

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY



UBÚDANIE IMUNITY A JEJ VPLYV NA OPTIMÁLNU
OČKOVACIU SCHÉMU

DIPLOMOVÁ PRÁCA

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY

**UBÚDANIE IMUNITY A JEJ VPLYV NA OPTIMÁLNU
OČKOVACIU SCHÉMU**

DIPLOMOVÁ PRÁCA

Študijný program: Ekonomicko-finančná matematika a modelovanie
Študijný odbor: 1114 Aplikovaná matematika
Školiace pracovisko: Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Vedúci práce: RNDr. Zuzana Chladná, Dr.



Univerzita Komenského v Bratislave
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky

ZADANIE ZÁVEREČNEJ PRÁCE

Meno a priezvisko študenta: Bc. Kristína Katráková
Študijný program: ekonomicko-finančná matematika a modelovanie
(Jednoodborové štúdium, magisterský II. st., denná forma)
Študijný odbor: aplikovaná matematika
Typ záverečnej práce: diplomová
Jazyk záverečnej práce: slovenský
Sekundárny jazyk: anglický

Názov: Ubúdanie imunity a jej vplyv na optimálnu očkovaciu schému
Waning immunity and its effect on optimal vaccination schedule

Anotácia: V matematickej epidemiológii možno v súčasnosti pozorovať veľký nárast publikovaných prác zaoberajúcich sa problematikou ubúdania (waning) a opätovného nabudenia (booster) imunity. Tieto dva efekty zohrávajú významnú úlohu pri stanovení optimálnej vakcinačnej stratégie.

Vedúci: RNDr. Zuzana Chladná, Dr.
Katedra: FMFI.KAMŠ - Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Vedúci katedry: prof. RNDr. Daniel Ševčovič, DrSc.
Dátum zadania: 08.01.2019

Dátum schválenia: 08.01.2019
prof. RNDr. Daniel Ševčovič, DrSc.
garant študijného programu

.....
študent

.....
vedúci práce

Podakovanie Touto cestou by som sa chcela poďakovať svojej vedúcej diplomovej práce RNDr. Zuzane Chladnej, Dr. za pomoc, usmerňovanie a ochotu pravidelne sa stretávať a konzultovať túto prácu. Ďakujem aj svojej rodine a priateľom, ktorí mali so mnou trpezlivosť a podporovali ma.

Abstrakt v štátnom jazyku

KATRÁKOVÁ, Kristína: Ubúdanie imunity a jej vplyv na optimálnu očkovaciu schému [Diplomová práca], Univerzita Komenského v Bratislave, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky, Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky; školiteľ: RNDr. Zuzana Chladná, Dr., Bratislava, 2020, 73 s.

V tejto práci predstavíme dva ekonomické modely na stanovenie optimálnej očkovacej schémy. V oboch prípadoch naformulujeme problém ako úlohu stochastického dynamického programovania, kde kľúčovým determinantom optimálneho rozhodnutia bude aktuálna hladina protilátok. V prvom modeli stanovíme optimálnu očkovaciu schému len na základe minimalizácie nákladov spojených s očkovaním a liečbou v prípade ochorenia. Cieľom druhého modelu je maximalizovať kvalitu života s ohľadom na prislúchajúce náklady. Funkčnosť navrhnutých teoretických modelov otestujeme pri stanovení optimálnej očkovacej schémy pre ochorenie osýpky. Súčasťou numerickej analýzy je aj analýza citlivosti, kde vysvetlíme vplyv jednotlivých parametrov na výslednú očkovaciu schému. Na záver výsledky oboch modelov porovnáme so súčasným očkovacím kalendárom na Slovensku.

Kľúčové slová: Stochastické dynamické programovanie, Osýpky, Očkovanie, QALY, Protilátky

Abstract

KATRÁKOVÁ, Kristína: Waning imunity and its effect on optimal vaccination schedule [Master Thesis], Comenius University in Bratislava, Faculty of Mathematics, Physics and Informatics, Department of Applied Mathematics and Statistics; Supervisor: RNDr. Zuzana Chladná, Dr., Bratislava, 2020, 73p.

In this thesis, we present two economic models to determine optimal vaccination strategy. In both cases we formulate a problem as a task of stochastic dynamic programming in which the key determinant of optimal decision is a present antibodies titres. In the first model we determine optimal vaccination strategy based only on the cost minimisation connected with a vaccination and a medical treatment in the case of an illness. The aim of the second model is to maximise the quality of life with regard to belonging cost. A functionality of proposed theoretical models is tested by determination of an optimal vaccination strategy for measles. A component of numeric analysis is also a sensitivity analysis. Here we explain an influence of individual parameters to the final vaccination strategy. To conclude, we compare results of both models with the current vaccination schedule in Slovakia.

Keywords: Stochastic dynamic programming, Measles, Vaccination, QALY, Antibodies

Obsah

Úvod	8
1 Úvod do problematiky	11
1.1 Osýpky	11
1.2 Stanovenie optimálnej očkovacej schémy	13
1.2.1 Očkovací kalendár	14
1.3 Motivácia na zostrojenie modelu	16
1.4 Formulácia stochastickej úlohy optimálneho riadenia	17
2 Model minimalizácie nákladov (MMN)	20
3 Numerická analýza MMN modelu	27
3.1 Metóda riešenia stochastických úloh	27
3.2 Nastavenie parametrov MMN modelu	28
3.3 Testovanie funkčnosti modelu	30
3.4 Optimálna očkovacia stratégia podľa MMN modelu	31
3.5 Analýza citlivosti MMN modelu	34
4 Model maximalizácie kvality života (MMKŽ)	40
5 Numerická analýza MMKŽ modelu	45
5.1 Nastavenie parametrov MMKŽ modelu	45
5.2 Optimálna očkovacia stratégia podľa MMKŽ modelu	48
5.3 Analýza citlivosti MMKŽ modelu	51
5.4 Porovnanie modelu MMN a MMKŽ	55
Záver	58
Zoznam použitej literatúry	61
Príloha A	64

Úvod

Infekčné ochorenia sú oddávna súčasťou histórie ľudstva. Masívne rozšírenie ochorenia predstavuje hrozbu aj pre súčasnú modernú civilizáciu, najmä ak ide o ochorenie vyznačujúce sa vysokou úmrtnosťou. Epidémie predstavujú závažný sociálny, zdravotný a ekonomický problém. Najúčinnějšíou prevenciou proti infekčným ochoreniam je očkovanie.

V súčasnosti je na Slovensku vakcína dostupná proti 17 ochoreniam [21]. Vakcína funguje tak, že trénuje imunitný systém na rozpoznávanie a boj proti vírusom a baktériám. Vo vírusoch a baktériách sú prítomné antigény, ktorých určité množstvo je potrebné zaviesť do tela pomocou očkovania, aby sa vyvolala imunitná reakcia. Po zavedení týchto antigénov do tela sa môže imunitný systém naučiť rozpoznávať ich ako nepriateľských útočníkov, čím vytvára protilátky a tieto antigény si pamätá do budúcnosti. Ak sa vírusy alebo baktérie znova objavia, imunitný systém okamžite rozpozná antigény a zaútočí skôr, ako by sa mohli rozšíriť a spôsobiť ochorenie [15]. Pri niektorých vakcínach je potrebná viac než len jedna dávka na vybudovanie najlepšej imunitnej odpovede. Po prvej dávke sa v tele nemusí vytvoriť dostatočné množstvo protilátok na boj s infekciou. Za účelom zabezpečenia dostatočnej hladiny protilátok sa preto u viacerých typov vakcín pristupuje k preočkovaniu.

Pri prekonaní niektorých ochorení, ako napríklad osýpky, sa zabezpečí celoživotná ochrana. Štúdie z posledných rokov [3, 9] naznačujú, že očkovanie nevytvára celoživotnú ochranu: hladina protilátok nie je v čase konštantná. Ukazuje sa, že s narastajúcim časom od posledného očkovania hladina protilátok môže klesať až na úroveň, kde už neposkytuje ochranu pred nakazením. Na druhej strane, k nárastu protilátok môže dôjsť pri opätovnom preočkovaní, ale aj pri stretnutí s infekčným jedincom bez následného ochorenia (hovoríme o takzvanom boostri).

Problematika ubúdania a následného nabudenia imunity stojí v centre pozornosti aj tejto diplomovej práce. Naším cieľom je skúmať, akú úlohu zohrávajú spomínané dva efekty pri stanovení optimálnej očkovacej schémy. Inšpiráciou pre napísanie diplomovej práce bol článok [6]. V danom článku sa autori ako prví zaoberali určením optimálneho času očkovania pomocou stochastického dynamického programovania. Zostavili model na stanovenie optimálneho veku preočkovania proti ochoreniu herpes zoster (pásový

opar). Rozhodnutie očkovať alebo odložiť toto rozhodnutie na neskôr bolo výsledkom tradeoffu medzi nákladmi a prínosmi vyplývajúcimi z očkovania.

V predloženej diplomovej práci predstavíme dva modely na stanovenie optimálnej očkovacej schémy z pohľadu jednotlivca. V prvom modeli je jednotlivec chápaný ako poisťovňa, respektíve štát. Budeme hľadať očkovaciu stratégiu výlučne s ohľadom na náklady spojené s očkovaním, liečbou, možnými následkami a smrťou v prípade ochorenia. V druhom modeli sa snažíme modelovať situáciu z pohľadu jednotlivca, ktorý sa rozhoduje, kedy je pre neho optimálne sa zaočkovať. Rozhodnutie jednotlivca berie do úvahy nielen náklady spojené s očkovaním, liečbou, možnými následkami po ochorení a smrťou, ale zohľadňuje aj kvalitu života, ktorú mu môže ochorenie ovplyvniť. Kvalitu života modelujeme pomocou miery *QALY*, ktorú možno považovať za štandardný ukazovateľ kvality života v oblasti ekonomického hodnotenia zdravotníckych programov.

V oboch modeloch predpokladáme, že pravdepodobnosť ochorenia jedinca je plne určená hladinou jeho protilátok proti danému ochoreniu. Aj keď z medicínskeho hľadiska je tento predpoklad trochu obmedzujúci, protilátky možno považovať za jediný priamočiaro merateľný indikátor odolnosti voči danému ochoreniu [9, 22].

V diplomovej práci sme sa zamerali na ochorenie osýpky. Avšak, domnievame sa, že predstavený model možno ľahko modifikovať aj pre iné preventabilné infekčné ochorenia. Osýpky sme si vybrali na demonštráciu funkčnosti modelu najmä z dôvodu dostupnosti najväčšieho množstva údajov (napríklad epidemiologické informácie či hodnoty *QALY*). Naším cieľom je stanoviť optimálnu očkovaciu schému pomocou matematického modelovania a porovnať ju so súčasnou schémou. Súčasný očkovací kalendár je navrhnutý tak, aby zabezpečil kolektívnu ochranu. Kolektívna ochrana slúži na ochranu jedincov, ktorí nemôžu byť zaočkovaní z rôznych dôvodov, akými sú tehotenstvo, dojčatá, závažné alergie alebo oslabená imunita [15].

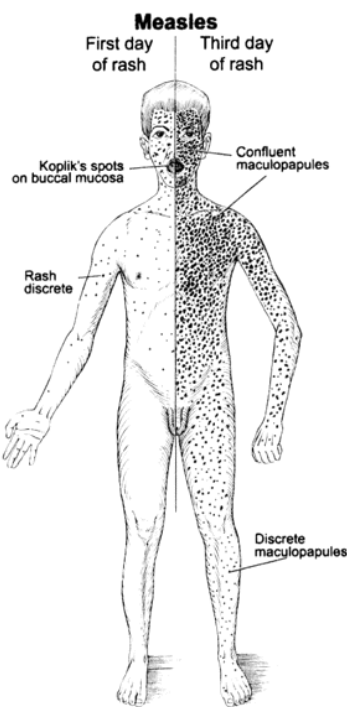
V prvej kapitole čitateľovi priblížime ochorenie osýpky a predstavíme aktuálnu očkovaciu schému na Slovensku a v okolitých krajinách. Súčasťou prvej kapitoly je aj úvod do teórie stochastického dynamického programovania. Jadro práce tvoria kapitoly 2 a 4. V týchto kapitolách predstavíme nami navrhnuté modely. V kapitole 2 sa venujeme modelu MMN na minimalizáciu nákladov spojených s očkovaním a liečbou. Kapitolu 4

venujeme modelu MMKŽ na maximalizáciu kvality života s prihliadaním na náklady. V oboch kapitolách podrobne vysvetlíme parametre vstupujúce do modelov a sformulujeme samotné modely ako úlohy optimálneho riadenia. Funkčnosť modelu MMN otestujeme v kapitole 3 pomocou extrémnych parametrov. V kapitolách 3 a 5 uvedieme hodnoty reálnych parametrov, ktoré sme získali z rôznych zdrojov. Na základe týchto parametrov určíme optimálnu očkovaciu schému pomocou modelov MMN a MMKŽ, ktorú uvedieme v daných kapitolách. Súčasťou kapitol 3 a 5 je aj analýza citlivosti jednotlivých parametrov vstupujúcich do modelu. Pozrieme sa, ako dokážu konkrétne parametre ovplyvniť optimálnu očkovaciu schému. V závere kapitoly 5 vyhodnotíme oba modely a porovnáme ich s aktuálnym očkovacím kalendárom na Slovensku.

1 Úvod do problematiky

1.1 Osýpky

Osýpky sú horúčkové vírusové ochorenie, ktoré zvyčajne napáda dýchacie cesty, pokožku a oči. Inkubačná doba osýpok trvá 8-12 dní. Po tejto dobe začína stúpať horúčka (na 39-40,5°C), nastupuje kašeľ, nádcha a sčervenajú oči. Príznaky sa zosilňujú dva až štyri dni pred vypuknutím vyrážky a vrcholia v prvý deň vyrážky. Infekčnosť je najvyššia tri dni pred začiatkom vyrážky. Vyrážka sa zvyčajne prvýkrát objaví na tvári a krku a javí sa ako škvrna s priemerom 3-8 mm. Počas dvoch až troch dní sa vyrážky postupne rozšíria po celom tele. Vyrážka trvá 3-7 dní a následne mizne. Na Obrázku 1 je zobrazený rozdiel vyrážky medzi prvým a tretím dňom.



Obr. 1: Rozdiel prejavu vyrážky medzi prvým a tretím dňom u dieťaťa. Zdroj: [14]

Horúčka zvyčajne pretrváva dva alebo tri dni po vzniku vyrážky a kašeľ môže pretrvávať až 10 dní [14].

Rozhodujúci význam pri prevencii proti osýpkam, ako aj iným infekčným ochoreniam, má očkovanie. Očkovanie proti osýpkam je jedným z najúspornejších zdravotných zásahov, aké sa kedy vyvinuli. Cieľom očkovania je zabezpečiť kolektívnu ochranu,

aby sa zabránilo šíreniu infekcie. Na Slovensku sa momentálne očkuje MMR (Measles-Mumps-Rubeola) vakcínou, čo je očkovacia látka dokopy pre osýpky, príušnice a ružienku.

MMR je živá vakcína, obsahujúca vírusy osýpok, príušníc a ružienky, ktoré sú oslabené, a teda nespôsobujú ochorenie. Pri stretnutí s antigénom sa vytvorí primárna imunitná odpoveď a jej hlavnými protilátkami sú protilátky typu IgM. Tento typ protilátok je v sére krátko. Potom nastáva sekundárna imunitná odpoveď, kedy zaniknú IgM protilátky a vytvoria sa IgG protilátky. Celková koncentrácia protilátok v krvi sa označuje pojmom *titer protilátok* [18]. Bez vakcíny by každý rok zomrelo 5 miliónov detí na osýpky [14]. Treba však poznamenať, že očkovanie neposkytuje 100-percentnú ochranu. Pri nízkej hladine protilátok hrozí nakazenie sa osýpkami od prenášača, teda človeka, ktorý nemá osýpky, ale nesie v sebe vírus daného ochorenia alebo od jedinca, ktorý je práve nakazený osýpkami.

Pri hľadaní hodnoty počiatočnej hladiny protilátok po očkovaní v rôznych článkoch sme zistili, že tieto hodnoty boli označované ako titre protilátok, niekedy ako hladiny IgG protilátok a inokedy boli vyjadrené cez geometrický priemer GMT (geometric mean titer). Pri práci s protilátkami je vhodné protilátky vyjadrovať práve geometrickým priemerom, kvôli tomu, že geometrický priemer normalizuje rozdielne sa pohybujúce hodnoty. GMT, titre protilátok a IgG protilátky nemajú príliš rozdielne hodnoty, preto nezáleží na tom, akú hodnotu použijeme v našom modeli, výsledok to neovplyvní.

V Imunologickom prehľade [22] merali protilátky viacerými metódami. Jeden z testov je napríklad in-vitro (v skúmavke) test. Podstata tohto testu na stanovenie IgG protilátok spočíva v reakcii antigénu s protilátkou značenou enzým. Ako prvé sa odoberie vzorka krvi jedincovi, ktorému sa meria hladina protilátok. Vzorky sa následne vložia do mikrotitračnej platničky, kde sa aplikuje enzýmový konjugát. Po odstránení nadbytku konjugátu premytím sa pridá vhodný substrát, s ktorým konjugovaný enzým reaguje sfarbením. Intenzita sfarbenia sa meria fotometricky a následne sa vzorka vyhodnotí. Výsledok hladiny protilátok sa vyhodnocuje ako pozitívny výsledok (hladina protilátok $> L_2$), negatívny výsledok (hladina protilátok $< L_1$) alebo hraničná hodnota ($L_1 \leq \text{hladina protilátok} \leq L_2$). Tieto výsledky sa určia pomocou hraníc protilátok. Ďalšie často používané testy na meranie protilátok sú napríklad ELISA [11] a PNR

test [2].

1.2 Stanovenie optimálnej očkovacej schémy

Vo všeobecnosti z hľadiska teórie existujú dva prístupy pri stanovení očkovacej schémy. Prvým prístupom je snaha o zabezpečenie kolektívnej ochrany. Pri dosiahnutí kolektívnej ochrany by malo byť zabezpečené, že v prípade výskytu importovaného ochorenia sa v populácii nebude ďalej šíriť. Hranica pre dosiahnutie kolektívnej ochrany udáva, aké percento populácie je nutné zaočkovať. Túto hodnotu vieme určiť z takzvaného reprodukčného čísla ochorenia R_0 .

Reprodukčné číslo nám slúži na stanovenie dynamiky šírenia infekčných ochorení. Vyjadruje priemerný počet osôb, ktoré nakazí jeden infikovaný jedinec v inak plne vnímavej populácii. Plne vnímavá populácia znamená, že v populácii sa môže každý jeden človek nakaziť. V prípade ochorení, ktoré prekonáme alebo na ktoré už existujú vakcíny a zaočkujeme sa, stávame sa imúnnymi a zaujíma nás efektívne reprodukčné číslo R_n . Podľa článku [26], efektívne reprodukčné číslo je súčin základného reprodukčného čísla R_0 a pomeru vnímavých jedincov V k celej populácii n . Teda môžeme ho napísať ako:

$$R_n = R_0 \frac{V}{n}. \quad (1)$$

Šíreniu infekcie zabránime, ak docielime, že efektívne reprodukčné číslo bude menej ako jeden, t.j. $R_n < 1$. Ak bude efektívne reprodukčné číslo väčšie ako jeden, t.j. $R_n > 1$, infekcia sa rozšíri v populácii [26]. Základné reprodukčné číslo a hranica kolektívnej ochrany pre niektoré ochorenia sú zobrazené v Tabuľke 1.

