



SPR-Speerpunt: Wiskundige Modelling van Ziekten

Chief Science Officer: Prof.dr. Mirjam Kretzschmar

Wiskundige Modelling van Ziekten

Binnen het speerpunt Wiskundige Modelling van Ziekten meet het RIVM hoe het staat met de gezondheid van de bevolking, welke factoren hier invloed op hebben en hoe. Ook berekenen we de mogelijke effecten van maatregelen die de volksgezondheid in de toekomst kunnen veranderen. Dat kan met ingewikkelde wiskundige modellen, waar we gegevens uit verschillende bronnen in samen voegen. De resultaten zijn belangrijk voor het maken van gezondheidsbeleid. We kijken vooral naar factoren die in de toekomst kunnen leiden tot veranderingen in de volksgezondheid, zoals vergrijzing, klimaatverandering, en mobiliteit. En we gebruiken onze modellen en metingen om maatregelen 'op maat' te bedenken bij veelvoorkomende problemen, zoals infecties met verschillende, ziekmakende bacteriën tegelijkertijd en het hebben van meerdere ziekten tegelijk. Zo draagt het RIVM bij aan beleidskeuzes ten gunste van onze volksgezondheid.

Visie

Het speerpunt Wiskundige Modelling van Ziekten is gericht op een kwantitatieve analyse van de gezondheid van de bevolking, op de factoren die deze beïnvloeden, en op de werking van interventies en andere dynamische krachten die de volksgezondheid in de toekomst kunnen veranderen. Dit omvat de ontwikkeling van "state-of-the-art" wiskundige modelleringsmethoden om ziektedynamica en interventie-effecten te analyseren, in combinatie met geavanceerde statistische methoden. Deze aanpak maakt het mogelijk data uit verschillende bronnen in een consistent raamwerk te integreren. Zo kan de huidige toestand van de volksgezondheid worden gemeten en kunnen kwantitatieve projecties voor de toekomst worden gemaakt. De resultaten zijn belangrijk voor het formuleren van gezondheidsbeleid en om prioriteiten te stellen bij beslissingen over volksgezondheidsonderwerpen.

Maatschappelijke relevantie

Het onderzoek richt zich op onderwerpen, die een sleutelrol hebben bij de aanpak van toekomstige uitdagingen in de publieke gezondheid:

- Kwantificering van effecten van belangrijke "drivers of change" (factoren die veranderingen veroorzaken) op toekomstige ziektelast, zoals vergrijzing van de populatie, migratie, klimaatverandering en mobiliteit.



- Toesnijden van interventies op een heterogene populatie, met betrekking tot gezondheids- en immuunstatus. Daarbij wordt aandacht besteedt aan de interactie tussen stammen van ziekteverwekkers, verschillende typen infecties en/of co-morbiditeit van chronische ziekten.
- Kwantificering van effecten van veranderingen in menselijk gedrag op de effectiviteit van interventies en implicaties daarvan voor interventiestrategieën.

Deze onderwerpen zijn nauw gerelateerd aan de maatschappelijke uitdagingen en aan de internationale onderzoeksprioriteiten zoals geïdentificeerd in RIVM2020. Dit speerpunt richt zich op de bijdrage van wiskundige modellering aan onderzoek over deze maatschappelijke uitdagingen.

Onderzoek binnen dit speerpunt draagt bij aan op feiten gebaseerd gezondheidsbeleid door de methodologisch goed onderbouwde analyses van de volksgezondheid en mogelijke effecten van interventies daarop. Het onderzoek draagt ook bij om kwantitatieve scenario's en toekomst projecties te genereren, die beleidsmakers kunnen gebruiken als basis voor prioritering van gezondheidsinterventies. Bovendien wordt de effectiviteit van nieuwe interventies verkend en kan bijgedragen worden aan de basiskennis ten behoeve van gezondheidseconomische evaluaties. Het onderzoek draagt tevens bij aan effectiever gebruik van beschikbare gegevens door methoden aan te reiken waarmee gegevens uit verschillende bronnen in een consistent raamwerk worden verbonden en aan het opsporen van en omgaan met mogelijke inconsistenties tussen gegevensbronnen.

