidemiologische verbanden, het aantonen van lacunes in de kennis en het vergelijken van de verwachte effecten en kosten van preventie- en interventie maatregelen. Het gebruik van modellen leidt tot een op maat gesneden analyse van de effecten en kosten van preventie- en interventie maatregelen, waarbij rekening gehouden wordt met de specifieke eigenschappen van infectieziekten. De integratie van kennis uit verschillende disciplines kan worden ondersteund door meer onderzoek in de theoretische infectieziekte-epidemiologie en door betere integratie van de wiskundige modellen in de beleidsontwikkeling. De resulterende betere onderbouwing van het beleid door middel van infectieziektmodellering vertaalt zich dan in effectievere infectieziektebestrijding.

In 2003 schrok de wereld op door een zich snel verspreidende, ernstig verlopende luchtweginfectie waarvan de oorzaak onbekend was. De verwekker van het 'severe acute respiratory syndrome' (SARS) – zoals de ziekte werd genoemd – werd vrij snel gevonden. Het bleek te gaan om een tot dan toe onbekend type *Coronavirus*. Vanaf het begin was de vraag welke maatregelen het effectiefst zouden zijn om verdere uitbreiding te beteugelen zolang er geen vaccin beschikbaar was. Deze vraag was lastig te beantwoorden, omdat men geen ervaring had met de bestrijding en ook weinig wist van de eigenschappen van de verwekker. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) riep een groep van infectieziekte-epidemiologen en wiskundig modellers bijeen om de dagelijks binnenkomende informatie over de verspreiding en het klinisch beloop te analyseren en te vertalen naar een effectief bestrijdingsbeleid. Terwijl de epidemie nog aan de gang was, werden op basis van wiskundige modellen schattingen gemaakt van de besmettelijkheid en het verspreidingspatroon van SARS. Die wezen erop dat een volledige isolatie van gevallen voldoende zou moeten zijn om de epidemie de kop in te drukken. Dat bleek juist, want met behulp van die maatregel kwam de SARS-epidemie tot staan.

Het idee dat de verspreiding van infectieziekten met wiskundige formules beschreven kan worden, is al oud. In 1766 publiceerde Bernoulli een artikel waarin hij de effecten analyseerde van pokkenvaccinatie op de levensverwachting.¹ Het duurde nog tot de 20e eeuw voordat de dynamiek van infectieziekteverspreiding goed werd begrepen. In het begin van de 20e eeuw was het een open vraag waarom een epidemie al uitdooft voordat alle vatbare personen geïnfecteerd zijn. Hamer was een van de eersten die aantoonde dat de verminderende aantallen van vatbare individuen in de populatie alleen al voldoende zijn om een epidemie tot stilstand te brengen; de alternatieve hypothese van verminderende virulentie was overbodig.² Kermack en McKendrick beschreven in de jaren twintig en dertig de dynamiek van infectieverspreiding en het fenomeen van de drempelwaarde in formeel-wiskundige termen.³ Zij lieten

zien dat een infectieziekte alleen een epidemie kan veroorzaken als er genoeg vatbare personen zijn, zodat een geïnfecteerde gemiddeld meer dan één ander infecteert. Als het aandeel vatbare personen door vaccinatie zodanig vermindert wordt dat er geen epidemie meer kan optreden, spreekt men van 'groepsimmunitet'; dit betekent dat het voor eradicatie van een ziekteverwekker niet nodig is de hele bevolking te vaccineren. Het bewijs voor deze theorie is onder andere geleverd door de eliminatie van mazelen, bof en rubella in Finland, waar een vaccinatiedekking van meer dan 95% voldoende bleek te zijn om de drie virussen te elimineren. ^{4 5}