Vzťah (1) nám hovorí, že čím vyššie je R_0 , tým väčší počet jedincov je potrebné zaočkovať, aby sa dosiahla kolektívna ochrana. Za účelom dosiahnutia kolektívnej ochrany pre viaceré závažné infekčné ochorenia je aj na Slovensku zavedená zákonná povinnosť očkovania. Kolektívna ochrana zabezpečuje aj ochranu jedincov, ktorí sa z rôznych príčin nemôžu dať zaočkovať (tehotné ženy, dojčatá, jedinci so závažnou alergiou alebo ľudia s oslabenou imunitou) či ľudí, ktorých organizmus nezareagoval na podanú vakcínu a po očkovaní sa im nevyvinuli protilátky.

Tabuľka 1: Základné reprodukčné číslo a hranica kolektívnej ochrany pre vybrané ochorenia. Zdroj [26].

Ochorenie	Základné reprodukčné číslo	Hranica kolektívnej ochrany (%)
osýpky	12-17	92-94
mumps	10-12	90-92
ovčie kiahne	9-10	89-90
rubeola	7-8	85-88

Druhým prístupom pri stanovení optimálnej očkovacej schémy je minimalizovať náklady spojené s očkovaním pri suboptimálnej miere zaočkovanosť, inak nazývané aj ekonomické hodnotenie očkovania. Vo všeobecnosti, ekonomické hodnotenie je technika, ktorú vyvinuli ekonómovia pri rozhodovaní krokov v zdravotnej starostlivosti. Základným cieľom každého systému zdravotnej starostlivosti je maximalizovať zdravie a dobré životné podmienky obyvateľstva. Obmedzujúcim činiteľom pri takýchto rozhodnutiach sú obmedzené finančné zdroje. Osoby zodpovedné za pridelovanie zdrojov musia robiť rozhodnutia tak, aby maximalizovali úžitok z ktoréhokoľvek rozpočtu [17]. V súčasnosti sa používajú štyri hlavné metódy:

- Analýza minimalizácie vynaložených nákladov (cost-minimization analysis)
- Analýza účinnosti vynaložených nákladov (cost-effectiveness analysis)
- Analýza užitočnosti nákladov (cost-utility analysis)
- Analýza nákladov a prínosov (cost-benefit analysis)

Každý z týchto prístupov poskytuje informácie, ktoré môžu pomôcť pri zvažovaní viacerých alternatív rozhodnúť, ktorá z nich najlepšie vyhovuje preventívnemu (očkovanie) alebo liečebnému programu [7].

1.2.1 Očkovací kalendár

Každá krajina má očkovací kalendár nastavený inak. Pre účely tejto diplomovej práce sa pozrieme bližšie na očkovaciu schému proti osýpkam. Rozmanitosť v očkovacích schémach proti osýpkam vyplýva z rozdielov medzi krajinami v miere prenosu vírusu

osýpok, v infraštruktúre zdravotníckych služieb, ako aj v schopnosti programov získať prístup k deťom v rôznom veku. V krajinách, kde je výskyt a úmrtnosť na osýpky vysoká, výrobcovia vakcíny odporúčajú, aby sa začalo očkovať už od dosiahnutého 9. mesiaca dieťaťa. V krajinách, kde sa infekcia vyskytuje v menšej miere a krajina má dlhú históriu v očkovaní proti osýpkam, môže byť očkovanie odložené až do veku 12 až 15 mesiacov. Druhá dávka MMR vakcíny sa zvyčajne podáva v druhom roku života alebo pri vstupe do školy, no môže sa podať najskôr štyri týždne po prvej dávke. Druhá dávka je potrebná na ochranu detí, u ktorých sa po prvej dávke nevyvinula ochranná imunita [24]. V Tabuľke 2 si môžeme pozrieť očkovací kalendár proti osýpkam vo vybraných krajinách Európskej únie (EÚ).

Tabuľka 2: Očkovací kalendár pre osýpky vo vybraných krajinách EÚ. Vek uvedený v tabuľke je už ukončený. Zdroj[23].

krajina	prvé očkovanie	druhé očkovanie	tretie očkovanie
Slovensko	14. - 17. mesiac/ povinné	4 roky/ povinné	-
Rakúsko	10. - 13. mesiac/ nepovinné	-	-
Česko	13. - 18. mesiac/ povinné	5 - 6 rokov/ povinné	18 rokov - staroba/ povinné iba ak nebola podaná jedna z predchádzajúcich dávok
Maďarsko	13. - 15. mesiac/ povinné	11 - 12 rokov/ povinné	-
Poľsko	13. mesiac/ povinné	10 rokov/ povinné	11 - 19 rokov/ iba ak nebola podaná jedna z predchádzajúcich dávok
Nemecko	11. - 14. mesiac/ nepovinné	15. - 23. mesiac/ nepovinné	18 rokov - staroba/ nepovinné

V súčasnosti je na Slovensku povinné očkovanie proti osýpkam stanovené v dvoch dávkach. Prvá sa podáva vo veku 15-18 mesiacov a preočkáva sa druhou dávkou vo veku päť rokov. Tento očkovací kalendár pre Slovenko platí od 1.1.2020. Donedávna bolo preočkovanie v 11. roku života. Podľa článku [13], zámerom zmeny očkovacieho kalendára na Slovensku je, aby poslednú triedu predškolských zariadení, ktorá bude od septembra 2020 povinná pre všetky deti, navštevovali deti kompletne očkované dvoma dávkami očkovacej látky proti osýpkam. Tento krok bol potrebný vzhľadom na nedávnu epidémiu osýpok na Slovensku a v krajinách Európskej únie. Ďalším dôvodom, prečo sa zmenil očkovací kalendár, boli výsledky Imunologického prehľadu v SR v roku 2018. Výsledky naznačujú, že zatiaľ čo podiel u trojročných detí s vybudovanou hladinou ochranných protilátok je 97.24%, vo vekovej kategórii 5- až 9-ročných je to len 93.46% [22].

1.3 Motivácia na zostrojenie modelu

V súčasnosti narastá množstvo publikovaných prác z oblasti ubúdania (waning) a rastu (booster) protilátok [3, 9]. Ubúdanie a rast protilátok zohrávajú úlohu aj pri určení optimálnej očkovacej schémy. Stanovenie optimálnej stratégie je dôležité vzhľadom na účinnosť vakcíny a jej trvanie, ktoré sa môže znižovať v priebehu času závisiaceho na veku očkovania.

Výsledky Imunologického prehľadu [22] ukazujú, že najmenší podiel ľudí s vybudovanou ochrannou hladinou protilátok je u 35- až 39-ročných, kde tento podiel dosahuje iba 68.27%. Najväčší podiel je vo vekovej skupine 60- až 69-ročných, tam predstavuje až 98.24%. Vysokú úroveň protilátok v najstaršej vekovej skupine možno vysvetliť tým, že väčšina jedincov ochorenie prekonala prirodzenou cestou. Jednou z možností, ako vysvetliť nízku úroveň protilátok vo vekovej skupine 35- až 39-ročných, je ubúdanie protilátok s narastajúcim časom od očkovania.

Pri zostavovaní modelu sme vychádzali z článku [6]. V ňom určovali optimálnu stratégiu pre očkovanie proti vírusu herpes zoster, ktorý spôsobuje ochorenie pásový opar. Sledovali skupinu mužov a žien a použitím stochastického dynamického programovania ohodnocovali rozhodnutie, či sa v danom roku budú očkovať alebo odložia rozhodnutie o rok. Ak skupina rozhodnutie odložila, riskovala nákazu vírusom herpes zoster a tým

prepuknutie ochorenia s názvom pásový opar. Ak jedinec v skupine ochorel, vznikli mu náklady spojené s liečbou a znížila sa mu kvalita života. Autori dospeli k záveru, že je lepšie očkovať v skoršom veku, ak je dostupná druhá očkovačská dávka. Zároveň podľa dostupných informácií boli prví, ktorí použili stochastické dynamické programovanie na určenie veku druhej dávky očkovania.

Podobne ako v článku [6], aj my sa pozrieme na problematiku optimálnej očkovačskej schémy z pohľadu individuálneho jedinca. Predstavíme dva modely. Pôjde o modely stochastického dynamického programovania. Na každý sa budeme pozeráť inými očami. Prvý bude z pohľadu poisťovne, respektíve štátu: budeme minimalizovať náklady štátu na očkovanie, prípadne náklady na liečbu, možné následky po ochorení alebo náklady spojené so smrťou. Druhý bude z pohľadu individuálneho jedinca: budeme maximalizovať *QALY* - Quality adjusted life year, teda rok života upravený na (štandardnú) kvalitu, ktorý je získaný pomocou určitej intervencie alebo programu [7].

Ďalšou dôležitou súčasťou pri našom modelovaní, okrem jednotlivých nákladov, je úroveň protilátok. Pre účely našej diplomovej práce namodelujeme vývoj hladiny protilátok s narastajúcim časom od očkovania a zmenu v hladine protilátok spôsobenú preočkovaním. Optimálny čas na preočkovanie bude závisieť od výšky nákladov a hladiny protilátok. V literatúre sa môžeme skôr stretnúť s ekonomickým hodnotením zdravotných programov. Zaoberajú sa nákladmi zdravotnej starostlivosti a dôsledkami aktivít programov zdravotnej starostlivosti, čiže úžitkom. Cieľom našej práce je ponúknuť alternatívny pohľad na danú problematiku.

1.4 Formulácia stochastickej úlohy optimálneho riadenia

V tejto časti si predstavíme formuláciu úlohy stochastického dynamického programovania vo všeobecnej verzii. Vychádzať pritom budeme z knihy [5]. Cieľom úloh optimálneho riadenia je nájsť takú postupnosť rozhodnutí, ktoré minimalizujú, respektíve maximalizujú hodnotu účelovej funkcie. Tieto rozhodnutia sú závislé od aktuálneho stavu systému a výsledku ďalšieho časového kroku. Úlohy, v ktorých na systém ešte pôsobia aj náhodné vonkajšie vplyvy, nazývame stochastické úlohy.

Uvažujeme T etapový rozhodovací proces. V jednoduchosti, etapa je časový krok. Uvažujme jedinca, ktorý má v každom časovom okamihu t právo zvoliť jednu z hodnôt

$u_t \in \mathbb{U}_t$, kde $t = 1, \dots, T-1$. Touto hodnotou ovplyvňujeme správanie systému v t -tej etape. V teórii optimálneho riadenia hovoríme daným akciám riadenie. Rozhodnutie jedinca je podriadené hodnote, takzvanej stavovej premennej $A_t \in \mathbb{A}_t$. Stavová premenná popisuje stav systému na začiatku každého časového kroku t . V stochastických úlohách je v každom časovom kroku systém vystavený aj vplyvu náhodnej premennej $z_t \in \mathbb{Z}_t$. Hodnotu z_t v čase voľby riadenia nepoznáme. Poznáme iba jej pravdepodobnostné rozdelenie. Ďalej predpokladáme, že hodnoty z_t sú v jednotlivých časových krokoch navzájom nezávislé a náhodné premenné.

Hodnotou A_t , u_t a realizáciou náhodnej premennej z_t je na konci časového kroku t jednoznačne určená hodnota $A_{t+1} = f_t(A_t, u_t, z_t)$ a výnos za t -tu etapu $f_t^0(A_t, u_t, z_t)$, kde f_t a f_t^0 sú dané funkcie. Keďže v našich modeloch budeme uvažovať diskontný faktor, výnos za t -tu etapu môžeme vyjadriť ako:

$$f_t^0(A_t, u_t, z_t) = \frac{1}{(1+r)^t} F_t(A_t, u_t, z_t).$$

Na začiatku procesu je hodnota stavovej premennej A_t rovná počiatkovej hodnote A_0 . Keďže celkový výnos počas T -etáp závisí od náhodných premenných z_t , ktoré ako sme už spomínali v čase voľby rozhodnutia u_t nepoznáme, úlohou bude minimalizovať (maximalizovať) strednú hodnotu výnosu počas T etáp vzhľadom na náhodné premenné z_t , kde $t = 1, \dots, T-1$.

Úlohu stochastického dynamického programovania môžeme sformulovať ako:

$$\min E \sum_{t=0}^{T-1} \frac{1}{(1+r)^t} F_t(A_t, u_t, z_t) \quad (2)$$

$$A_{t+1} = f_t(A_t, u_t, z_t), \quad t = 0, \dots, T-1, \quad (3)$$

$$A_0 = A_0, \quad (4)$$

$$u_t \in \mathbb{U}_t, \quad t = 0, \dots, T-1, \quad (5)$$

$$z_t \in \mathbb{Z}_t, \quad t = 0, \dots, T-1. \quad (6)$$

Ako ďalší krok si potrebujeme zadať prípustné riadenia. Programovým riadením nazveme postupnosť $\mathcal{U} = (u_0, \dots, u_{T-1})$, kde pre každé $t = 0, \dots, T-1$ je $u_t \in \mathbb{U}_t$. Postupnosť realizácií náhodných premenných budeme označovať $\mathcal{Z} = (z_0, \dots, z_{T-1})$. Odozvou na riadenie $\mathcal{U}$ a realizáciu $\mathcal{Z}$ pri zadanom počiatkovom stave rozumieme postupnosť $\mathcal{A} = A_0, \dots, A_T$, kde jednotlivé $A_t = A_t(\mathcal{U}, \mathcal{Z})$ sú riešením Rovnice (3)

pri danom $\mathcal{U}$ a $\mathcal{Z}$ s počiatočnou podmienkou (4). Triedu prípustných riadení budeme označovať $\mathcal{P}$. Hodnotu účelovej funkcie budeme podľa [5] označovať

$$J(\mathcal{U}, \mathcal{Z}) = \sum_{t=0}^{T-1} \frac{1}{(1+r)^t} F_t(A_t(\mathcal{U}, \mathcal{Z}), u_t, z_t). \quad (7)$$

Teraz môžeme sformulovať úlohu. Spomedzi všetkých prípustných riadení $\mathcal{U}$ potrebujeme nájsť také, v ktorom stredná hodnota účelovej funkcie $J(\mathcal{U}, \mathcal{Z})$, vzhľadom na viacrozmernú náhodnú premennú $\mathcal{Z}$, nadobúda minimálnu hodnotu. Toto riadenie nazývame optimálnym. Formálne to zapíšeme nasledovne:

$$\min_{\mathcal{U} \in \mathcal{P}} EJ(\mathcal{U}, \mathcal{Z}). \quad (8)$$

Voľbu riadenia u_t nemusíme vykonávať len na začiatku procesu, ale môžeme využiť aj aktuálny stav procesu A_t . Čiže, v t -tej etape volíme riadenie v tvare spätnej väzby ako $u_t = v_t(A_t)$. Podľa knihy [5] budeme definovať riadenie ako postupnosť spätných väzieb: $v_t : \mathbb{A}_t \rightarrow \mathbb{U}_t$. Takéto riadenie sa v teórii stochastického dynamického programovania nazýva stratégia. Pod prípustnou stratégiou rozumieme postupnosť $\mathcal{V} = (v_0, \dots, v_{T-1})$. Pre danú realizáciu náhodnej veličiny $\mathcal{Z} = (z_0, \dots, z_{T-1})$ a pre danú stratégiu $\mathcal{V} = (v_0, \dots, v_{T-1})$ je hodnota účelovej funkcie určená jednoznačne ako:

$$\begin{aligned} J(\mathcal{V}, \mathcal{Z}) &:= \sum_{t=0}^{T-1} \frac{1}{(1+r)^t} F_t(A_t, v_t(A_t), z_t), \quad , kde \\ A_{t+1} &= f_t(A_t, v_t(A_t), z_t), \quad t = 0, \dots, T-1, \\ A_0 &= A_0. \end{aligned}$$

Optimálnu stratégiu môžeme teraz definovať ako prípustnú stratégiu, ktorá minimalizuje (maximalizuje) $EJ(\mathcal{V}, \mathcal{Z})$. Triedu všetkých prípustných riadení označíme ako $\mathcal{S}$. Štandardnou stochastickou úlohou optimálneho riadenia budeme nazývať úlohu:

$$\min_{\mathcal{V} \in \mathcal{S}} EJ(\mathcal{V}, \mathcal{Z}). \quad (9)$$

2 Model minimalizácie nákladov (MMN)

V tejto kapitole sa na problematiku stanovenia optimálnej očkovacej schémy pozrieme výlučne cez náklady spojené s očkovaním a náklady na liečbu v prípade ochorenia. Domnievame sa, že takýto prístup by mohol byť zaujímavý pre poisťovňu, respektíve štát, ktorý rieši otázku: V akom veku je z hľadiska nákladov optimálne ponúknuť klientovi možnosť nechať sa preočkovať? Predpokladáme, že ekonomický subjekt, rozhodujúci sa o čase očkovania, sa správa racionálne. To znamená, že sa snaží minimalizovať náklady spojené s očkovaním, prípadnou liečbou alebo nákladmi vyplývajúcimi z potenciálnych následkov po prekonaní ochorenia. Naším cieľom je sformulovať tento problém ako úlohu stochastického optimálneho riadenia v súlade s formuláciou v časti 1.4.

Keďže sa opierame o teóriu stochastického dynamického programovania, je potrebné si vyjadriť, čo je pre nás etapa, riadenie a stavová premenná. V tejto úlohe etapou je jeden rok. Úlohu naformulujeme z pohľadu jedinca, o ktorom predpokladáme, že pozná svoju súčasnú hladinu protilátok. Predpokladáme, že jedinec sa na začiatku každého roka môže rozhodnúť, či sa nechá preočkovať alebo rozhodnutie odloží na ďalší rok. Riadiaca premenná môže nadobúdať iba dve hodnoty: 0 a 1, teda $u_t \in \{0, 1\}$, kde 0 znamená neočkovať v danej etape a 1 znamená očkovať.

Na začiatku každého roka nám stav systému opisuje stavová premenná. V našom modeli vystupujú dve stavové premenné. Prvou zo stavových premenných je hladina protilátok v čase t , ktorú označíme A_t . Hladina protilátok je pre náš model kľúčová, pretože predpokladáme, že pravdepodobnosť ochorenia jedinca je plne určená hladinou protilátok proti danému ochoreniu. Druhá stavová premenná y_t vyjadruje, či sme na začiatku t -tej etapy doposiaľ neprekonali ochorenie $y_t=1$ alebo sme prekonali ochorenie, teda $y_t=0$.

Ako sme spomínali v časti 1.4, v stochastických úlohach vystupuje náhodná premenná, ktorej hodnotu nepoznáme. V našom modeli náhodná premenná z_t vyjadruje informáciu, či sa v danej etape jedinec nakazí $z_t=1$ alebo sa nenakazí $z_t=0$.

Vzťah medzi stavovou premennou y_t a náhodnou premennou z_t definujeme ako $y_{t+1} = y_t - z_t$, pričom počiatočnú hodnotu stavovej premennej nastavíme ako $y_0=1$. Súčasne budeme požadovať, aby $y_t \geq 0$. Stavová premenná y_t nám zabezpečí, že jedinec nemôže ochoriť dvakrát. Toto obmedzenie sme do modelu zaviedli s ohľadom na

ochorenie, ktorému sa primárne venujeme a tým sú osýpky. Jednou zo špecifik tohto ochorenia je, že po prekonaní ochorenia má jedinec zabezpečenú imunitu, t.j. hladina jeho protilátok po prekonaní ochorenia sa v čase nemení, respektíve ak aj dochádza k poklesu, tento úbytok neovplyvní imunitnú reakciu v prípade styku s infekciou, t.j. jedinec sa druhýkrát daným ochorením nenakazí.

