

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEU  
BILTHOVEN

Rapport nr. 286600 001

**Infectieziektenmodellering in het RIVM:  
een strategienota**

A.H. Havelaar, S.H. Heisterkamp

oktober 1996

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de Directie van het RIVM in het kader van project 286600, 'Coördinatie infectieziektenmodellering'.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Postbus 1, 3720 BA Bilthoven,  
telefoon: 030 - 274 91 11, fax: 030 - 274 29 71

**VERZENDLIJST**

- 1 Directie RIVM
- 2 Sectordirecteur Vaccins
- 3 Sectordirecteur Volksgezondheidsonderzoek
- 4 Sectordirecteur Stoffen en Risico's
- 5 Sectordirecteur Milieuonderzoek
- 6 Hoofd Centrum Volksgezondheidstoekomstverkenningen
- 7 Hoofd Microbiologisch Laboratorium Gezondheidsbescherming
- 8 Hoofd Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie
- 9 Hoofd Laboratorium voor Infectieziekten Onderzoek
- 10 Hoofd Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en Screening
- 11 Hoofd Stafbureau Informatisering en Methodologische Advisering
- 12 Hoofd Laboratorium voor Veldonderzoek
- 13 Hoofd Laboratorium Vaccinontwikkeling en Immunitetsmechanismenonderzoek
- 14 Hoofd Laboratorium voor Pathologie en Immunobiologie
- 15 Clustercoördinator Gezondheidsverkenningen
- 16 Clustercoördinator Methodieken/modellering risico-evaluatie
- 17 Clustercoördinator Infectieziekten
- 18 Clustercoördinator Milieu en Gezondheid
- 19 Clustercoördinator Rijksvaccinatieprogramma
- 20 Clustercoördinator Zoönosen en Voeding
- 21 Clustercoördinator Onderzoek en Ontwikkelingen Verkenningen Volksgezondheid
- 22 Clustercoördinator Onderzoek en Ontwikkelingen Risicoschatting en Normstelling Volksgezondheid
- 23 Clustercoördinator Methodenontwikkelingen Volksgezondheid en Milieu
- 24 Clustercoördinator Drinkwater, Water en Landbouw
- 25 Inspectie Gezondheidszorg
- 26 Veterinaire Hoofdinspectie
- 27 Hoofdinspectie Gezondheidsbescherming
- 28 Hoofdinspectie Milieuhygiëne
- 29 Directie Drinkwater, Water en Landbouw
- 30 J. van der Noordaa
- 31 J. Huisman
- 32 P.W. Achterberg
- 33 M.W. Borgdorff
- 34 M.A.E. Conijn-van Spaendonck
- 35 W. Dorigo
- 36 Y. van Duynhoven
- 37 J.D.A. van Embden
- 38 E.G. Evers
- 39 A. van de Giessen

40	A.W. van der Giessen
41	J.W.B. van der Giessen
42	M.L.L. van Genugten
43	H. Heersma
44	O.G. van der Heijden
45	W.L. Homan
46	R.T. Hoogenveen
47	H. Houweling
48	J.C. Jager
49	J.C. de Jong
50	B. van Klingeren
51	M.P.G. Koopmans
52	L.M. Kortbeek
53	M.E.E. Kretzschmar
54	M.J.W. van de Laar
55	W.J. van Leeuwen
56	F.M. van Leusden
57	H. van Loveren
58	A.M. van Loon
59	G.J. Medema
60	H.de Melker
61	F.R. Mooi
62	N.J.D. Nagelkerke
63	M.J. Nauta
64	A.J. de Neeling
65	L.W. Niessen
66	S.H.W. Notermans
67	J.M. Ossewaarde
68	W. van Pelt
69	W.H. van der Poel
70	A. Reinders
71	S.G.T. Rijpkema
72	D. Ruwaard
73	J.F.P. Schellekens
74	J.F. Schijven
75	L.M. Schouls
76	P.F.M. Teunis
77	W.J.J. Vrijzen
78	L.M. Wijgergangs
79	M.A.S. de Wit
80	Hoofd Afdeling Voorlichting en Public Relations
81-82	Auteurs

- 83 Bibliotheek RIVM
- 84 Bureau Rapportenregistratie
- 85-105 Bureau Rapportenbeheer

Mede ter informatie aan:

- 106 Depot van Nederlandse publikaties en Nederlandse bibliografie

**INHOUDSOPGAVE**

Verzendlijst	2
Inhoudsopgave	5
Abstract	6
Samenvatting	7
1. Inleiding	9
1.1. Achtergrond	9
1.2. Werkwijze	10
1.3. Leeswijzer	10
2. Infectieziektenonderzoek in het RIVM	11
3. Modellerings als onderdeel van het infectieziektenonderzoek	16
3.1. De waarde van modellen bij bestrijding van infectieziekten	16
3.2. Soorten infectieziektenmodellen	19
4. Infectieziektenmodellering in het RIVM	24
4.1. Inleiding	24
4.2. Specifieke activiteiten per thema	24
4.3. Technische aspecten	32
5. Conclusies en aanbevelingen	37
Referenties	39
Bijlage 1. Overzicht infectieziektenonderzoek RIVM 1996	42
Bijlage 2. Samenvatting infectieziektenonderzoek RIVM in relatie tot diverse fasen van uitvoering	49
Bijlage 3. Inventarisatie infectieziektenmodellen RIVM 1996	50

**ABSTRACT**

Infectious diseases research at RIVM is progressively concentrating on selected priority areas (Integration, Gastro-intestinal and liver infections, Sexually transmitted and bloodborne diseases, zoonotic agents and emerging infections, and diseases combatted by the National Vaccination Programme). The research is increasingly quantitative and population-directed. These developments have led to an increased demand on the development and use of mathematical models to support research and policy advice. This report describes current and future activities of RIVM in infectious diseases modeling, and offers a perspective for priority setting and harmonization of activities in various fields.

## SAMENVATTING

Het infectieziektenonderzoek van het RIVM concentreert zich in toenemende mate op een beperkt aantal thema's, en is sterker dan voorheen kwantitatief en populatiegericht van aard. Deze verschuivingen leiden tot een toenemende behoefte aan het gebruik van wiskundige en statistische modellen, met name ten behoeve van de evaluatie van preventie- en interventie maatregelen, scenario-analyses, kosten-effectiviteits- en kostenbatenanalyses en optimalisatie van surveillanceprogramma's.

Er zijn veel verschillende soorten modellen mogelijk, ieder met hun eigen sterke en zwakke kanten. De aard van de vraagstelling bepaalt de keuze van het model. Tot nu toe wordt de ontwikkeling van infectieziektenmodellen dan ook gekenmerkt door een hoge mate van specificiteit voor de onderzochte vragen. Derhalve is er weinig sprake van uitwisselbaarheid van modelresultaten; het beantwoorden van andere dan de oorspronkelijke vragen vraagt vaak een aanzienlijke inspanning. Derhalve is er niet noodzakelijkerwijs een goede koppeling tussen modellen en de daarmee verkregen resultaten bereikt.

De noodzaak tot het opnemen van modelresultaten in integrale documenten, en om de beperkte capaciteit effectief en flexibel in te zetten leidt tot een toenemende behoefte tot onderlinge afstemming van modellen. Ook is er behoefte aan een kader voor prioriteitstelling en uitwisseling tussen modelleers en aspectdeskundigen. In dit rapport wordt voor de speerpunthema's van het infectieziektenonderzoek in het RIVM een inventarisatie gemaakt van de beschikbaarheid van modellen in relatie tot de aanwezige inhoudelijke deskundigheid. Op grond daarvan worden aanbevelingen gedaan voor toekomstige strategische keuzen. Prioritering en toetsing op haalbaarheid dienen in overleg met de opdrachtgevers te worden gedaan.

Het thema *Integratie* is een zwaartepunt in de RIVM-strategie. Binnen het Volksgezondheids Toekomst Verkenningen (VTV) document en de daartoe ontwikkelde modellenstructuur (Integraal Volksgezondheids Model, IVM) is slechts in beperkte mate aandacht voor infectieziekten: momenteel zijn HIV/AIDS en influenza (co-morbiditeit met hart- en vaatziekten) in het IVM opgenomen. Uitbreiding van VTV met aandacht voor preventief beleid leidt tot een groeiende behoefte aan modelmatige onderbouwing van het gezondheidsbeschermingsbeleid (o.a. maag/darminfecties) en het Rijksvaccinatieprogramma. Te verwachten is ook dat de rol van infectieziekten als determinant van chronische ziekten en het opstellen van een Verkenning over Infectieziekten in Europa zullen leiden tot grotere behoefte aan infectieziektenmodellen.

Met betrekking tot het thema *Maag/darm/leverinfecties* beschikt het RIVM over een brede deskundigheid, zowel op laboratoriumgebied als ten aanzien van de epidemiologie. Het ontwikkelen van modellen is een nieuw zwaartepunt binnen dit thema, dat zich zowel op blootstellings- als effectenmodellering richt. De belangrijkste toepassingsgebieden zijn scenario-analyses, kosten-effectiviteitsanalyses, risicoschattingen en normstelling van microbiële besmetting van voedsel en water. De modelleringsactiviteiten binnen dit thema leiden tevens tot een inbreng in de Milieubalansen en Milieuverkenningen.

Binnen het thema *Sexueel en bloedoverdraagbare aandoeningen* is de epidemiologie in het RIVM goed ontwikkeld, het laboratoriumonderzoek krijgt minder aandacht. De modellering en aansluitende scenario-analyses van de HIV/AIDS-epidemie hebben in de afgelopen jaren veel aandacht gekregen en hebben internationaal een goede reputatie. Daarnaast is er aandacht geweest voor de ontwikkeling van netwerkmodellen van SOA's. Door interne overplaatsingen en het aflopen van tijdelijke contracten is de continuïteit van deze activiteiten niet gegarandeerd. De HIV/AIDS-modellen dienen op een aantal punten verbeterd/verfijnd te worden, waarmee tevens het internationale netwerk in stand gehouden kan worden. Ook dient er aandacht te zijn voor toepassing van de reeds ontwikkelde modellen, met name in scenariostudies en bij vergelijking van interventie maatregelen en voor de mogelijkheid tot het implementeren van elders ontwikkelde modellen.

