

Prof.dr. Jacco Wallinga

De epidemie voorbij: rekenmodellen voor infectieziektebestrijding



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

De epidemie voorbij: rekenmodellen voor infectieziektebestrijding

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. Jacco Wallinga

bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar op het gebied van
Mathematische Modelling van Infectieziekten
aan de Universiteit Leiden
vanwege het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
op vrijdag 21 oktober 2016



**Universiteit
Leiden**

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het bestuur van het RIVM, en leden van het Curatorium van deze bijzondere leerstoel, zeer gewaardeerde toehoorders,

Infectieziekten weten vaak het nieuws te halen. Afgelopen jaar was er de epidemie van het Zikavirus in Zuid Amerika. Daarvoor was er de epidemie van het Ebolavirus in West Afrika. In 2009 hadden we een wereldwijde epidemie met een nieuwe variant van het influenza virus (de ‘Mexicaanse griep’). Nog verder terug in de tijd, in 2003, was er de plotselinge wereldwijde verspreiding van het SARS virus vanuit China. In de jaren ‘80 van de vorige eeuw was er de snelle wereldwijde verspreiding van het hiv virus dat aids veroorzaakt. Deze ziekte aids werd voor het eerst klinisch beschreven in 1981, en nu zijn er wereldwijd naar schatting 37 miljoen mensen besmet met hiv.¹

Een nieuwe infectieziekte waarmee je besmet kan raken en waar je dood aan kan gaan, dat is een bedreigend idee. Zo’n idee doet het goed als een gegeven in een rampenfilm, net als een vloedgolf, een aardbeving, of een naderende inslag van een komeet. In de film is er dan een held die mensen redt door een vaccin te vinden.² De rampenfilms zijn natuurlijk niet erg realistisch. Maar de dreiging van infectieziekten is wel degelijk reëel. Wij hebben een overheid die het als haar taak ziet te zorgen dat infecties voorkómen en bestreden worden. Het doel is alle inwoners van Nederland de gelegenheid te geven om langer in goede gezondheid te leven. Daarvoor is het nodig om infecties tegen te gaan wanneer ze leiden tot een slechtere gezondheid en een korter leven. Als we willen weten welke infecties we moeten tegengaan, en hoe we dat het beste kunnen doen, dan hebben we voorspellingen nodig over hoe deze ziekten zich verspreiden in de bevolking, en voorspellingen hoe deze ziekten zich niet zouden verspreiden als we maatregelen nemen. Daarmee zijn we al aangekomen bij het vakgebied waarin ik werk.

In deze rede wil ik graag mijn vakgebied met u bespreken. Dit vakgebied gaat over het voorspellen hoe besmettelijke ziekten

zich verspreiden in de menselijke bevolking, en hoe je die verspreiding kan tegengaan. Een van de redenen waarom ik met veel plezier in het vakgebied werk is dat we iets moeten weten van biologie, van statistiek, en wiskunde, van epidemiologie, van immuunsystemen en vaccinaties, van de levensverwachting van mensen, van het gedrag van mensen, van openbaar bestuur, en soms van geschiedenis van epidemieën en infectieziektebestrijding. Een andere reden om van dit vakgebied te houden is de relevantie voor de volksgezondheid. Door bij te dragen aan goede bestrijdingsstrategieën van besmettelijke ziekten kunnen we levens redden. Het vakgebied is nog lang niet af. Er staan tal van vragen open, er is hier nog genoeg werk te doen. Dit alles wil ik met u bespreken.

De gewoonte om te tellen hoeveel mensen zijn overleden door een besmettelijke ziekte gaat een paar eeuwen terug. Voor Leiden bestaat er een lijst uit 1655 met het aantal overledenen aan de pest per week. In het jaar 1655 had Rembrandt net de Nachtwacht geschilderd, en het academiegebouw was net in gebruik genomen door de Universiteit. Er worden dat jaar in Leiden 11.591 sterftegevallen geteld op ongeveer 50.000 inwoners, dat is 23% van de bevolking.³ Leiden werd zwaar getroffen. Deze tellingen van sterftegevallen door de pest werden gebruikt ter vermaning, om de mensen aan te sporen voor alles een vroom leven te leiden als een goed gelovige. De tellingen van sterftegevallen werden niet gebruikt voor de bestrijding van de pest. Belangrijke en effectieve maatregelen uit die tijd waren quarantaine en isolatie. In Leiden werd besloten tot de bouw van het ziekenhuis voor pestlijders, een pesthuis. Dat ziekenhuis kwam ver van de stadsbewoners te staan, buiten de stadsmuren, en het werd omringd met een grote gracht. Dat pesthuis staat er nog steeds. Het is nu in gebruik als ingang voor het museum Naturalis. Als u terugloopt naar het station: het ligt net achter het station, over het spoor linksaf.

Als we twee eeuwen verder kijken, in 1866, dan trekken pandemieën van cholera de wereld over. In het jaar 1866 is de gloeilamp bijna uitgevonden, en Vincent van Gogh zit nog op

school. In Nederland wordt de stad Leiden zwaar getroffen door de cholera. Er zijn in Leiden 822 dodelijke slachtoffers op 38.500 inwoners.⁴ Dat is 2% van de bevolking. De angst is zo groot dat de overheid zich met cholera gaat bezighouden. De sterftegevallen worden nauwkeurig geteld, de gevallen worden weergegeven op een kaart van de stad. De cijfers en de kaarten worden gebruikt als bewijsmateriaal voor de slechte hygiëne in de wijken met arme inwoners. Het resultaat is dat riolen worden aangelegd, en dat voor schoon drinkwater wordt gezorgd. Veel stinkende grachten worden gedempt. Andere steden doen dat ook. Dat helpt, en cholera verdwijnt als infectieziekte uit West-Europa.

De infectieziektebestrijding is zo gewoon geworden dat we het soms niet meer als infectieziektebestrijding herkennen. Dat geldt voor het pesthuis, de gedempte grachten, de riolering en schoon drinkwater. En soms is infectieziektebestrijding zo gewoon geworden dat we het als vanzelfsprekend ervaren. Het spreekt vanzelf dat we een overheid hebben die telt hoeveel mensen er overlijden aan besmettelijke ziekten. En dat er onderzoekers zijn die zich buigen over de cijfers die verzameld worden om te zien hoe het gesteld is met de gezondheid, en om te voorspellen hoe het verder zal gaan. Dat is wat mijn collega's en ik nu doen.