De wereldwijde verspreiding van hiv/aids aan het einde van de 20e eeuw bevestigde het nut van een wiskundige benadering van infectieziekteverspreiding voor de openbare gezondheidszorg: modellering werd snel ingezet om het effect in te schatten van preventiemaatregelen op de verspreiding van hiv. De dreiging van een bioterroristische aanslag met het pokkenvirus in de afgelopen jaren leidde tot diverse studies waarin nagegaan werd welke vaccinatiestrategie de beste respons zou zijn op zo'n bioterroristische aanslag. Modellering was hierbij de aangewezen methode om de historische informatie over pokken te combineren met huidige demografische gegevens en tegen deze achtergrond verschillende vaccinatiestrategieën te toetsen. ⁶ Een vergelijkbare situatie zien wij op dit moment met de snelle uitbreiding van aviaire influenza H5N1 en de dreiging van het ontstaan van een nieuw influenzavirus dat kan leiden tot een pandemie. Overal ter wereld, ook in Nederland, worden plannen uitgewerkt voor te treffen maatregelen tijdens een eventuele influenzapandemie. Deze plannen steunen op de kennis van vroegere pandemieën en inzichten uit de modelmatige analyse van hypothetische scenario's omtrent een eventuele pandemie. ⁷

MODELLERING EN VOLKSGEZONDHEID

Vaak wordt van de modellering van infectieziekten verwacht dat die kan voorspellen hoe een infectieziekte zich in de toekomst zal gaan verspreiden. Maar de vele factoren die de transmissie en verspreiding bepalen, zijn zo ingewikkeld dat dit doorgaans niet mogelijk is. Wat is dan wel het nut van het vatten van epidemiologische vraagstellingen in wiskundige termen?

In de eerste plaats levert het omzetten van een epidemiologische vraagstelling naar een consistent wiskundig model vaak al veel nieuwe inzichten op. Een transmissiemodel beschrijft het proces van overdracht van een micro-organisme van geïnfecteerde naar vatbare individuen, en geeft daarmee een verband tussen processen die tussen individuen plaatsvinden (zoals contact en transmissie) en waarnemingen op populatieniveau (zoals incidentie en prevalentie). Het model verbindt de mechanismen op gastheerniveau en de uitkomsten op populatieniveau. Daarmee is het model tevens een schakel tussen kennis uit verschillende disciplines. Op gastheerniveau is dat de kennis over bijvoorbeeld het klinische beloop van een infectie, in het bijzonder de duur van de besmettelijke periode, het aantal contacten dat een geïnfecteerde maakt met vatbare personen en de kans dat de infectie tijdens een contact daadwerkelijk wordt overgedragen. Op populatieniveau betreft het kennis over bijvoorbeeld de relevante uitkomstmaten voor een bepaalde infectieziekte of de kennis over mogelijke preventie- en interventiestrategieën gericht op bepaalde bevolkingsgroepen.

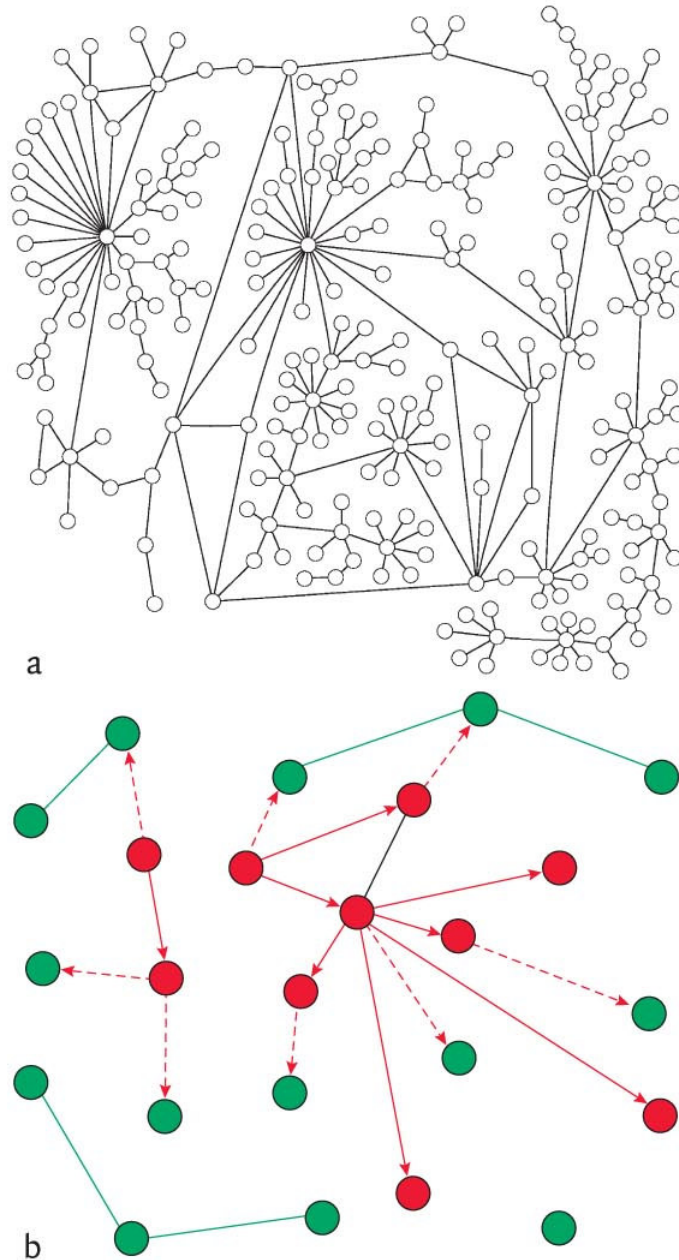
Een bekend voorbeeld van het gebruik van wiskundige modellen in de openbare gezondheidszorg betreft de planning en evaluatie van vaccinatiestrategieën. De minimaal benodigde vaccinatiegraad p^c die nodig is om groepsimmunitet voor eliminatie te bereiken is afhankelijk van het