Ten aanzien van het thema *Luchtweginfecties* beschikt het RIVM over brede deskundigheid op laboratoriumgebied, het voornemen bestaat de epidemiologie te versterken. De modellering van luchtweginfecties is weinig ontwikkeld en zou in de toekomst meer aandacht moeten krijgen. In aanmerking komen met name modellen voor de verspreiding van tuberculose en de economische gevolgen van influenza.

Een aantal *Zoönotische agentia* is recent sterk in de belangstelling gekomen; er is in toenemende mate laboratorium- en epidemiologische kennis in het RIVM aanwezig. Modelleringsexpertise is nog niet beschikbaar; modellen zouden behulpzaam kunnen zijn bij risicoschattingen en de evaluatie van preventieve maatregelen.

Het RIVM is van oudsher verantwoordelijk voor de ontwikkeling en productie van materiaal voor het *Rijksvaccinatieprogramma*. Internationaal is er veel ervaring met modellering van ziekten in dit thema, ook in Nederland zijn modellen bij de besluitvorming gebruikt. Verdere ontwikkeling van modellen is noodzakelijk, met name een verbeterde beschrijving van contactpatronen; ook dienen de bestaande modellen ingezet te worden bij scenariostudies en evaluaties van bestaande en voorgenomen vaccinatiestrategieën.

Om de verschillende probleemgebieden op adequate wijze te kunnen beschrijven dient een divers modelinstrumentarium voorhanden te zijn; zowel probabilistische als deterministische en stochastische modellen zijn noodzakelijk. Harmonisatie in de opbouw en implementatie van deze modellen is noodzakelijk, zowel t.a.v. hard- en softwareplatforms als t.a.v. de conceptuele basis waarop het model wordt gebaseerd. Deze afstemming dient tenminste te leiden tot een goede uitwisselbaarheid op outputniveau. Waar mogelijk dient gestreefd te worden naar de ontwikkeling van flexibel inzetbare templates, die afhankelijk van de vraagstelling gecombineerd kunnen worden. Ook dient er aandacht te zijn voor evenwicht tussen de ontwikkeling en de toepassing van modellen.



## 1. INLEIDING

### 1.1. Achtergrond

Bij de reorganisatie van het RIVM, die formeel werd ingevoerd per 1 januari 1996 is een aantal organisatorische wijzigingen doorgevoerd die invloed hebben op de positionering en uitvoering van het infectieziektenonderzoek waaronder inbegrepen de infectieziektenmodellering. In de nieuwe organisatie is een viertal onderdelen opgenomen die specifiek tot taak hebben onderzoek en advisering op het gebied van infectieziekten uit te voeren. Het betreft het Centrum voor Infectieziektenepidemiologie (CIE), het Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en Screening (LIS), het Laboratorium voor Infectieziekten-Onderzoek (LIO) en het Microbiologisch Laboratorium voor Gezondheidsbescherming (MGB). Daarnaast is het verwerven en bewerken van informatie met betrekking tot infectieziekten een taak van het Centrum Volksgezondheidstoekomstverkenningen (VTV). De taakstellingen van deze eenheden, die alle zijn geplaatst in Sector II (Volksgezondheids-onderzoek), zijn beschreven in de twee nota's Quo Vadis (Anonymus, 1995 ) en (Anonymus, 1995). In totaal zijn 127 formatieplaatsen beschikbaar voor infectieziektenonderzoek en advisering.<sup>1</sup>

Modelleringsactiviteiten ten aanzien van infectieziekten zijn in de taakstelling van twee eenheden expliciet opgenomen. Eén van de taken van het MGB is "het ontwikkelen van een algemeen model en vectorspecifieke modellen voor microbiologische risicoschatting". Daartoe wordt een nieuwe afdeling Modellering opgericht, voorlopig bestaande uit 4,6 formatieplaatsen. Onder de taken van VTV wordt vermeld "het ontwikkelen van integrale modelstructuren en de daadwerkelijke implementatie en toepassing daarvan" en "het stimuleren van en afstemmen op ondersteunende modellering bij andere onderdelen in het gezondheidsonderzoek. In de afdeling Modellering en Infrastructuur (8,7 fte) zijn 3 formatieplaatsen beschikbaar voor het ontwikkelen en toepassen van infectieziektenmodellen. Het is van groot belang dat de activiteiten in de modelleringsafdelingen van MGB en VTV goed op elkaar afgestemd zijn, en dat er een intensieve samenwerking is met het experimentele en epidemiologische onderzoek. Gezien de beperkte beschikbare capaciteit betekent dit dat er goed overwogen, samenhangende keuzen gemaakt moeten worden. In deze strategienota wordt getracht informatie voor het maken van deze keuzen te verzamelen, en hieruit conclusies te trekken. De nota richt zich in eerste instantie op betrokken onderzoekers en leidinggevenden, zowel in de project- als in de lijnorganisatie, maar is dusdanig opgezet dat ze ook bruikbaar is als discussiestuk met opdrachtgevers bij de Ministeries VWS en VROM, en in externe samenwerkingsverbanden.

De doelstelling van deze nota is het bevorderen van consistente modelleringsomgeving binnen het RIVM. Hierin moet het enerzijds mogelijk zijn modellen te ontwikkelen die inpasbaar of toeleverend zijn aan het Integrale Volksgezondheidsmodel en relevante

---

<sup>1</sup>inclusief ondersteuning en management CIE 18,2; LIS 43,55; LIO 27,75; MGB 33,15; VTV 4,0

milieumodellen ten behoeve van het ondersteunen van integratieve documenten ( Volksgezondheidstoekomstverkenningen, Milieubalans, Milieuverkenningen). Anderzijds dient het mogelijk te zijn modellen te ontwikkelen die geschikt zijn om specifieke vragen van de opdrachtgevers te beantwoorden. Met deze coördinatie wordt gestreefd naar betere uitwisselbaarheid van onderzoekers en kennis, de uitwisseling van nieuwe ontwikkelingen en methodieken en een uniforme beantwoording van vragen. Hierdoor wordt de beschikbare capaciteit optimaal benut, en wordt de geloofwaardigheid ten opzichte van opdrachtgevers en management vergroot. Ook beoogt het rapport een inventarisatie te geven van de via modellering te benaderen vragen die bij modellers en inhoudsdeskundigen leven, en een kader te beiden om tot prioritering van deze vragen te komen.

## **1.2. Werkwijze**

De nota is tot stand gekomen op basis van een groot aantal interviews die werden gehouden in de periode februari-mei 1996. Gesprekspartners waren alle in het RIVM werkzame (infectieziekten)modellers, betrokken clustercoördinatoren en projectleiders en leidinggevenden (laboratoriumhoofden, Sectordirecteur en Directeur Volksgezondheid). Hierbij werd gestreefd naar het inventariseren van lopende activiteiten (opdrachtgevers, doelstellingen, conceptuele aanpak, wiskundige uitwerking, resultaten, in- en externe samenwerkingsverbanden) en het inventariseren van de gewenste activiteiten vanuit de kerntaken van het RIVM, de wensen van de Nederlandse opdrachtgevers, de internationale positionering van het Instituut en de stand van de wetenschap. Op grond van deze interviews en een inventarisatie van infectieziektenprojecten in de Meerjaren Activiteiten Programma's (MAP's) van het RIVM voor 1996-1999 werd een eerste concept van de strategienota geschreven. Dit concept werd vervolgens met interne en externe besproken, waarna de definitieve versie tot stand kwam.

## **1.3. Leeswijzer**

In hoofdstuk 2 wordt een algemeen beeld gegeven van het infectieziektenonderzoek in het RIVM, aan de hand van de projecten die zijn opgenomen in de MAP's 1996-1999. Deze activiteiten worden geplaatst in het licht van de kerntaken van het RIVM en de positie als Overheidsinstituut. Ook worden te verwachten toekomstige ontwikkelingen aangegeven. In hoofdstuk 3 wordt een algemeen beeld geschetst van de plaats van modellering als onderdeel van infectieziektenonderzoek, waarbij tevens wordt ingegaan op het spanningsveld tussen de complexe realiteit en de abstrahering daarvan in modellen. In hoofdstuk 4 wordt specifiek ingegaan op de infectieziektenmodellering in het RIVM: huidige situatie, gewenste situatie en ontwikkelingen, en te maken keuzen. Vervolgens worden in hoofdstuk 5 een aantal conclusies getrokken en aanbevelingen gedaan, en wordt in hoofdstuk 6 een aantal beslispunten geformuleerd. In een aantal bijlagen wordt gedetailleerde informatie t.a.v. lopende projecten en beschikbare modellen.

## 2. INFECTIEZIEKTENONDERZOEK IN HET RIVM

Het RIVM is een kenniscentrum van de Overheid op het gebied van volksgezondheid en milieu en geeft daaraan inhoud door het uitvoeren van de volgende kerntaken:

1. Het beschrijven van de actuele toestand en de toekomstige ontwikkelingen van de volksgezondheid en het milieu en het verrichten van daaraan ondersteunend onderzoek.
2. Het geven van adviezen ten behoeve van het vaststellen van normen, ten behoeve van de toelating van stoffen, inclusief (dier)geneesmiddelen en medische hulpmiddelen en ten behoeve van risicoschatting en het verrichten van daaraan ondersteunend onderzoek.
3. Het ondersteunen van het beleid en het staatstoezicht bij volksgezondheids- en milieuonderzoeksvraagstukken en calamiteiten; dit kan zowel betrekking hebben op beleidsontwikkeling als beleidseffectuering.