Er zijn inmiddels veel meer preventieve maatregelen tegen infectieziekten getroffen dan quarantaine, riolering en schoon drinkwater. We hebben geleerd onze hand voor de mond te houden als we hoesten, onze handen goed te wassen, en niet overal te spugen. Als we op reis gaan naar een ver land halen we als het nodig is tabletten tegen malaria en vaccinatie tegen gele koorts. Bij een operatie krijgen we antibiotica voorgeschreven. We hebben thuis vriezers en koelkasten staan om ziekmakende bacteriën in bederfelijk eten onder de duim te houden. We weten dat bij wisselende seksuele contacten het gebruik van condooms wordt aangeraden. Als iemand in onze directe omgeving tuberculose heeft, dan kunnen we via contactopsporing gevonden worden en getest op een moge-

lijke besmetting. Jonge kinderen krijgen bij bezoek aan het consultatiebureau vaccinaties aangeboden: een prik tegen difterie, kinkhoest, tetanus, polio, hepatitis B, pneumokokken, haemophilus influenzae b (hib), meningokokken C, bof, mazelen, rodehond, en later krijgen meisjes ook vaccinatie tegen humaan papillomavirus (HPV) aangeboden. Iedereen met een ziekte zoals astma en iedereen ouder dan 60 krijgt een oproep voor vaccinatie tegen griep.

Door het hele pakket aan preventieve maatregelen zijn infectieziekten die vroeger algemeen voorkwamen nu zeldzaam geworden. Ziekten zoals pokken, difterie, malaria, dysenterie zijn verdwenen uit Nederland. Tyfus en tuberculose zijn zeldzaam geworden. Epidemieën van mazelen, bof of rodehond zien wij slechts af en toe, en meestal blijven deze epidemieën beperkt tot een bepaalde bevolkingsgroep. We willen graag weten hoeveel elk van deze preventieve maatregelen heeft geholpen, en nog steeds helpt, bij het voorkómen van infecties. Hoeveel draagt vaccinatie bij aan infectieziektebestrijding? Hoe zou Nederland er uitzien als we zouden stoppen met de bescherming door het rijksvaccinatieprogramma?

Om een voorstelling te maken van hoe Nederland eruit zou zien als we stoppen met het rijksvaccinatieprogramma, gebruiken we een vergelijking met de bescherming tegen overstromingen door de dijken in Nederland. Hoe zou Nederland er uitzien als we de dijken doorsteken? In de Bosatlas staat een kaart van Nederland, waarop het land is ingekleurd: blauw als het land onder water komt te staan, geel als het land boven water zal blijven.⁵ De relevante maat waarmee deze kaart werd berekend is de hoogte van het land ten opzichte van zeeniveau. De kaart laat zien dat het westen van Nederland onder water zou komen te staan als we de dijken doorsteken, en dat het land droog zou blijven ten oosten van de lijn Bergen op Zoom - Groningen. Als je je liever niet verlaat op deze metingen en berekeningen dan zou je de proef op som kunnen nemen en de dijken doorsteken om te zien welk deel van Nederland onderstroomt. Het doorsteken van dijken is natuurlijk een

heel slecht idee. Een doel van het soort berekeningen dat in de kaart wordt gebruikt is duidelijk te maken dat je je even achter de oren moet krabben voordat je experimenteel gaat bepalen waarom we dijken hebben. De reden van het gebruik van berekeningen bij bescherming tegen overstromingen is dat de consequenties van een experiment te groot zijn.

Bij preventieve maatregelen tegen infectieziekten speelt eenzelfde argument. Als we ons afvragen hoe Nederland eruit zou zien zonder het vaccinatieprogramma, dan is de relevante maat waarmee we rekenen het aantal gewonnen levensjaren. In 1850, in tijden van cholera, was de levensverwachting bij geboorte in Nederland ongeveer 41 jaar. Voor kinderen die nu in Nederland geboren worden is de levensverwachting 82 jaar. We hebben dus 41 levensjaren per pasgeborene gewonnen. De winst is grotendeels toe te schrijven aan de lagere kindersterfte, en een deel van de lagere kindersterfte is weer toe te schrijven aan vaccinatie tegen infectieziekten. Als we dat willen uitdrukken in sterftcijfers: er zijn sinds de invoering van het rijksvaccinatieprogramma in de orde van grootte van 10.000 sterftegevallen aan infecties voorkomen door vaccinatie,⁶ en dat vertaalt zich in een orde van grootte van meer dan 100.000 gewonnen levensjaren. Als we ons een Nederland voorstellen zonder een rijksvaccinatieprogramma, dan is dat een land waarin de levensverwachting korter is dan wij nu hebben. De gewonnen levensjaren zijn de geldelijke investering in het rijksvaccinatieprogramma meer dan waard, het programma is zeer effectief. Je zou de proef op de som kunnen nemen en het rijksvaccinatieprogramma stoppen om te zien of kindersterfte inderdaad toeneemt. Maar is zo'n experiment een goed idee? De berekeningen van gewonnen levensjaren maken duidelijk dat je je even achter de oren moet krabben. De reden van het gebruik van berekeningen bij bescherming tegen infectieziekten is dat de consequenties van een experiment te groot zijn.

Dit soort vragen: wat zou er gebeuren als we de dijken doorsteken, wat zou er gebeuren als we het rijksvaccinatieprogramma stoppen, zijn “wat...als” vragen. Als we iets meer gewichtig wil-

len doen, dan noemen we deze “wat...als” vragen “contrafeitelijk”. De “wat...als” vragen en de bijbehorende antwoorden zijn belangrijk bij het bepalen van de effectiviteit van maatregelen tegen infectieziekten. Ze stellen ons in staat om het verschil te bepalen tussen een situatie waarin we wel maatregelen nemen tegen infectieziekten en een situatie waarin we geen maatregelen nemen. En dit verschil tussen deze twee situaties geeft de effectiviteit van de maatregelen.⁷ Dat is wat we willen weten.