basisreproductiegetal R^0 , dat aangeeft hoeveel nieuwe infecties worden veroorzaakt door een typische geïnfecteerde in een geheel vatbare populatie. De formule $p^c = 1 - 1/R^0$ geeft aan dat bij hogere waarden van R^0 meer mensen gevaccineerd moeten worden om eradicatie te bereiken.⁸ De analyse van historische gegevens over de gevreesde Spaanse griep van 1918 laat zien dat het basisreproductiegetal R^0 van influenza A ongeveer 2 is.⁹ Dat wil zeggen dat in het begin van een influenza-epidemie 1 geval van influenza gemiddeld ongeveer 2 nieuwe gevallen veroorzaakt. Dit is veel lager dan bijvoorbeeld het basisreproductiegetal bij een ziekte als mazelen, waar de waarde van R^0 op meer dan 20 wordt geschat.¹⁰ De lage waarde van het basisreproductiegetal van influenza A heeft grote praktische consequenties. Het betekent dat effectieve vaccinatie van ongeveer 50% van de bevolking al volstaat om een influenza-epidemie te beteugelen, terwijl voor de eliminatie van mazelen een vaccinatiegraad van meer dan 95% nodig is. Deze inzichten zijn voor de planning van bestrijdingsmaatregelen voor een eventuele pandemische uitbraak van influenza van groot belang, omdat daardoor duidelijk wordt welke bestrijdingsdoelen haalbaar zijn. Verder kan met deze inzichten uit de modellering ook aangegeven worden wanneer nieuwe uitbraken van bepaalde ziekten verwacht kunnen worden.¹¹ Zo gaven eerdere berekeningen aan dat in de Nederlandse regio's met een lagere vaccinatiegraad uitbraken van mazelen en rode hond (rubella) zouden kunnen optreden. En dat is recentelijk ook gebeurd.^{12 13} In Engeland en Nieuw-Zeeland is men op basis van vergelijkbare inzichten uit modellen extra vaccinatiecampagnes gestart om hernieuwde uitbraken van mazelen te voorkómen.^{14 15}

De recente nauwere samenwerking tussen modellers en beleidsmakers in de openbare gezondheidszorg heeft geleid tot een nieuwe generatie van modelleringsstudies met een betere integratie van kennis uit heel diverse disciplines en een betere onderbouwing van de aanbevolen bestrijdingsmaatregelen.