Deze taakgebieden zijn breed en er zal een selectie moeten worden gemaakt van alle mogelijke activiteiten. Naast wetenschappelijke overwegingen speelt het overleg met de opdrachtgevers een belangrijke rol. In dit overleg wordt vastgesteld in hoeverre een onderwerp tot de kernproblemen van beleid en toezicht wordt gerekend. Daarnaast zal een onderwerp een hogere prioriteit krijgen als er belangentegenstellingen in de samenleving bestaan, of als het onderwerp politiek gevoelig is.

Een beschrijving van het infectieziektenonderzoek in het RIVM kan worden gebaseerd op de taakstelling zoals geformuleerd in QV I (pp. 34-35) en II (p. 59):

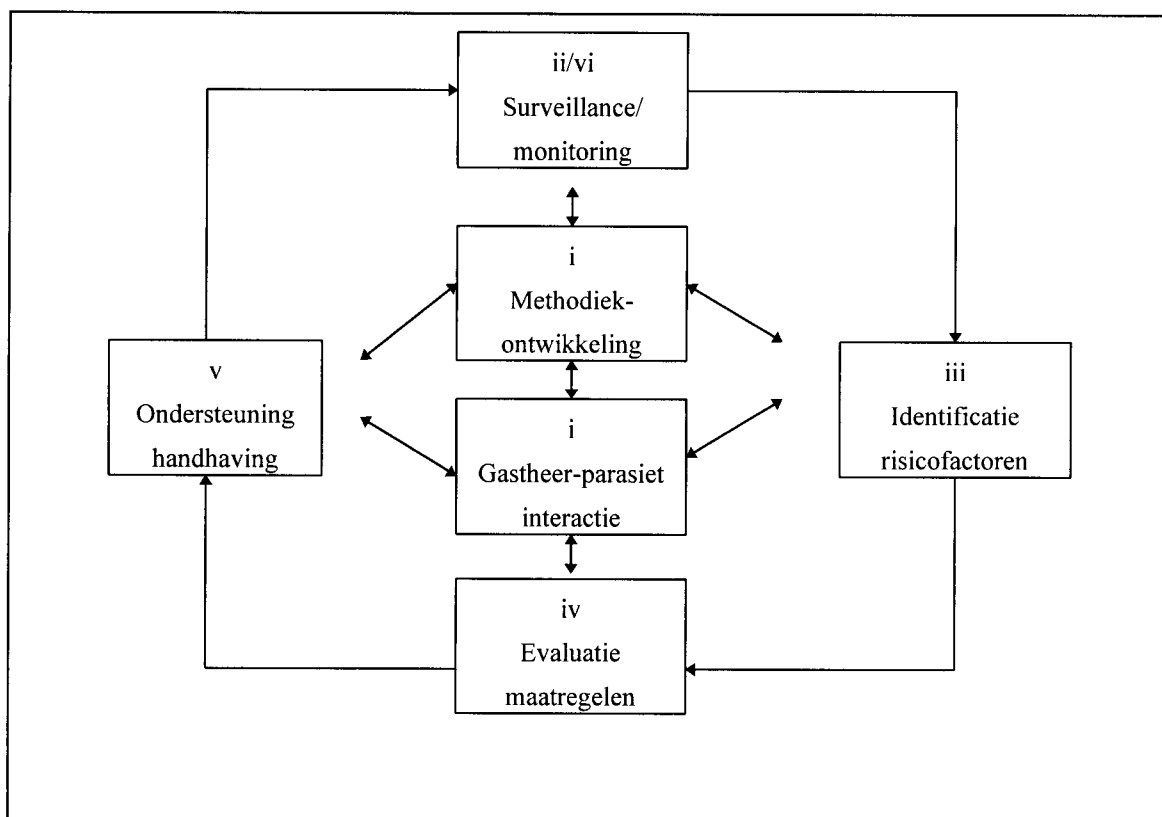
“De taak van het RIVM op het gebied van infectieziekten bestaat uit het verschaffen van een zodanig inzicht in de staat van infectieziekten in binnen- en buitenland dat op basis daarvan een kwalitatief goede infectieziektenbestrijding mogelijk wordt (“information for action”). Dit houdt in ieder geval in een systeem van voortdurende en systematische monitoring, een systeem voor “early warning” en het zo nodig verrichten van meer diepgaande epidemiologische studies. Het RIVM dient daartoe voldoende epidemiologische, toxicologische en microbiologische expertise in stand te houden. Om geloofwaardig als nationaal instituut te kunnen functioneren voor de microbiologische laboratoria en de betrokken beroepsgroepen zullen referentietaken en methodiekontwikkeling van belang blijven”.

“Daarbij wordt gestreefd naar een omslag van patiëntengebonden naar populatiegericht onderzoek, hetgeen heeft geleid tot het uitplaatsen van virologische routinediagnostiek en het intern verzelfstandigen van bijzondere diagnostiek. Het onderzoek zal worden geconcentreerd op een beperkt aantal public health relevante onderzoeksterreinen: maag/darm/leverinfecties, respiratoire infecties, seksueel overdraagbare aandoeningen, RVP gerelateerde ziekten, nieuwe bedreigingen en de interactie tussen infecties en chronische ziekten. Ook het grensgebied van milieu en gezondheid is een belangrijk thema voor het RIVM”.

Op internationaal gebied is de Wereld Gezondheids Organisatie (WHO) altijd een belangrijk kader voor het infectieziektenonderzoek van het RIVM geweest. In toenemende mate is een verschuiving van de aandacht in de richting van de Europese Unie te zien, bv. door deelname aan onderzoeksprogramma's van de EU (o.a. BIOMED), het HIV/AIDS Centrum in Parijs en

de zgn. Charter groep, die tot doel heeft de infectieziektenbestrijding op Europees niveau te coördineren.

Het onderzoek wordt jaarlijks vastgelegd in een drietal Meerjaren Activiteiten Programma's (MAP's) in opdracht van respectievelijk het Ministerie van VWS (MAP Volksgezondheid), het Ministerie van VROM (MAP Milieu) en de Directie van het RIVM (MAP Directie). Ieder MAP is onderverdeeld in clusters, bestaande uit een aantal projecten die een gelijksoortige problematiek behandelen. Infectieziektenonderzoek wordt in ieder van de drie MAP's aangetroffen, maar (uiteraard) het meest in het MAP Volksgezondheidsonderzoek. Een overzicht van de lopende projecten is gegeven in bijlage 1. De indeling in deze bijlage is conform de clusterindeling in de drie MAP's. Onderstaand worden de werkzaamheden in een meer algemeen kader geplaatst.



Figuur 1. Schematische weergave van verschillende stadia in het infectieziektenonderzoek

Onderzoek en beleid ten aanzien van infectieziekten kunnen in een aantal fasen worden onderverdeeld, ieder met een eigen vraagstelling en aanleiding gevend tot verschillende activiteiten.

i. Wat zijn de eigenschappen van het micro-organisme?

Met grote regelmaat worden nieuwe infectieuze ziekteverwekkers geïdentificeerd, of worden nieuwe inzichten verkregen over bekende ziekteverwekkers. In deze fase zal het onderzoek zich vooral richten op ontwikkeling van methoden voor het herkennen van pathogene organismen of hun eigenschappen, en zal de interactie tussen het organisme en

de gastheer worden bestudeerd. Deze fase is te vergelijken met de hazard-analyse in de toxicologie. Overigens zullen methodiekontwikkeling en mechanisme-studies bij uitvoering van alle volgende fasen een continu aandachtspunt zijn, zij zijn daarom in de figuur midden in de kringloop van overige activiteiten gezet. In het RIVM kan slechts op een beperkt aantal gebieden innoverend werk worden uitgevoerd. In deze fase dient er maximale interactie met universitaire onderzoekers te zijn.

ii. Is er een probleem voor de volksgezondheid?

Voor nieuwe ziekten en voor ziekten waarvoor een actief bestrijdingsbeleid wordt uitgevoerd, is het van belang te weten hoe groot de omvang van het probleem is op populatieniveau of bij specifieke risicogroepen. Hierbij kan van een groot aantal instrumenten worden gebruik gemaakt, waaronder klinische-, laboratorium- en serosurveillance. Ook prospectief epidemiologisch onderzoek en onderzoek naar epidemische verheffingen (case-control studies) zijn belangrijke instrumenten om de betekenis van een bepaalde infectieziekte voor de volksgezondheid te kwantificeren. In een aantal gevallen kan aanvullend onderzoek noodzakelijk zijn naar de blootstelling van de mens aan het pathogene agens, of de circulatie ervan onder de bevolking of in de fysieke omgeving. Surveillance is bij uitstek een taak voor het RIVM, hetzij via eigen onderzoek of door het verzamelen en bewerken van elders geproduceerde informatie. De verzamelde informatie kan ook worden gebruikt voor het karakteriseren van de aard en de omvang van het probleem, opdat beslissingen genomen kunnen worden over de toelaatbaarheid ervan.

iii. Hoe is het natuurlijk beloop van de ziekte en wat zijn de risicofactoren?

Indien de omvang van een infectieziekte in de populatie onacceptabel wordt geacht, moeten bestrijdingsmaatregelen worden geformuleerd. Daartoe is gedetailleerd inzicht in de wijze waarop het probleem tot stand komt van groot belang: wat zijn de reservoirs van het betreffende agens, langs welke routes kan de mens besmet raken, welke routes zijn kwantitatief het belangrijkste, welke factoren bepalen de besmettingskans, hoe reageert de afweer van de gastheer etc. Onderzoekingen van deze aard zullen op veel verschillende plaatsen worden uitgevoerd, onder verantwoordelijkheid van producenten, van andere Ministeries dan de primaire opdrachtgevers van het RIVM of door regionale of lokale gezondheidsdiensten of onderzoeksinstituten. De taak van het RIVM is het behouden van overzicht over de beschikbare informatie, het bewerken daarvan tot inzichtelijke samenvattingen en het uitvoeren van eigen onderzoek op een aantal speerpunten, nauw gerelateerd aan de eigen verantwoordelijkheden van de opdrachtgevers.

iv. Hoe kan het probleem worden opgelost?