In Nederland worden veel cijfers over infectieziekten verzameld. Sterfte door infectieziekten zoals difterie, kinkhoest, polio, mazelen wordt bijgehouden door het Centraal Bureau voor de Statistiek, naar tijdstip van overlijden, leeftijd, geslacht, gemeente, provincie. We hebben ook aangiften van nieuwe gevallen van infectieziekten, zoals kinkhoest, bof en rodehond. Deze worden verzameld bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, het RIVM. Voor sommige infecties hebben we gegevens over aantal huisartsbezoeken, ziekenhuisopnames, of cijfers van aangevraagde laboratoriumtesten voor infecties.

Als we naar deze cijfers kijken dan zien we vaak kenmerkende patronen. Voor sommige infectieziekten zien we een duidelijk gestaag dalende trend in de aantallen. Bijvoorbeeld voor tuberculose. Sommige infectieziekten wisselen sterk van jaar tot jaar. Bijvoorbeeld voor parvovirus B19 zien we elke vier jaar een epidemie⁸ (dit is een virus dat de onschuldige kinderziekte veroorzaakt die de ‘vijfde ziekte’ wordt genoemd). We zien dat het aantal infecties piekt in een vast seizoen. Bijvoorbeeld voor tuberculose zien we een piek in het voorjaar⁹ en voor het influenzavirus zien we een piek in de winter.¹⁰ We zien vaak dat het aantal infecties in de ene week sterk lijkt op het aantal in de vorige week. We zien kenmerkende patronen, maar een echt vaste regelmaat waar je de klok op gelijk kan zetten zien we zelden.

Van alle verzamelde cijfers kan je een heel dik tabellenboek maken. Daarmee maak je alleen enkele liefhebbers blij. Om te zien wat voor informatie er in deze cijfers zit wordt gewerkt aan een goede visuele weergave van de informatie in grafieken,

diagrammen en kaarten.¹¹ De meeste vakgenoten willen graag een compacte samenvatting van de relevante informatie in de cijfers.¹² Een samenvatting in enkele kengetallen. Bijvoorbeeld een trend, het gemiddeld aantal gevallen per hoofd van de bevolking, de regelmaat van verheffingen. Daarbij moeten we een juiste balans zien te vinden tussen wat de relevante trend is en wat we beschouwen als meetfout.

Als we de juiste trend te pakken hebben, dan kunnen we voor de volgende week een voorspelling maken wat er zou gebeuren als alles hetzelfde blijft. Deze voorspelling kunnen we vergelijken met het echte aantal dat binnenkomt. Zolang de situatie niet verandert, dan lukt het voorspellen goed als je uitgaat van de waarnemingen die je hebt. Eigenlijk hoeven we helemaal niets te begrijpen van een epidemie of hoe een infectie zich verspreidt in de bevolking: we beschrijven dan wat we hebben gezien, we voorspellen wat we zullen gaan zien als alles bij het oude blijft.

6

Het liefst zouden we ook willen voorspellen wat er zou gebeuren als we iets gaan veranderen aan preventie of bestrijdingsmaatregelen. Bijvoorbeeld: Wat zou er gaan gebeuren met de ziektelast door influenza als we ook kinderen tegen deze infectie zouden gaan vaccineren? En wat als we niet alleen meisjes maar ook jongens tegen infectie met het humaan papillomavirus gaan vaccineren?¹³ Dit zijn de “wat...als” vragen, de contrafeitelijke vragen. Dit zijn moeilijke vragen, want we hebben nu niet zo veel meer aan gegevens die we hebben verzameld, want de vragen gaan over een andere situatie dan die we eerder hadden.

Om een antwoord op deze “wat...als” vragen te krijgen moeten we de uitkomst van een ingreep goed voorspellen. Daarvoor moeten we goed begrijpen hoe de infectie zich verspreidt, en het verband kennen tussen oorzaak (de maatregel) en gevolg (verandering in het aantal ziektegevallen na invoering van de maatregel). Gelukkig hebben wij een vrij goed begrip van oorzaak en gevolg van besmettelijke ziekten. De oorzaak van

besmetting is blootstelling aan een ziekteverwekker, via besmettelijk contact met een ander besmettelijk persoon. En deze andere persoon is weer besmet door weer een ander persoon. En zo verder. Als we terugkijken in de tijd dan vinden we een lange keten van mensen die elkaar hebben besmet. Als we vooruitkijken in de tijd dan zien we een cascade van mogelijke besmettingen die uit één besmetting kunnen volgen. De besmetting is hier oorzaak en gevolg tegelijkertijd. We hebben een kettingreactie van besmettingen.

De oorzakelijke structuur van modellen van besmettelijke ziekten lijkt veel op de oorzakelijke structuur van modellen van andere kettingreacties. Zoals het ontstaan van een lawine of het omvallen van dominosteentjes. We kunnen een staand dominosteentje voorstellen als een vatbaar persoon, een vallend dominosteentje als een besmettelijk persoon, en een omgevallen dominosteentje als een immuun persoon. Ik kan in de kamer een vloer vol zetten met dominosteentjes rechtop op de korte kant, met een klein beetje ruimte tussen de steentjes. En dan kan ik een steentje om te tikken. Die valt tegen andere steentjes aan, en deze steentjes vallen tegen weer andere aan. Voor je het weet vallen er heel veel steentjes om. Als het domino-effect is uitgewerkt liggen de meeste steentjes om en soms is er nog een hoekje in de kamer waar de stenen nog overeind staan.

De oorzakelijke structuur van dergelijke kettingreacties kunnen we beschrijven als een vergelijking, als een wiskundig model. Het voordeel van een wiskundig model is dat je niet altijd een kamer vol dominosteentjes nodig hebt om een epidemie na te bootsten. Je kan met potlood en papier eraan rekenen.¹⁴ Weer een ander voordeel is dat je het gemakkelijk om kan zetten naar computercode, en berekeningen door de computer kan laten uitvoeren. En omdat veel van de berekeningen al snel erg complex kunnen worden, is dat een enorm voordeel. Toen computers in de jaren '50 van de vorige eeuw voor het eerst op universiteiten verschenen was een van de eerste rekentaken het doorrekenen van epidemieën.¹⁵ Computerberekeningen zijn sindsdien niet meer weg te denken uit het vakgebied.