Z dostupnej publikovanej literatúry [10, 25] nie je jednoznačne definované, ako modelovať ubúdanie protilátok s narastajúcim časom od očkovania. Na základe prác [4, 10] budeme predpokladať, že protilátky klesajú exponenciálne s narastajúcim časom od očkovania. Na základe tohto predpokladu môžeme vyjadriť úroveň hladiny protilátok v čase t ako:

$$A_t = ae^{-w(t-i)}, \quad (10)$$

kde a je počiatočná hodnota protilátok v čase tesne po očkovaní, w je rýchlosť poklesu protilátok a $(t-i)$ je rozdiel času, v ktorom som teraz (čas t) a času, kedy som sa očkoval (čas i).

Pre účely nášho modelu vzťah (10) aproximujeme nasledovne:

$$A_{t+1} = ae^{-w(t+1-i)} = ae^{-w(t-i)}e^{-w} = A_te^{(-w)}. \quad (11)$$

Využijeme Taylorov rozvoj na aproximáciu exponenciálnej funkcie:

$$e^x = 1 + x + \frac{x^2}{2!} + \frac{x^3}{3!} + \dots, \quad (12)$$

a vzťah (11) upravíme nasledovne:

$$A_{t+1} = A_te^{(-w)} \approx A_t(1 - w).$$

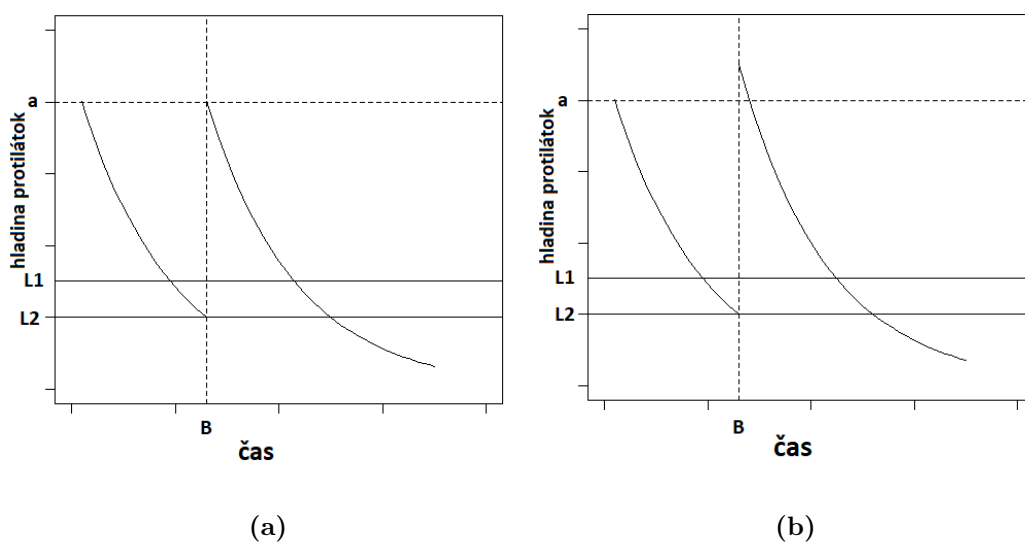
Predpokladáme, že rýchlosť poklesu protilátok w je v každom roku života rovnaká. S ohľadom na ochorenie, na ktoré sme sa zamerali (osýpky), budeme predpokladať, že prirodzené prekonanie ochorenia zabezpečí celoživotnú imunitu. Ďalej budeme predpokladať, že na hladinu protilátok pôsobí iba rýchlosť poklesu, ochorenie a očkovanie. To znamená, že napríklad nepredpokladáme v modeli stretnutie jedinca s ľuďmi (prenášačmi), ktorí by mohli spôsobiť booster efekt.

Ako sme už spomínali, premenná a vyjadruje počiatočnú hladinu protilátok v čase tesne po očkovaní. Zvyčajne trvá pár týždňov, kým si imunitný systém jedinca vybuduje v tele protilátky [1]. Keďže sa však o očkovaní rozhodujeme iba raz ročne, táto

skutočnosť v našom modeli nezohráva žiadnu úlohu. Parameter B nám udáva, ako sa zmení hladina protilátok po ďalších očkovaníach. Nakoľko tento efekt nie je v dostupnej literatúre dostatočne preskúmaný, pre účely tejto diplomovej práce budeme uvažovať nasledujúce dva prípady:

$$B = \begin{cases} 1 \\ > 1. \end{cases} \quad (13)$$

Situácia je graficky znázornená na Obrázku 2: jednotlivé krivky ilustrujú vývoj hladiny protilátok po očkovaní, pri uvažovaní rôznych hodnôt parametra B s narastajúcim časom od očkovania.



Obr. 2: Ilustrácia možného vývoja protilátok pri rôznych hodnotách parametra B . Na x-ovej osi je čas (v rokoch), na y-ovej je A_t , teda hladina protilátok (v mIU/ml). Na všetkých obrázkoch sú vyznačené hranice L_1 , L_2 a počiatočná hodnota protilátok a . Obrázky sa líšia podľa hodnoty parametra B po očkovaní: a) $B=1$, b) $B > 1$.

Z hľadiska nášho modelu budú dôležitú úlohu zohrávať dve hranice protilátok. Prvá hodnota L_1 predstavuje kritickú hladinu protilátok, ktorá zabezpečí 100% ochranu pred ochorením. To znamená, že ak aktuálna hodnota protilátok daného jedinca je väčšia ako L_1 , jedinec pri kontakte s infekciou ochore s nulovou pravdepodobnosťou. Druhá hodnota L_2 predstavuje kritickú hladinu protilátok, ktorá nezabezpečí žiadnu ochranu.

Ak je hladina protilátok jedinca pod hranicou L_2 , jedinec pri kontakte s infekciou ochorie s pravdepodobnosťou jedna. Ak sa hladina protilátok jedinca nachádza medzi hranicami L_1 a L_2 , jedinec je potenciálne náchylný na ochorenie. To znamená, že pri kontakte s infekciou sa jedinec s pravdepodobnosťou $P(A_t)$ nakazí. Pravdepodobnosť nakazenia sa sme odhadli pomocou logistickej funkcie nasledovne:

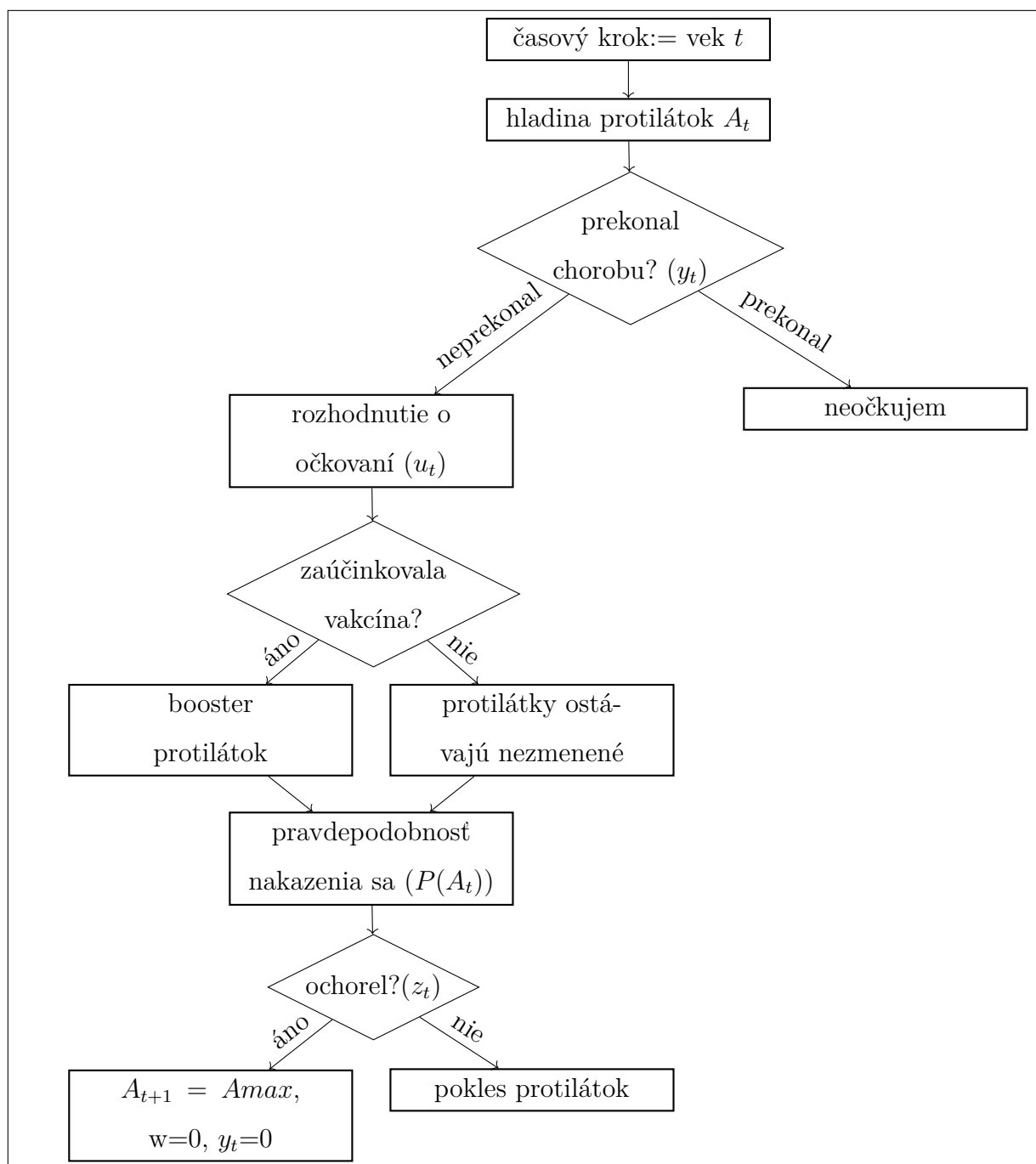
$$P(A_t) = \begin{cases} 0, & \text{ak } A_t > L_1, \\ 1 - \frac{1}{1+e^{-k(A_t - \frac{L_1+L_2}{2})}}, & \text{ak } L_2 < A_t < L_1, \\ 1, & \text{ak } A_t < L_2, \end{cases} \quad (14)$$

kde parameter k určuje strmúť krivky, respektíve rýchlosť rastu krivky. To znamená, že čím väčšia je hodnota tohto parametra, tým strmší je tvar krivky. A naopak, čím je parameter menší, tým je krivka menej strmá.

Do modelu sme zahrnuli aj možnosť zlyhnia vakcíny, teda možnosť, že po očkovaní sa nevytvoria žiadne protilátky. Pravdepodobnosť zlyhania vakcíny je vyjadrená premennou VF (vaccine failure).

Ďalšou dôležitou súčasťou nášho modelu sú náklady. Uvažovať budeme náklady za liečbu, označíme c_{treat} , náklady za očkovanie, označíme c_{vacc} , náklady ak vzniknú následky po ochorení, označíme c_{conseq} a náklady spojené so smrťou jedinca, označíme c_{dead} . V MMN modeli sú do nákladov zahrnuté úhrady, ktoré hradí poisťovňa a štát. Napríklad, náklady na očkovanie predstavujú súhrn nákladov na očkovaciu látku i na výkon očkovania, ktorý poisťovňa uhradí lekárovi za podanie očkovacej látky. Náklady c_{treat} zahŕňajú v sebe náklady na hospitalizáciu, ale aj nepriame náklady, akými sú napríklad dávka OČR či nevytvorený HDP pre štát. Pri odhade nákladov sme vychádzali z publikácie [7], kde je možné dohľadať všetky potrebné informácie k odhadu jednotlivých typov nákladov. Pri stanovení nákladov používame všeobecnú ekonomickú metódu korekcie podľa diskontnej sadzby r .

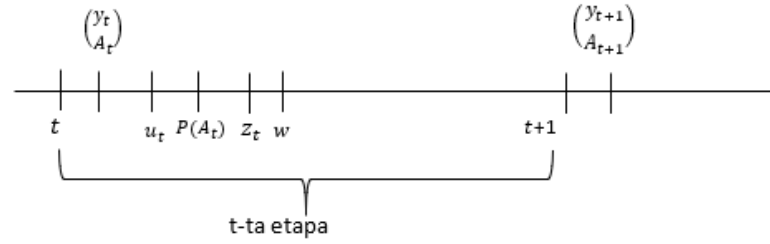
Do modelu ďalej vstupujú pravdepodobnosti následkov po ochorení q_{conseq} a úmrtnosti q_{dead} , ktoré nám udávajú pravdepodobnosť, s akou vzniknú jedincovi po prekonaní ochorenia doživotné následky (napr. pri osýpkach je pomerne častým následkom hluchota), respektíve pravdepodobnosť, s akou môže nastať smrť ako dôsledok ochorenia.



Obr. 3: Algoritmus reprezentujúci postup vykonávania akcií v jednom časovom kroku

Z výpočtového hľadiska je dôležité stanoviť, v akom poradí sa budú vykonávať jednotlivé kroky. Schématicky je situácia znázornená na Obrázku 3. Ako prvé sa pozrieme, v akej etape sa práve nachádzame. Poradové číslo etapy korešponduje s vekom jedinca plus dva, keďže predpokladáme, že prvé očkovanie prebehlo vo veku dva roky. Ďalej sa pozrieme na hodnotu stavových premenných (A_t, y_t), t.j. zistíme, aká je hladina protilátok

tok a či sme na začiatku t -tej etapy po prekonaní choroby alebo sme chorobu doposiaľ neprekonali. Na základe týchto hodnôt popisujúcich stav skúmaného systému sa urobí rozhodnutie, či sa bude očkovať alebo nie a určí sa úspešnosť vakcíny. Následne sa stanoví pravdepodobnosť nakazenia sa. Vyhodnotí sa premenná z_t , ktorá nám vyjadruje, či sme v danej etape ochoreli alebo nie. Nakoniec sa vyhodnotí pokles protilátok. Potom postupujeme do ďalšieho roku, teda etapy $t + 1$ a kroky opakujeme. Následnosť vyhodnocovania jednotlivých krokov je znázornená na časovej osi na Obrázku 4.



Obr. 4: Etapa na časovej osi.

Problém stanovenia optimálnej očkovacej schémy z pohľadu jednotlivca minimalizujúceho náklady na základe uvedených predpokladov možno sformulovať nasledovne:

$$\begin{aligned}
 \min \quad & E \left(\sum_{t=0}^{T-1} \frac{1}{(1+r)^t} ((u_t c_{vacc} + c_{treat} z_t) y_t + q_{conseq} c_{conseq} (1 - y_t) + q_{dead} c_{dead}) \right) \\
 A_{t+1} = \quad & \begin{cases} (1-w)((1-u_t)A_t + u_t(Ba(1-VF) + A_t VF)), & z_t = 0 \quad a \quad y_{t+1} = 1 \\ A_{max}, & y_{t+1} = 0 \end{cases} \\
 z_t = \quad & \begin{cases} 0, & 1 - P[(1-u_t)A_t + u_t(Ba(1-VF) + A_t VF)] \\ 1, & P[(1-u_t)A_t + u_t(Ba(1-VF) + A_t VF)] \end{cases} \\
 y_{t+1} = \quad & y_t - z_t, \\
 y_0 = \quad & 1, \quad y_t \geq 0, \\
 A_0 = \quad & a, \\
 u_t \in \quad & \{0, 1\} \quad t = 0, \dots, T-1.
 \end{aligned}$$

Pre jednoduchšie orientovanie sa v modeli zhrnieme, čo jednotlivé premenné v našom modeli vyjadrujú:

- stavová premenná A_t vyjadruje, aká je hladina protilátok v čase t ,

- rýchlosť poklesu protilátok v modeli je vyjadrená premennou w ,
- stavová premenná y_t udáva informáciu, či jedinec na začiatku t -tej etapy prekonal ochorenie alebo ešte neprekonal,
- rozhodnutie o očkovaní jedinca v čase t vyjadruje riadiaca premenná u_t ,
- náhodná premenná z_t zaznamenáva na konci každého časového kroku informáciu, či jedinec ochorel alebo neochorel v danom čase t ,
- náklady, ktoré vznikajú na strane štátu, respektíve poisťovne, sú vyjadrené ako: náklady za liečbu c_{treat} , náklady za možné následky po ochorení c_{conseq} , náklady za očkovanie c_{vacc} a náklady za prípadnú smrť c_{dead} ,
- pravdepodobnosti, s akými môže nastať smrť ako dôsledok ochorenia alebo môžu vzniknúť možné následky po prekonaní ochorenia, udávajú premenné q_{conseq} a q_{dead} ,
- pravdepodobnosť nakazenia sa je vyjadrená pomocou premennej $P(A_t)$,
- parameter B v modeli udáva, ako sa zmení hladina protilátok po ďalších očkova-
niach,
- pravdepodobnosť zlyhania vakcíny je v modeli vyjadrená pomocou premennej VF ,
- parameter r reprezentuje diskontnú sadzbu.

3 Numerická analýza MMN modelu

3.1 Metóda riešenia stochastických úloh

V časti 1.4 sme si definovali štandardnú stochastickú úlohu optimálneho riadenia. Túto úlohu budeme riešiť pomocou rovnice dynamického programovania, ktorú si sformulujeme v nasledujúcej časti. Nakoľko problém sformulovaný v časti 2 uvažuje diskontný faktor, nasledujúca veta z knihy [5, Veta 2.7] je upravená pre stochastickú úlohu s diskontným faktorom a dvomi stavovými premennými.

Veta 3.1 (Rovnica dynamického programovania). *Uvažujme štandardnú stochastickú úlohu (9).*

a) *Ak $\hat{V} = (\hat{v}_0, \dots, \hat{v}_{T-1})$ je optimálna stratégia a $V = (V_0, \dots, V_{T-1})$ je hodnotová funkcia, potom funkcie $V_j, \hat{v}_j, j = 0, \dots, T-1$, spĺňajú pre každé $j = 0, \dots, T-1$ a dvojicu (A, y) rovnicu dynamického programovania:*

$$V_j(A, y) = \min_{u \in U_j} E_j \left(F_j(A, y, u, z_j) + \frac{1}{(1+r)} V_{j+1}(f_j(A, y, u, z_j)) \right), \quad (15)$$

$$= E_j \left(F_j(A, y, \hat{v}_j(A, y), z_j) + \frac{1}{(1+r)} V_{j+1}(f_j(A, y, \hat{v}_j(A, y), z_j)) \right), \quad (16)$$

$$V_T(A, y) = 0, \quad \text{pre každé } A \text{ a } y. \quad (17)$$

b) *Naopak, ak pre každé $j = 0, \dots, T-1$ a dvojicu (A, y) funkcie $V_j, \hat{v}_j$ spĺňajú (16) a (17), potom $V = (V_0, \dots, V_{T-1})$ je hodnotová funkcia a $\hat{V} = (\hat{v}_0, \dots, \hat{v}_{T-1})$ je optimálna stratégia.*

Dôkaz Vety (3.1) možno nájsť v knihe [5, Veta 2.7].

Rovnica dynamického programovania je rekurentným vzťahom. Hlavný spôsob riešenia rovnice dynamického programovania je pomocou spätnej indukcie. Veta 3.1 nám umožňuje implementovať na riešenie úlohy, predstavenej v časti 1.4, nasledujúci algoritmus.

- 1.) Pre všetky prípustné hodnoty stavových premenných je hodnotová funkcia v poslednom časovom kroku T nulová, t.j. $V_T(A, y) = 0$.
- 2.) Časový krok nastavíme na $t = T - 1$.
- 3.) Prejdeme jednotlivými hodnotami stavových premenných.

