

Het bestrijden van een nieuwe infectieziekte: METEN, MODELLEREN, COMMUNICEREN

Een grote infectieziektepandemie met lege straten en overvolle ziekenhuizen komt zelden voor. Je kan erover lezen in boeken die een beschrijving geven van de pestepidemieën, de choleraepidemieën en de Spaanse griep.

En nu kunnen we het zelf meemaken. Vroeger werd de bestrijding zeer lokaal aangepakt, nu wordt de bestrijding in Nederland als vanzelfsprekend landelijk gecoördineerd. Vroeger werd het aantal sterfgevallen gedocumenteerd, nu worden allerlei statistieken bijgehouden, zoals aantallen infecties, aantallen positieve testen en ziekenhuisopnames om beter zicht op de epidemie te houden. Op basis van deze gegevens wordt nu berekend wat we van de bestrijding mogen verwachten.

JACCO WALLINGA & DON KLINKENBERG

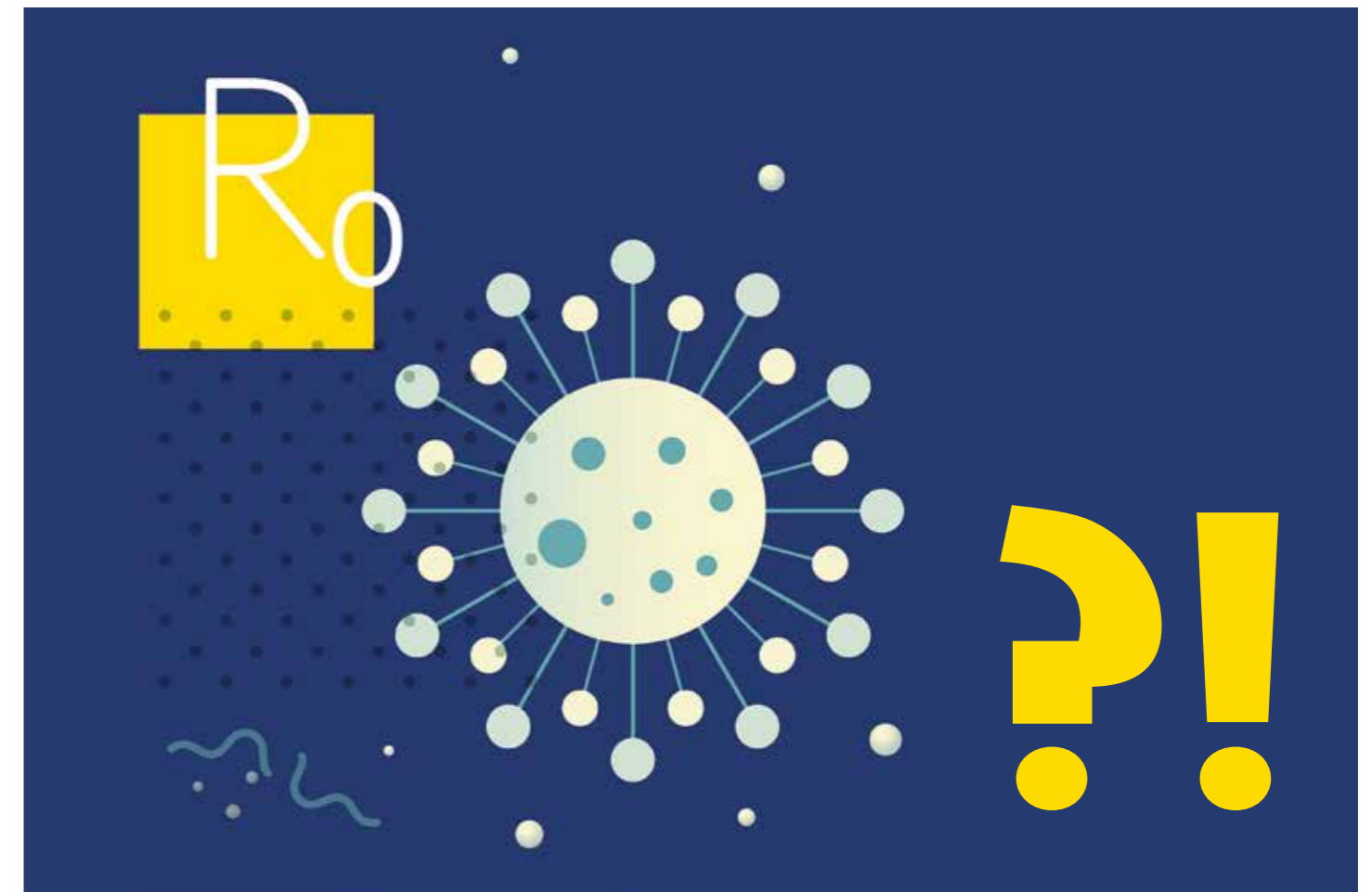
In Nederland is het verzamelen van relevante gegevens voor infectieziekten een taak voor het Centrum voor Infectieziektebestrijding van het RIVM. Dat centrum is opgericht na de SARS-uitbraak in 2003. Het centrum omvat ook een afdeling modellering van infectieziekten die voor het rekenwerk zorgt. Bij deze afdeling worden methoden ontwikkeld voor het beschrijven, analyseren en voorspellen van de dynamiek van endemische infecties, en van kleine uitbraken en grote epidemieën. Deze methoden worden ingezet bij de advisering over de preventie en bestrijding van infecties. Tezamen met infectiologen, epidemiologen, immunologen, virologen, medisch microbiologen worden adviezen gegeven aan het ministerie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), soms direct, soms via het Outbreak Management Team of de Gezondheidsraad. Via deze routes draagt het rekenen aan infectieziekten in Nederland bij aan de advisering voor infectieziektebestrijding.