Er zijn meer soorten waarnemingen over infectieziekten dan alleen tellingen van aantal besmettingen of sterftegevallen. Steeds vaker wordt bij een besmetting ook de genetische informatie van de ziekteverwekker bepaald. We kunnen uit de variatie in deze genetische informatie van de ziekteverwekkers afleiden hoe vaak de infectie voorkomt.¹⁶ En als we twee ziektegevallen hebben waarbij de volgorde van de genetische informatie nagenoeg identiek is, dan zien wij dit als een aanwijzing dat de gevallen vlak bij elkaar kunnen voorkomen in een transmissieketen: misschien heeft de een de ander besmet, of zijn ze beiden door dezelfde persoon besmet. We kunnen de genetische informatie gebruiken om te zien waar de verwekker vandaan komt, wat er eerder is gebeurd en wie eerder zijn besmet in de transmissieketen. Bij de analyse is het belangrijk dat we precies begrijpen hoe de infectie zich verspreidt. Hier kunnen we de epidemie opvatten als een stamboom van de ziekteverwekkers. Als we terugkijken in de tijd dan zien we een keten van ziektegevallen met ziekteverwekkers, als we vooruit kijken een cascade van mogelijke besmettingen door ziekteverwekkers. Precies eenzelfde oorzakelijke structuur als de kettingreactie die we eerder beschreven als domino-effect. De uitdaging is om deze structuur te benutten om alle gegevens, zowel tellingen als genetische informatie, naast elkaar te leggen en uit te zoeken wat er is gebeurd in de epidemie.^{17,18}

Hoe goed is een model? De wiskundige structuur van een model moet worden getoetst aan de beschikbare waarnemingen.¹⁹ Dat je zo'n toetsing moet doen is iets waar iedereen het wel over eens is. Hoe je het doet, daar is iedereen het nog niet over eens. Het hangt af van het doel waarvoor je het model wilt gebruiken. Als het doel van het model is om een voorspelling te maken, kan je de kwaliteit al aflezen aan de kortste lengte van de computercode die nodig is om een reeks waarnemingen precies te beschrijven.²⁰ Die lengte van de computercode is een optelsom van de lengte van de computercode voor de beschrijving van het verwachte aantal infecties, en de lengte van de computercode voor de beschrijving van de afwijkingen daarvan. Een statisticus zal precies hetzelfde zeggen in andere

bewoording: je kan de kwaliteit van een model afmeten aan de kans om waarnemingen goed te voorspellen, en die kans is het product van de a priori kans dat het model juist is en aanvaardbaarheid dat de gegevens door het model zijn gegenereerd. Hoe je het ook verwoordt, een goed model is een compacte weergave van de waarnemingen.

Als het doel van het model is om "wat ...als" vragen te beantwoorden dan willen we dat het model ook voorspellingen moet kunnen geven in verschillende situaties. Een goed model is dan een compacte weergave van de oorzakelijke verbanden en van de waarnemingen.

We gebruiken modellen van infectieziekten met daarin het oorzakelijk verband van besmettingen als een kettingreactie. Deze modellen vertonen een gedrag dat sterk lijkt op wat we bij echte uitbraken zien. Ik heb vier voorbeelden hiervan.

- Het eerste voorbeeld: De modellen geven bij het begin van een epidemie een exponentiële toename van het aantal gevallen, met een vaste verdubbelingstijd. Bij de uitbraak van het ebolavirus in West Afrika zagen we inderdaad in het begin zo'n exponentiële toename van het aantal nieuwe gevallen, en we zagen elke 20 dagen het aantal nieuwe gevallen verdubbelen.^{21,22}
- Het tweede voorbeeld: De modellen voorspellen een typische klokvorm voor het aantal nieuwe gevallen in de loop van de tijd. De epidemie begint met een exponentiële groei, bereikt een piek, neemt exponentieel af. Dit zagen we bij de epidemische uitbraken van bijvoorbeeld de pest in Leiden in 1655, maar ook bij de uitbraak van mazelen in Nederland in 2013.
- Het derde voorbeeld: De modellen voorspellen dat iemand die vatbaar is kan ontsnappen aan besmetting tijdens een epidemie; niet alle vatbaren worden besmet. Dit zagen we bijvoorbeeld bij de griep пандеміe in 2009.²³
- Het vierde voorbeeld: De modellen voorspellen dat als een epidemie niet helemaal uitdooft het regelmatig terug zal komen. Dit zagen we bijvoorbeeld voor de mazelen epide-

mieën in Nederland voordat vaccinatie werd ingevoerd, en we zien het nu voor infecties waartegen geen vaccinatie is, zoals parvovirus B19.⁸

Samenvattend kunnen we zeggen dat, als we het oorzakelijk verband van besmettingen in een model stoppen, we de waargenomen dynamiek kunnen nabootsen.

Met een model van infectieziekten kunnen we gaan verkennen wat er gebeurt als we preventiemaatregelen invoeren, zoals het sluiten van scholen, het sluiten van de grenzen, het invoeren van vaccinatie.

- Wat als we de scholen sluiten? Dit is overwogen bij een grippandemie. We kunnen het effect van schoolsluiting schatten uit waarnemingen rond de schoolvakanties, en sluitingen van scholen in het buitenland. Het aantal nieuwe besmettingen per besmettelijk persoon kan tot 30% afnemen.²⁴ Het effect hangt af van het moment van schoolsluiting, doe je het aan het begin dan stel de je epidemie even uit en win je tijd, doe je het vlak voor de piek dan win je geen tijd meer maar voorkom je infecties en verminder je de piekbelasting van de huisartsen en het ziekenhuis.
- Wat als we de grenzen sluiten? Deze vraag komt op bij bijna elke dreiging van een nieuwe besmettelijke ziekte die in het buitenland om zich heen grijpt en ook in Nederland op kan duiken. De grens wordt natuurlijk niet letterlijk gesloten, maar we kunnen een groot deel van de besmette reizigers tegenhouden. Als de epidemie buiten de grens zich blijft uitbreiden dan kunnen we de grenssluiting vertalen in de tijdswinst die we krijgen door de epidemie uit te stellen. Voor een influenzapandemie vertaalt een grenssluiting waar we 90% van de besmette reizigers tegenhouden zich in 11.5 dag tijdswinst.²⁵ Gezien de enorme economische kosten van grenssluiting en de geringe tijdswinst is het sluiten van grenzen vaak geen reële optie.
- Wat als we gaan vaccineren? Als we meer vaccineren dan worden de epidemieën kleiner. Ook zien we dat we niet iedereen in de bevolking hoeven te vaccineren om de epidemie geheel te stoppen. We zien dat hoe hoger de vac-

cinatiegraad is, hoe langer de tijd tussen opeenvolgende verheffingen wordt. Dat klopt met waarnemingen van mazzelen in Engeland. We zien ook dat bij een hogere vaccinatiegraad de leeftijd toeneemt waarbij niet-gevaccineerden besmet worden.²⁶