CONTACTNETWERKEN

Bij het begin van de hiv-/aids-pandemie werd duidelijk hoe belangrijk het is kennis te hebben van het seksuele gedrag. Personen met meer seksuele partners hebben een hogere kans op besmetting met hiv of een andere seksueel overdraagbare aandoening (soa). Maar ook het gedrag van de partners speelt een belangrijke rol: als iemand zelf monogaam is, maar zijn of haar partner niet, loopt die persoon toch risico een soa te krijgen. Dit betekent dat het tellen van seksuele partners alleen niet voldoende is om de risicoverdeling in een populatie goed te kunnen beschrijven. Ook de aantallen partners van de partners en ook weer hun partners spelen een rol. Dit leidt tot samenhangende structuren, die 'netwerken' genoemd worden (figuur 1).¹⁶



Het denken over seksuele contacten in termen van netwerkstructuren betekent dat bij preventie van soa het niet alleen gaat om het individu, maar ook dat men moet kijken naar de netwerkomgeving daaromheen. Sommige netwerkstructuren zijn in verband met soa-verspreiding theoretisch onderzocht, zoals het zogenoemde schaalvrije netwerk. Dit is een netwerk waarin diegenen met veel seksuele contacten een hogere kans op nieuwe contacten hebben, en diegenen die zelden verschillende partners hebben dat patroon ook in de toekomst blijven vertonen. Als deze theorie juist is, zou dat betekenen dat er geen drempelwaarde of groepsimmunitet bestaat. Het gevolg zou zijn dat men bij soa nog zo veel aan preventie en interventie kan doen, maar dat het nooit zal lukken deze infectieziekten te elimineren. ¹⁷

FIGUUR 1. Infectienetwerken: (a) reconstructie van het netwerk van seksuele contacten van alle met hiv geïnfekteerde personen (n = 325) uit een studie in Colorado Springs, 1982-1999;¹⁶ (b) een contactnetwerk. De cirkels symboliseren individuen; de rode cirkels staan voor geïnfekteerde en de groene cirkels voor vatbare personen. De rode doorgetrokken pijlen laten zien waar transmissie heeft plaatsgevonden, de rode gestreepte pijlen waar een risico op verdere transmissie bestaat. Groene lijnen zijn contacten zonder risico van transmissie, omdat beide partners niet geïnfekteerd zijn, en zwarte lijnen zijn contacten zonder risico van transmissie omdat beide partners al geïnfekteerd zijn. Met een infectienetwerk worden de rode cirkels en pijlen bedoeld.

Empirisch is het lastig om contactnetwerken goed in beeld te brengen. Iets makkelijker is het om de verspreiding van infectie over een deel van de contactnetwerken empirisch te onderzoeken. Moleculaire typering van de ziekteverwekker maakt

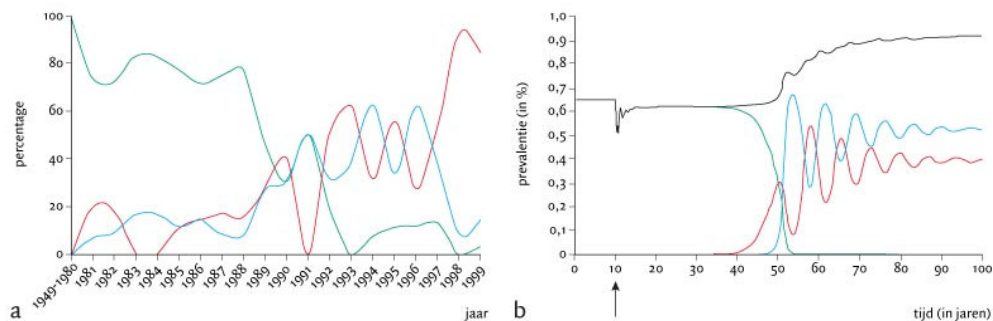
het mogelijk om inzicht te krijgen in dergelijke infectienetwerken, en daarmee ook in de onderliggende contactnetwerken. ¹⁸ Op die manier kan onderzocht worden hoe effectief contactopsporing is bij het vinden van bronnen en secundaire infecties van een indexgeval. ^{19 20} Ook kan de verdeling van genotypen van een pathogeen in het netwerk inzicht geven in de contactpatronen tussen risicogroepen. ²¹ De integratie van moleculaire typering en wiskundige modellering is een krachtige stimulans voor het bestuderen van netwerkstructuren en hun invloed op de transmissie van infectie.