Het werk aan COVID-19 bij het RIVM begon halverwege januari 2020. In Wuhan werd een uitbraak van een infectieziekte gerapporteerd, en de ontdekking van besmette reizigers uit Wuhan in Thailand en Japan suggereerde dat deze uitbraak veel groter moest zijn dan tot

dan toe gerapporteerd. De aandacht richtte zich eerst op het vaststellen van de epidemiologische karakteristieken van deze nieuwe infectieziekte. Dit betrof onder andere de verdelingen voor incubatietijd en generatietijd (Backer et al. 2020; Ganyani et al. 2020). De incubatietijd is de tijdsduur tussen het besmet raken en het vertonen van de eerste symptomen van de ziekte. De generatietijd is de tijdsduur tussen de dag waarop een persoon is besmet en de dag waarop diens besmetter was besmet. Met incubatietijd- en generatietijdverdeling kan een schatting gemaakt worden van het aandeel pre-symptomatische infecties (het aandeel van de besmettingen dat plaatsvindt voordat de besmetter symptomen vertoont; Tindale et al. 2020). Deze informatie werd gebruikt bij het opzetten van bron- en contactopsporing; mensen met COVID-19 werden ook gevraagd naar contacten die gemaakt waren voordat de eerste symptomen verschenen.

Rekenwerk in context: hoe, wat en waarom

Al vrij snel werd ook berekend wat COVID-19 zou betekenen voor de belasting van de zorg in Nederland (Anders-



on et al., 2020, Wallinga et al., 2020). Nadat de pandemie ook Nederland bereikt had, werd het rekenen aan de verwachte zorgvraag een enorme hoeveelheid werk. De tijdsperiode tussen vraag en advies was soms maar enkele dagen of zelfs uren. Terwijl het werk drukker was dan ooit, bleek het ook belangrijk uit te leggen welke gegevens verzameld waren, en hoe de berekeningen bij een advies tot stand waren gekomen. Die uitleg moest worden gegeven aan beleidsmakers en politici, aan andere experts die adviseren, aan collegae, aan journalisten, en aan het grote publiek. De communicatie werd een baan op zich.