En dat is iets om rekening mee te houden. Voor sommige besmettelijke ziekten zijn de gevolgen ernstiger als je op oudere leeftijd besmet raakt. In dergelijke gevallen kan de invoering van een slecht doordacht vaccinatieprogramma bij een lage vaccinatiegraad slecht uitpakken. Op basis van modelberekeningen werd hiervoor in 1980 al gewaarschuwd om niet zomaar een rodehondvaccinatie voor jongens en meisjes bij een lage vaccinatiegraad in te voeren.²⁷ In Nederland is destijds bij de invoering van het vaccinatieprogramma tegen rodehond hiermee rekening gehouden. Eerst werd vaccinatie ingevoerd alleen voor meisjes van 11 jaar, en pas later toen zeker was dat de vaccinatiegraad voldoende hoog was, ook voor alle kinderen op de leeftijd van 14 maanden. Later hebben we gezien dat deze waarschuwing voor rodehondvaccinatie terecht was. Landen die de rodehondvaccinatie toch invoerden bij een te lage vaccinatiegraad, zoals Griekenland en Costa Rica, kregen te maken met meer ernstige gevallen door rodehond in plaats van minder.^{28,29}

Zeer gewaardeerde toehoorder, we zijn met deze voorbeelden aangekomen bij een belangrijke boodschap. Misschien wel de belangrijkste les van vanmiddag. Deze les is: reken eerst de te verwachten consequenties van infectieziektebestrijding goed door voordat je de bestrijding invoert.

Hoe komen we aan een goed model om de plannen voor infectieziektebestrijding door te rekenen? Het zou ons enorm helpen als we een recept, een algoritme, vinden om het beste model te maken: je neemt de tellingen van infecties. Je stopt dat aan de ene kant erin en aan de andere kant rolt het beste model eruit waarmee je dergelijke tellingen voorspellen kan. Dit is een droom en nachtmerrie tegelijkertijd. Het is een droom,

want als ik zo'n algoritme vind dan kan ik fluitend mijn werk doen. En het is een nachtmerrie, want als iemand anders het algoritme vindt dan ben ik overbodig. Wat we kunnen doen is aantonen dat zo'n recept niet bestaat. En dat er geen werkbaar recept kan bestaan. We kunnen wel twee verschillende modellen vergelijken, hun prestaties naast elkaar leggen en dan één van de twee beter noemen. Er zijn talloos veel mogelijke goede modellen, teveel om binnen een redelijke tijd de beste te vinden. Het betekent dat je moet zoeken naar een model dat goed genoeg is voor de specifieke voorspellingsvraag. Het vinden van goede modellen is in deze zin een kunst.

Als we een goed model hebben gevonden, dan begint het pas. Dan kunnen we niet alleen bestrijdingsplannen doorrekenen, dan zijn we ook in de bevoorrechte positie dat we iets nieuws kunnen ontdekken over de infectieziekte. Een goed model is een compacte weergave van hetgeen we denken te weten van de infectieziekte. Als er grote en systematische verschillen zijn tussen de modelvoorspellingen en de waarnemingen dan is dit een aanwijzing dat er nog iets nieuws te ontdekken is.

- We nemen vaak aan dat er een één-op-één relatie is tussen infectie met een ziekteverwekker en ziekte en latere immuniteit. Dat is natuurlijk niet altijd het geval. Bijvoorbeeld bij ziekten waar verschillende verwante types van de ziekteverwekker bestaan, zoals bij influenza, pneumokokken, humaan papillomavirus. Dragerschap of infectie maakt je niet altijd ziek, en geeft geen bescherming tegen andere types van de ziekteverwekker. We kunnen hier zoeken naar de interactie tussen types, en deze interacties in het model opnemen.
- We nemen vaak aan dat alle omgevingsfactoren gelijk blijven, en dat is natuurlijk niet zo. We kunnen zoeken welke omgevingsfactoren belangrijk zijn, en deze in het model opnemen. Bijvoorbeeld bij influenza is er een effect van absolute luchtvochtigheid op de transmissiekans,³⁰ en bij rotavirusinfecties is er een effect van temperatuur.³¹
- We nemen vaak aan dat iedereen hetzelfde is en hetzelfde reageert op blootstelling aan de ziekteverwekker en dat is

natuurlijk niet zo. Sommige mensen zijn gevoeliger dan anderen. Hiervoor kunnen wij modellen aanpassen. Bij veel infecties is dat relevant.³²

Zelf ben ik erg geïnteresseerd in individuele variatie in vatbaarheid voor infectie. Het aantonen en kwantificeren van deze variatie is een uitdaging, en het effect op de infectiedynamiek is aanzienlijk. Leiden is een natuurlijke plek om dit uit te werken. Hier is veel kennis over immuniteit, infectie en tolerantie in dit profileringsgebied, en hier is kennis over het schatten van individuele variatie bij de afdeling Medische Statistiek en Bioinformatica. Dit is een mooie plek om samen te werken aan het benutten van deze kennis voor het beter voorspellen van infectieziekten. Voor beleidsrelevant werk aan publieke gezondheid is het natuurlijk handig dat er een directe link met Den Haag is.