- 4.) Pri každej hodnote stavových premenných prejdeme všetkými možnými hodnotami riadenia.
- 5.) Pre realizácie náhodnej premennej z vypočítame hodnotu budúcich stavov A_{t+1} a y_{t+1} . Ďalej vypočítame aktuálnu účelovú funkciu $F_t(A, y, u, z)$. Následne načítame hodnotovú funkciu v čase $t + 1$, t.j. $V_{t+1}(A, y)$. Nakoniec uložíme hodnotu $F_t(A, y, u, z) + V_{t+1}(A, y)$ pre aktuálne z .
- 6.) Vypočítame strednú hodnotu $F_t(A, y, u, z) + V_{t+1}(A, y)$ cez všetky náhodné premenné z . Túto strednú hodnotu uložíme pre riadiacu premennú u .
- 7.) Nájdeme u s najmenšou strednou hodnotou $F_t(A, y, u, z) + V_{t+1}(A, y)$. Uložíme optimálnu spätnú väzbu $v_t(A, y) = u$ a hodnotovú funkciu $V_t(A, y) = F_t(A, y, u, z) + V_{t+1}(A, y)$.
- 8.) Analogicky postupujeme v ďalšom časovom kroku.
- 9.) Po prejdení všetkými časovými krokmi dostávame optimálnu spätnú väzbu $v_t(A, y)$ a optimálnu hodnotovú funkciu $V_t(A, y)$ pre všetky t, A a y .
- 10.) Nakoniec pomocou optimálnej spätnej väzby $v_t(A, y)$ a počiatočnej hodnoty stavovej premennej A_0 vyjadríme pre každý časový krok optimálny čas očkovania a hladinu protilátok v danom čase.

3.2 Nastavenie parametrov MMN modelu

MMN model predstavený v časti 2 uvažuje náklady, ktoré vzniknú na strane štátu, respektíve poisťovne. Odhady nákladov sme prevzali z knihy [7]. Autori tu prezentujú údaje pre Slovensko a ochorenie osýpky. Náklady na očkovanie sú zobrazené v Tabuľke 3. V týchto nákladoch je zahrnutá cena vakcíny, poplatok preplatený poisťovňou za výkon lekára alebo ošetrojúceho, nevytvorený HDP pre štát a náhrada mzdy (2 hodiny) od zamestnávateľa. Vyjadrené náklady sú pre prvú a druhú dávku vakcíny MMR, ktoré sa podávajú podľa aktuálneho očkovacieho kalendára, spomenutého v časti 1.2.1.

Tabuľka 3: Náklady (v eur) na očkovanie podľa typu vakcíny. Zdroj[7].

očkovanie	MMR1	MMR2
náklady	25.41	25.41

Náklady za liečbu, náklady za vzniknuté komplikácie počas ochorenia, náklady za možné následky po ochorení a náklady spojené so smrťou sú zobrazené v Tabuľke 4. Zároveň sú v Tabuľke 4 uvedené aj pravdepodobnosti, s akými môžu jednotlivé situácie nastať. V nákladoch sú zahrnuté poplatky, ktoré musí uhradiť zdravotná poisťovňa, napríklad za lieky, vyšetrenia a hospitalizáciu na infekčnom oddelení. Ďalej náklady pre sociálnu poisťovňu za dávku OČR a PN. Nakoniec sú v nich zahrnuté náklady pre zamestnávateľa: náhrada mzdy prvých 10 dní a náklady pre štát: nevytvorené HDP. Kompletný prehľad priamych a nepriamych nákladov podľa platiteľa je uvedený v knihe [7, Tabuľka 3.4].

Tabuľka 4: Náklady (v eur) na liečbu, možné následky po ochorení alebo smrť pre štát podľa vekových kategórií a pravdepodobnosť nastatia jednotlivých situácií. Zdroj [7]

vek	1-5	6-14	15-18	19-50	pravdepodobnosť
priame a nepriame náklady, ak nenastanú komplikácie	1411.18	1409.68	948.54	2052.69	0.756657
otitída	1411.18	1409.68	948.54	2052.69	0.099436
hnačka	1411.18	1409.68	948.54	2052.69	0.080042
pneumónia	1554.42	1552.92	1091.78	3323.76	0.060092
encefalitída	1831.33	1830.33	1369.19	3601.18	0.001892
hluchota-dlhodobé následky	966.34	966.34	966.34	966.34	0.00001
encefalitída-dlhodobé následky	1386.99	1386.99	1386.99	1386.99	0.000873
osýpky-smrť	966.34	966.34	966.34	966.34	0.000792
pneumónia-smrť	1109.58	1109.58	1109.58	1109.58	0.00006
encefalitída-smrť	1386.99	1386.99	1386.99	1386.99	0.000146

Hodnoty zvyšných parametrov vstupujúcich do modelu sú uvedené v Tabuľke 5. V jednotlivých stĺpcoch Tabuľky 5 je uvedený názov a význam premennej, použitá hodnota a zdroj, z ktorého sme čerpali.

Tabuľka 5: Hodnoty jednotlivých premenných vstupujúcich do modelu.

premenná	význam	hodnota	Zdroj
a	počiatočná hladina protilátok	900 mIU/ml	[9]
w	rýchlosť poklesu protilátok	6.9% ročne	[3]
L_1	horná hranica protilátok	350 mIU/ml	[3]
L_2	dolná hranica protilátok	150 mIU/ml	[3]
r	diskontná sadzba	3%	[7]
VF	neúspešnosť vakcíny	5%	[7]
k	strmosť krivky v $P(A_t)$	0.1	nami určené

3.3 Testovanie funkčnosti modelu

Modely MMN aj MMKŽ sme naprogramovali v softvéri Matlab R2018a. Zdrojový kód sa nachádza v Prílohe A.

Ako prvé sme sa rozhodli testovať funkčnosť modelu. Overenie funkčnosti kódu testujeme pri takých hodnotách vstupných parametrov, pri ktorých sa dá ľahko odhadnúť charakter riešenia. Takéto nastavenie testovacích parametrov nám pomôže odhaliť potenciálne nedostatky a vzniknuté chyby odstrániť. Na začiatok testovania nastavíme parametre vstupujúce do modelu, tak ako sú uvedené v časti 3.2. V testovacej fáze budeme skúmať vplyv parametrov $P(A_t)$, c_{vacc} , c_{treat} , w , L_1 a L_2 .

V Tabuľke 6 môžeme vidieť výsledky nášho záverečného testovania. Vidíme, že pri zvolených testovacích hodnotách sme dospeli ku kvalitatívne očakávaným stratégiám. To nás privádza k presvedčeniu, že náš kód funguje správne.

Tabuľka 6: Výsledky testovania funkčnosti kódu

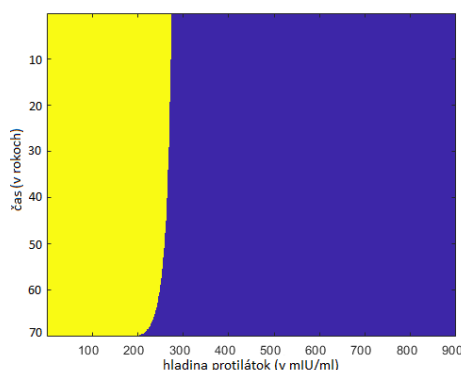
$P(A_t)$	c_{vacc}	c_{treat}	w	L1	L2	očakávaný výsledok	výsledok kódu
0	-	-	-	-	-	nikdy neochorieme a neočkujeme	očakávaný výsledok sa potvrdil
1	-	-	-	-	-	ochorieme hneď v prvý rok	očakávaný výsledok sa potvrdil
-	0	-	-	-	-	budeme sa často očkovať	očakávaný výsledok sa potvrdil
-	-	0	-	-	-	nebudeme sa nikdy očkovať	očakávaný výsledok sa potvrdil
-	-	-	0.1	-	-	budeme sa často očkovať	očakávaný výsledok sa potvrdil
-	-	-	-	8	5.6	očkovať budeme v neskoršom veku	očakávaný výsledok sa potvrdil
-	-	-	-	850	800	budeme sa často očkovať	očakávaný výsledok sa potvrdil
-	-	-	-	900	1	náhodnosť očkovania a ochorenia	očakávaný výsledok sa potvrdil

3.4 Optimálna očkovačia stratégia podľa MMN modelu

Hodnoty všetkých parametrov vstupujúcich do MMN modelu sme uviedli v časti 3.2. V tejto časti je naším cieľom určiť optimálnu očkovačiu stratégiu na základe MMN modelu. Optimálnu stratégiu stanovíme pre jedinca vo veku dva roky, ktorý bol práve zaočkovaný. Zároveň predpokladáme, že jeho počiatočná hladina protilátok je $A_0 = 900\text{mIU/ml}$.

Na Obrázku 5 môžeme vidieť, ako sa mení optimálna spätná väzba vzhľadom k stavovej premennej A_t , t.j. hladiny protilátok a času t . Poznamenajme, že pre schému na Obrázku 5 je hodnota stavovej premennej rovná $y_t = 1$ (jedinec doposiaľ neochorel). Hodnota $y_t = 0$ zodpovedá situácii, keď jedinec už ochorenie prekonal. Keďže prekonalie ochorenia spôsobuje doživotnú imunitu, v tomto prípade už nemá zmysel uvažovať

o ďalšom preočkovaní, t.j. jedinec už nemá možnosť rozhodovať sa o očkovaní.



Obr. 5: Grafická reprezentácia optimálnych spätných väzieb v závislosti od veku a stavu hladiny protilátok: očkovaj (žltá), neočkovaj (modrá).

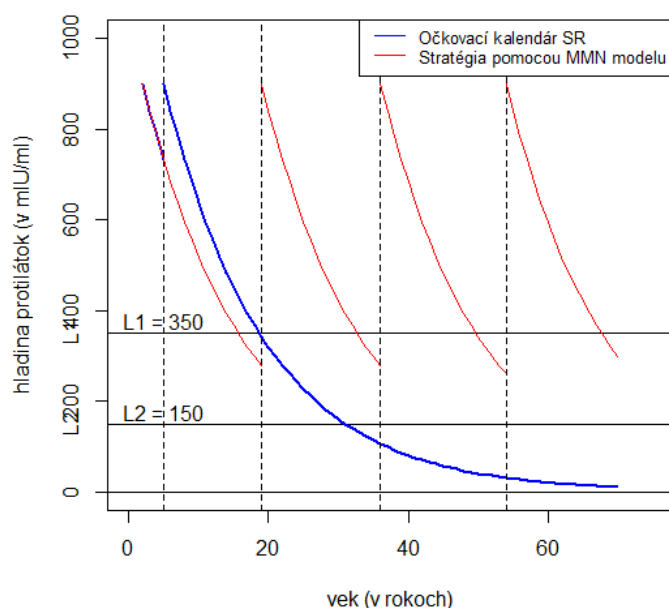
Podľa MMN modelu sa javí byť optimálne preočkovať sa ešte trikrát. Ak vyjdeme z predpokladu, že prvé očkovanie bolo stanovené na 2. rok života, potom druhé očkovanie by bolo optimálne realizovať v 19. roku života. Vidíme, že oproti súčasnej očkovacej schéme na Slovensku, platnej k 1.1.2020, model MMN odporúča preočkovať druhýkrát v neskoršom veku. Jedným z dôvodov, prečo je očkovací kalendár nastavený na očkovanie v 2. a 5. roku života je povinná dochádzka predškolských zariadení. Tretie očkovanie má podľa nášho modelu prebehnúť v 36. roku života a posledné očkovanie v 54. roku života. Domnievame sa, že jedným z dôvodov vyššieho počtu očkovaní (štyri oproti dvom), ktoré odporúča náš model, môže byť fakt, že do MMN modelu nevstupuje iný faktor okrem očkovania, ktorý by navýšil hladinu protilátok a zároveň nezohľadňujeme ani pravdepodobnosť stretnutia jedinca s infekčným ochorením, ktorá je za súčasnej priaznivej epidemiologickej situácie nízka. Teda pre štát, respektíve poisťovňu, je optimálne odporučiť jedincovi zaočkovať sa vo veku 2, 19, 36 a 54 rokov.

V Tabuľke 7 je zobrazený čas očkovania a hladina protilátok v čase očkovania podľa MMN modelu.

Tabuľka 7: Čas očkovania (v rokoch) a hladina protilátok (v mIU/ml) v čase očkovania.

t_{vacc}	19	36	54
A_{vacc}	267.30	267.03	265.70

Obrázok 6 ilustruje priebeh protilátok, ak by bol jedinec očkovaný podľa očkovacej schémy, ktorú sme dostali na základe MMN modelu (červenou farbou). Pre porovnanie je na Obrázku 6 zobrazené aj správanie protilátok, ak by bol jedinec očkovaný podľa aktuálneho očkovacieho kalendára, a teda, že jedinec je prvýkrát zaočkovaný v 2. roku a preočkovaný v 5. roku života (modrou farbou).



Obr. 6: Dynamika vývoja protilátok v čase.

Kedže považujeme za nepravdepodobné, aby mal každý jedinec po očkovaní tú istú hladinu protilátok, t.j. $A_0 = 900 \text{ mIU/ml}$, pre porovnanie optimálnu očkovaciu stratégiu vypočítame aj pre ďalšie počiatočné hladiny protilátok: 700 mIU/ml , 900 mIU/ml , 1200 mIU/ml a 1500 mIU/ml . V Tabuľke 8 sú zobrazené výsledky pri daných počiatočných hladinách protilátok.

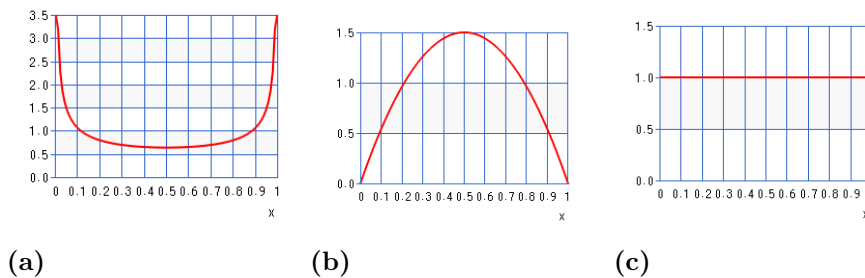
Z Tabuľky 8 môžeme vidieť, že čím vyššia je počiatočná hladina protilátok, tým vyšší je čas preočkovania a takisto klesá počet očkovaní. Naopak, čím nižšia je počiatočná hladina protilátok, tým častejšie a v skoršom veku sa jedinec musí preočkovať.

Tabuľka 8: Čas očkovania (v rokoch) a hladina protilátok (v mIU/ml) v čase očkovania pri rôznych počiatkových hladinách protilátok.

a	700	a	900	a	1200	a	1500
t_{vacc}	A_{vacc}	t_{vacc}	A_{vacc}	t_{vacc}	A_{vacc}	t_{vacc}	A_{vacc}
15	265.56	19	267.30	23	269.77	26	271.71
29	265.06	36	267.02	44	268.61	50	271.40
43	264.32	54	265.70	66	262.11		
57	262.51						

3.5 Analýza citlivosti MMN modelu

V článku [10] sa uvádza, že štandardná odchýlka SD (standard deviation) pre počiatkovú hladinu protilátok je 40%. To znamená, že v princípe každý jedinec, v čase hneď po očkovaní, môže mať inú počiatkovú hladinu protilátok. Naším cieľom je zistiť, aký vplyv má počiatková hladina protilátok na optimálnu očkovaciu schému. V modeli preto budeme generovať počiatkovú hladinu protilátok z intervalu [540 mIU/ml, 1260 mIU/ml]. Generovaním počiatkovej hladiny protilátok pomocou Beta rozdelenia z daného intervalu docielime náhodnosť parametra a .



Obr. 7: Hustota Beta rozdelenia pri rôznych typoch parametrov: a) $\alpha = \beta = 0.5$, b) $\alpha = \beta = 2$, c) $\alpha = \beta = 1$. Zdroj [8].

Beta rozdelenie, označujúce sa $Beta(\alpha, \beta)$, je spojenie apriórneho rozdelenia pre Bernoulliho binomické, negatívne binomické a geometrické rozdelenie. Je charakterizované dvomi parametrami α, β , čo mu dáva flexibilitu. Pre tieto dva parametre platí podľa článku [20] nasledujúca interpretácia: $\alpha - 1$ je počet úspechov a $\beta - 1$ je počet neúspechov. My môžeme parametre α, β nastaviť ľubovoľne, podľa toho, aká si myslíme, že

bude pravdepodobnosť úspechu a neúspechu. Hustota Beta rozdelenia môže byť v tvare U, v tvare zvona a takisto rovná čiara, tak ako je to znázornené na Obrázku 7. Dôvod, prečo je hustota $Beta(2,2)$ v tvare zvona je nasledovný. Ak $\alpha - 1$ je počet úspechov a $\beta - 1$ je počet neúspechov, tak $Beta(2,2)$ znamená, že máme jeden úspech a jeden neúspech. Preto dáva zmysel, že pravdepodobnosť úspechu je najvyššia pri hodnote 0.5 [20]. Všimnime si, že sme dali rovnakú váhu úspechu aj neúspechu, preto je vrchol rozdelenia presne v strede. Pre potreby našej práce môžeme tieto parametre uvažovať ako pravdepodobnosť vygenerovania určitej hladiny protilátok.

Vzhľadom k hodnote štandardnej odchýlky, počiatočnú hladinu protilátok budeme generovať z intervalu [540 mIU/ml, 1260 mIU/ml]. To znamená, že parameter β nám udáva pravdepodobnosť vygenerovania hodnoty 540 mIU/ml a parameter α zase hodnoty 1260 mIU/ml. Keďže chceme, aby sa počiatočné hladiny protilátok generovali najviac okolo hodnoty 900mIU/ml, rozhodli sme sa používať parametre $\alpha = \beta = 2$. Generovanie počiatočných hladín protilátok, a teda aj zdrojový kód spustíme 10 000-krát.

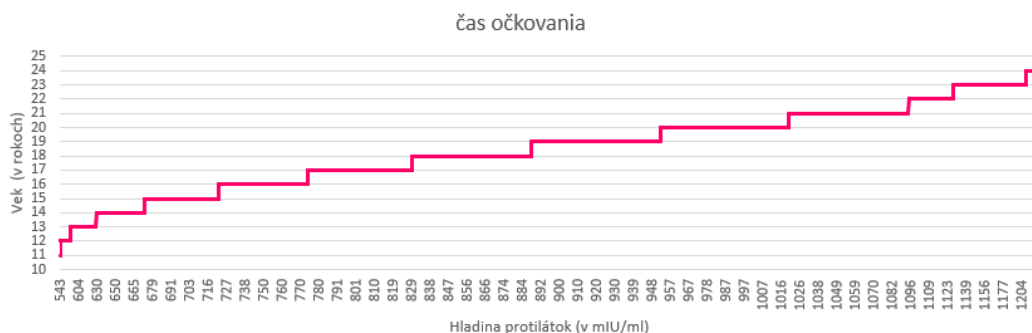


Obr. 8: Počiatočná hladina protilátok generovaná pomocou $Beta(2,2)$ rozdelenia. Na x-ovej osi je vygenerovaná počiatočná hladina protilátok (v mIU/ml) a na y-ovej osi je počet vygenerovaných hodnôt danej hladiny protilátok.

Teraz sa pozrieme, ako sa generovala počiatočná hladina protilátok. Keďže 10 000 simulácií generujeme pomocou Beta rozdelenia $Beta(2,2)$, očakávame, že rozloženie počiatočnej hladiny protilátok sa bude správať ako na Obrázku 7b. Na Obrázku 8 vi-

díme, že počiatočná hladina protilátok sa generovala správne a najčastejšie generovaná hodnota bola okolo hodnoty 900 mIU/ml. Takisto vidíme, že rozloženie počiatočnej hladiny protilátok je rovnaké ako na Obrázku 7b.

Prioritne nás zaujímal vplyv počiatočnej hladiny protilátok na čas druhého očkovania. Obrázok 9 graficky znázorňuje získané výsledky.