Een conclusie uit de analyse van netwerken is dat wij soms een stap verder moeten kijken dan de eenvoudige formule voor het basisreproductiegetal R^0 . Vooral op het gebied van soa is de situatie veel complexer dan dergelijke eenvoudige formules suggereren, en is het zonder kennis van de netwerken vaak moeilijk in te schatten welke effecten een bepaalde preventiemaatregel zal hebben.

EVOLUTIE VAN VERWEKKERS

Veel interventies zijn effectief op de korte termijn, maar leiden op de langere termijn tot evolutionaire aanpassing van de ziekteverwekker. Een goed voorbeeld is antibioticaresistentie. Maar ook bij vaccinaties moeten wij ons afvragen of een grootschalige vaccinatie van een populatie niet een zo sterke selectiedruk uitoefent op de ziekteverwekker, dat er over een langere tijdsperiode een vermindering van de vaccineffectiviteit te verwachten is. Ook hier kan modellering leiden tot een beter begrip van de te verwachten evolutionaire veranderingen van pathogenen.

Een goed voorbeeld is de discussie rond de stijgende incidentie van kinkhoest, hoewel de vaccinatiegraad nauwelijks verandert. Een mogelijke reden hiervoor zou de opkomst van een andere stam van de verwekker *Bordetella pertussis* kunnen zijn, waartegen het gebruikte vaccin minder goed beschermt. ²² Een andere verklaring voor de stijgende incidentie is dat deze een gevolg is van het verlies van immuniteit na vaccinatie, waardoor nu, als gevolg van minder natuurlijke immuniteit en een korter durende vaccingeïnduceerde immuniteit, het aantal vatbare personen weer toeneemt. Met een wiskundig model dat de effecten van afnemende immuniteit en competitie tussen stammen beschrijft, kunnen de consequenties van deze twee hypothesen onderzocht worden (figuur 2). Een vergelijking van de berekende resultaten met empirisch verkregen gegevens laat zien dat de eerstgenoemde hypothese de epidemiologische gegevens beter kan verklaren. ^{23 24}

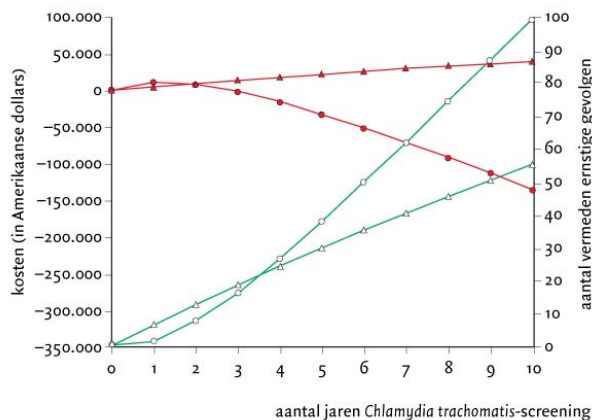


FIGUUR 2. Modelmatige benadering van de vraag over de stijgende incidentie van kinkhoest, bij een nauwelijks veranderende vaccinatiegraad: (a) percentage van isolaten van *Bordetella pertussis* in Nederland met type 1 (—), 2 (—) of 3 (—). Vaccinatie tegen kinkhoest is in 1953 geïntroduceerd. De lange tijd dominante stam met type 1 is in het begin van de jaren negentig van de vorige eeuw vervangen door de twee andere stammen;²² (b) simulatie van een model met 3 stammen, die met elkaar concurreren om de vatbare gastheren. Het vaccin is effectiever tegen stam 1 (—) dan tegen de stammen 2 (—) en 3 (—). De totale prevalentie (—) neemt toe op het moment dat stam 1 wordt vervangen door de andere twee stammen; (↑): begin van de vaccinatie.