Op grond van de in fase iii verzameld informatie kunnen mogelijkheden worden geformuleerd om het probleem te beheersen met als centrale vraagstellingen: kan interventie of preventie plaatsvinden, waarop kunnen deze het best aangrijpen. Mogelijke alternatieven dienen op hun effectiviteit te worden beoordeeld en vergeleken, in toenemende mate is er ook behoefte aan kosten-baten analyses. Hier ligt een belangrijke beleidsadviserende taak voor het RIVM. De tijdschaal waarop een antwoord gegeven moet worden kan sterk variëren. Enerzijds spelen sommige problemen al tientallen jaren,

waarbij het beleid slechts langzaam evolueert (b.v. vaccinatiestrategieën, voedselinfecties). Genomen beslissingen hebben vaak grote maatschappelijke consequenties en dienen zorgvuldig overwogen te worden. Anderzijds kan bij plotselinge epidemieën of gezondheidsbedreigingen zeer snel handelen noodzakelijk zijn. Voor dergelijke problemen dient een pro-actief beleid gevoerd te worden, op basis van draaiboeken en gegarandeerde beschikbaarheid van kennis en ervaring.

v. Hoe kunnen de gewenste maatregelen worden uitgevoerd?

De preventie van infectieziekten is een activiteit die meestal op veel verschillende niveaus moet plaatsvinden. De Overheid heeft vooral tot taak hierin coördinerend op te treden en waar nodig specifieke voorschriften te geven. Indien maatregelen zijn vastgelegd in wettelijke voorschriften of anderszins, dient de uitvoering ervan in de praktijk te worden gecontroleerd. De primaire verantwoordelijkheid daarvoor ligt bij het Staatstoezicht voor de Volksgezondheid. Gezien steeds verder gaande inkrimping doen de Inspecteurs in toenemende mate een beroep op specialistische ondersteuning vanuit het RIVM. Dit kan zowel in de vorm van advies als in de vorm van laboratoriumonderzoek. Onder deze fase van het onderzoek vallen ook de referentietaken, zoals specialistische diagnostische werkzaamheden ter bevestiging of aanvulling van resultaten uit perifere laboratoria en taken als (inter)nationaal referentielaboratorium.

vi. Hebben de maatregelen succes?

Indien de getroffen maatregelen leiden tot een vermindering van het volksgezondheidsprobleem, is een belangrijke vraag die weer kan worden beantwoord via het mechanisme van de surveillance. Afhankelijk van de resultaten kan de cyclus herhaald worden.

In bijlage 2 worden de in bijlage 1 beschreven projecten gekarakteriseerd volgens bovenstaande indeling. Daarbij zijn de projecten tevens gerangschikt volgens de op pag. 11 genoemde thema's "Maag/darm/leverinfecties", "Sexueel en bloedoverdraagbare aandoeningen", "Luchtweginfecties" en "Rijksvaccinatieprogramma". Toegevoegd zijn de thema's "Integratie", "Globaal" en "Algemeen" (gericht op micro-organismen uit meer dan één thema). Onder het thema "Nieuwe bedreigingen" blijken momenteel met name een aantal direct overdraagbare zoönosen te vallen.

Bij beschouwing van bijlage 2 ontstaat het volgende beeld. De nadruk van het onderzoek ligt sterk op monitoringprojecten (fase ii/vi), ondersteund door methodiekontwikkeling en pathogenese-studies (fase i). De aandacht voor risicofactoren/transmissieroutes (fase iii), effecten van maatregelen (fase iv) en de ondersteuning van de handhaving (fase v) is ongeveer even groot. Bij een meer gedetailleerde beschouwing blijkt dat veel monitoringprojecten algemeen van opzet zijn. Gegevens worden verzameld over een groot aantal micro-organismen, meestal op basis van informatie van klinische laboratoria of op basis van verder onderzoek aan door klinische laboratoria ingezonden isolaten. In verband met het gebruik voor latere fasen van het onderzoek zoals modellering is het van belang te beseffen dat deze getallen onderhevig zijn aan een aanmerkelijke selectiebias (raadplegen van een arts door de patiënt, inzendgedrag van de arts, diagnostisch pakket van het laboratorium, rapportage).

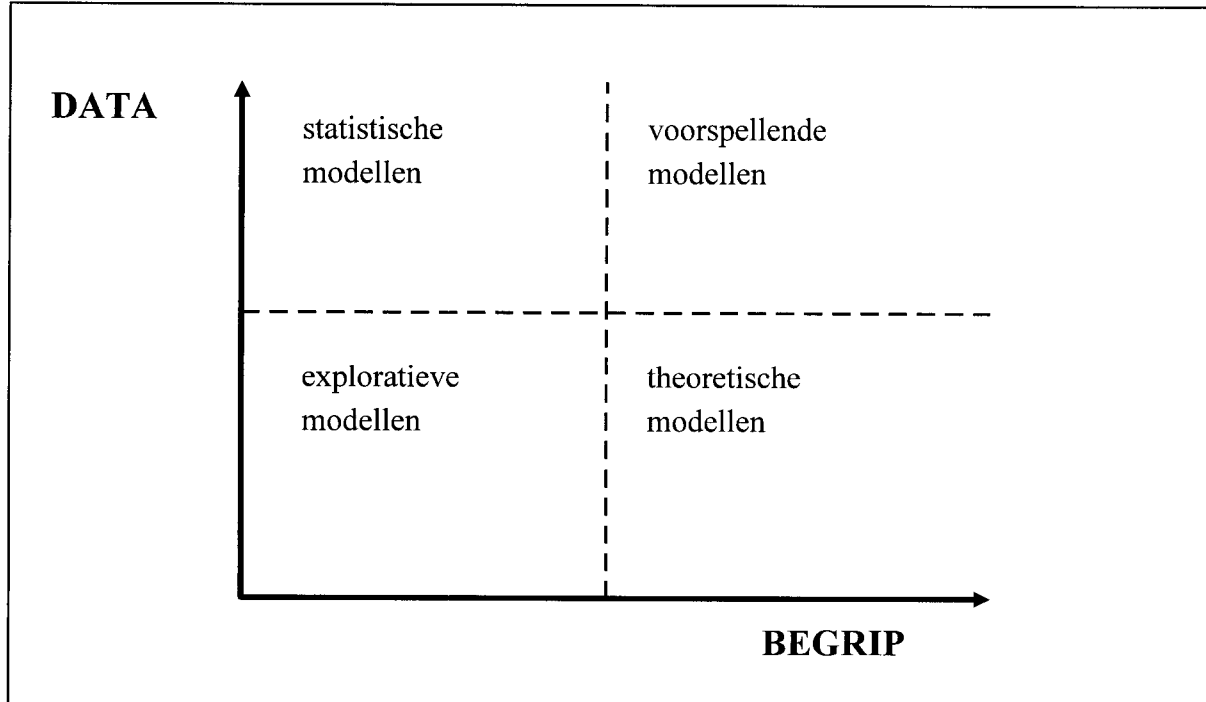
Tussen de bovengenoemde thema's blijken er flinke accentverschillen te zijn, die samenhangen met de aard van de problematiek in de beleidscyclus. Binnen het thema van de maag/darm/leverinfecties is het onderzoek vrij gelijkmatig over alle thema's verdeeld. Bij sexueel en bloedoverdraagbare aandoeningen is het onderzoek sterk geconcentreerd op de fasen ii/vi, iii en iv; er is weinig methodiekontwikkeling en ondersteuning van handhaving. In het onderzoek naar respiratoire infecties en naar nieuwe bedreigingen/zoönosen ligt de nadruk op de eerste drie fasen van het onderzoek, er is (nog) relatief weinig aandacht voor interventie/preventie en handhaving. Bij het RVP ligt de nadruk op surveillance, naast uiteraard de vaccinproduktietaak die hier verder niet wordt beschouwd.

### 3. MODELLERING ALS ONDERDEEL VAN HET INFECTIEZIEKTENONDERZOEK

#### 3.1. De waarde van modellen bij bestrijding van infectieziekten

Infectieziektenonderzoek is hoofdzakelijk observationeel en experimenteel van karakter. Veel laboratoriumonderzoek heeft een kwalitatieve opzet, gericht op het identificeren van biologische processen en interacties. Een paradoxaal punt is dat het gebruik van mathematische modellen nuttig en verantwoord is, juist gezien de complexe en zich steeds wijzigende dynamiek van infectieziekten. Omdat de effecten van infectieziekten een niet-lineair beloop hebben, kunnen in eerste instantie contra-intuïtieve inzichten worden verkregen, die het begrip van de problematiek verdiepen. Veel hangt af van de manier waarop modellen worden gebruikt, en met welke doelstelling. De te bestuderen vragen zullen in een goede interactie tussen beleidsmakers, epidemiologen, microbiologen, modelleurs en statistici moeten worden beschouwd. Pas dan kan antwoord worden gegeven op de vraag welke rol modellering kan spelen, en welke soort modellering van toepassing is.

Een model is een representatie of abstractie van een systeem of proces. Modellen kunnen onderscheiden worden in fysische modellen, waarvan de uitkomst door natuurwetten wordt bepaald, en conceptuele modellen, waarvan de uitkomst in de modelstructuur besloten ligt (Doucet en Sloep, 1993). In dit rapport is de aandacht gericht op deze laatste categorie. Een nuttige onderverdeling is gegeven door Holling (1978), zie figuur 2.



Figuur 2. Classificatie van modellen volgens Holling (1978)



Alleen indien er voldoende begrip is over het beschouwde proces, en voldoende data om de parameters te schatten, mag ervan uitgegaan worden dat modellen een voorspellende waarde hebben. Dergelijke modellen zijn in de fysica gebruikelijk maar in de biologie zeldzaam. Meestal is er sprake van beperkingen in inzicht in het onderliggende mechanisme of in de beschikbare data. De waarde die aan modeluitkomsten gehecht wordt dient hieraan gerelateerd te worden. Met name moet worden gewaakt voor het in absolute zin hanteren van modelresultaten; wel kunnen de resultaten in vergelijkende zin worden gebruikt.