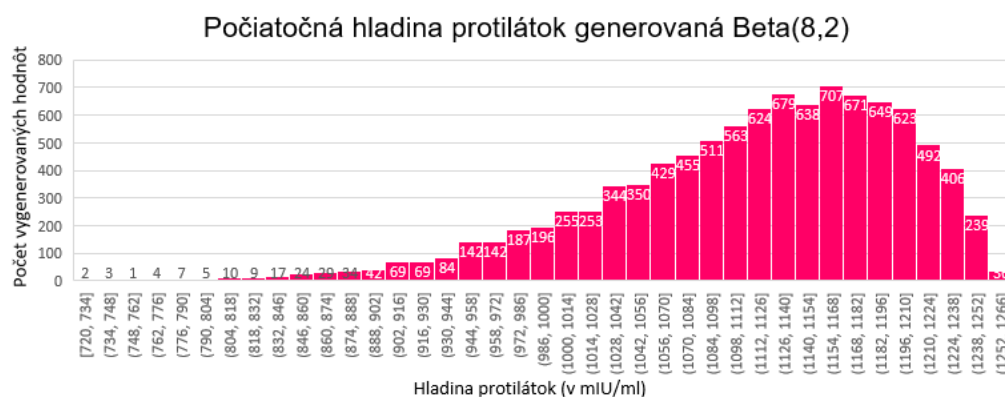


Obr. 9: Čas prvého preočkovania v závislosti od počiatočnej hladiny protilátok. Na x-ovej osi je hladina protilátok v čase očkovania (v mIU/ml) a na y-ovej osi optimálny čas (v rokoch) prvého preočkovania.

Z Obrázka 9 vidíme, že čím vyššia je počiatočná hladina protilátok, tým v neskoršom veku je potrebné preočkovanie jedinca. Ďalej si môžeme všimnúť, že čas spadá do vekovej hranice 11 až 24 rokov, pričom pri priemernej počiatočnej hranici protilátok (900 mIU/ml) bol optimálny čas preočkovania stanovený vo veku 19 rokov. Najčastejšie po vygenerovaní počiatočných hladín protilátok bol čas prvého preočkovania 19 a 20 rokov, konkrétne čas 19 rokov 1313-krát a čas 20 rokov 1319-krát. Z toho môžeme usúdiť, že čas prvého preočkovania v 19. roku života sa v priemere naozaj javí ako optimálny.

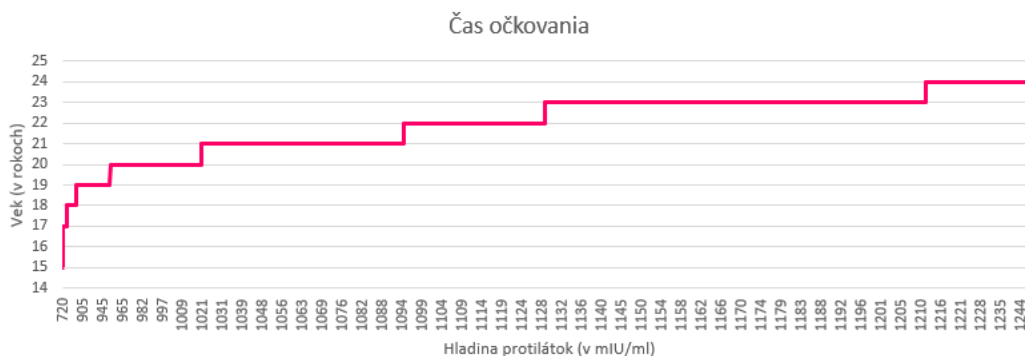
V odbornej literatúre sme sa okrem počiatočnej hladiny protilátok 900 mIU/ml stretli aj s hodnotami 1914 mIU/ml [3] a 1523 mIU/ml [9]. Z toho by sme mohli usúdiť, že počiatočná hladina protilátok u jedinca je skôr vyššia. Rozhodli sme sa preto vygenerovať počiatočnú hladinu protilátok pomocou Beta rozdelenia z intervalu [540 mIU/ml, 1260 mIU/ml], ale tak, že generovať sa budú hodnoty bližšie ku hodnote 1260 mIU/ml. To docielime nastavením parametrov: $\alpha = 8$ a $\beta = 2$. Na Obrázku 10 vidíme, ako sa vygenerovali hodnoty počiatočných hladín protilátok pomocou rozdelenia $Beta(8, 2)$. Simulácie sme pustili 10 000-krát. Vidíme, že hladiny sa vygenerovali podľa

našich potrieb a pohybujú sa bližšie k hodnote 1260 mIU/ml.



Obr. 10: Počiatočná hladina protilátok generovaná pomocou $Beta(8,2)$ rozdelenia.

Aj v tomto prípade nás hlavne zaujímal čas prvého preočkovania. Na Obrázku 11 sú znázornené výsledky.

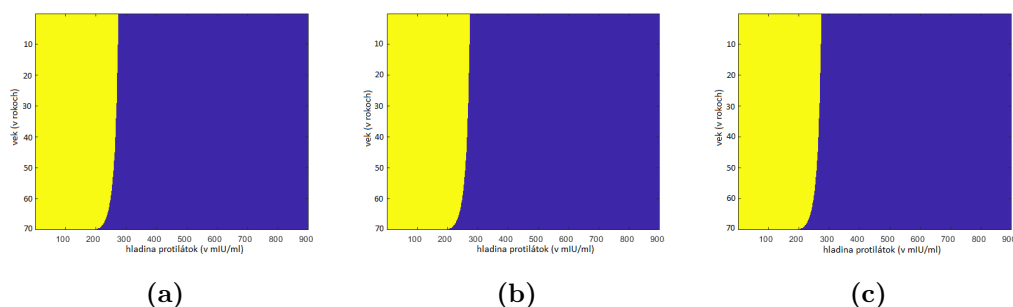


Obr. 11: Čas prvého preočkovania v závislosti od počiatočnej hladiny protilátok.

Z Obrázka 11 vidíme, že čas prvého preočkovania sa prioritne nachádza v intervale 21 až 24 rokov, pričom najčastejší čas preočkovania bol 23 rokov (až 3 910-krát). Oproti predchádzajúcemu experimentu, keď sme generovali počiatočnú hladinu protilátok z rozdelenia $Beta(2,2)$, v tomto experimente generujeme protilátky z rozdelenia $Beta(8,2)$. Na základe tohto experimentu by sme čas prvého preočkovania stanovili na 23 rokov.

Ďalším dôležitým faktorom, ktorý má vplyv na vakcinačnú stratégiu, je miera poklesu protilátok. Informácie o miere poklesu s narastajúcim časom od posledného očkovania nie sú v literatúre jednoznačné. Napríklad, v článku [25] uvažujú viacero scenárov

miery poklesu hladiny protilátok. Dve hodnoty majú v tomto článku vyčíslené z odbornej literatúry [3, 9], ďalšie dve hodnoty expertne odhadli. My sme sa preto rozhodli zistiť, aký vplyv má zmena rýchlosti poklesu protilátok na optimálny čas prvého preočkovania, pri počiatočnej hladine protilátok 900 mIU/ml.



Obr. 12: Grafická reprezentácia optimálnych spätných väzieb v závislosti od veku a stavu hladiny protilátok. Obrázky sa líšia v rýchlosti poklesu protilátok nasledovne: a) 0.02, b) 0.069, c) 0.15

Na Obrázku 12 sú zobrazené matice optimálnych spätných väzieb pre jednotlivé rýchlosti poklesu protilátok. Vidíme, že zmena rýchlosti poklesu protilátok nemení maticu optimálnych spätných väzieb.

Tabuľka 9: Zmena rýchlosti poklesu protilátok (ročná) a prvý čas preočkovania (v rokoch)

w	0.02	0.05	0.069	0.09	0.15	0.35
čas preočkovania	59	25	19	15	10	5

Z Tabuľky 9 vidíme, že so zvyšujúcou sa rýchlosťou poklesu protilátok nám klesá čas preočkovania. Teda čím rýchlejšie nám budú ubúdať protilátky, tým skôr sa jedinec musí preočkovať.

Predchádzajúce zistenia ohľadom citlivosti na rýchlosť poklesu a počiatočného stavu protilátok nás motivovali k nasledujúcemu experimentu. Jeho cieľom bolo zistiť, pri akých hodnotách parametrov w a A_0 by optimálna očkovaacia schéma zodpovedala platnému očkovaaciemu kalendáru na Slovensku. Inými slovami, pokúsili sme sa experimentálne nájsť také hodnoty parametrov w a A_0 , pri ktorých by pre päťročného jedinca

bolo podľa MMN modelu optimálne do konca života neočkovať. Budeme predpokladať, že päťročný jedinec bol práve zaočkovaný druhou dávkou.

Ako prvé sme sa pokúsili zmeniť iba počiatočnú hladinu protilátok. Nastavili sme hodnotu na $A_0 = 5000$ mIU/ml. Podľa MMN modelu je optimálne ešte jedno preočkovanie vo veku 46 rokov. Na základe Imunologického prehľadu (IP) 2018 [22] má mediánova hladina protilátok u dvojročných detí hodnotu 2994 mIU/ml, preto hladinu vyššiu ako 5000 mIU/ml považujeme za nereálnu. Následne sme sa pozreli na situáciu, kde počiatočná hladina protilátok zodpovedala mediánovej hodnote z IP 2018 a pokúsili sme sa zmeniť hodnotu rýchlosti poklesu protilátok. Pri hodnote $w = 0.069$, ktorú uvádzajú v práci [3], je podľa MMN modelu optimálne preočkovať sa vo veku 39 rokov. Na záver sme sa pokúsili nájsť takú hodnotu w , pri ktorej už nebude potrebné žiadne preočkovanie. Výsledky nášho experimentu nás priviedli k záveru, že pokles hladiny protilátok by pri dosiahnutí mediánovej hodnoty 2994 mIU/ml po očkovaní nesmel presiahnuť hodnotu 3.9% ročne.

4 Model maximalizácie kvality života (MMKŽ)

Model, ktorý predstavíme v tejto kapitole, sa na problematiku stanovenia optimálnej očkovacej schémy pozerá okrem nákladov aj na kvalitu života s prihliadaním na zdravotný stav. Domnievame sa, že riešenie tejto úlohy môže byť zaujímavé pre jednotlivca, ktorý by sa mohol sám rozhodnúť, kedy je pre neho optimálne zaočkovať sa. Opäť predpokladáme racionálne správajúceho sa jednotlivca, t.j. jednotlivca, ktorý maximalizuje kvalitu svojho života s prihliadaním na náklady, ktoré sú spojené s očkovaním a liečbou. Naším cieľom je sformulovať tento problém ako úlohu stochastického dynamického programovania v súlade s formuláciou v časti 1.4.

Hlavnou zmenou oproti modelu MMN je prihliadanie na kvalitu života jedinca. Kvalitu života v modeli MMKŽ budeme merať pomocou štandardnej miery *QALY*. Ide o meradlo zdravotného stavu, ktoré sa používa na riadenie rozdeľovania zdrojov zdravotnej starostlivosti. Základnou myšlienkou prístupu pomocou *QALY* je ohodnotiť zdravotné stavy, cez ktoré môže jednotliviec pri danom ochorení prechádzať. Jednotlivým zdravotným stavom je priradená hodnota, ktorá je s ňou spojená. Podľa [7] môžeme *QALY* definovať nasledovne:

$$QALY = \text{kvalita života} \times \text{počet rokov strávených v danom stave}. \quad (18)$$

Kvalitu života označíme Q a počet rokov strávených v danom stave L . V modeli MMKŽ budeme vyhodnocovať kvalitu života zakaždým nanovo v každom časovom kroku. To znamená, že počet rokov strávených v danom stave bude vždy jeden rok, t.j. $L = 1$. Hodnota Q sa získava niekoľkými krokmi. Môže nadobúdať hodnoty na škále nula až jeden, kde nula znamená smrť a hodnota rovná jednej znamená perfektný zdravotný stav. Kvalita života môže nadobúdať aj záporné hodnoty, a to vtedy, keď je horšia ako smrť. V našom modeli takú možnosť nepredpokladáme.

V krátkosti si opíšeme kroky na získanie *QALY*. Vychádzať pritom budeme z knihy [16].

1. Je potrebné vytvoriť opis každého zdravotného stavu. Tento opis môže zahŕňať množstvo bolesti, diskomfort, akékoľvek obmedzenie aktivít, čas potrebný na liečbu, posun v zdravotnom stave (aj k horšiemu, aj k lepšiemu) a hocikakú mentálnu zmenu.

2. Výber metódy pre určenie Q . Tri najčastejšie metódy na určenie preferencií sú ratingová škála (rating scale), metóda štandardnej lotérie (standart gamble) a metóda časového kompromisu (time tradeoff).
3. Urobiť rozhodnutie, kto bude vyhodnocovať metódy v druhom kroku. Bude to pacient, doktor, opatrovateľ alebo bežný jedinec z populácie?
4. Urobiť výpočet v súlade s Rovnicou (18).

Pre potreby modelu MMKŽ a pre ďalšiu prácu s $QALY$ si potrebujeme zadať nasledujúce premenné, ktoré budeme v modeli MMKŽ používať. Význam a označenie viacerých premenných budú rovnaké, ako sme zaviedli v časti 2. Opäť budeme predpokladať, že rozhodnúť sa o očkovaní môžeme len raz ročne, t.j. etapou bude jeden rok. Stavové premenné ostávajú nezmenené: premenná A_t reprezentuje hladinu protilátok v čase t a premenná y_t nám udáva informáciu, či jedinec na začiatku časového kroku doposiaľ ochorenie neprekonal $y_t=1$ alebo ochorenie prekonal $y_t=0$. Aj riadiaca premenná u_t si zachováva význam a označenie, t.j. $u_t \in \{0, 1\}$, kde 0 znamená neočkovať a 1 znamená očkovať. Náhodná premenná z_t na konci každej etapy udáva informáciu, či jedinec v danej etape ochorel $z_t=1$ alebo neochorel $z_t=0$. Vzťah medzi stavovou premennou y_t a náhodnou premennou z_t ostáva rovnaký, ako bol uvedený v časti 2.

Hodnota $QALY$ v čase t závisí od dvoch faktorov. Od toho, v akom stave sme na začiatku roka, t.j. od hodnoty premennej y_t a od stavu na konci roka, t.j. od hodnoty z_t . Ako sme už vyššie spomínali (vzťah (18)), $QALY$ vypočítame pomocou kvality života Q , ktorá závisí takisto od y_t a z_t a pomocou dĺžky rokov strávených v danom stave, to je $L = 1$. Všeobecné vyjadrenie (18) si preto upravíme do vzťahu:

$$QALY(z_t, y_t) = Q(z_t, y_t) \times L = Q(z_t, y_t),$$

kde

$$Q(z_t, y_t) = \begin{cases} 1, & \text{ak } z_t = 0 \text{ a } y_t = 1 \\ U_1, & \text{ak } z_t = 1 \text{ a } y_t = 1 \\ U_2, & \text{ak } y_t = 0. \end{cases}$$

Parametre U_1 a U_2 definujeme nasledovne:

- Strednú hodnotu kvality života v prípade, že som práve v roku t chorý, označíme U_1 , kde $U_1 \in [0, 1]$.
- Strednú hodnotu kvality života v prípade, že som prekonal chorobu, označíme U_2 , kde $U_2 \in [0, 1]$. Túto hodnotu môžeme rozdeliť na dva podprípady. Prvý vyjadruje možnosť vzniku následkov po ochorení, označíme U_{21} . Druhým prípadom je možnosť, že nastane smrť, označíme U_{22} . Strednú hodnotu kvality života v prípade ochorenia teda vypočítame ako $U_2 = U_{21} + U_{22}$.

Z formálneho hľadiska hodnota $QALY$ vstúpi do účelovej funkcie. Zatiaľ čo sme pri MMN modeli minimalizovali náklady pre štát, respektíve poisťovňu, v modeli MMKŽ budeme maximalizovať kvalitu života s prihliadaním na náklady, ktoré sú spojené s dosiahnutím príslušnej kvality života. V knihe [16] autori uvádzajú, že peňažným vyjadrením kvality života je súčin $QALY$ a WTP , kde premenná WTP označuje tzv. Willingness-to-pay, čo v preklade možno nazvať ochotou zaplatiť za jeden rok prežitý v plnom zdraví. Podľa knihy [16] sa táto hodnota získava na základe dotazníkov, ktoré vyplňajú opýtaní ľudia. V dotazníkoch sú rôzne situácie a ľudia rozhodujú, koľko by boli ochotní zaplatiť, aby takýto stav u nich nenastal. Ďalej sa v literatúre [12, 16] takisto uvádza, že by to mala byť hodnota trojnásobku hrubého domáceho produktu na obyvateľa. Racionálne správajúci sa jedinec sa snaží maximalizovať peňažnú hodnotu kvality života, preto do účelovej funkcie vstúpi člen $WTP \times QALY(z_t, y_t)$.

Náklady v MMKŽ modeli sú značené rovnako ako v MMN modeli, ale nemajú tú istú hodnotu. V modeli MMKŽ hodnoty nákladov predstavujú čiastku, ktorú za jednotlivé úkony a situácie vynaloží sám jednotlivec. Napríklad, náklady na očkovanie predstavujú súhrn nákladov na očkovaciu látku, ktorú hradí pacient, ale aj náklady za ušlú mzdu, za čas potrebný na vykonanie očkovania (cesta a návšteva lekára) a úhradu za podanie očkovacej látky u lekára. Náklady na liečbu zase predstavujú súhrn nákladov na lieky pred a po hospitalizáciou, za ušlú mzdu, za čas strávený liečbou (domáca liečba alebo liečba na infekčnom oddelení) a poplatok za výkon ošetrojúceho. V prípade nepľnoletého pacienta náklady vznikajú rodičovi. Pravdepodobnosť nastatia možných nežiaducich účinkov po ochorení je vyjadrená cez q_{conseq} a pravdepodobnosť úmrtia jednotlivca cez q_{dead} .

Ostatné predpoklady modelu MMKŽ ostávajú rovnaké ako pri MMN modeli. To

znamená, že uvažujeme pokles hladiny protilátok s narastajúcim časom od očkovania ako exponenciálny, vyjadrený vzťahom (10). Ďalej predpokladáme, že po prirodzenom prekonaní ochorenia má jedinec zabezpečenú doživotnú imunitu. Na hladinu protilátok pôsobí iba rýchlosť poklesu, očkovanie a ochorenie. Parameter booster uvažuje aj v modeli MMKŽ dva možné prípady, vyjadrené vzťahom (13). Hranica L_1 aj v tomto prípade reprezentuje kritickú hranicu protilátok, ktorá zabezpečí 100% ochranu pred ochorením. Hranica L_2 zase predstavuje hranicu, ktorá nezabezpečí žiadnu ochranu pred ochorením. Tým pádom aj pravdepodobnosť nakazenia sa $P(A_t)$ ostáva rovnaká, ako bola v MMN modeli, čiže bude platiť vzťah (14). Aj v MMKŽ modeli uvažujeme ekonomickú metódu korekcie pomocou diskontnej sadzby r . Pravdepodobnosť toho, že po očkovaní sa jedincovi nevytvoria žiadne protilátky, je vyjadrená premennou VF . Rovnaké je tiež poradie vykonávania jednotlivých krokov, viď Obrázok 3.