Net als andere landen maakt de Nederlandse overheid een overzicht van mogelijke bedreigingen zoals epidemieën, overstromingen, en cyberspionage.³³ De overheid probeert zich op deze rampen voor te bereiden. Een epidemie met een nieuwe ziekte is een bedreiging die hoog op de scorelijst staat. Het is bedreigend omdat het snel iedereen in de bevolking kan raken, en omdat het de gezondheidszorg of zelfs de hele maatschappij kan ontwrichten. De bedreiging kunnen we in verschillende scenario's verkennen met een model. Deze scenario's maken vaak duidelijk waar de knelpunten zitten in de infectieziektebestrijding en in de zorg.

Er zijn ook bedreigingen die een lijstje met acute rampen niet zo snel halen. Veel voorkomende bacteriën die meestal onschuldig zijn maar soms een infectie veroorzaken worden steeds vaker ongevoelig of resistent voor antibiotica. De keuze uit het aantal soorten werkzame antibiotica wordt kleiner. Dan wordt een heupoperatie zeer riskant door de mogelijkheid van wondinfecties, en dan kan zelfs een blaasontsteking levensbedreigend zijn. Een schatting is dat in 2050 wereldwijd 10 miljoen levens per jaar en een cumulatieve 100 biljoen US dollar

aan economisch resultaat op het spel staan door de opkomst van antibiotica resistente infecties.³⁴ Het punt is hier niet dat deze schattingen precies kloppen, het punt is dat de omvang van het probleem zo enorm is dat we nu iets moeten doen. We kunnen de vergelijking tussen de infectieziektebestrijding en dijkbewaking even terughalen. De opkomst van een nieuw onbekend virus is als een plotseling opkomende vloedgolf. Dat is spectaculair, en het is de vraag of de dijken hoog genoeg zijn. Het probleem van toenemende resistentie is als een langzaam wegzakkende zeedijk. Het gaat sluipend, je weet zeker dat op den duur de dijk te zwak wordt om het droog te houden. De rol voor rekenmodellen bij dit probleem is het schetsen van de keuzes die we nu moeten maken en hun gevolgen op de lange termijn.^{35,36,37}

10 Als we vooruitkijken naar de toekomst van infectieziektebestrijding dan is het belangrijk rekening te houden met het gedrag van mensen. Ieder van ons maakt beslissingen die belangrijk zijn voor de verspreiding van infectieziekten. Vaak kleine beslissingen en soms grote beslissingen. Houdt u uw hand voor uw mond als u hoest? Kijkt u voor uw verre vakantie of u malariatabletten nodig heeft? Gaat u naar de huisarts als u een oproep krijgt voor de griepvaccinatie? Wat zou u doen als een dochter een oproep krijgt voor vaccinatie tegen baarmoederhalskanker? Het is het goed recht van mensen om zelf een afweging te maken. Steeds vaker wijkt de afweging af van wat experts ons voorhouden. Bij infectieziekten beslissen we echter niet alleen of we onszelf beschermen tegen infecties maar ook of we anderen in onze omgeving blootstellen aan onze infectie. Elk van onze beslissingen heeft consequenties voor anderen. Hoe en wat we moeten beslissen is een vraag voor iedereen. Hoe de uitkomst van de beslissingen van 17 miljoen mensen zich vertaalt in gevolgen voor de volksgezondheid in Nederland, dat is een vraag voor modellering.

Het vakgebied modellering van infectieziekten dat ik zojuist heb omschreven staat voor belangrijke maatschappelijke vragen. Het vinden van de antwoorden op die vragen is niet

eenvoudig. Er zijn nieuwe onderzoekers nodig om de problemen op te lossen en om die oplossingen te vertalen naar een effectieve infectieziektebestrijding. Die nieuwe onderzoekers van morgen zijn de enthousiaste studenten van nu, vanuit alle mogelijke studierichtingen. Voor de studenten is het belangrijk te leren om samen te werken met anderen buiten het eigen vakgebied. Dit kan bijvoorbeeld in het Honours programma in Leiden, of door in en naast de opleiding te zoeken naar vakken voor wiskundige modellering, computationele modellering of statistische modellering. Deze vakken geven een gemeenschappelijke taal voor transdisciplinair werk. Het samenwerken tussen mensen met verschillende expertisen leer je het allerbeste door het te doen. Voor studenten betekent het dat soms van de gebaande paden afgeweken moet worden, en even aangeklopt moet worden bij mogelijke begeleiders om te zien hoe het beste een transdisciplinair project kan worden opgepakt in de masterfase of in de promotiefase.

Zeer gewaardeerde toehoorders, u bent gemiddeld voorbij de leeftijd van 41 jaar, de levensverwachting van pasgeborenen in 1850. U bent gemiddeld hard op weg naar een leeftijd van 82 jaar, de levensverwachting van pasgeborenen nu. U heeft geen last gehad van de pest of van cholera. U leeft in een belangrijk tijdsgewricht: uw generatie kent een lagere ziektelast door infectieziekten dan elke generatie voor u. Maar voor de komende generatie is dat niet meer vanzelfsprekend. Dat komt door de opkomst van antibioticaresistentie en het minder vanzelfsprekend zijn van vaccinatie. Als we ook voor ieder in deze nieuwe generatie een lagere ziektelast door infectieziekten willen, dan moet er meer gebeuren dan dat wat we nu doen.

In het begin noemde ik het rampenfilm scenario van een nieuw virus dat de mensheid dreigt weg te vragen. Klopt dat nou? Gedeeltelijk wel. De dreiging van infecties is reëel. Als we ons bedenken dat er naar schatting enkele miljoenen soorten parasieten zijn op aarde, en dat we daar nog niet eens de virusen meetellen, en als we ons bedenken dat parasieten af en toe van gastheer veranderen, dan kunnen er nieuwe infecties bij

de mens opduiken. De kans is klein dat er een held of heldin opstaat die de mensheid redt met één oplossing. Daar klopt het rampenfilm scenario niet. Infectieziektebestrijding is iets wat we vooral samen doen, waarbij we veel maatregelen combineren. Daarbij is een plan nodig, er zijn analyses nodig om het beloop te volgen, en voorspellingen om te kijken of de maatregelen effectief genoeg zijn. We hebben een model nodig.