“Modellen kunnen behulpzaam zijn bij het stellen van de juiste vragen over complexe interacties, bij het geven van bruikbare antwoorden en bij het onderzoeken welke soort gegevens moeten worden verzameld. Modellen kunnen leiden tot nieuwe concepten die nuttig blijken te zijn bij het nadenken over strategieën”.<sup>2</sup>

In figuur 1 (pag. 12) is het infectieziektenonderzoek in een aantal fasen verdeeld, waarbij globaal onderscheid kan worden gemaakt tussen het beschrijven van de omvang van een epidemie en de wijze waarop deze tot stand is gekomen (monitoring en risicofactoren) en instrumenten om de epidemie te beheersen (preventie/interventie en handhaving). De met behulp van epidemiologische en microbiologische methoden verzamelde informatie over vóórkomen van infectieziekten in de bevolking en reservoirs en verspreidingsroutes van pathogene micro-organismen kan met behulp van modellen kwantitatief worden geanalyseerd. Op basis hiervan kunnen uitspraken worden gedaan over mogelijke ontwikkelingen en de te verwachten effecten van preventieve maatregelen. Ook zal het ontwikkelen van statistische en mathematische modellen behulpzaam zijn bij het identificeren van lacunes in de kennis en op deze wijze nieuwe impulsen opleveren voor experimenteel en observationeel onderzoek. Indien een hoog beschermingsniveau wordt nagestreefd (zoals b.v. bij de kwaliteit van drinkwater) zijn microbiologische en epidemiologische methoden onvoldoende gevoelig om het gewenste effect te meten. Modellen kunnen dan behulpzaam zijn om verzamelde gegevens te extrapoleren. Het ontwikkelen van modellen heeft dus zowel een meerwaarde voor de opdrachtgevers van het RIVM als voor de onderzoekers in het Instituut.

De belangrijkste toepassingsgebieden van modellen zullen zijn:

i. Evaluatie van preventie- en interventie maatregelen

Interventies kunnen gericht zijn op weerstandsverhoging of blootstellingsverlaging.

Hierbij kan modellering een rol spelen bij het identificeren van relevante parameters, die het verband beschrijven tussen determinanten van een ziektebedreiging in heden, verleden en (voorspellend) in de toekomst en de resulterende gezondheidstoestand. Bij de evaluatie van (nieuwe) interventies kan modellering een rol spelen in de afweging van effectiviteit, de invloed op de kwaliteit van leven, en andere lange termijn effecten. Ook dient inzicht te worden verkregen in de eventuele frictie tussen gevolgen op populatieniveau en individueel niveau (groepsimmunitet tegenover individuele immuniteit).

---

<sup>2</sup> In deze paragraaf worden tussen aanhalingstekens enkele (vertaalde) citaten opgenomen uit Kretzschmar *et al.*, 1994

## ii. Scenario-analyses

Ten behoeve van het formuleren van beleid op de lange termijn dienen de resultaten gecombineerd te worden van epidemiologisch, gezondheidskundig, sociaal-economische en biomedisch onderzoek. Met behulp van scenario-analyse kan de kloof tussen wetenschap en beleid overbrugd worden. Met name wanneer er behoefte is aan prognoses, zijn hierbij mathematische methoden onmisbaar, zelfs wanneer de uitkomsten verkennend zijn en niet absoluut. De waarde van scenario-analyse is niet het geven van een accurate voorspelling over toekomstige ontwikkelingen, maar het stimuleren van discussie en het (vergelijkend) onderzoeken van de effecten van bepaalde ontwikkelingen en ingrepen.

## iii. Kosten-effectiviteits, kosten-baten en kosten-utiliteitsanalyses

Dit is een nieuw terrein voor het RIVM, overleg met het Ministerie over de gewenste positie is nog gaande. In eerste instantie zal de nadruk waarschijnlijk liggen op het optimaliseren van keuzen binnen de gezondheidszorg. Hierbij zullen zowel economische aspecten als gezondheidkundige aspecten (kwaliteit van leven) een rol spelen. Voor deze taak is het noodzakelijk de uitkomsten van voorspellende modellen te combineren met epidemiologische en economische gegevens. Met name de laatste zijn slechts beperkt binnen het RIVM beschikbaar. Het zal dan ook nodig zijn in de taken van de nieuwe afdeling Zorgonderzoek van VTV expliciet aandacht te besteden aan de noodzaak tot het verzamelen van dergelijke gegevens en deze met infectieziektenmodellen te combineren.

## iv. Optimalisatie van surveillance programma's

Modellering kan inzicht verschaffen in lacunes en onzekerheden in de bestaande kennis, hetgeen de surveillance kan sturen en onderzoek naar risicofactoren stimuleren. Ook kan op basis van dit inzicht de kwaliteit en zekerheid van te nemen beleidsbeslissingen in kaart worden gebracht.

De term modelleren moet hier ruim worden gezien, niet in alle gevallen zal het nodig zijn een ingewikkeld (mechanistisch, verklarend) model op te stellen om het gewenste doel te bereiken. Een voorbeeld van een succesvol abstract concept is de basic reproduction ratio  $R_0$ , gedefinieerd als het gemiddelde aantal personen dat - in een volledig gevoelige populatie - door een geïnfecteerde persoon wordt besmet gedurende de infectieuze periode (Giesecke, 1994).

“Met het  $R_0$  concept is duidelijk geworden dat de effectiviteit van vaccinatie geen 100% behoeft te zijn om een ziekte uit te roeien. Schattingen van  $R_0$  voor ziekten als mazelen en rode hond zijn de basis geweest voor verschillende nationale vaccinatieschema's.

Maar beleidsmakers zijn niet alleen geïnteresseerd in abstracte concepten, zij willen ook een idee hebben over hoe een bepaalde situatie zich waarschijnlijk in de toekomst zal ontwikkelen en welke gevolgen bepaalde beleidsbeslissingen kunnen hebben. Om dit inzicht te kunnen geven zijn modellen nodig die kunnen omgaan met de complexiteit van de beschikbare gegevens. Dat zijn statistische modellen die trends kunnen analyseren en complexe stochastische of deterministische modellen die het mogelijk maken verschillende preventie- en interventie strategieën vooraf te evalueren.”

Een model kan overigens gedeeltelijk statistisch zijn en gedeeltelijk mechanistisch, bijvoorbeeld bij de beschrijving van de AIDS epidemie wordt veel gebruik gemaakt van een

mengvorm waarin wél de incubatietijdverdeling van HIV tot AIDS gedetailleerd wordt gemodelleerd, maar waarin de beschrijving van het epidemiologische infectieverloop op basis van statistische modellering wordt gedaan.

“Het optimaal gebruik van modellen vereist een combinatie van de sterke kanten van alle soorten modellen: statistische modellen, eenvoudige deterministische modellen en complexe modellen met gebruik van numerieke analyse en simulatie van stochastische processen. Iedere methode heeft een eigen toepassingsgebied, en één type model kan profiteren van de inzichten die worden verkregen met een ander. Korte termijn voorspellingen kunnen het beste worden gemaakt met statistische modellen, terwijl het ophelderen van oorzakelijke verbanden modellen vereist die eenvoudig genoeg zijn om mathematisch geanalyseerd te worden. Inzicht uit deze twee benaderingen kan dan worden gecombineerd bij de constructie van complexe modellen die numeriek of met behulp van simulatie worden onderzocht.”

### 3.2. Soorten infectieziektenmodellen

Infectieziekten onderscheiden zich, voor zover het de initiële fase betreft, van chronische ziekten, door een actieve verspreiding onder de risicogroepen via verschillende transmissieroutes. Dientengevolge hebben alleen associatieve, statistisch onderbouwde modellen (veel voorkomend bij chronische ziekten) slechts een beperkt toepassingsgebied. Voorzover van belang voor modelleringsactiviteiten wordt een onderscheid gemaakt naar de wijze van verspreiding en de bijbehorende dynamiek. Zo heeft een infectieziekte als influenza waarbij de primaire verspreiding direct van mens tot mens gaat, een andere verspreidingsdynamiek dan malaria, waarbij de verspreiding afhankelijk is van een tussengastheer, of de primaire verspreiding van gastro-enteritis via voedsel of water. Gedetailleerde informatie is te vinden in Anderson and May (1991). We zullen de relatie tussen de verspreidingswijze van een infectieziekte en de best passende modelmatige benadering behandelen aan de hand van de benadering in appendix G in (Wijgergangs *et al.*, 1996).

Met betrekking tot modellering is een eerste belangrijk onderscheid van infectieziekten naar de dominante wijze van transmissie. We onderscheiden ziekten waarbij de dominante verspreiding direct is (“besmettelijke ziekten”) en ziekten die vooral een indirecte verspreidingsroute kennen. Direct overdraagbare ziekten worden vooral van mens tot mens verspreid, bijvoorbeeld via aanhoesten, via huid-huid contact, via sexueel contact, via bloed en bloedprodukten etc. De verspreiding van de ziekte in een populatie wordt geïnitieerd door de introductie van één of meerdere besmettelijke personen, die daarna een cascade van andere besmettingsgevallen teweeg kunnen brengen. De dynamiek van de besmetting wordt hierbij in essentie bepaald door de contactstructuur in de populatie en het beloop van het ziekteproces binnen het individu (lengte van periode van besmettelijkheid voor anderen, ontwikkeling van immuniteit). Indirect verspreide ziekten kennen andere verspreidingsroutes zoals lucht, water en voedsel, zij kunnen hun oorsprong vinden in andere reservoirs dan de mens, zoals dieren (landbouwhuisdieren, wildlevende dieren, huisdieren) en het milieu of zij

worden overgedragen via tussengastheren (insecten, teken). De besmetting vindt onafhankelijk van directe contacten tussen mensen plaats en de eventuele dynamiek wordt dan ook bepaald door de mate en het beloop van het contact met het besmette reservoir of de vector, en de besmettingsgraad daarvan.