Problém stanovenia optimálnej očkovacej schémy z pohľadu jednotlivca maximalizujúceho kvalitu života sformulujeme nasledovne:

$$\begin{aligned}
Max \quad E \quad & \left(\sum_{t=0}^{T-1} \frac{1}{(1+r)^t} (WTP \times QALY(z_t, y_t) - (c_{vacc}u_t + c_{treat}z_t)y_t) - \right. \\
& \left. - \frac{1}{(1+r)^t} (q_{conseq}c_{conseq}(1 - y_t) + q_{dead}c_{dead}) \right) \\
A_{t+1} \quad & = \begin{cases} (1-w)((1-u_t)A_t + u_t(Ba(1-VF) + A_tVF)), & z_t = 0 \quad a \quad y_{t+1} = 1, \\ A_{max}, & y_{t+1} = 0, \end{cases} \\
z_t \quad & = \begin{cases} 0, & 1 - P[(1-u_t)A_t + u_t(Ba(1-VF) + A_tVF)] \\ 1, & P[(1-u_t)A_t + u_t(Ba(1-VF) + A_tVF)] \end{cases} \\
y_{t+1} \quad & = y_t - z_t, \\
y_0 \quad & = 1, \quad y_t \geq 0, \\
A_0 \quad & = a \\
u_t \quad & \in \{0, 1\}. \quad t = 0, \dots, T-1
\end{aligned}$$

Pre jednoduchšie orientovanie v MMKŽ modeli zhrnieme všetky premenné vystupujúce v definovanom modeli:

- stavová premenná A_t vyjadruje hodnotu protilátok v čase t ,
- rýchlosť poklesu protilátok v modeli je vyjadrená premennou w ,

- stavová premenná y_t udáva informáciu, či jedinec na začiatku t -tej etapy prekonal ochorenie alebo ešte neprekonal,
- rozhodnutie o očkovaní jedinca v čase t vyjadruje riadiaca premenná u_t ,
- náhodná premenná z_t zaznamenáva na konci každého časového kroku informáciu, či jedinec ochorel alebo neochorel v danom čase t ,
- premenné c_{treat} , c_{conseq} , c_{vacc} a c_{dead} zahŕňajú náklady, ktoré vznikajú na strane pacienta, respektíve rodiča,
- pravdepodobnosti, s akými môže nastať smrť ako dôsledok ochorenia alebo môžu vzniknúť možné následky po prekonaní ochorenia udávajú premenné q_{dead} a q_{conseq} ,
- pravdepodobnosť nakazenia sa je vyjadrená pomocou premennej $P(A_t)$,
- hodnota $Q(z_t, y_t)$ modeluje kvalitu života vzhľadom na dĺžku života strávenú v danom stave,
- parameter WTP vyjadruje ochotu zaplatiť za jedno $QALY$,
- parameter B v modeli udáva, ako sa zmení hladina protilátok po ďalších očkovaníach,
- pravdepodobnosť zlyhania vakcíny je v modeli vyjadrená pomocou premennej VF ,
- parameter r reprezentuje diskontnú sadzbu.

5 Numerická analýza MMKŽ modelu

5.1 Nastavenie parametrov MMKŽ modelu

Pre MMKŽ model, predstavený v časti 4, uvažujeme náklady, ktoré vzniknú jednotlivcovi. Pri nepľoľetom jednotlivcovi vzniknú náklady, ktoré uhradí jeho rodič. Čo sa týka nákladov na očkovanie, v knihe [7] boli tieto náklady vyčíslené iba pre štát a nezahrnuli do nich ušľú mzdu pre jednotlivca. My sme zvolili trochu iný prístup: vypočítali sme ušľú mzdu v prípade, ak rodič odíde z práce na dve hodiny kvôli očkovaníu dieťaťa a zoberie si takzvaný paragraf. Zamestnávateľ prepláca paragraf v hodnote priemerného zárobku zamestnanca. Zamestnanec má pritom nárok využiť paragraf iba na 7 pracovných dní do roka. To znamená, že ak zamestnanec vyčerpal týchto 7 dní a potrebuje sa ísť zaočkovať, respektíve robí doprovod svojmu dieťaťu, ktoré sa ide očkovať, zamestnanec mu dá pracovné voľno bez náhrady mzdy. Pri priemernej mesačnej mzde na Slovensku 1101 eur a predpokladu, že zamestnanec už nemá k dispozícii paragraf a odíde z práce na dve hodiny, sme v Tabuľke 10 vyčísľili náklady na očkovanie. Do týchto nákladov nezahrňame cenu vakcíny, pretože pri povinnom očkovaní je vakcína hraená poisťovňou. Keby sa jednotlivec išiel zaočkovať nad rámec povinného očkovania, náklady za vakcínu si hradí sám. V takom prípade by alternatívne mohli náklady na očkovanie v Tabuľke 10 reprezentovať aj náklady za vakcínu, pretože v prípade, ak jednotlivec nemá vyčerpaný paragraf, respektíve sa ide očkovať mimo pracovných hodín, zaplatí iba za cenu vakcíny MMR sumu 9.45 eura, čo sa veľmi nelíši od vyčíslených nákladov v Tabuľke 10.

Tabuľka 10: Náklady (v eur) na očkovanie pre jednotlivca, respektíve rodiča.

vakcína	MMR1	MMR2
náklady	12.23	12.23

Ďalej vyjadríme hodnoty nákladov za liečbu v prípade ochorenia, možné následky po ochorení alebo následky spojené so smrťou. V týchto nákladoch je zahrnutý poplatok za lieky pred a po hospitalizácii, za ušľú mzdu, za čas strávený liečbou (domáca

liečba alebo liečba na infekčnom oddelení) a poplatok za výkon ošetrojúceho. Hodnoty nákladov sme vyčíslili podľa knihy [7]. Autori v spomínanej knihe uvádzajú náklady dlhodobých následkov a smrti dokopy pre jednotlivca a pre poisťovňu, respektíve štát. Keďže pre model MMKŽ potrebujeme náklady osobitne pre jednotlivca a tieto nemáme k dispozícii, pre model MMKŽ budeme uvažovať, že náklady za možné následky po ochorení a za smrť budú rovnaké ako náklady, ktoré uvádzajú autori v knihe [7] pre jednotlivca za liečbu ochorenia. Náklady na liečbu osýpok zahŕňajú situácie: nekomplikovaný priebeh ochorenia, otitída, hnačka, pneumónia a encefalitída. Tieto náklady sa nelíšia v závislosti od situácie, ktorá ochorenie môže sprevádzať. Náklady na možné nežiaduce účinky zahŕňajú situácie: hluchota a dlhodobé následky spôsobené encefalitídou. Smrť a tým pádom náklady s ňou spojené, mohli vzniknúť po: pneumónii, encefalitíde alebo po osýpkach. Pravdepodobnosť nastatia jednotlivých situácií je rovnaká ako pre MMN model a jej hodnoty sú vyčíslené v časti 3.2 v Tabuľke 4. Keďže sú hodnoty pre náklady za liečbu, možné následky po ochorení a následky spojené so smrťou pre MMKŽ model rovnaké, v Tabuľke 11 uvádzame iba ich hodnotu rozdelenú podľa vekových kategórií.

Tabuľka 11: Náklady (v eur) na liečbu, možné následky po ochorení alebo smrť pre jednotlivca, respektíve rodiča, podľa vekových kategórií. Zdroj [7].

vek	1-5	6-14	15-18	19-50
náklady	21.98	35.24	47.55	46.42

V Tabuľke 11 uvažujeme, že aj keď nastanú nežiaduce účinky po ochorení, náklady sa jednotlivcovi nenavýšia, t.j. predpokladáme, že štát (poisťovňa) zvýšené náklady preplatí. Kde sa ale odzrkadlia komplikácie po ochorení, je $QALY$. V kapitole 4 sme spomínali, ako vieme hodnotu $QALY$ vyjadriť, t.j.:

$$Q(z_t, y_t) = \begin{cases} 1, & \text{ak } z_t = 0 \text{ a } y_t = 1 \\ U_1, & \text{ak } z_t = 1 \text{ a } y_t = 1 \\ U_2, & \text{ak } y_t = 0. \end{cases}$$

V Tabuľke 12 sú zobrazené komplikácie, ktoré môžu nastať spolu s ochorením, pravdepodobnosť nastatia danej situácie a hodnota Q - kvalita života v danom stave. Hodnoty sme vyčíslili pomocou knihy [7]. Z Tabuľky 12 teraz vieme vypočítať strednú hodnotu kvality života U_1 . Keďže sa jedná o diskretnú premennú, strednú hodnotu vypočítame ako súčet súčinu príslušného Q a pravdepodobnosti danej hodnoty Q . Po výpočte dostávame, že stredná hodnota kvality života, ak som práve v roku t chorý, je $U_1 \doteq 0.83803$.

Tabuľka 12: Nežiaduce účinky, ktoré môžu nastať pri ochorení, prípadná smrť, pravdepodobnosť nastatia danej situácie a kvalita života v danom stave.

prípady	pravdepodobnosť	Q
osýpky - nekomplikovaný priebeh	0.7477055	0.848
otitída - vyliečenie	0.099623	0.848
pneumónia - vyliečenie	0.060205	0.72
hnačka	0.080571	0.812
encefalitída, meningoencefalitída - vyliečenie	0.0018955	0.385
asymptomatické osýpky	0.01	1

Hodnotu U_2 , t.j. strednú hodnotu kvality života v prípade, že som prekonal ochorenie, stanovíme nasledovne. V Tabuľke 13 sú uvedené situácie, ktoré môžu nastať, pravdepodobnosť ich nastatia a kvalita života Q , vyčíslené pomocou knihy [7].

Z uvedených hodnôt vieme vypočítať strednú hodnotu U_{21} a U_{22} . Princíp výpočtu je rovnaký ako pri hodnote U_1 . Po výpočte dostávame, že stredná hodnota kvality života v prípade prekonania ochorenia s možnými následkami je $U_{21} \doteq 0.9986$ a stredná hodnota kvality života v prípade úmrtia je $U_{22} = 0$.

Hodnoty zvyšných parametrov vstupujúcich do MMKŽ modelu sú uvedené v Tabuľke 14. V jednotlivých stĺpcoch Tabuľky 14 je uvedený názov, význam premennej, použitá hodnota a zdroj, z ktorého sme čerpali. Hodnotu WTP sme určili ako hodnotu

Tabuľka 13: Nežiaduce účinky, ktoré môžu nastať po ochorení, pravdepodobnosť ich nastatia a kvalita života v danom stave.

následky	pravdepodobnosť	Q
žiadne následky	0.998119	1
otitída - následky hluchota	0.00001	0.9
encefalitída, meningoencefalitída - následky	0.000873	0.508
pneumónia - smrť	0.00006	0
encefalitída, meningoencefalitída - smrť	0.000146	0
osýpky - smrť	0.000792	0

trojnásobku HDP Slovenska na obyvateľa za rok 2019. Celková hodnota HDP Slovenska za rok 2019 bola podľa [19] vyčíslená na 94 177 mil. eur.

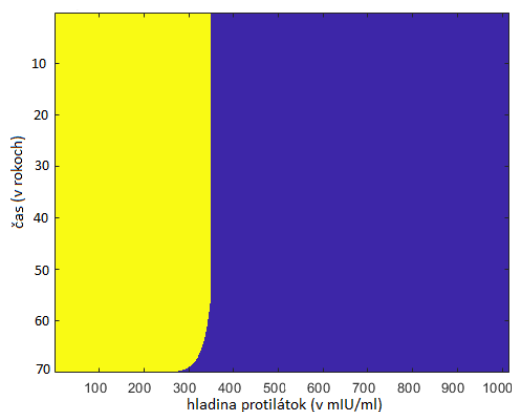
Tabuľka 14: Hodnoty jednotlivých premenných vstupujúcich do modelu.

premenná	význam	hodnota	Zdroj
a	počiatočná hladina protilátok	900 mIU/ml	[9]
w	rýchlosť poklesu protilátok	6.9% ročne	[3]
L_1	horná hranica protilátok	350 mIU/ml	[3]
L_2	dolná hranica protilátok	150 mIU/ml	[3]
r	diskontná sadzba	3%	[7]
VF	neúspešnosť vakcíny	5%	[7]
k	strmosť krivky v $P(A_t)$	0.1	nami určené
WTP	ochota zaplatiť za QALY	51 922 eur	nami určené

5.2 Optimálna očkovačia stratégia podľa MMKŽ modelu

V tejto časti je naším cieľom určiť optimálnu očkovačiu stratégiu podľa MMKŽ modelu. Hodnoty všetkých parametrov vstupujúcich do daného modelu sme vyjadrili v časti 5.1. Optimálnu očkovačiu stratégiu stanovíme pre jednotlivca vo veku dva roky, ktorý bol práve zaočkovaný a jeho počiatočná hodnota protilátok je $A_0 = 900$ mIU/ml.

Na Obrázku 13 je grafické zobrazenie matice optimálnych spätných väzieb. Udáva rozhodnutie o očkovaní pre každú hodnotu protilátok A_t a pre každý vek t , v ktorom sme robili rozhodnutie o očkovaní. Hodnota stavovej premennej y_t na Obrázku 13 je rovná $y_t = 1$ (jedinec doposiaľ neochorel). Keďže prekonanie ochorenia ($y_t = 0$) spôsobuje doživotnú imunitu, v takom prípade nemá zmysel uvažovať o ďalšom preočkovaní.



Obr. 13: Grafická reprezentácia optimálnych spätných väzieb v závislosti od času a stavu hladiny protilátok: očkuj (žltá), neočkuj (modrá).

V Tabuľke 15 je zobrazená optimálna očkovačia schéma podľa MMKŽ modelu. Je v nej zaznačený čas preočkovania a hladina protilátok v čase očkovania.

Tabuľka 15: Čas očkovania (v rokoch) a hladina protilátok (v mIU/ml) v čase očkovania.

t_{vacc}	15	29	42	56
A_{vacc}	349.97	348.50	344.90	339.52

Vidíme, že podľa MMKŽ sa javí byť optimálne pre jedinca, aby sa ešte štyrikrát preočkoval. Ak vezmeme do úvahy predpoklad, že jedinec sa prvýkrát zaočkoval v dvoch rokoch, potom prvé preočkovanie model MMKŽ stanovil ako optimálne v 15. roku života. Vzhľadom k aktuálnemu očkovacímu kalendáru na Slovensku, platnému k 1.1.2020 je to mierny posun. Druhé preočkovanie model MMKŽ stanovil vo veku 29

rokov, tretie preočkovanie vo veku 42 rokov a posledné preočkovanie vo veku 56 rokov. Takisto, ako aj v MMN modeli, za zvýšeným počtom očkovaní v modeli MMKŽ môže byť predpoklad, že do modelu MMKŽ nevstupuje iný faktor okrem očkovania, ktorý by navýšil hladinu protilátok a takisto neuvažujeme stretnutie jedinca s infekčným ochorením. Ďalší faktor, ktorý mohol ovplyvniť zvýšený počet očkovaní, je parameter $QALY$. Keďže v modeli MMKŽ maximalizujeme kvalitu života jedinca, zrejme je jediniec ochotný podstúpiť viackrát očkovanie, aby neznížil kvalitu svojho života možným ochorením.

Pre porovnanie sme optimálnu očkovaciu stratégiu pomocou modelu MMKŽ určili aj pre iné počiatočné hladiny protilátok: 767 mIU/ml, 900 mIU/ml, 1044 mIU/ml a 1500 mIU/ml. V Tabuľke 16 sú pre dané počiatočné hladiny protilátok vyjadrené hladiny protilátok v čase očkovania a vek jedinca.

Tabuľka 16: Čas očkovania (v rokoch) a hladina protilátok (v mIU/ml) v čase očkovania pri rôznych počiatočných hladinách protilátok.

a	767	a	900	a	1044	a	1500
t_{vacc}	A_{vacc}	t_{vacc}	A_{vacc}	t_{vacc}	A_{vacc}	t_{vacc}	A_{vacc}
13	349.99	15	349.98	17	349.98	22	349.99
24	349.98	29	348.51	33	348.35	43	344.88
35	345.76	42	344.90	48	343.79	64	337.11
47	342.69	56	339.52	64	337.12		
58	338.00						

Z Tabuľky 16 vidíme, že so zvyšujúcou sa počiatočnou hladinou protilátok narastá aj čas preočkovania a zároveň klesá počet očkovaní. Naopak, pri nízkej počiatočnej hladine protilátok je potrebné preočkovať skôr a častejšie. Ďalej si môžeme všimnúť, že pri počiatočnej hladine protilátok 767 mIU/ml je čas prvého preočkovania podľa MMKŽ modelu stanovený na 13 rokov. Zaujímavé je, že tento vek je blízko veku preočkovania podľa povinnej očkovacej schémy na Slovensku, ktorá platila do 31.12.2019.

5.3 Analýza citlivosti MMKŽ modelu

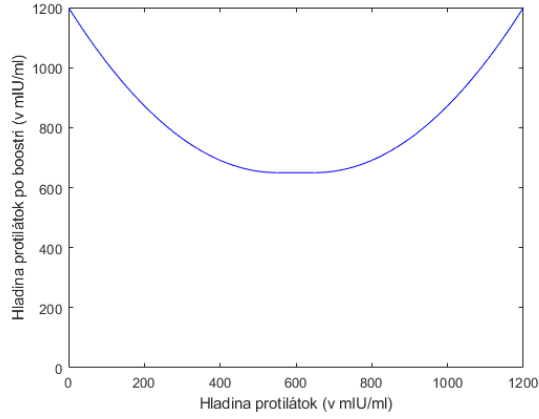
Podobne ako v MMN modeli, aj v modeli MMKŽ sa vyskytuje viacero parametrov, ktorých hodnoty sa v rôznych dostupných relevantných publikáciách líšia. Ide najmä o parametre, ktoré stanovujú vývoj protilátok v čase a tiež veličín, ktoré popisujú booster efekt. Dôvodom veľkej variability týchto parametrov môže byť napríklad použitie rozdielnych metód na zisťovanie hladiny protilátok [3, 9]. Cieľom našej analýzy citlivosti je stanoviť, aký efekt má neistota v konkrétnych parametroch na výslednú očkovaciu schému.

V kapitole 4 sme predstavili premennú B , ktorá vyjadrovala tzv. booster efekt, t.j. ako sa zmení hladina protilátok pri očkovaní. Nakoľko tento efekt v literatúre nie je podrobne preskúmaný, vo všeobecnosti by mohla nastať ľubovoľná z nasledujúcich dvoch situácií: B rovné jednej (ďalšie očkovanie nastaví hladinu protilátok na hodnotu, ktorá bola počiatočná) alebo $B > 1$ (hladina protilátok preočkovaním vzrastie nad hodnotu počiatočnej hladiny protilátok). Inou možnosťou je predpokladať, že booster efekt závisí od aktuálnej hladiny protilátok v čase očkovania, t.j. uvažíme $B = Bf(A_t)$. Tento predpoklad vychádza z hypotézy, že cieľom očkovania je dopomôcť jedincom s nedostatočnou imunitnou odpoveďou na prvé očkovanie k dostatočnej ochrane. Čiže chceme zabezpečiť, aby hladina protilátok bola po ďalšom očkovaní už na dostatočne vysokej úrovni, poskytujúcej ochranu proti danému ochoreniu. Na druhej strane predpokladáme, že jedincom, ktorých imunitná odpoveď na prvé očkovanie bola dostatočná, už ďalšie očkovanie hladinu protilátok neovplyvní. Na základe tejto hypotézy sme navrhli funkciu $Bf(A_t)$ modelovať nasledovne:

$$Bf(A_t) = \begin{cases} \frac{1}{550}A_t^2 - \frac{26}{11}A_t + \frac{15600}{11}, & \text{ak } A_t > 650 \\ 650, & \text{ak } 550 \leq A_t \leq 650 \\ \frac{1}{550}A_t^2 - 2A_t + 1200, & \text{ak } A_t < 550, \end{cases} \quad (19)$$

Graficky je funkcia (19) za predpokladu počiatočnej hladiny protilátok 1200mIU/ml znázornená na Obrázku 14.