Omschrijving en doel

Er vinden veranderingen plaats in ecologie, leefstijl en demografie, die mogelijk grote invloed zullen hebben op de volksgezondheid in de toekomst. Uit verschillende bronnen komen steeds meer gegevens tot onze beschikking, zoals genetische data van mensen en ziekteverwekkers, gegevens over de immuunstatus van populaties, verschillende soorten surveillance gegevens en demografische gegevens. Maar methoden voor de analyse van deze soorten van gegevens zijn nog niet standaard beschikbaar en deze databestanden worden in isolatie van elkaar geanalyseerd. Er wordt nog te weinig getracht om de informatie uit verschillende gegevensbronnen op integrale wijze consistent bij elkaar te brengen. Het combineren van gegevens uit verschillende bronnen kan tot nieuwe inzichten leiden en tot preciezere schattingen en projecties van hoe de epidemiologie van specifieke ziekten of groepen van ziekten en specifieke gezondheidstoestanden zich waarschijnlijk gaan ontwikkelen. Ons primair onderzoeksdoel is het genereren van kwantitatieve analyses van huidige en toekomstige veranderingen in volksgezondheid, die veroorzaakt worden door natuurlijke dynamiek, door specifieke "drivers of change" en door interventies zoals vaccinaties. Ons tweede doel is het om data uit verschillende bronnen te verbinden, door gebruik te maken van moderne statistische en wiskundige modelleringstechnieken.

Onderzoek over wiskundige modellering van ziekten is een van de tien topprioriteiten voor toekomstig onderzoek en internationale profilering in de RIVM 2020 strategie. Dit onderzoek heeft nauwe banden met andere internationale prioriteiten uit RIVM2020. Concreet zijn dit door vaccinatie te voorkomen ziekten, antimicrobiële resistentie, infectieziektenbestrijding in Europese context en gezondheidsmonitoring en verkenningen. Voorstellen die wiskundige modellering verbinden met een van deze andere internationale prioriteiten zullen hoge prioriteit krijgen. Bovendien zal onderzoek in wiskundige ziekte modellering bijdragen aan het ontwikkelen van expertise op het gebied van



moleculaire epidemiologie, zoönosen, infectieziektenbestrijding, Rijksvaccinatieprogramma, chronische ziekten, gezondheidsmonitoring en projecties, epidemiologie van specifieke (groepen van) infectieziekten, en in mindere mate aan andere kennisvelden. Er is een directe relatie en overlap met gezondheidseconomie met betrekking tot de ontwikkeling van geïntegreerde gezondheidsmaten voor gebruik in gezondheidseconomische evaluaties en in kosteneffectiviteitsanalyses van interventies. Er is een verband met het speerpunt Gastheer Respons met betrekking tot de relatie tussen individuele gastheer-immunrespons en effecten van immuniteit op populatieniveau. De relatie met Risicocommunicatie betreft het effect van communicatie op menselijk risicogedrag in relatie tot een gezondheidsbedreiging. Ten slotte zijn er verbanden met de thema's Integrale Risicobeoordeling en Kennisintegratie, omdat voor de integratie van meerdere factoren en processen in een geïntegreerd raamwerk conceptuele zowel als wiskundige en statistische modellering nodig is. Projecten die expertise uit andere speerpunten combineren in multidisciplinaire teams worden aangemoedigd.

Onderzoeksfocus

Wiskundige modellering wordt steeds meer gebruikt in data-analyse, het maken van projecties, en om hypothesen te genereren en data te interpreteren. Het ontwikkelen en gebruik van nieuwe, wiskundige modelleringsmethoden staat centraal in dit speerpunt. De projecten richten zich op de oplossing van specifieke vraagstellingen die relevant zijn voor de volksgezondheid. Dergelijke vragen kunnen betrekking hebben op alle kennisvelden waarin het RIVM werkt mits er een relatie is met de menselijke gezondheid.