Uiteraard bestaan er ziekten die beide wijzen van transmissie kennen, bijvoorbeeld voedselinfecties kunnen secundaire besmettingen veroorzaken, ook kan de besmetting binnen het dierlijke reservoir primair van dier tot dier zijn waardoor de overdrachtskansen bij contacten met de menselijke populatie een dynamischer karakter kunnen krijgen. Het zal duidelijk zijn dat voor elke ziekte afzonderlijk de transmissieroutes, en de daarvan afgeleide modelstructuur, apart vastgesteld dienen te worden.

Ingeval van directe transmissie is er nog een relevant onderscheid ten aanzien van de grootte van de populaties die risico lopen. Een gebruikelijke indeling in compartimenten bij de modellering van verspreiding van direct overdraagbare infecties is het zogenaamde SIR-model. Hierbij wordt de populatie ingedeeld in Vatbaren (Susceptibles), Infectieuzen en Resistenten (Resistant). Een andere compartimentering, bijvoorbeeld het ontbreken van het compartiment Removed, of een verdere verfijning van het compartiment Infectieuzen in symptomatisch en asymptomatisch geïnfekteerden is uiteraard ook mogelijk. Aangezien de contactstructuur een dominante rol speelt in de verspreiding van infectieziekten dient een onderscheid tussen grote en kleine populaties gemaakt te worden.

Bij grote (homogeen gemengde) populaties kan men de compartimentsmodellen mathematisch relatief eenvoudig beschrijven met behulp van stelsels differentiaalvergelijkingen, aangezien de toe- of afname in de verschillende compartimenten een bijna continu karakter heeft (b.v. een toename van 1 geïnfekteerde persoon in een klein tijdsinterval op een populatiegrootte van 100.000 verloopt met een kleinere sprong dan wanneer 1 infectiegeval optreedt in een populatie van 20). Ook bij grote populaties is de contactstructuur essentieel: mag men uitgaan van homogene menging, of van homogene menging binnen deelpopulaties en restrictievere uitwisseling tussen deelpopulaties; moet men rekening te houden met paarvorming etc.? Deze vragen dienen de modelleur en aspectdeskundigen gezamenlijk op te lossen, daar het van te voren niet altijd even duidelijk is of het rekening houden met de contactstructuren, dan wel het verwaarlozen ervan, in een specifieke situatie veel of weinig invloed heeft. Overigens moet men er op bedacht zijn dat deterministische modellering soms belangrijke fenomenen mist ten aanzien van bijvoorbeeld variabiliteit in de gemodelleerde 'kengetallen'.

## Trefwoorden

### **Compartiments model**

Model waarbij de populatie is ingedeeld in (denkbeeldige) deelverzamelingen van personen die zich onderscheiden naar de staat waarin ze zich bevinden met betrekking tot een attribuut (bv. staat van het immuunsysteem, of de attributen vatbaar, infectieus of immuun).

### **Probabilistisch model**

Een model waarbij de verdeling van een attribuut over de populatie wordt beschreven door een gegeven waarschijnlijkheidsverdeling of dichtheid. De verspreiding binnen de populatie van persoon tot persoon speelt hierbij geen rol, maar wel de keten van gebeurtenissen die leiden tot een uitkomst van het attribuut (bv. van storing in waterzuivering tot ziekte).

### **Stochastisch model**

Een model waarbij de verdeling van een attribuut over de populatie dynamisch wordt beschreven door waarschijnlijkheidsverdelingen (in de tijd) waarbij juist de verspreiding binnen de populatie gemodelleerd wordt. Veelal wordt een dergelijk model door simulatie verkregen, maar dit is niet noodzakelijk.

### **Deterministisch model**

Een model waarbij de verspreiding van een attribuut in de populatie dynamisch wordt beschreven als kengetallen (bijvoorbeeld de gemiddelde prevalentie). Veelal in de vorm van differentiaalvergelijkingen (continue tijdstappen) of differentievergelijkingen (discrete tijdstappen).

### **Statistisch model**

Een model waarbij de verdeling van een attribuut over de populatie wordt beschreven door een gegeven waarschijnlijkheidsverdeling of dichtheid, maar waarbij de wijze waarop deze tot stand komt een beperkte rol speelt. Het 'terugreken' model voor AIDS is een statistisch model waarbij alleen informatie over de incubatietijdverdeling van infectie tot diagnose wordt gebruikt. Een dergelijk model is nietgebaseerd op inzicht in de wijze van verspreiding.

### **Contactstructuur**

Beschrijving van de interacties tussen individuen waardoor verspreiding plaatsvindt. Een veelgebruikte contactstructuur is de aanname van homogene menging in of tussen risicogroepen. Men kan restricties opleggen door bijvoorbeeld 'paarvorming' te modelleren of andere preferenties van personen een rol te laten spelen, men spreekt dan van gestructureerde populaties.

In kleine, relatief gesloten populaties is de beschrijving van compartimentsmodellen met behulp van differentiaalvergelijkingen in het geheel niet meer adequaat, aangezien toe- of afname in een bepaald compartiment een relatief grote sprong kan betekenen, en de eindigheid van de populatie extra complicaties met zich meebrengt. Conceptueel is het probleem simpeler, maar wiskundig moeilijker op te lossen, behalve in zeer eenvoudige gevallen. Men kan hier denken aan verspreiding van seksueel overdraagbare aandoeningen waarbij directe contacten essentieel zijn, of verspreiding van infectieziekten op scholen waarin de contacten sterk gestructureerd zijn (binnen klassen meer contacten dan tussen klassen).

Stochastische modellen in de vorm van bijvoorbeeld "huishoudmodellen" (het chain-binomial model van Reed-Frost of Greenwood is hiervan een voorbeeld) of netwerkmodellen (voor relaties tussen mensen) of cellulaire automaten (voor ruimtelijke verspreiding) zijn dan de aangewezen weg. In dergelijke gevallen zijn herhaalde (Monte Carlo) simulaties vaak de enige wijze waarop praktisch gemodelleerd kan worden, inzichten in de gevoeligheid van de parameters die de verspreiding van de ziekte bepalen kunnen dan alleen nog met statistische methoden bestudeerd worden waarbij de simulatieruns de studieobjecten zijn.

Bij indirecte verspreiding van ziekten, bijvoorbeeld via het milieu, zijn probabilistische concepten, gecombineerd met experimentele data voor het vaststellen van dosis-respons relaties onmisbaar (Teunis *et al.*, 1996). Op deze wijze kan bijvoorbeeld aangetoond worden dat bij niveaus van besmetting van drinkwater die ver onder de detectiegrens van de huidige laboratorium technieken liggen, het risico voor besmetting niet verwaarloosbaar is. Gebruik makend van probabilistische concepten ter beschrijving van de keten van bron tot infectie kan inzicht worden verkregen in de meest gevoelige parameters van de keten: welke maatregelen kunnen het best worden getroffen om het risico terug te brengen tot aanvaardbare proporties? De keten kan vrij complex worden, met veel variabelen en factoren die onderling gecorreleerd kunnen zijn. Onzekerheidsanalyse is dan onmisbaar, hetgeen leidt tot een probabilistische aanpak.

Tenslotte zijn er nog beschrijvende hybride modellen die minder tot doel hebben inzicht in de wijze van verspreiding te geven, dan wel het geven van adequate voorspellingen van de omvang van een epidemie in de nabije toekomst. Een voorbeeld hiervan is de "terug reken methode" zoals deze ontwikkeld is ten behoeve van de beschrijving van de AIDS epidemie. Bij deze methode wordt alleen specifieke kennis van een ziekte met betrekking tot de incubatietijdverdeling gebruikt, het mechanisme van de verspreiding wordt niet gemodelleerd, maar afhankelijk van de diverse varianten van de terugreken methode, hetzij niet-parametrisch hetzij parametrisch geschat (Heisterkamp, 1995, hoofdstuk 5, 6 en7).

Zoals reeds werd benadrukt is de aard van de vraagstelling en het daarvan afgeleide gewenste eindpunt bepalend voor de keuze van een model. Modelleren is geen doel op zich en het doel van de studie of de kontekst waarin beleidskeuzen worden gemaakt bepalen tevens de keuze van het model. Bijvoorbeeld dient men zich bij het modelleren van een griep epidemie af te vragen of men de dynamische ontwikkeling van de epidemie werkelijk wil schatten, of dat slechts het totaal aantal doden of de totale incidentie in een gegeven jaar ten behoeve van statistische invoer van een integraal volksgezondheidsmodel nodig is. Hoewel het conceptuele

model voor beide doelen identiek kan zijn, kan de praktische uitwerking geheel verschillend zijn. In het algemeen geldt: des te gedetailleerder het model, des te meer parameters bekend dienen te zijn, of te worden geschat. Analoog aan de redenering die opgaat voor simpele statistische lineaire modellen zou men ook hier kunnen stellen dat complexere modellen weliswaar minder systematische afwijkingen zullen vertonen maar wel een grotere onzekerheid van de uitkomst geven.<sup>3</sup> Elk model moet vergezeld gaan van een grondige evaluatie van de gevoeligheid en de onzekerheid van de uitkomst ten aanzien van de parameters en veronderstellingen van het model. Procedures voor deze evaluatie dienen te worden gestandaardiseerd, de resultaten dienen gedocumenteerd te worden.

Speciale aandacht vraagt ook de schatting van modelparameters, veelal worden deze verkregen uit literatuur onderzoek aangevuld met parameters die de lokale situatie beschrijven en wellicht samen met het model geschat kunnen worden. Met betrekking tot parameters uit de literatuur zou, afhankelijk van de beschikbaarheid van voldoende studies ook meta-analyse gebruikt kunnen worden, speciaal kan men denken aan meta-analyses die de onderzoeker in staat stellen nieuwe schattingen voor een specifieke situatie te maken op basis van vergelijkbare gegevens (Den Hollander *et al.*, 1996).