Normaliter worden de rekenstappen opgeschreven in een publicatie, aangeboden voor peer review door vakgenoten, en na verbetering van eventuele onvolkomenheden wordt het gepubliceerd. Deze route is moeilijk te nemen als een advies in een heel korte tijdsperiode van dagen of soms uren tot stand moet komen. Het is natuurlijk wel mogelijk om gebruik te maken van eerder ontwikkelde en gepubliceerde methoden, en dit aan te geven door enkele referenties, zodat anderen de rekenstappen in grote lijnen kunnen volgen. Een uitgebreidere uitleg van een berekening verschijnt na het advies in een rapport, gericht op een brede groep van geïnteresseer-

den (inclusief beleidsmakers) of als publicatie in een peer reviewed tijdschrift, gericht op vakgenoten.

In de tussentijd wordt de uitleg gegeven aan andere experts, journalisten en een breder publiek van geïnteresseerden. Het is daarbij belangrijk om aan te geven wat de epidemiologische betekenis is van de berekende uitkomsten, en om daarbij aan te geven op welke gegevens de berekening is gebaseerd. Een aantal IC-opnames kan zijn berekend op basis van gerapporteerde IC-opnames per leeftijdsgroep per ziekenhuis gedurende de afgelopen dag, maar ook op basis van prognoses voor de situatie over 14 dagen. Om dat onderscheid te maken, moeten we het doel en de context van de berekening aangeven. Gaat het om het verwerken van binnengekomen gerapporteerde gegevens van vorige week, of gaat het om een prognose voor de toestand van volgende week? Of gaat het om scenarioanalyses waarbij een variabele andere waarden aan mag nemen dan we hebben gemeten? Het doel van een berekening is vaak evident voor degenen die de berekeningen uitvoeren maar niet altijd gemakkelijk begrepen door media en publiek, en dit kan tot verwarring leiden. Hieronder enkele ervaringen die dit illustreren.

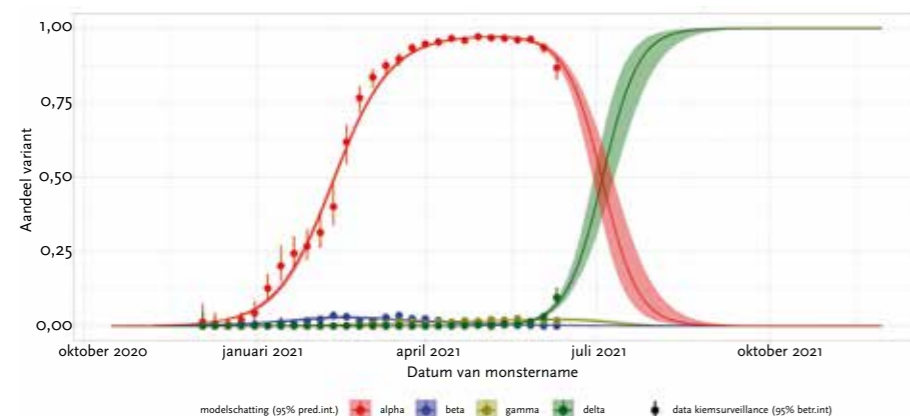
Waarom we een berekening doen

IC-bezetting. Een prognose van de IC-bezetting door COVID-19-patiënten kan gemaakt worden op basis van het aantal nieuwe IC-opnames per dag met COVID-19-patiënten, en de verdeling van de ligduur op de IC van een COVID-19-patiënt. Sinds de tweede helft van maart 2020 was het mogelijk om die ligduur van een COVID-19-patiënt op een Nederlandse IC-afdeling te schatten, en die ligduur was in de orde grootte van 20 dagen. Sinds die tijd worden er prognoses gegeven van de IC-bezetting. Voordat de ligduur op de IC in Nederland gemeten kon worden werden er ook al scenarioanalyses gedaan om effecten van interventies te verkennen, en hierbij werd een ligduur van 10 dagen aangehouden, conform aannames in andere studies. Iemand die de eerste prognose met die eerdere scenarioanalyses vergelijkt kan concluderen dat de scenarioanalyses gemaakt waren met een te korte ligduur en dat de analyses dus fout waren. Dat was genoeg om het nieuws te halen als een rekenfout.