Uitbraken van antibioticaresistente ziekteverwekkers, zoals meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en vancomycineresistente enterokokken (VRE) in ziekenhuizen, zijn een steeds groter probleem. Modelleringsstudies helpen hier om uitbraakdetectiemethoden snel en efficiënt te toetsen en hun sensitiviteit en specificiteit te meten door de nodige, maar vaak niet bestaande uitgebreide tijdreeksen van surveillancedata door gesimuleerde tijdreeksen te vervangen. Daarnaast worden modellen ontwikkeld die de transmissie van een pathogeen op ziekenhuisafdelingen beschrijven, met bepaalde kansen voor de introductie van de verwekker van buiten en voor overdracht – eventueel door verplegend personeel – binnen de afdeling.²⁵ Deze modellen maken het mogelijk de effectiviteit van preventieve maatregelen om uitbraken te voorkomen te onderzoeken in een situatie waarin de kwetsbaarheid van de patiënten empirisch onderzoek vaak moeilijk maakt.

GEZONDHEIDSECONOMIE

Bij het nemen van een beslissing over preventie- of interventie maatregelen speelt steeds vaker ook de afweging van effecten en kosten een rol en daarvoor wordt gebruikgemaakt van kosteneffectiviteitsanalyses. Voor de evaluatie van interventie maatregelen bij infectieziekten zijn de standaard gezondheidseconomische methoden niet toereikend. Deze standaardmodellen werken met cohorten van onafhankelijke individuen, die elk met bepaalde kansen ziektestadia en medische interventies doorlopen. Er is geen terugkoppeling van interventie bij één individu naar de prevalentie en het infectierisico voor anderen. De reden waarom zo'n benadering niet werkt bij infectieziekten is simpel: bescherming van één individu tegen infectie voorkomt ook verdere verspreiding



FIGUUR 3. Cumulatief aantal vermeden ernstige gevolgen, zoals eileiderontsteking, buitenbaarmoederlijke zwangerschappen en infertiliteit (—), en kosten (—) van een screeningsprogramma voor *Chlamydia trachomatis*-infecties. Uitgaand van een prevalentie van circa 4% vóór het begin van de screening werden kostenberekeningen op basis van een statisch model (—, —), waarin geen rekening wordt gehouden met de invloed van de interventie op verdere transmissie, vergeleken met berekeningen op basis van een dynamisch model (—, —), waarin de effecten van preventie op de prevalentie en de toekomstige transmissie worden meegenomen. Negatieve kosten zijn als besparingen te interpreteren. In het dynamische model worden ernstigere gevolgen voorkomen met minder kosten dan in het statische model, als gevolg van indirecte effecten.²⁷

naar anderen – er zijn zogenoemde indirecte effecten die bij niet-besmettelijke ziekten afwezig zijn.²⁶ Als er bijvoorbeeld een grootschalige screening wordt uitgevoerd voor genitale *Chlamydia trachomatis*-infecties, zal de prevalentie daarvan dalen, omdat er steeds meer geïnfecteerden worden opgespoord en behandeld. Het gevolg is dat het risico om besmet te worden vermindert en daardoor daalt ook de prevalentie in populatiegroepen die niet aan de screening deelnemen. Een goede kosteneffectiviteitsanalyse voor een preventie- of interventie maatregel bij infectieziekten dient alle effecten, dus ook deze indirecte, mee te nemen. De indirecte effecten kunnen substantieel bijdragen aan een gunstigere kosteneffectiviteitsratio (figuur 3).

Een recent voorbeeld waarin het meenemen van indirecte effecten in een gezondheidseconomische analyse een rol speelde, is de beslissing om over te gaan tot algemene vaccinatie tegen pneumokokkeninfectie bij zuigelingen in Nederland. In een eerste analyse werd op basis van een standaardkostenmodel zonder indirecte effecten van vaccinatie berekend dat deze vaccinatie niet kosteneffectief zou zijn. ²⁸ Nadat in Engeland was aangetoond dat vaccinatie van zuigelingen leidde tot een dalende incidentie van pneumokokkeninfecties bij ouderen door 'groepsimmunitet', is er een nieuwe kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd. Hierbij werd wel rekening gehouden met de indirecte effecten van vaccinatie, en vaccinatie tegen pneumokokkeninfectie bleek wel degelijk kosteneffectief te zijn. ²⁹ De algemene vaccinatie tegen pneumokokken werd vervolgens per 1 april 2006 in het Rijksvaccinatieprogramma opgenomen.