In het voorafgaande zijn een aantal schaalniveaus te onderscheiden. Op de schaal van het *individu* wordt bij de modellering van infectieziekten gebruik gemaakt van hetzij ziekteprogressie modellen (bijvoorbeeld de ontwikkeling van het niveau van een biomarker als CD4 celtellingen) hetzij dosis-respons relaties (de kans om geïnfecteerd resp. ziek te worden in relatie tot de dosis micro-organismen waaraan een individu wordt blootgesteld). Met de schaal van *micro-omgeving* van het individu wordt de specifieke risicogroep verstaan waartoe het individu behoort en in geval van direct overdraagbare ziekten de omgeving waarmee de persoon in contact staat. De *populatie* is de gehele verzameling van personen uit de verschillende micro-omgevingen. Op de schaal van de *wereld* tenslotte worden modellen toegepast zonder veel detail, of worden detailmodellen verder versimpeld.

---

<sup>3</sup> Dit inzicht bestond reeds in de 14<sup>e</sup> eeuw zoals blijkt uit Ockham's Razor: "Things should not be multiplied beyond necessity" (Dijksterhuis, 1975)

## 4. INFECTIEZIEKTENMODELLERING IN HET RIVM

### 4.1. Inleiding

In de afgelopen 10 jaar is er door een aantal Laboratoria en Centra van het RIVM gewerkt aan de ontwikkeling van infectieziektenmodellen. In bijlage 3 is een samenvatting gegeven van de huidige beschikbaarheid van die modellen. De informatie is gerangschikt naar het interessegebied, tevens is informatie gegeven over de staat waarin ze zich bevinden en de inhoudelijke deskundigheid die op het RIVM aanwezig is over de betreffende ziekten. Het eerste dat opvalt is dat er een discrepantie is tussen inhoudelijke deskundigheid en modelleringsactiviteiten en tevens dat er grote hiaten zijn in de modelleringsactiviteiten voor diverse ziekten waarover het RIVM inhoudelijke deskundigheid bezit. Alleen bij het thema "Maag/darm/lever" blijkt dat de inhoudelijke expertise en modelleringsactiviteit elkaar wel dekken, evenals bij HIV/AIDS en een aantal ander sexueel en bloedoverdraagbare ziekten. De continuïteit van de modelleringsexpertise voor HIV/AIDS en sexueel overdraagbare ziekten is echter zonder maatregelen niet gewaarborgd. Voor modellering van RVP-ziekten en zoönosen is in het verleden voornamelijk gesteund op expertise van de KUN. In het kader van het onderzoeksprogramma "Global Dynamics and Sustainable Development" is gewerkt aan de ontwikkeling van modellen voor malaria, bilharzia en diarree als onderdeel van factoren die de gezondheidstoestand op wereldschaal bepalen (Niessen *et al.*, 1995; Martens *et al.*, 1995). Ten aanzien van deze ziekten bezit het RIVM, gezien de positionering als nationaal Instituut, geen specifieke inhoudelijke deskundigheid. Om deze reden wordt aan deze laatste groep van modellen in dit rapport dan ook verder geen aandacht besteed.

Onderstaand worden de huidige stand van zaken en gewenste ontwikkelingen per thema verder beschreven. Daarbij wordt ook aandacht besteed aan de integratie van modelresultaten ten behoeve van VTV en IVM. Met nadruk zij gesteld dat het onderstaande het karakter heeft van een groslijst, prioritering en toetsing op haalbaarheid dient als een volgende fase in overleg met de opdrachtgevers te worden uitgevoerd.

### 4.2. Specifieke activiteiten per thema

#### 4.2.1. Integratie

Voor geïntegreerde documenten als VTV is er vooral behoefte aan informatie over ziekten die bepalend zijn voor de staat van de volksgezondheid (thema 1 van VTV 1997, Ruwaard *et al.*, 1995). Het Integrale Volksgezondheid Model (IVM) van VTV integreert de uitkomsten van modellen voor chronische ziekten (Van Genugten *et al.*, 1993). Het model levert in principe gegevens op jaarbasis met betrekking tot incidentie, prevalentie van en sterfte aan (chronische) ziekten en afgeleiden daarvan. De dynamiek van infectieziekten speelt zich af op een tijdschaal van dagen tot weken, in tegenstelling tot chronische ziekten (jaren). Hierdoor blijkt het in één rekenstructuur opnemen van beide soorten ziekten nadelig te werken op de snelheid van het model. Om deze reden is besloten de infectieziektenmodellen los te koppelen



van IVM (b.v. rubella) of in een vereenvoudigde vorm op te nemen (b.v. influenza, zie ook 4.2.4). De infectieziektenmodellen worden apart doorgerekend, waarna de gegevens op jaarbasis worden overgedragen aan IVM.

Bestrijding van infectieziekten is een belangrijke doelstelling van preventief beleid (thema 4 VTV97) en is het van belang de in het verleden behaalde gezondheidswinst in kaart te brengen, evenals de theoretisch nog te behalen winst. De aandacht is vooral gericht op de effecten van het Rijksvaccinatieprogramma en van gezondheidsbeschermingsbeleid. Hierbij moet ook gedacht worden aan het voornemen van VWS tot het opstellen van een document betreffende de "Staat van de gezondheidsbescherming", waarvoor een bijdrage aan het RIVM is gevraagd. Specifieke aandachtspunten worden onderstaand bij andere thema's uitgewerkt. Er is een groeiend besef dat infectieziekten een belangrijke determinant (kunnen) zijn van bepaalde chronische ziekten van groot volksgezondheidsbelang: voorbeelden zijn de relatie tussen *Chlamydia pneumoniae* en atherosclerose (Kuo *et al.*, 1995, Saikku, 1996), infecties met *Helicobacter pylori* in relatie tot maagzweren en maagkanker (Blum, 1996), reumatoïde artritis (Thomson *et al.*, 1995), hemolytisch uremisch syndroom (Siegler, 1995) en Guillain-Barré syndroom (Rees *et al.*, 1995) als complicaties van acute gastro-enteritis, infecties met groep A streptococci en reuma (Jansen *et al.*, 1995), een mogelijk verband tussen infecties met *Mycobacterium paratuberculosis* en de ziekte van Crohn (Murray *et al.*, 1995) de mogelijke relatie tussen Borna-virus en psychiatrische aandoeningen (Koprowski and Lipkin, 1995) etc. Het International Agency on Research on Cancer heeft een rapport in voorbereiding waarin wordt gesteld dat 15% van alle gevallen van kanker een infectieuze oorzaak heeft (Kromhout, pers. mededeling). Bij het analyseren van de kwaliteit van leven (thema 3 VTV97) en het opstellen van kosten-baten analyses (thema 5 VTV97) zullen deze chronische ziekten en complicaties een belangrijke factor zijn. Dit aspect dient op termijn in de Integrale Volksgezondheidsmodellering te worden opgenomen.

Infectieziekten onderscheiden zich van chronische ziekten door een aparte dynamiek: bedreigingen hebben een sterke internationale dimensie, ontwikkelen zich zeer snel in tijd en ruimte en hebben een direct effect op de gezondheid. Vanuit deze optiek is het project "Verkenning Infectieziekten in Europa" opgezet (zie bijlage 1, pag. 47). Doelstellingen zijn onder meer het in kaart brengen van de situatie m.b.t. infectieziekten in (West) Europa, het beschrijven van de in het verleden behaalde gezondheidswinst tengevolge van infectieziektenbestrijding en het identificeren en waar mogelijk kwantificeren van (nieuwe) gezondheidsbedreigende situaties (Wijgergangs *et al.*, 1996). Het project probeert dus expliciet een verband te leggen tussen determinanten en indicatoren van infectieziekten, waarbij modellering een belangrijk hulpmiddel zal zijn. Op conceptueel niveau is deze benadering uitgewerkt in het definitierapport IVM (Van Genugten *et al.*, 1993); er is echter nog geen aanzet gemaakt met het opstellen van operationele modellen. In de volgende fase wordt in samenwerking met het Central Public Health Laboratory (Colindale, London, UK) een haalbaarheidsstudie uitgevoerd voor tuberculose, waarvan modellering een belangrijk onderdeel wordt. Op langere termijn wordt gestreefd naar het operationaliseren van een conceptueel model t.b.v. het beschrijven en interpreteren van de dynamiek van infectieziekten op Europese schaal. Aangezien een dergelijk algemeen model ook voor andere VTV-

doelstellingen noodzakelijk is, zal onafhankelijk van externe financiering naar realisatie gestreefd moeten worden.

#### 4.2.2. Maag/darm/leverinfecties

De modelleringsactiviteiten in het MG richten zich in belangrijke mate op dit thema. Over dit onderwerp is een aparte strategienota verschenen<sup>4</sup>, waarin onderscheid wordt gemaakt tussen twee gebieden:

##### 1. Blootstellingsmodellering.

Het op kwantitatieve wijze beschrijven van de blootstelling van de mens aan biologische agentia uit de fysieke omgeving, door het identificeren van factoren die de verspreiding, vermeerdering en afsterving van deze organismen beïnvloeden en van parameters die deze factoren kwantificeren. Op basis hiervan kunnen de effecten van preventief beleid op de intensiteit van besmettingskringlopen en de kans op blootstelling van de mens worden voorspeld.

##### 2. Effectenmodellering

Het op kwantitatieve wijze beschrijven van de gezondheidseffecten van blootstelling van de mens aan biologische agentia vanuit de fysieke omgeving, van factoren die deze effecten beïnvloeden en van parameters die deze factoren kwantificeren. Op basis hiervan kan normstelling worden geëvalueerd, kunnen risicogroepen worden geïdentificeerd en kan de gezondheidswinst van preventief beleid worden voorspeld.