Reproductiegetal. Als maat voor transmissie wordt het 'effectief reproductiegetal' genomen. Dit reproductiegetal wordt gedefinieerd als het aantal besmettingen dat wordt veroorzaakt door een typisch besmet individu. Het reproductiegetal is terug te rekenen uit gerapporteerde aantallen nieuwe besmettingen naar eerste ziekte dag (Wallinga en Lipsitch 2007, Gostic et al. 2020). Aan de verandering in de waarde van het reproductiegetal kunnen we achteraf de effectiviteit van genomen maatregelenpakketten aflezen. Omdat wordt teruggerekend welk aantal mensen besmet werd door iemand met een eerste ziekte dag op dag t, kan de uitkomst pas geven worden op dag t+14, als alle mogelijke besmettingen hebben plaatsgevonden en nadat de besmette mensen hun eerste symptomen hebben gehad, getest zijn, en de positieve test resultaten zijn doorgege-

ven. Andere wetenschappers geven in een blog hun schattingen van het reproductiegetal van vandaag op basis van prognoses waarin een aanname is verwerkt wat de effectiviteit is van de maatregelen gaat worden. Iemand die deze twee rapportages van een reproductiegetal vergelijkt kan concluderen dat het wenselijker is om het meest recente reproductiegetal te hebben, en eisen om de rekenmethoden te veranderen zodat er geen vertraging van 14 dagen meer is. Maar daarmee verdwijnt het oorspronkelijke doel om de effectiviteit van maatregelen te evalueren op basis van waarnemingen uit het zicht.

Percentage nieuwe virusvariant. Begin 2021 kwam een nieuwe variant van het SARS-CoV-2 virus op. Destijds werd dit de Britse variant genoemd, tegenwoordig wordt het aangeduid als de alfa-variant van het virus. Op basis van sequentieanalyse van binnengekomen monsters van besmette personen kan het aandeel van deze variant worden vastgesteld. Laboratoria vergelijken hun monsters naar de datum van monsterafname. Met een model kon al in januari 2021 een prognose worden gemaakt voor het aandeel van de nieuwe variant naar datum van monsterafname. De ontwikkeling van het aandeel van de Britse variant in Nederland gedurende maart 2021 blijkt verrassend goed overeen te komen met deze gemaakte prognose; de voorspelde datum van monsternaam waarop het aandeel van de besmettingen voor 50% uit de nieuwe variant bestaat zit er maar enkele dagen naast. In de nieuwsberichten rondom de oprukkende variant worden echter verschillende meetmomenten gebruikt van het aandeel nieuwe variant, zonder dit expliciet te noemen. Soms wordt een percentage genoemd van infecties naar eerste ziekte dag, soms naar dag van melding, soms naar dag van laboratoriumanalyse, soms naar dag waarop het percentage wordt berekend. Er is een flink tijdsverschil tussen al deze meetmomenten. Dat kostte veel tijd om uit te leggen, en de indruk bleef hangen dat de prognose eraan zat.



Voorbeeld van een modelleringsgrafiek: gemodelleerde en gemeten aandelen van de verschillende varianten (versie van 23 juni 2021); Inschatting toename B.1.1.7 (alpha), B.1.351 (beta), P.1 (gamma) en B.1.671.2 (delta) in Nederland.

Tot slot

Veel meer dan bij eerdere pandemieën worden berekeningen gebruikt bij het adviseren over de bestrijding. Deze berekeningen moeten in een korte tijdsperiode worden gemaakt. Het is daarom essentieel goed uit te leggen wat, hoe, en vooral waarom iets uitgerekend wordt en hoe de uitkomst geduid moet worden.