Dankwoord

De leden van de benoemingsadviescommissie van deze leerstoel wil ik bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik ben veel dank verschuldigd aan het bestuur van het RIVM dat mij heeft benoemd. We delen de verwachting dat op dit vakgebied er een positieve wisselwerking bestaat tussen het RIVM en het Leids Universitair Medisch Centrum voor werk dat zowel beleidsrelevant als academisch verdiepend is. Die positieve wisselwerking is het meest concreet voor promovendi die op beide instituten werken.

Het promotiesysteem is een vorm van geleid leren op de werkplek, waarbij een reeks van samenhangende publicaties wordt voltooid. Samen leren we nieuwe dingen, en elke keer is de uitkomst een heel mooi proefschrift. Hartelijk dank aan mijn vroegere, huidige, en toekomstige promovendi Carline, Anna, Tjibbe, Rolf, Maarten, Maarten, Joram, Loes, Irene.

Zelf ben ik als promovendus heel wat dank verschuldigd aan mijn promotoren: Johan Grasman, degene die mij op het spoor heeft gezet van wiskundige modellering van infectieziekten, en Martin Kropff die mij heeft geleerd dat voor goed onderzoek meer komt kijken dan goed onderzoeken alleen. Ook kortere en langere verblijven bij onderzoeksgroepen in het buitenland hebben me veel geleerd. Ik ben dankbaar voor de gastvrijheid die ik heb genoten bij de Harvard School of Public Health, en in het bijzonder Marc Lipsitch voor de jarenlange samenwerking.

Bij het RIVM heb ik altijd het geluk gehad samen te mogen werken met inspirerende mensen. Iedereen van de afdeling Modelling van Infectieziekten wil ik daarvoor heel erg bedanken. Er is altijd veel ruimte geboden aan modellering van infectieziekten, eerst op kleine schaal als project en later op grotere schaal als afdeling. Heel hartelijk dank aan degenen die dat mogelijk maakten: Marc Sprenger, Marina Conyn, Mirjam Kretzschmar, Marianne van der Sande, Roel Coutinho en Jaap van Dissel. Met voor de laatst genoemde een speciaal woord van dank voor het uitstippelen van de route die tot hier heeft geleid.

De collega's van de afdeling Medische Statistiek en Bioinformatica van het Leids Universitair Medisch Centrum wil ik graag bedanken voor een warm welkom in Leiden. Voor de lunchmeetings, de survival lunches, en lunch op vrijdag. Vooral Theo Stijnen die alles mogelijk maakt voor mijn komst hier, en Hein Putter voor het oppakken van survivalanalyse voor infectieziekten. Binnen Leiden gebeurt heel veel aan infectieziekten, microbiologie en public health. Ik wil alle collega's bedanken voor hun tijd.

Lieve zus, zwager, neven, wat kan een mens het toch treffen met zo'n leuke familie. Dear Dee, thanks for always being so close over such a long distance. Lieve pa en ma, bedankt voor de onvoorwaardelijke steun die jullie geven, zowel vroeger als nu. Lieve Alex, er zijn natuurlijk wel leukere dingen dan een uur lang stilzitten op een houten bank. Lieve Beth, voor alle liefde die je geeft kan ik je niet genoeg bedanken.

Ik heb gezegd.

Referenties

- 1 *Global AIDS update 2016*. UNAIDS (2016).
- 2 *I am Legend*. Warner Bros (2007).
- 3 Corecte Lyste van het getal der dooden die in de Stadt van Leyden gestorven en soo buyten als in de Stadt begraven sedert den 9 Januarij 1655 tot dato den 22 november (Leiden 1655). In: *Noordegraaf L, Valk G. De gave Gods: De pest in Holland vanaf de late middeleeuwen*. Uitgeverij Bert Bakker, Amsterdam (1996).
- 4 Van der Weel H. *Epidemieën in het negentiende-eeuwse Leiden op medisch-topografische kaarten*. Jaarboekje 1999 - Historische Vereniging Oud Leiden 91:119-142 (1999).
- 5 Nederland zonder dijken. In: *De Grote Bosatlas*, 51e editie. Wolters-Noordhoff Atlasproducties Groningen (1995).
- 6 Van Wijhe M, McDonald S, De Melker H, Postma M, Wallinga J. Effect of vaccination programmes on mortality burden among children and young adults in the Netherlands during the 20th century: a historical analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 16: 592-598 (2016).
- 7 Pearl J. *Causality: Models, Reasoning and Inference*. Cambridge University Press (2000).
- 8 Bosman A, Wallinga J, Kroes ACM. Elke vier jaar de vijfde ziekte: Parvovirus B19. *Infectieziekten Bulletin* 13: 215-219 (2002).
- 9 Korthals Altes H, Erkens C, Kremer K, Van Soolingen D, Wallinga J. Tuberculosis seasonality differs between natives and non-natives in the Netherlands: a role for vitamin D deficiency? *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 16: 639-644 (2012).
- 10 McDonald SA, Van Asten L, Van der Hoek W, Donker GA, Wallinga J. The impact of national vaccination policy changes on influenza incidence in the Netherlands. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 10: 76-85 (2016).
- 11 Soetens L, Hahné S, Wallinga J. Introducing Dot Map Cartograms for Detection of Infectious Disease Outbreaks: an Application to Q Fever, the Netherlands and Pertussis, Germany. Submitted for publication to *Eurosurveillance* (2016).
- 12 *State of Infectious Diseases in the Netherlands, 2015 / Staat van Infectieziekten in Nederland 2015*. Bijkerk P, De Gier B, Nijsten DRE, Duijster JW, Soetens LC, Hahne SJM. RIVM Rapport 2016-0069, RIVM (2016).
- 13 Bogaards JA, Kretzschmar M, Xiridou M, Meijer CJLM, Berkhof J, Wallinga J. Sex-specific immunization for sexually transmitted infections such as human papillomavirus: insights from mathematical models. *PLoS Medicine* 12: e1001147 (2011).
- 14 Diekmann O, Heesterbeek H, Britton T. *Mathematical Tools for Understanding Infectious Disease Dynamics*. Princeton University Press (2013).
- 15 Bartlett MS. Measles periodicity and community size. *Journal of the Royal Statistical Society Series A* 120: 48-70 (1957).
- 16 Van Ballegooijen M, Van Houdt R, Bruisten S, Coutinho R, Wallinga J. Molecular sequence data of hepatitis B virus and genetic diversity after vaccination. *American Journal of Epidemiology* 170: 1455-1463 (2009).
- 17 Ypma RJ, Van Ballegooijen WM, Wallinga J. Relating phylogenetic trees to transmission trees of infectious disease outbreaks. *Genetics* 195: 1055-1062 (2013).
- 18 Klinkenberg D, Backer J, Didelot X, Colijn C, Wallinga J. New method to reconstruct phylogenetic and transmission trees with sequence data from infectious disease outbreaks. *bioRxiv* (2016).
- 19 Becker NG. *Modeling to Inform Infectious Disease Control*. CRC Press (2015).
- 20 Grünwald PD. *The Minimum Description Length Principle*. MIT Press (2007).
- 21 WHO Ebola Response Team. Ebola Virus Disease in West Africa - The First 9 Months of the Epidemic and Forward Projections. *New England Journal of Medicine* 371: 1481-1495 (2014).
- 22 Backer J, Wallinga J. Spatiotemporal analysis of the 2014 Ebola epidemic in West Africa. Submitted for publication in *PLoS Computational Biology* (2016).
- 23 Steens A, Waaijenborg S, Teunis PF, Reimerink JH, Meijer