Wiskundige modellering omvat een keten van activiteiten, die samen een geïntegreerde methode vormen voor het analyseren van een specifiek volksgezondheidsvraagstuk. De keten begint met het formuleren van het vraagstuk in termen van een consistent en precies kwantificeerbaar raamwerk. De tweede stap, de modelformulering, is gebaseerd op beschikbare gegevens, of geeft aan waar meer data verzameld dient te worden. Modelanalyse produceert kwantitatieve resultaten en scenario's. De laatste stap is de interpretatie van de resultaten, het plaatsen hiervan in een volksgezondheidsperspectief en het bepalen van mogelijke beleidsimplicaties. Deze stappen zijn integraal onderdeel van een modelleringsstudie. Hieruit volgt dat dataverzameling deel van een modelleringsstudie kan zijn, als deze goed gemotiveerd wordt door de gegevensbehoeften van het model. Interpretatie en secundaire analyse van modelleringsresultaten kan ook een integraal onderdeel van een modelleringsstudie zijn. Een voorbeeld is het gebruik in een kosteneffectiviteitsanalyse van een interventie, die gebaseerd is op een epidemiologisch model. Omdat modellering kan helpen bij de identificatie van de soort data die nodig zijn voor een specifieke vraagstelling, is het belangrijk dat modellering en gegevensverzameling in nauwe samenwerking met elkaar worden gepland, zodat dat gegevens en model goed op elkaar worden afgestemd.

Het onderzoeksthema is georganiseerd in een kruistabel, die gerelateerde methodologische en volksgezondheidsvraagstukken met elkaar in verbinding brengt. Projectvoorstellen dienen in een van de negen vakken te vallen.



Methodologische onderzoeksgebieden zijn:

- Evidence synthese: statistische methoden om gegevens uit verschillende bronnen te integreren; systematische aanpakken om onzekerheid te schatten en sensitiviteitsanalyse uit te voeren; modelkeuze en vergelijking; Bayesiaanse statistische methodes om gegevens uit verschillende data sets te integreren; bio-informaticamethoden.
- Emerging system dynamics: analyse van dynamische eigenschappen van een systeem, dat de relatie beschrijft tussen verschillende gezondheidsdeterminanten en gezondheidseffectmaten; dynamische eigenschappen komen voort uit mechanistische regels op het niveau van individuen.
- Drivers of change: veranderingen in volksgezondheid door verandering van bepalende factoren over langere tijdsperiodes; voorbeelden hiervan zijn gezondheidseffecten van veranderingen van de leefomgeving, ecologische veranderingen, leefstijlveranderingen, klimaatveranderingen, blootstelling aan stoffen door het milieu of een combinatie van deze factoren; methoden van scenario-analyse en multifactoriele risico analyse.

De volksgezondheidsonderzoeksgebieden zijn:

- Dynamica van interacterende infecties of co-morbiditeiten: ziekten werken niet onafhankelijk van elkaar, maar beïnvloeden elkaar via het immuunrespons, gedrag, causale relaties, gezamenlijke risicofactoren, en andere factoren. Deze interacties hebben effect op de effectiviteit van interventies. De uitdaging is om interventiestrategieën te ontwerpen, die met deze interacties rekening houden. Een andere uitdaging is om te bepalen of de effectiviteit van interventies wordt beïnvloed door heterogeniteit van de populatie, bij voorbeeld in relatie tot de immuunstatus.
- Integrale populatiegezondheidsmaten in een dynamische omgeving: integrale maten zoals DALY en QALY worden gebruikt om populatiegezondheid te meten en om de ernst van verschillende ziekten te vergelijken. Om ziektelast te kunnen vergelijken moeten veranderingen in de tijd worden meegenomen, zoals demografische veranderingen, veranderingen in het milieu, en ecologische veranderingen. De uitdaging is om veranderingen in ziektelastschattingen te incorporeren in de integrale maten en om te bepalen hoe de consequenties van zulke veranderingen op de verwachte ziektelast in de toekomst geschat kunnen worden.
- Modelleren van individueel menselijk gedrag en de consequenties op populatie niveau: in de meeste modellen wordt aangenomen dat gedragsparameters constant zijn in de tijd en dat zij niet worden beïnvloed door de ziektedreiging als zodanig. De ervaring leert dat waargenomen gezondheidsbedreigingen (waargenomen bij voorbeeld via de media of via communicatie met vakdeskundigen) gedrag modificeren en daardoor de dynamiek van ziekten kunnen veranderen. Er is een feedbackrelatie tussen incidentie/prevalentie van ziekte en risicogedrag via de sociale omgeving waarin de communicatie plaatsvindt. De uitdaging is om gedragsveranderingen ten opzichte van ziektedreigingen in modelleringsstudies op te nemen, en te bepalen welk type gedragsdata verzameld dienen te worden.



Tabel 1: Matrix van onderzoeksprioriteiten, die aangeeft op welke gebieden synergie tussen volksgezondheids- en methodologische vraagstellingen bestaat.

	Synthese van gegevens	(Emerging) system dynamics	Drivers of change
Dynamiek van interacterende co-infecties of co-morbiditeiten	X	X	X
Integrale populatie gezondheidsmaten in een dynamische omgeving	X		X
Modellering van individueel menselijk gedrag en consequenties op populatieniveau		X	

Kansen voor innovatie

Innovatieprojecten werken aan nieuwe (technische) oplossingen voor bestaande problemen of werken nieuwe wegen uit om specifieke doelen te bereiken. In dit speerpunt zoeken wij projecten die nieuwe manieren van het omgaan met grote data sets verkennen, nieuwe manieren om documentatie en kwaliteitscontrole van grote simulatiemodellen te waarborgen, en om innovatieve software te ontwikkelen, bij voorbeeld voor bioinformatica toepassingen. Daarnaast worden projecten waarin wiskundige modellering in verband met serious gaming wordt gebruikt ook verwelkomd.

Expertiseontwikkeling

Een nieuw onderwerp in dit onderzoeksveld is de verkenning van hoe individueel menselijk gedrag en gedragsveranderingen in wiskundige modellen voor ziekte en interventie opgenomen kunnen worden. We willen bijvoorbeeld verkennen hoe resultaten uit de sociale wetenschappen gebruikt kunnen worden, om gedrag te beschrijven als gevolg van individuele motieven en doelen en hoe individueel gedrag tot interactie en invloed in sociale netwerken leidt. Een voorbeeld van een vraagstelling is of waargenomen risico van een ziektedreiging menselijk gedrag verandert en wat het gevolg daarvan is op toekomstige volksgezondheid. Andere vraagstellingen omvatten hoe kan het gebruik van dit soort mechanismen preventiegedrag bevorderen, of toenemende blootstelling aan informatie uit verschillende media het waargenomen gezondheidsrisico verandert, en hoe het incorporeren van dit soort inzichten in ziektemodellen projecties van de volksgezondheid gaat beïnvloeden. Deze vraagstellingen zullen in nauwe samenwerking met het onderzoeksthema risicocommunicatie (RIC) verkend worden. Andere onderwerpen, die verkend zullen worden zijn ontwikkeling of gebruik van nieuwe methoden zoals speltheorie of Bayesiaanse netwerken.



Trefwoorden

Wiskundige modellering, synthese van gegevens, Bayesiaanse statistiek, populatiegezondheidsmaten, drivers of change, demografie, ziekte dynamica, projecties, moleculaire epidemiologie, bioinformatica, “emerging” infecties, co-morbiditeit, interventiestrategieën, risico gedrag, omgevingsgezondheidsrisico’s, scenario-analyse