LITERATUUR

- Backer, J. A., Klinkenberg, D., Wallinga J. (2020). Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Euro Surveill.*, 25(5). pii=2000062. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062>
- Ganyani T., Kremer C., Chen D., Torneri A., Faes C., Wallinga J., & Hens N. (2020). Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Euro Surveill.*, 25(17). pii=2000257. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.2000257>
- Tindale, L. C., Stockdale, J. E., Coombe, M., Garlock, E. S., Lau, W. Y. V., Saraswat, M., Zhang, L., Chen, D., Wallinga, J., & Colijn, C. (2020). Evidence for transmission of COVID-19 prior to symptom onset. *eLife*, 9. e57149 doi: 10.7554/eLife.57149
- Anderson, R. M., Heesterbeek, H., Klinkenberg, D., & Hollingsworth, T. D. (2020). How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic?. *Lancet*, 395(10228), 931–934. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30567-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30567-5)
- Wallinga, J., Backer, J. A., Klinkenberg, D., Hoek, A. J. van, Hahné, S. J. M., Van der Hoek, W., & Hof, S. van den. (2020). De COVID-19-epidemie: indammen en afvlakken: Bestrijdingsmaatregelen tegen piekbelasting in de zorg. *Ned Tijdschr Geneeskd.*, 2020. 164:D4961
- Wallinga, J., & Lipsitch, M. (2007). How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers. *Proc. R. Soc. B.*, 274, 599–604. <http://doi.org/10.1098/rspb.2006.3754>
- Gostic, K. M., McGough, L., Baskerville, E. B., Abbott, S., Joshi, K., Tedijanto, C., Kahn, R., Niehus, R., Hay, J. A., De Salazar, P. M., Hellewell, J., Sophie Meakin, S., James D. Munday, J. D., Nikos I. Bosse, N. I., Sherratt, K., Thompson, R. N. White, L. F. Huisman, J. S., Scire, J., Bonhoeffer, S., Stadler, T., Wallinga, J., Funk, S., Lipsitch, M., & Cobey S. (2020). Practical considerations for measuring the effective reproductive number. *Rt. PLoS computational biology*, 16(12), e1008409.

JACCO WALLINGA is buitengewoon hoogleraar modellering van infectieziekten aan het Leids Universitair Medisch Centrum en hoofd van de afdeling modellering van infectieziekten bij het RIVM.

E-mail: jacco.wallinga@rivm.nl

DON KLINKENBERG is onderzoeker modellering van infectieziekten bij het RIVM

E-mail: Don.Klinkenberg@rivm.nl

Save the Date 17 maart 2022



VVSOR ANNUAL MEETING 2022

thema

Statistics and Operations Research for Energy Transition

donderdag 17 maart 2022

online of hybride in de buurt van Utrecht

De Annual Meeting (AM) van 2022 zal in het teken staan van de energietransitie. Denk daarbij aan het modelleren van het gedrag van mensen, van de stijgende energieprijzen, de inzet van verschillende energiebronnen, stochastische modellen of voorspellingen over grondstofschaarste.

De sprekers zullen vanuit verschillende perspectieven uit de Statistiek en OR hun licht laten schijnen op de energietransitie.

Het wordt een hybride meeting, waarbij een deel van de sprekers en een deel van de toehoorders fysiek aanwezig zal zijn in een locatie in de buurt van Utrecht. Als dit vanwege COVID in maart 2022 niet mogelijk zal zijn, zal de AM volledig als online streaming event plaatsvinden met een iets aangepast programma. De ALV is onderdeel van de meeting.

De AM 2022 zal Engelstalig zijn. Het definitieve programma en informatie over hoe u de annual meeting kunt bijwonen kunt u enkele weken van tevoren vinden in de volgende editie van STATOR en op de website van de VVSOR.

E-mail: annualmeeting@vvsor.nl