- A, Van der Lubben M, Koopmans M, Van der Sande MA, Wallinga J, Van Boven M. Age-dependent patterns of infection and severity explaining the low impact of 2009 influenza A (H1N1): evidence from serial serologic surveys in the Netherlands. *American Journal of Epidemiology* 174: 1307-1315 (2011).
- 24 Hens N, Calatayud L, Kurkela S, Tamme T, Wallinga J. Robust reconstruction and analysis of outbreak data: influenza A(H1N1)v transmission in a school-based population. *American Journal of Epidemiology* 176: 196-203 (2012).
- 25 Scalia Tomba G, Wallinga J. A simple explanation for the low impact of border control as a countermeasure to the spread of an infectious disease. *Mathematical Biosciences* 214: 70-72 (2008).
- 26 Anderson RM, May RM. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford University Press (1992).
- 27 Knox EG. Strategy for Rubella Vaccination. *International Journal of Epidemiology* 9: 13-23 (1980).
- 28 Panagiotopoulos T, Antoniadou I, Valassi-Adam E. Increase in congenital rubella occurrence after immunisation in Greece: retrospective survey and systematic review. *BMJ* 319: 1462-7 (1999).
- 29 Morice A, Ulloa-Gutierrez R, Avila-Agüero ML. Congenital rubella syndrome: progress and future challenges. *Expert Review of Vaccines* 8: 323-31 (2009).
- 30 Te Beest DE, Van Boven M, Hooiveld M, Van den Dool C, Wallinga J. Driving factors of influenza transmission in the Netherlands. *American Journal of Epidemiology* 178: 1469-1477 (2013).
- 31 Van Gaalen RD, Van de Kasstele J, Hahné SJM, Bruijning-Verhagen P, Wallinga J. Factors associated with rotavirus transmission: a lag non-linear time series analysis. Accepted for publication in *Epidemiology*.
- 32 Nagelkerke NJ, Arora P, Jha P, Williams B, McKinnon L, De Vlas SJ. The rise and fall of HIV in high-prevalence countries: a challenge for mathematical modeling. *PLoS Computational Biology* 10: e1003459 (2014).
- 33 *Nationale Risicobeoordeling*. Mennen M (editor). RIVM (2014). https://www.nctv.nl/binaries/nat.risicobeoordeling-6-definitief_tcm31-32706.pdf
- 34 *Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations*. The Review on Antimicrobial Resistance (2016). http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
- 35 Donker T, Wallinga J, Grundmann H. Patient referral patterns and the spread of hospital-acquired infections through national health care networks. *PLoS Computational Biology* 6: e1000715 (2010).
- 36 Van den Dool C, Haenen A, Leenstra T, Wallinga J. The role of nursing homes in the spread of antimicrobial resistance over the healthcare network. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 37: 761-767 (2016).
- 37 Xiridou M, Soetens LC, Koedijk FD, Van der Sande MA, Wallinga J. Public health measures to control the spread of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in men who have sex with men. *Epidemiology and Infection* 143: 1575-1584 (2015).



- 1992 Doctoraal Agronomie aan de Landbouwniversiteit Wageningen
- 1998 Promotie aan de Landbouwniversiteit Wageningen (proefschrift Dynamics of Weed Populations: Spatial Pattern Formation and Implications for Control; promotores Prof. dr. M.J. Kropff, en Prof.dr. J. Grasman)
- 1997 Onderzoeker Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)
- vanaf 2005 Hoofd Afdeling Modelling van Infectieziekten, RIVM
- 2008-2011 Universitair Hoofd Docent, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- vanaf 2015 Hoogleraar Mathematische Modelling van Infectieziekten, Universiteit Leiden

Hoe kunnen we de verspreiding van een infectieziekte onder de bevolking voorspellen? En als we maatregelen willen nemen om dit te stoppen, hoe effectief moeten die maatregelen zijn? Hoeveel levens worden gered door het huidige vaccinatieprogramma? Deze vragen staan centraal in het onderzoek voor infectieziektebestrijding, en de wiskunde helpt de epidemiologie om deze vragen te beantwoorden.

Jacco Wallinga onderzoekt het effect van gerichte bestrijdingsmaatregelen op de dynamiek van infectieziekten. In de afgelopen jaren heeft zijn werk zich geconcentreerd op drie thema's: real-time schatting van epidemiologische belangrijkste variabelen voor de besluitvorming, de karakterisering van contactnetwerken met behulp van sociale contactgegevens, en het gebruik van epidemische modellen om moleculaire sequentiegegevens van ziekteverwekkers te interpreteren. Hij houdt zich als bijzonder hoogleraar bezig met het schatten en het voorspellen van de effecten van bestrijdingsmaatregelen op de dynamiek van infectieziekten. Hij blijft daarnaast verbonden aan het RIVM als hoofd van de afdeling Modelling van Infectieziekten.