Pre porovnanie sme optimálnu očkovaciu schému podľa modelu MMKŽ vypočítali pre hodnotu parametra booster $B = 1$, $B = 1.5$ a pre hodnotu booster vyjadrenú ako funkciu závisiacu od hladiny protilátok $Bf(A_t)$. Počiatočné hladiny protilátok sme



Obr. 14: Modelový príklad booster funkcie závisiacej od hladiny protilátok, vyjadrenej v Rovnici (19). Os x reprezentuje hladiny protilátok pred boostrom (v mIU/ml), na y-ovej osi sú hladiny protilátok po boostri (v mIU/ml).

nastavili na tri hodnoty. Prvú sme stanovili na referenčnú hodnotu z literatúry, t.j. $A_0 = 900$ mIU/ml. Druhú hodnotu sme stanovili na $A_0 = 1200$ mIU/ml a poslednú na $A_0 = 700$ mIU/ml.

Tabuľka 17: Porovnanie času očkovania (v rokoch) v závislosti od parametra booster.

$A_0 = 700$	$B = 1$	t_{vacc}	11	21	31	41	51	61		
	$B = 1.5$		11	27	43	59				
	$Bf(A)$		9	16	23	30	38	46	54	63
$A_0 = 900$	$B = 1$	t_{vacc}	15	29	42	56				
	$B = 1.5$		15	34	54					
	$Bf(A)$		13	20	27	34	42	50	59	68
$A_0 = 1200$	$B = 1$	t_{vacc}	19	37	54					
	$B = 1.5$		19	43	66					
	$Bf(A)$		19	28	37	46	55	64		

V Tabuľke 17 sú zobrazené optimálne očkovacie schémy v závislosti od parametra booster ($B = 1$, $B = 1.5$, resp. $Bf(A_t)$) pre rôzne počiatkové hladiny protilátok. Môžeme vidieť, že ak booster je funkcia závisiaca od hladiny protilátok, tak jedinec

sa musí očkovať častejšie, ako keď sa po každom očkovaní nastaví hladina protilátok na počiatočnú hladinu, resp. 1.5-násobok počiatočnej hladiny protilátok. Môže to byť spôsobené tým, že minimálna hodnota protilátok, akú môže jedinec získať po očkovaní, je nastavená príliš nízko nato, aký rýchly je pokles protilátok. Z Tabuľky 17 ďalej vidíme, že ak je booster nastavený na 1.5-násobok počiatočnej hladiny protilátok, t.j. $B = 1.5$, podľa modelu MMKŽ je pre jedinca optimálne ísť sa preočkovať najmenejkrát. Tento výsledok nie je prekvapivý, nakoľko pri každom preočkovaní sa jedincovi zvýšila počiatočná hladina protilátok na vyššiu úroveň, akú mal pri prvom očkovaní.

Ďalší dôležitý faktor vplývajúci na očkovaciu schému sú parametre, ktoré udávajú kvalitu života jedinca. Aktuálne uvažujeme hodnoty uvedené v časti 5.1. To znamená, že ak jedinec doposiaľ neochorel, uvažujeme hodnotu kvality života rovnú jednej. V čase, keď jedinec trpí ochorením osýpky, ohodnotí kvalitu života na hodnotu $U_1 = 0.83803$. Pri možných následkoch po ochorení jedinec kvalitu života ohodnotí hodnotou $U_{21} = 0.9986$. Ak nastane v dôsledku ochorenia smrť, jedinec ohodnotí kvalitu života hodnotou $U_{22} = 0$. V ďalšej časti sa pozrieme na vplyv parametrov U_1 a U_{21} na optimálnu očkovaciu schému.

Začnime situáciou, keď je ochorenie sprevádzané zhoršenou kvalitou života. Navyše budeme predpokladať, že aj po vyzdravení sa hodnota kvality života zhorší. Parametre nastavíme na hodnoty $U_1 = 0.5$ a $U_{21} = 0.4$. V druhom experimente kvalitu života počas ochorenia nemáme, t.j. ponecháme $U_1 = 0.83803$ a zmeníme iba kvalitu života po ochorení, t.j. hodnotu parametra U_{21} nastavíme na $U_{21} = 0.4$. Čiže budeme uvažovať, že následky po ochorení nám môžu spôsobiť väčšiu bolesť, psychickú traumu alebo stratu zamestnania, ktoré zhoršia kvalitu života po ochorení.

V oboch experimentoch uvažujeme počiatočnú hladinu protilátok $A_t=900$ mIU/ml. V Tabuľke 18 sú zobrazené optimálne časy očkovania pre zvolené hodnoty U_1 a U_{21} . Pre lepšie porovnanie v Tabuľke 18 uvádzame aj optimálnu očkovaciu stratégiu v prípade hodnôt parametrov z časti 5.1.

Z výsledkov uvedených v Tabuľke 18 vidíme, že zníženie hodnôt kvality života v prípade ochorenia a po ochorení vedie k častejšej frekvencii očkovaní. Vidíme, že optimálny čas preočkovania sa oproti pôvodným hodnotám parametrov veľmi nezmenil. Na

Tabuľka 18: Porovnanie optimálneho času očkovania (v rokoch) v závislosti od hodnoty parametrov U_1 a U_{21} .

$U_1 = 0.83803$	$U_1 = 0.5$	$U_1 = 0.83803$
$U_{21} = 0.9986$	$U_{21} = 0.4$	$U_{21} = 0.4$
t_{vacc}	t_{vacc}	t_{vacc}
15	15	15
29	28	28
42	42	42
56	55	55
	69	69

základe týchto experimentov sa domnievame, že hodnoty parametrov U_1 a U_{21} nezohrávajú významnú úlohu pri stanovovaní optimálnej očkovacej schémy.

V ďalšej časti analýzy citlivosti sa podrobnejšie pozrieme na vplyv pravdepodobnosti ochorenia na výslednú optimálnu očkovaciu schému. Ako sme už spomínali, v základnej verzii modelu MMKŽ pravdepodobnosť ochorenia modelujeme len na základe aktuálneho stavu protilátok. Pravdepodobnosť prenosu ochorenia však závisí nielen od stavu imunitného systému, ale je podmienená aj stretnutím s infekčným jedincom. Vzhľadom na priaznivú epidemiologickú situáciu je pravdepodobnosť takéhoto stretnutia nízka. Rozhodli sme sa preto analyzovať, aký vplyv má hodnota pravdepodobnosti stretnutia s infekčným jedincom na výslednú očkovaciu schému. Tento parameter označíme ako p_n . Pravdepodobnosť ochorenia v čase t budeme potom modelovať ako: $p_n P(A_t)$. Všetky ostatné parametre modelu ostávajú nezmenené, t.j tak, ako sme ich určili v časti 5.1.

Nakoľko odhad hodnoty parametra p_n je závislý od viacerých faktorov, rozhodli sme sa analyzovať tri nasledujúce scenáre. Prvý scenár predpokladá jednotlivca, ktorý častejšie cestuje mimo Slovenska. Vzhľadom na pravidelný výskyt epidémií osýpok po celom svete sme sa rozhodli nastaviť pravdepodobnosť stretnutia s infekčným jedincom na hodnotu $p_n = 0.2$. V druhom scenári predpokladáme jednotlivca, ktorý iba príležitostne cestuje do zahraničia, teda hodnota p_n bude nižšia ako v prvom scenári, konkrétne $p_n = 0.05$. V poslednom scenári predpokladáme jednotlivca, ktorý neces-

tuje takmer vôbec, čiže pravdepodobnosť stretnutia s infekčným jedincom bude v jeho prípade nízka, konkrétne sme hodnotu nastavili na $p_n = 0.005$. V Tabuľke 20 sú zobrazené výsledky pre jednotlivé scenáre, ak uvažujeme jednotlivca zaočkovaného vo veku 2 roky s počiatočnou hladinou protilátok 900mIU/ml. V prvom stĺpci uvádzame pre porovnanie očkovaciu schému, ak neberieme do úvahy priaznivú epidemiologickú situáciu.

Ako môžeme vidieť z Tabuľky 20, parameter p_n nám výrazne neovplyvní očkovaciu schému. Ďalej vidíme, že čím nižšia je pravdepodobnosť stretnutia s infekčným jedincom, tým neskôr je potrebné preočkovanie jednotlivca, ale v konečnom dôsledku, optimálne časy očkovania sa od seba príliš nelíšia.

Tabuľka 19: Porovnanie optimálneho času očkovania (v rokoch) v závislosti od pravdepodobnosti stretnutia s infekčným jedincom.

základný model	$p_n = 0.2$	$p_n = 0.05$	$p_n = 0.005$
t_{vacc}	t_{vacc}	t_{vacc}	t_{vacc}
15	15	16	17
29	29	30	32
42	43	45	48
56	57	59	64

5.4 Porovnanie modelu MMN a MMKŽ

V tejto diplomovej práci sme predstavili dva modely, pomocou ktorých sme hľadali optimálnu očkovaciu schému. V prvom z nich, v modeli MMN, sme stanovili očkovaciu schému na základe minimalizácie nákladov spojených s očkovaním a nákladov na liečbu v prípade ochorenia. Pozerali sme sa na daný problém z pohľadu jednotlivca, ktorý reprezentoval štát, respektíve poisťovňu a uvažoval, ako nastaviť očkovaciu schému pre pacienta. V druhom z predstavených modelov, v modeli MMKŽ, sme sa na danú problematiku pozreli výlučne z pohľadu jednotlivca, ktorý sa sám rozhoduje, kedy je pre neho optimálne zaočkovať sa. V tomto modeli sme maximalizovali kvalitu života

jednotlivca s prihliadaním na cenu, ktorú musel za túto kvalitu jednotlivec zaplatiť a s prihliadaním na náklady, ktoré boli spojené s očkovaním a liečbou. V oboch modeloch sme optimálnu očkovaciu stratégiu stanovili pre jedinca vo veku dva roky, ktorý bol práve zaočkovaný a jeho počiatočná hodnota protilátok bola $A_0 = 900$ mIU/ml. V Tabuľke 20 sme pre porovnanie zobrazili optimálny čas očkovania a hladinu protilátok v čase očkovania, ktorú sme získali na základe modelov MMN a MMKŽ.

Z výsledkov zhrnutých v Tabuľke 20 môžeme vidieť, že podľa MMKŽ modelu je optimálne častejšie preočkovanie. Kým podľa modelu MMN je optimálne sa preočkovať približne každých 13 rokov, v modeli MMKŽ je to približne každých 17 rokov. Domnievame sa, že jeden z dôvodov môže byť, že model MMKŽ uvažuje maximalizáciu kvality života. To znamená, že jedinec je ochotný podstúpiť častejšie očkovanie, len aby nemusel znížiť kvalitu svojho života. Nasvedčuje tomu aj hladina protilátok. Zatiaľ čo pri MMN modeli je hladina protilátok v čase očkovania nižšia ako je hranica $L_1 = 350$ mIU/ml, ktorá zabezpečuje 100% ochranu pred ochorením, v modeli MMKŽ je hladina protilátok v čase očkovania tesne pod touto hranicou. To znamená, že v modeli MMKŽ jedinec citlivejšie reaguje na zvýšenú pravdepodobnosť ochorenia.

Tabuľka 20: Čas očkovania (v rokoch) a hladina protilátok (v mIU/ml) v čase očkovania pre model MMN a MMKŽ.

Model	MMKŽ	Model	MMN
t_{vacc}	A_{vacc}	t_{vacc}	A_{vacc}
15	349.98	19	267.30
29	348.51	36	267.03
42	344.90	54	265.70
56	339.52		

Ak porovnáme tieto modely s aktuálnou vakcinačnou stratégiou na Slovensku, vidíme že oba naše modely odporúčajú častejšie preočkovanie. Ako sme mali možnosť vidieť na výsledkoch analýzy citlivosti, miera ubúdania protilátok a počiatočná hladina protilátok mali rozhodujúci vplyv pri stanovení optimálnej očkovacej schémy. Nakoľko

hodnoty týchto parametrov nie sú doposiaľ dostatočne preskúmané a publikované štúdie vykazujú veľkú variabilitu v prezentovaných hodnotách [3, 9], naším cieľom nebolo predstaviť alternatívnu očkovaciu schému k súčasnemu platnému očkovaciemu kalendáru v SR, ale iba poskytnúť náhľad, akým spôsobom jednotlivé parametre ovplyvňujú rozhodnutie o preočkovaní.

Iný dôvod častejšieho preočkovania možno hľadať v abstrahovaní od niektorých faktorov, ktoré by mohli ovplyvniť stav protilátok. Príkladom takejto situácie môže byť booster efekt spôsobený stretnutím s infekčným jedincom za predpokladu, že hladina protilátok pri stretnutí ešte zabezpečí dostatočnú ochranu pred nakazením. Predstavené modely tiež neberú do úvahy priaznivú epidemiologickú situáciu vo výskyte osýpok na Slovensku, t.j. nezohľadňujú nízku pravdepodobnosť stretnutia s infekčným jedincom. Za výhodu spomínaných modelov považujeme fakt, že ich môžeme ľahko modifikovať aj pre iné preventabilné infekčné ochorenia.

Záver

V tejto diplomovej práci sme predstavili dva vlastné ekonomické modely na stanovenie optimálneho času očkovania proti infekčnému ochoreniu: model MMN a model MMKŽ. Využili sme pritom poznatky zo stochastického dynamického programovania. Každú kapitolu sme doplnili o teóriu, o publikácie, ktoré sme v práci využili a uviedli sme zdroje, z ktorých sme pri našej práci čerpali informácie a ktorými sme sa inšpirovali.

Na stanovenie optimálnej očkovacej stratégie sme sa pozreli cez ekonomické náklady. V oboch modeloch sme pozorovali hladinu protilátok v danom čase a na základe tejto hladiny sme stanovili pravdepodobnosť ochorenia jednotlivca. Pomocou pravdepodobnosti nakazenia sa a nákladov sme určili optimálnu očkovaciu stratégiu.

Za hlavný prínos tejto práce považujeme nový pohľad na stanovenie optimálneho očkovacieho kalendára, ktorý berie do úvahy nielen ekonomické náklady spojené s očkovaním a prípadnou liečbou, ale uvažuje aj možnosť ubúdania protilátok s narastajúcim časom od očkovania. Aj keď predpovede daných modelov treba interpretovať opatrne, nakoľko hodnoty viacerých parametrov vstupujúcich do modelov nie sú stále dostatočne preskúmané, táto práca by mohla byť chápaná ako prvý pokus analyzovať vplyv parametrov na stanovenie optimálnej očkovacej schémy.

Predložená diplomová práca obsahuje rozsiahlu analýzu citlivosti na viaceré parametre modelu. V modeli MMN sme skúmali, ako sa zmení prvé preočkovanie na základe počiatočnej hladiny protilátok, ktorú sme generovali pomocou Beta rozdelenia. Ďalší dôležitý faktor, ktorý môže ovplyvniť očkovaciu schému, je rýchlosť poklesu protilátok w . Pre model MMN sme vyjadrili čas prvého preočkovania v závislosti od parametra w v Tabuľke 9. Na základe analýzy citlivosti urobenej pre model MMN sa javí, že rýchlosť poklesu protilátok má najväčší vplyv na optimálnu očkovaciu stratégiu. V práci sme sa tiež pokúsili nájsť také hodnoty parametrov, pre ktoré by nám model MMN nastavil očkovaciu schému, tak ako je aktuálne nastavená na Slovensku. Ukázalo sa, že aj pri nereálne vysokých hodnotách počiatočných hladín protilátok bez zmeny rýchlosti poklesu protilátok, jednotlivca bolo potrebné preočkovať aj v dospelosti.

V druhej časti diplomovej práce sme sa venovali modelu MMKŽ. Na rozdiel od modelu MMN, v modeli MMKŽ sme sa okrem nákladov pozerali aj na kvalitu života meranú mierou $QALY$. Keďže sa líšia spôsoby, akými vieme $QALY$ získať a zároveň je

to miera, ktorá sa ťažko získava vo všeobecnom meradle, skúmali sme, ako ovplyvní zmena tohto parametra očkovaciu schému. Výsledky našich experimentov naznačujú, že hodnoty $QALY$ nemajú až taký výrazný vplyv na optimálnu očkovaciu schému. Ďalej sme skúmali, ako ovplyvní súčasná pozitívna epidemiologická situácia očkovaciu stratégiu. Na naše prekvapenie sa ukázalo, že tento parameter má minimálny vplyv na očkovaciu schému.

Za najmenej preskúmanú považujeme hodnotu parametra B , ktorá udáva, ako ďalšie očkovanie ovplyvní hodnotu protilátok. K tomu bodu sme v literatúre nenašli dostatočne relevantné informácie. Preto sme sa v práci rozhodli ísť dvomi smermi. V prvom z nich sme uvažovali, že každé očkovanie vráti hladinu protilátok na rovnakú počiatočnú hladinu protilátok ako po prvom očkovaní. V druhom prípade sme booster uvažovali ako funkciu závisiacu od aktuálnej hladiny protilátok v čase očkovania. Optimálne očkovacie stratégie, uvedené v Tabuľke 17, sa v oboch prípadoch výrazne líšili, teda parameter booster má zrejme signifikantný vplyv. Z tohto dôvodu sa nám javí byť dôležité jeho ďalšie skúmanie. Ďalším rozšírením predstavených modelov by mohlo byť modelovanie stretnutí s infekčnými jedincami, čím by sa hladina protilátok nezvyšovala len pri očkovaní, ale aj ako dôsledok nabudenia imunity pri stretnutí s infekčným jedincom.

V numerickej analýze sme určili optimálnu očkovaciu schému, okrem priemernej počiatočnej hladiny protilátok uvedenej v [9], aj pre viaceré hodnoty počiatočnej hladiny protilátok. Toto skúmanie možno považovať za prvý krok v prípade, ak by sme chceli nastaviť optimálnu očkovaciu schému pre všetkých poistencov rovnakú.

V práci sme si vybrali ochorenie osýpky, ktoré je vysokonákazlivé. Preto si myslíme, že ekonomická stránka pri tomto ochorení nie je až natoľko významná a snaha štátu je zabezpečiť kolektívnu ochranu. Domnievame sa však, že naša práca by mohla poslúžiť pri vytváraní očkovacieho kalendára pre novú vakcínu, ktorá nie je súčasťou povinných očkovaní. Spomenuté modely by pomohli zohľadniť ekonomické aspekty pri nastavovaní očkovacej schémy.

Pre autora bola táto práca obrovským prínosom. Naučil sa niečo aj z medicínskej oblasti, prehĺbil svoje znalosti ohľadom infekčných chorôb, dozvedel sa niečo o očkovaní a o tom, ako sa správajú protilátky v ľudskom tele. Prínosom pre autora bola aj aplikácia optimálneho riadenia na konkrétnom prípade zo života. Bolo pre autora zaujímavé

sledovať, že optimálne riadenie sa dá využiť aj v medicínskej oblasti.