Er zijn recentelijk verschillende studies uitgevoerd waarin dynamische transmissiemodellen verbonden werden met een kosteneffectiviteitsanalyse. ³⁰⁻³² Een recente studie laat zien dat niet alleen de kosteneffectiviteitsratio's verschillen, maar dat ook beslissingen daarover – op welke groepen de preventie of interventie gericht moet worden –, anders kunnen uitvallen indien de indirecte effecten worden meegenomen. ²⁷

CONCLUSIES

Modellen kunnen bijdragen aan het structureren van de beschikbare kennis, het vinden van epidemiologische verbanden, het aantonen van lacunes in de kennis en het vergelijken van de verwachte effecten van preventie- en interventie maatregelen. Het gebruik van modellen integreert de kennis uit verschillende disciplines en zal daardoor leiden tot een op maat gesneden analyse van de effecten en kosten van preventie- en interventie maatregelen, waarbij rekening gehouden wordt met de specifieke eigenschappen van infectieziekten. Een belangrijke voorwaarde voor hoogwaardige en beleidsrelevante modelleringsstudies is een nauwe samenwerking tussen de verschillende disciplines die zich met infectieziekten bezighouden. De integratie van kennis uit verschillende disciplines kan worden ondersteund door enerzijds aan hoogwaardig onderzoek in de theoretische infectieziekte-epidemiologie voldoende ruimte binnen het volksgezondheidsonderzoek te geven, en anderzijds door de wiskundige modellen beter te integreren in het proces van beleidsontwikkeling. De resulterende betere onderbouwing van het beleid door middel van infectieziektmodellering vertaalt zich dan in effectievere infectieziektebestrijding.

De hier beschreven ideeën zijn gepresenteerd tijdens een symposium over 'Mathematical models for infectious disease control' gehouden bij het Centrum Infectieziektebestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, op 27 januari 2006.

Literatuur

- 1 Dietz K, Heesterbeek JAP. Bernoulli was ahead of modern epidemiology. *Nature*. 2000;408:513-4.
- 2 Hamer WH. Epidemic disease in England – the evidence of variability and persistency of type. *Lancet*. 1906;i:733-9.
- 3 Kermack WO, McKendrick AG. Contributions to the mathematical theory of epidemics – I., II. and III. *Bull Math Biol*. 1991;53:33-118.
- 4 Peltola H, Davidkin I, Valle M, Paunio M, Hovi T, Heinonen OP, et al. No measles in Finland. *Lancet*. 1997;350:1364-5.
- 5 Peltola H, Davidkin I, Paunio M, Valle M, Leinikki P, Heinonen OP. Mumps and rubella eliminated from Finland. *JAMA*. 2000;284:2643-7.

- 6 Ferguson NM, Keeling MJ, Edmunds WJ, Gani R, Grenfell BT, Anderson RM, et al. Planning for smallpox outbreaks. *Nature*. 2003;425:681-5.
- 7 Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature*. 2006;442:448-52.
- 8 Anderson RM, May RM. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford: Oxford University Press; 1991. p. 87.
- 9 Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature*. 2004;432:904-6.
- 10 Wallinga J, Teunis P, Kretzschmar M. Reconstruction of measles dynamics in a vaccinated population. *Vaccine*. 2003;21:2643-50.
- 11 Wallinga J, Heijne JC, Kretzschmar M. A measles epidemic threshold in a highly vaccinated population. *PLoS Med*. 2005;2:e316.
- 12 Hof S van den, Conyn-van Spaendonck MA, Steenbergen JE van. Measles epidemic in the Netherlands, 1999-2000. *J Infect Dis*. 2002;186:1483-6.
- 13 Hahné SJM, Abbink F, Binnendijk RS van, Ruijs WLM, Steenbergen JE van, Melker HE de. Rubella-epidemie in Nederland in 2004/'05: alertheid op congenitaal rubellasyndroom vereist. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2005;149:1174-8.
- 14 Gay NJ, Hesketh LM, Morgan-Capner P, Miller E. Interpretation of serological surveillance data for measles using mathematical models: implications for vaccine strategy. *Epidemiol Infect*. 1995;115:139-56.
- 15 Roberts MG, Tobias MI. Predicting and preventing measles epidemics in New Zealand: application of a mathematical model. *Epidemiol Infect*. 2000;124:279-87.
- 16 Potterat JJ, Phillips-Plummer L, Muth SQ, Rothenberg RB, Woodhouse DE, Maldonado-Long TS, et al. Risk network structure in the early epidemic phase of HIV transmission in Colorado Springs. *Sex Transm Infect*. 2002;78(Suppl 1):i159-63.
- 17 Liljeros F, Edling CR, Amaral LA, Stanley HE, Aberg Y. The web of human sexual contacts. *Nature*. 2001;411:907-8.
- 18 Klovdahl AS, Graviss EA, Yaganehdoost A, Ross MW, Wanger A, Adams GJ, et al. Networks and tuberculosis: an undetected community outbreak involving public places. *Soc Sci Med*. 2001;52:681-94.
- 19 Ward H, Ison CA, Day SE, Martin I, Ghani AC, Garnett GP, et al. A prospective social and molecular investigation of gonococcal transmission. *Lancet*. 2000;356:1812-7.
- 20 Cabral T, Jolly AM, Wylie JL. Chlamydia trachomatis omp1 genotypic diversity and concordance with sexual network data. *J Infect Dis*. 2003;187:279-86.
- 21 Steenbergen JE van, Niesters HG, Coul EL op de, Doornum GJ van, Osterhaus AD, Leentvaar-Kuijpers A, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Amsterdam 1992-1997. *J Med Virol*. 2002;66:159-65.
- 22 Mooi FR, Oirschot H van, Heuvelman K, Heide HG van der, Gaastra W, Willems RJ. Polymorphism in the Bordetella pertussis virulence factors P.69/pertactin and pertussis toxin in the Netherlands: temporal trends and evidence for vaccine-driven evolution. *Infect Immun*. 1998;66:670-5.
- 23 Boven M van, Melker HE de, Schellekens JFP, Kretzschmar M. A model based evaluation of the 1996-1997 pertussis epidemic in the Netherlands. *Epidemiol Infect*. 2001;127:73-85.
- 24 Boven M van, Mooi FR, Schellekens JFP, Melker HE de, Kretzschmar M. Pathogen adaptation under imperfect vaccination: implications for pertussis. *Proc Biol Sci*. 2005;272:1617-24.
- 25 Grundmann H, Hellriegel B. Mathematical modelling: a tool for hospital infection control. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:39-45.
- 26 Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ. Evaluating the cost-effectiveness of vaccination programmes: a dynamic perspective. *Stat Med*. 1999;18:3263-82.
- 27 Welte R, Postma MJ, Leidl R, Kretzschmar M. Costs and effects of chlamydial screening: dynamic versus static modeling. *Sex Transm Dis*. 2005;32:474-83.
- 28 Algemene vaccinatie tegen meningokokken C en pneumokokken. Publicatienr 2001/27. Den Haag: Gezondheidsraad; 2001.
- 29 Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokken infecties. Publicatienr 2005/13. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005.
- 30 Welte R, Kretzschmar M, Leidl R, Hoek JAR van den, Jager JC, Postma MJ. Cost-effectiveness of screening programs for Chlamydia trachomatis: a population based dynamic approach. *Sex Transm Dis*. 2000;27:518-29.
- 31 Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1915-23.
- 32 Andersen B, Gundgaard J, Kretzschmar M, Olsen J, Welte R, Østergaard L. Prediction of costs, effectiveness, and disease control of a population-based program using home sampling for diagnosis of urogenital Chlamydia trachomatis infections. *Sex Transm Dis*. 2006;33:407-15.