Zoznam použitej literatúry

- [1] Centers for Disease Control and Prevention: Provider Resources for Vaccine Conversations with Parents, dostupné na internete (28.3.2020): <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/provider-resources-safety-sheets.html>
- [2] Cohen, B.J., Audet, S., Andrews, N., Beeler, J.: *Plaque reduction neutralization test for measles antibodies: Description of a standardised laboratory method for use in immunogenicity studies of aerosol vaccination*, Vaccine 26 (2008) 59-66, dostupné na internete (15.3.2020): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18063236>
- [3] Davidkin, I., Jokinen, S., Broman, M., Leinikki, P., Peltola, H.: *Persistence of Measles, Mumps, and Rubella Antibodies in an MMR-Vaccinated Cohort: A 20-Year Follow-up*, The Journal of Infectious Diseases 197 (2008) 950-956, dostupné na internete (12.3.2020): <https://academic.oup.com/jid/article/197/7/950/798890>
- [4] Glass, K., Grenfell, B.T.: *Antibody Dynamics in Childhood Diseases: Waning and Boosting of Immunity and the Impact of Vaccination*, Elsevier 221 (2003) 121-131, dostupné na internete (12.3.2020): <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002251930393181X?via>
- [5] Halická, M., Brunovský, P., Jurča, P.: *Optimálne riadenie. Viacetapové rozhodovacie procesy v ekonómii a financiách*, EPOS, Bratislava, 2009
- [6] Harvey, M.J., Denton, B.T., Prosser, L.A., Hutton, D.W.: *Determining the optimal strategy for the live-attenuated herpes zoster vaccine in adults*, Vaccine 36 (2018) 6237-6247, dostupné na internete (29.12.2019): <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18309009>
- [7] Hudečková, H., Ševčovič, D. a kolektív: *Biomatematické modelovanie a vyhodnocovanie indikátorov očkovania ochorení preventabilných očkovaním*, IRIS, Bratislava, 2017

- [8] Keisan online calculator: online calculator, dostupné na internete (12.3.2020): <https://keisan.casio.com/exec/system/1180573226>
- [9] LeBaron, CW., Beeler, J., Sullivan, BJ. a kolektív: *Persistence of Measles Antibodies After 2 Doses of Measles Vaccine in a Postelimination Environment*, Arch Pediatr Adolesc Med 3 (2007) 294–301, dostupné na internete (1.1.2020): <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/569784>
- [10] Lee, M.S., Nokes, D.J.: *Predicting and comparing long-term measles antibody profiles of different immunization policies*, Bulletin of the World Health Organization 79 (2001) 615–624, dostupné na internete (15.12.2019): <https://www.scielosp.org/pdf/bwho/2001.v79n7/615-624/en>
- [11] MBL: Life science, dostupné na internete (15.3.2020): <https://ruo.mbl.co.jp/bio/e/support/method/elisa.html>
- [12] Medical Tribune CZ: tribúna lekárov a zdravotníkov, dostupné na internete (1.1.2020): <https://www.tribune.cz/clanek/31598-ochota-platit-za-zdravi-tema-neverejne>
- [13] Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky, dostupné na internete (8.3.2020): <https://www.health.gov.sk/Clanok?ockovanie-zmeny>
- [14] Perry, R.T., Halsey, N.A.: *The Clinical Significance of Measles: A Review*, The Journal of Infectious Diseases 189 (2004) S4-S16, dostupné na internete (10.1.2020): <https://academic.oup.com/jid/article/189/Supplement1/S4/823958>
- [15] Public health: publikuje bezplatné zdroje týkajúce sa zdravotnej starostlivosti, dostupné na internete (12.3.2020): <https://www.publichealth.org/public-awareness/understanding-vaccines/vaccines-work/>
- [16] Rascati, K.L.: *Essentials of Pharmacoeconomics*, Wolters Kluwer, Texas, 2014
- [17] Robinson, R.: *Economic Evaluation and Health Care*, BMJ 307 (1993) 670-673, dostupné na internete (13.3.2020): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1678982/pdf/bmj00038-0042.pdf>

- [18] Sloboda v očkovaní: dôležité informácie (nielen) o očkovaní, dostupné na internete (1.1.2020): <https://www.slobodavockovani.sk/news/uvod-do-epidemiologie-2-cast/>
- [19] Štatistický úrad Slovenskej Republiky: *Hrubý domáci produkt vo 4. štvrtroku 2019*, dostupné na internete (16.4.2020): <https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/products/informationmessages/>
- [20] Towards data science: sharing concepts, ideas and codes, dostupné na internete (12.3.2020): <https://towardsdatascience.com/beta-distribution-intuition-examples-and-derivation-cf00f4db57af>
- [21] Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky, dostupné na internete (12.3.2020): <http://www.uvzsr.sk/kalendar/index.html>
- [22] Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky: *Imunologický prehľad v Slovenskej republike v roku 2018 (Záverečná správa)*
- [23] Vaccine Scheduler, dostupné na internete (13.3.2020): <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler>
- [24] World Health Organisation: *Weekly epidemiological record*, World Health Organisation 92 (2017) 205-228, dostupné na internete (6.3.2020): <https://www.who.int/wer/2017/wer9217/en/>
- [25] Zibolenová, J., Chladná, Z., Švihrová, V., Baška, T., Waczulíková, I., Hudečková, H.: *Estimation of the population susceptibility against measles in Slovakia*, Central European journal of public health 25 (2017) 46-54, dostupné na internete (12.3.2020): <https://cejph.szu.cz/pdfs/cjp/2017/01/08.pdf>
- [26] Zibolenová, J., Ševčovič, D., Rošková, D., Malobická, E., Szabóová, V., Švihrová, V., Hudečková, H.: *Matematické modelovanie infekčných ochorení detského veku*, Česko-Slovenská pediatrie 70 (2015) 210-214, dostupné na internete (13.3.2020): <http://www.iam.fmph.uniba.sk/institute/sevcovic/papers/cl74.pdf>

Príloha A

```
1 clear all
2 %minimalizacna uloha
3 a_q = [];
4 pocet_simul = 1;
5
6 for q = 1:pocet_simul
7     iterator = 0;
8     step_length = 0.001;
9     time_length = 0.001;
10    a = 900;
11    %a = round(540+(1260-540)*betarnd(2,2));
12    a_q = [a_q,a];
13    w = 0.069*time_length;
14    L1 = 350;
15    L2 = 150;
16    q1 = 0.000873;
17    q2 = 0.00001;
18    c_conseq1 = 1386.99;
19    c_conseq2 = 966.34;
20    c_conseq = q1*c_conseq1+q2*c_conseq2;
21    q_dead1 = 0.00006;
22    q_dead2 = 0.000146;
23    q_dead3 = 0.000792;
24    c_dead1 = 1109.58;
25    c_dead2 = 1389.99;
26    c_dead3 = 966.34;
27    c_dead = q_dead1*c_dead1+q_dead2*c_dead2+q_dead3*c_dead3;
28    r = 0.03*time_length;
29    disk = 1/(1+r);
30    B = 1;
31    T = 70;
32    PVF = 0.05;
33    c_vacc = 25.41;
34
35    Amin = 0;
36    Amax = round(a);
```



```

37 a_pom = a/step_length;
38 A0 = a_pom;
39
40 %V = inf*ones(T/time_length+1,(Amax-Amin)/step_length+1);
41 %v = inf*ones(T/time_length,(Amax-Amin)/step_length+1);
42 %V(T/time_length+1,:) = 0;
43
44 dlzka_A = (Amax-Amin)/step_length+1;
45 velkost_ukladania_matice = 6;
46 M_pom_V_min = inf*ones(velkost_ukladania_matice,dlzka_A);
47 M_pom_v_min = inf*ones(velkost_ukladania_matice,dlzka_A);
48
49 V = inf*ones(2,dlzka_A);
50 v = inf*ones(1,dlzka_A);
51 V(2,:) = 0;
52 nazov_subor_V = 'V2.csv';
53 nazov_subor_v_bin= 'mat_v3.bin';
54 pocet = 0;
55 fileID = fopen(nazov_subor_v_bin,'w');
56
57 for i = (T-time_length):-time_length:0
58     iterator = 1 + iterator;
59     c_treat = naklady(i);
60     suma = 0;
61     for j =1:((T-i)/time_length)
62         suma = suma + disk^j;
63     end
64     for A = Amin:step_length:Amax
65         for u = 0:1
66             A_index = round(A/step_length);
67             i_index = round(i/time_length)+1;
68             A_pom = (1-u)*A + u*((1-PVF)*B*a + PVF*A);
69             p1 = prob(A_pom,L1,L2);
70             f1 = (1-w)*A_pom;
71             f1_index = round(f1/step_length);
72             if (f1 >= Amin) && (f1 <= Amax/step_length)
73                 f0 = u*c_vacc+c_treat*p1;
74                 if f0 + disk*(1-p1)*V(2,f1_index+1)+p1*(c_conseq*suma+

```

```

c_dead) <= V(1,A_index+1)
75         V(1,A_index+1) = f0 + disk*(1-p1)*V(2,f1_index+1)+
p1*(c_conseq*suma+c_dead);
76         v(1,A_index+1) = u;
77     end
78     end
79     end
80     end
81     b = V(2,:);
82     vektor_v = v(1,:);
83     pocet = pocet + 1;
84     if pocet == velkost_ukladania_matice + 1
85         M_pom_V_min = inf*ones(velkost_ukladania_matice,dlzka_A);
86
87         for iter = 1:(pocet-1)
88             fwrite(fileID,M_pom_v_min(iter,:), 'uint8');
89         end
90         M_pom_v_min = inf*ones(velkost_ukladania_matice,dlzka_A);
91         pocet = 1;
92     end
93     M_pom_V_min(pocet,:) = b;
94     M_pom_v_min(pocet,:) = vektor_v;
95     V = matica(V);
96     v = (inf)*ones(1,dlzka_A);
97 end
98 for iter = 1:pocet
99     fwrite(fileID,M_pom_v_min(iter,:), 'uint8');
100 end
101 fclose(fileID);
102 end
103
104 % vypocet optimalneho riadenia
105 x_opt = inf*ones(T/time_length+1,1);
106 u_opt = inf*ones(T/time_length,1);
107 x_opt(1,1) = round(A0);
108
109 %maximalizacna uloha
110 iterator = 0;

```

```

111 pocet = 0;
112 n_simul = 1;
113
114 for s = 1:n_simul
115     step_length = 0.001;
116     time_length = 0.001;
117     a = 900;
118     %a = round(540+(1260-540)*betarnd(2,2));
119     w = 0.069*time_length;
120     c_vacc = 12.23;
121     L1 = 350;
122     L2 = 150;
123     q1 = 0.000873;
124     q2 = 0.00001;
125     q_dead1 = 0.00006;
126     q_dead2 = 0.000146;
127     q_dead3 = 0.000792;
128     r = 0.03*time_length;
129     disk = 1/(1+r);
130     B = 1;
131     T = 70;
132     PVF = 0.05;
133     %p_n = 0.005;
134     WTP = 51922;
135     u1 = 0.83803;
136     u21 = 0.9986;
137     u22 = 0;
138
139     Amin = 0;
140     Amax = round(a);
141     a_pom = a/step_length;
142     A0 = a_pom;
143
144     %V = -inf*ones(T/time_length+1,(Amax-Amin)/step_length+1);
145     %v = -inf*ones(T/time_length,(Amax-Amin)/step_length+1);
146     %V(T/time_length+1,:) = 0;
147
148     dlzka_A = (Amax-Amin)/step_length+1;

```

```

149 velkost_ukladania_matice = 6;
150 M_pom_V_max = -inf*ones(velkost_ukladania_matice,dlzka_A);
151 M_pom_v_max = -inf*ones(velkost_ukladania_matice,dlzka_A);
152 V = -inf*ones(2,dlzka_A);
153 v = -inf*ones(1,dlzka_A);
154 V(2,:) = 0;
155
156 nazov_subor_v_bin_max = 'mat_v2_max.bin';
157 nazov_subor_V = 'V2_max.csv';
158 fileID = fopen(nazov_subor_v_bin_max,'w');
159
160 for i = (T-time_length):-time_length:0
161     iterator = 1 + iterator;
162     c_treat = naklady_max(i);
163     c_conseq1 = naklady_max(i);
164     c_conseq = q1*c_conseq1+q2*c_conseq1;
165     c_dead1 = naklady_max(i);
166     c_dead = q_dead1*c_dead1+q_dead2*c_dead1+q_dead3*c_dead1;
167     suma = 0;
168     for j =1:((T-i)/time_length)
169         suma = suma + disk^j;
170     end
171     for A = Amin:step_length:Amax
172         for u = 0:1
173             A_index = round(A/step_length);
174             i_index = round(i/time_length)+1;
175             A_pom = (1-u)*A + u*((1-PVF)*B*a + PVF*A);
176             %A_pom = (1-u)*A + u*((1-PVF)*Bf(A) + PVF*A);
177             p1 = prob(A_pom,L1,L2);
178             %p1 = prob(A_pom,L1,L2)*p_n;
179             f1 = (1-w)*A_pom;
180             f1_index = round(f1/step_length);
181             if (f1 >= Amin) && (f1 <= Amax/step_length)
182                 f0 = WTP*(1*(1-p1)+u1*(p1))-u*c_vacc-c_treat*p1;
183                 if f0 + disk*(1-p1)*V(2,f1_index+1)+p1*(suma*(WTP*u21
184 -c_conseq)+WTP*u22-c_dead) >= V(1,A_index+1)
185                     V(1,A_index+1) = f0 + disk*(1-p1)*V(2,f1_index+1)+
186 p1*(suma*(WTP*u21-c_conseq)+WTP*u22-c_dead);

```

```

185         v(1,A_index+1) = u;
186     end
187 end
188
189     end
190 end
191 b = V(2,:);
192 vektor_v = v(1,:);
193 pocet = pocet + 1;
194 if pocet == velkost_ukladania_matice + 1
195     M_pom_V_max = -inf*ones(velkost_ukladania_matice,dlzka_A);
196
197     for iter = 1:(pocet-1)
198         fwrite(fileID,M_pom_v_max(iter,:), 'uint8');
199     end
200     M_pom_v_max = -inf*ones(velkost_ukladania_matice,dlzka_A);
201     pocet = 1;
202 end
203 M_pom_V_max(pocet,:) = b;
204 M_pom_v_max(pocet,:) = vektor_v;
205 V = matica_max(V);
206 v = (-inf)*ones(1,dlzka_A);
207 end
208
209 for iter = 1:pocet
210     fwrite(fileID,M_pom_v_max(iter,:), 'uint8');
211 end
212 fclose(fileID);
213 end
214
215 % vypocet optimalneho riadenia
216 x_opt = -inf*ones(T/time_length+1,1);
217 u_opt = -inf*ones(T/time_length,1);
218 x_opt(1,1) = floor(A0);
219
220 %spolocne
221 t_vacc_repl = {};
222 t_ochorenia_repl = {};

```

```

223 A_ochorenia_repl = {};
224 A_vacc_repl = {};
225
226 N = 1;
227 for j = 1:N
228     z = 0;
229     t_vacc = [];
230     t_ochorenia = [];
231     A_ochorenia = [];
232     A_vacc = [];
233     w = 0.069*time_length;
234     firstIteration = true;
235     for i_index = 1:(T/time_length)-1
236         p_pvf = rand(1);
237         if iterator + 1 - i_index == 2
238             i = 1;
239         end
240         offset = 0;
241         if firstIteration == true
242             offset = 0;
243             firstIteration = false;
244         end
245         [data] = read_line1(iterator - offset - i_index-1,dlzka_A,
nazov_subor_v_bin_max);
246         data = data';
247         u_opt(i_index,1) = data(1,x_opt(i_index,1)+1);
248         x_pom = x_opt(i_index,1);
249         if u_opt(i_index,1) == 1
250             t_vacc = [t_vacc,i_index];
251             A_vacc = [A_vacc,x_opt(i_index,1)];
252             if p_pvf <= PVF
253                 x_pom = floor(PVF*x_pom);
254             else
255                 x_pom = floor(B*a_pom*(1-PVF));
256             %x_pom = floor((Bf(x_pom*step_length)/step_length)*(1-PVF));
257             end
258         end
259         if p_pvf <= PVF

```

```

260     A_pom = (1-u_opt(i_index,1))*x_pom + u_opt(i_index,1)*(PVF*x_pom
    );
261     else
262     A_pom = (1-u_opt(i_index,1))*x_pom + u_opt(i_index,1)*(B*a_pom
    *(1-PVF));
263     %A_pom = (1-u_opt(i_index,1))*x_pom + u_opt(i_index,1)*((
    Bf(x_pom*step_length)/step_length)*(1-PVF));
264     end
265     p1 = prob(A_pom,L1,L2);
266     %p1 = prob(A_pom,L1,L2)*p_n;
267     p_z = rand(1);
268     if p_z < p1
269         z = 1;
270         x_opt(i_index+1,1) = floor(Amax);
271         w = 0;
272         t_ochorenia = [t_ochorenia,i_index];
273         A_ochorenia = [A_ochorenia,x_pom];
274     else
275         z = 0;
276         x_opt(i_index+1,1) = floor((1-w)*A_pom);
277     end
278     t_vacc_repl{s} = t_vacc;
279     A_vacc_repl{s} = A_vacc;
280 end
281 t_ochorenia_repl{s} = t_ochorenia;
282 A_ochorenia_repl{s} = A_ochorenia;
283 end
284 t_vacc_repl = t_vacc_repl';
285 t_ochorenia_repl = t_ochorenia_repl';
286 A_vacc_repl = A_vacc_repl';
287 A_ochorenia_repl = A_ochorenia_repl';
288
289 %funkcie
290 %funkcia matica
291 function matica_V = matica(matica_dnu)
292 a = matica_dnu(1,:);
293 velkost = size(matica_dnu);
294 M = (inf)*ones(2,velkost(1,2));

```

```

295 M(2,:) = a;
296 matica_V = M;
297 end
298
299 %funkcia matica_max
300 function matica_V = matica(matica_dnu)
301 a = matica_dnu(1,:);
302 velkost = size(matica_dnu);
303 M = (inf)*ones(2,velkost(1,2));
304 M(2,:) = a;
305 matica_V = M;
306 end
307
308 %funkcia naklady
309 function c_treat = naklady(i)
310 p_bez = 0.756657;
311 p_o = 0.099436;
312 p_h = 0.080042;
313 p_p = 0.060092;
314 p_e = 0.001892;
315 if 19 <= i
316     c_treat = 2052.69*(p_bez + p_o + p_h) + 3323.76*p_p + 3601.18*p_e;
317 elseif (15 <= i) && (i < 19)
318     c_treat = 948.54*(p_bez + p_o + p_h) + 1091.78*p_p + 1369.19*p_e;
319 elseif (6 <= i) && (i < 15)
320     c_treat = 1409.68*(p_bez + p_o + p_h) + 1552.92*p_p + 1830.33*p_e;
321 else
322     c_treat = 1411.18*(p_bez + p_o + p_h) + 1554.42*p_p + 1831.33*p_e;
323 end
324 end
325
326 %funkcia naklady_max
327 function c_treat = naklady_max(i)
328 if 19 <= i
329     c_treat = 46.42;
330 elseif (15 <= i) && (i < 19)
331     c_treat = 47.55;
332 elseif (6 <= i) && (i < 15)

```



```

333     c_treat = 35.24;
334 else
335     c_treat = 21.98;
336 end
337 end
338
339 %funkcia prob
340 function prob = prob(A_t,L1,L2)
341 if (A_t < L1) && (A_t > L2)
342     prob = 1-(1+exp(-0.1*(A_t-(L1-L2)/2)))^(-1);
343 elseif (A_t <= L2)
344     prob = 1;
345 else
346     prob = 0;
347 end
348 end
349
350 %funkcia read_line1
351 function [data] = read_line1(offset,num_size,file_name)
352 success = true;
353 size = num_size;
354 fr = matlab.io.datastore.DsFileReader(file_name);
355 seek(fr,size* offset,'RespectTextEncoding',true);
356 if hasdata(fr)
357     data = read(fr,size,'SizeMethod','NumBytes','OutputType','int8');
358 end
359 end
360
361 %funkcia Bf
362 function B = Bf(A_t)
363 if A_t > 650
364     B = (1/550)*((A_t).^2)-(26/11)*A_t+(15600/11);
365 elseif A_t < 550
366     B = (1/550)*((A_t).^2)-2*A_t+1200;
367 else
368     B = 650;
369 end
370 end

```