De belangrijkste toepassingsgebieden zijn scenariostudies en kosten-batenanalyses bij het terugdringen van de bacteriële besmetting van voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong (productie van gegarandeerd pathogeen vrije levensmiddelen), risicoschatting van de microbiële besmetting van plantaardige en samengestelde voedingsmiddelen en normstelling voor drink- en zwemwater, met name ten aanzien van parasitaire protozoa en virussen. Aan de volgende activiteiten wordt in de komende jaren gewerkt:

- emissie en verspreiding van micro-organismen vanuit rioolwater en dierlijke mest in de bodem, in grond- en in oppervlaktewater (gebruik makend van milieumodellen als PROMISE, WATNAT, LGM)<sup>5</sup>
- verwijdering van pathogene micro-organismen bij de productie van drinkwater uit oppervlaktewater
- statistische beschrijving van microbiologische detectieprocedures ten behoeve van het omrekenen van resultaten van observationele activiteiten in betrouwbare schattingen van de concentraties pathogene micro-organismen
- statistische modellen voor dosis-responsrelaties van maag/darmpathogenen

---

<sup>4</sup> Kwantitatieve beschrijving van besmettingskringlopen van biologische agentia in de fysieke omgeving en hun effecten op de volksgezondheid, 226/95 LWL Ha/ah

<sup>5</sup> In samenhang met andere activiteiten binnen dit thema wordt tevens aangesloten bij aanbevelingen in het Interimadvies 1997, Modellerings- en Prognose t.b.v. de Milieuplanbureauafdeling (349/96 LBG AG/lyb)

- verspreiding van micro-organismen in dierlijke populaties (landbouwhuisdieren, wildlevende dieren) in relatie tot risicofactoren en populatiedynamica (o.a. ten behoeve van modernisering van de vleeskeuring)
- de besmetting van levensmiddelen op basis van gegevens over de effecten van technologische processen, surveillance, challenge tests, voorspellende modellen etc.
- voorspellende modellen op basis van groei en overleving/afsterving in levensmiddelen, de invloed van consumentengedrag op vermeerdering/overleving/kruiscontaminatie en infectiviteit/virulentie van pathogenen
- evaluatie van preventie- en interventie maatregelen in de veehouderij
- ketenmodel voor overleving, groei en pathogenese van gastro-enteritisverwekkers
- gezondheidsbelasting van gastro-enteritis en daarmee samenhangende chronische infecties en complicaties

Naast deze activiteiten, die samenhangen met vragen t.a.v. voedsel en (drink)water is er ook in beperkte mate behoefte aan het modelleren van de verspreiding van gastro-enteritisverwekkers in de bevolking via direct contact. Hiermee kunnen secundaire infecties t.g.v. de besmetting van voedsel en water worden beschreven. Ook is het noodzakelijk aandacht te besteden aan de directe verspreiding van gastro-enteritis in “high-risk” groepen, zoals kinderdagverblijven en verpleegtehuizen. Er is behoefte aan de evaluatie van mogelijke vaccinatiestrategieën tegen rotavirussen, met name gericht op het terugdringen van ernstige (dehydrerende) infecties bij kinderen.

Er is een groeiende belangstelling voor modellering van blootstelling aan mycotoxinen en de gezondheidseffecten daarvan. Deze worden weliswaar door micro-organismen geproduceerd, maar vereisen een benadering die veel meer analoog is aan de werkwijze in de toxicologie.

De benodigde modellering is vooral statistisch van aard en kan plaatsvinden bij LBO (project 604502, humane blootstelling voeding) in samenwerking met LEO (de modellen FRIDYE en STEM). De modellering van groei en overleving van toxine-vormende schimmels past wel bij het takenpakket in het MGB.

#### 4.2.3. Sexueel en bloedoverdraagbare aandoeningen

De modellen op dit gebied, met name t.a.v. de HIV/AIDS epidemie, hebben in recente jaren de meeste aandacht op het RIVM en daarbuiten gehad. De op het RIVM ontwikkelde modellen hebben internationaal een sterke positie en worden ook voor het nationale beleid gebruikt, m.n. het statistische “terugreken”model voor korte en middellange termijn voorspellingen van AIDS en beschrijvingen van de HIV epidemie in het verleden. Dit model wordt voor hetzelfde doel eveneens gebruikt door het “European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS and HIV” in Saint-Maurice (Parijs). Ten behoeve van het door de EU gesteunde “Multinational Project on Economic and Sociocultural Scenarios” (bijlage 1, pag. 47) worden verfijningen in het model aangebracht, zodat het meer gebruikelijke epidemiologische onderscheid naar leeftijd en geslacht met behulp van demografische gegevens kan worden verwerkt in de beschrijving van de epidemie. Het model is essentieel voor de totstandkoming van een referentie scenario voor Europa (Jager *et al.*, 1995). Door gebrek aan capaciteit bij het RIVM zal - onder begeleiding van het RIVM - een

groot deel van dit werk elders worden gedaan (Rome/ Parijs); in de herfst van 1997 zullen deze activiteiten moeten zijn afgerond.

Het bestaande HIV/AIDS compartimentsmodel, zoals dat is geïmplementeerd in het IVM, voldoet niet meer aan de huidige inzichten met betrekking tot de verspreiding waarbij 'core' groepen een overwegende rol spelen. De meer recente modellen van Bailey, Griffiths en Rossi zijn alle min of meer equivalent en wijken alleen op details af, of zijn gemaakt met als doel een speciale toepassing zoals het thuiszorgstelsel in Rome (Rossi). Implementatie van een van deze modellen in het IVM dient sterk overwogen te worden (zie voor meer details Bailey and Heisterkamp, 1995).

De belangrijkste doelstelling van modellen van SOA's is de evaluatie van verschillende interventiestrategieën: kontaktopsporing, screening, condoomgebruik, behandeling (wie, wanneer, waarmee) en informatiecampagnes, waarbij zowel de effectiviteit als de kosten/batenverhouding bestudeerd kunnen worden. De seksuele netwerk- en paarvormingsmodellen (Kretzschmar *et al.*, 1994; Kretzschmar, 1995; Kretzschmar *et al.*, 1995) zijn op verkennende wijze ingezet voor het vergelijken van verschillende interventiestrategieën (Kretzschmar *et al.*, in press). Deze modellen zijn gebaseerd op stochastische modellering van netwerken. De flexibiliteit van dergelijke modellen en de inzichten die het geeft levert in de praktijk veel meer vragen op dan waar de onderzoekers in eerste instantie aan gedacht hebben. De netwerkmodellen zijn in principe zeer goed geschikt om die vragen te beantwoorden maar de huidige implementatie is zodanig dat er nog niet flexibel op kan worden ingespeeld. Dit type modellen kent veel parameters, er dient dus permanent aandacht te zijn voor validatie aan de hand van nieuwe praktijkgegevens.

De modellering van verspreiding van HIV/AIDS door drugsgebruikers is een aanverwant probleem. Momenteel wordt onderzocht hoe een netwerkmodel gebruikt kan worden in het kader van de Multinationale Scenario studie.

Een belangrijke activiteit is de surveillance van resistentie van seksueel overdraagbare pathogenen tegen antimicrobiële middelen. Ondersteuning van de opzet van de surveillance-programma's en interpretatie/extrapolatie van de gegevens ervan met behulp van modellen zou een belangrijke meerwaarde kunnen geven.

Wereldwijd (WHO) is gekozen voor brede vaccinatie tegen hepatitis B virus, terwijl alle feiten wijzen in de richting van vaccinatie van risicogroepen. Het zou nuttig zijn deze conclusie verder te onderbouwen met modellen, hoewel de politieke relevantie waarschijnlijk gering zal zijn. Concrete vraag is in hoeverre een in Engeland ontwikkelde model (Williams *et al.*, 1996) voor toepassing in de Nederlandse situatie bruikbaar is.

De gevolgen voor de volksgezondheid en de kosten van de gezondheidszorg van opstijgende infecties en chronische complicaties bij SOA's zijn op eenvoudige wijze te modelleren met behulp van bestaande statistische en epidemiologische technieken, mits er voldoende surveillance data voorhanden zijn.

#### 4.2.4. Luchtweginfecties

Het enige model t.a.v. dit thema, dat op het RIVM beschikbaar is, betreft influenza, waarbij een zeer specifieke vraag wordt beantwoord ten behoeve van het IVM, namelijk de mate van

oversterfte aan hart- en vaatziekten t.g.v. een epidemie van influenza. Gezien de complicaties die de insluiting van dit model in het IVM teweegbrengt is besloten om een vereenvoudigd model in IVM op te nemen, dat slechts voor wat betreft de eindresultaten overeenkomt met het oorspronkelijke model. De economische gevolgen van influenza gaan echter verder dan oversterfte; schattingen hiervan in de VS zijn aanzienlijk (in de USA worden de totale kosten geschat op 3-5 miljard US\$ per jaar (Schoenbaum, 1987), waarvan 1 miljard US\$ directe medische kosten (Mullooly *et al.*, 1994) Gezien het ontbreken van voldoende betrouwbare incidentieschattingen blijkt het echter lastig te zijn een model te ontwikkelen dat de dynamiek van de epidemie voldoende nauwkeurig beschrijft, ook om die redenen volstaat het waarschijnlijk om vooral de nadruk te leggen op het schatten van de totale incidentie van influenza per jaar, maar wel zodanig uitgesplitst dat deze bruikbaar zijn voor economische analyse.

Het RIVM heeft veel inhoudelijke kennis op het gebied van tuberculose en andere mycobacteriosen, op het gebied van modellering gebeurt hier echter minder. Het Ministerie van VWS lijkt een toenemende belangstelling voor modelleringsactiviteiten op dit gebied te hebben, met name in verband met de vraagstellingen over gevolgen van het asielbeleid en werkwijze in opvangcentra voor asielzoekers voor de verspreiding van tuberculose. Deze vraagstelling lijkt dermate specifiek, met name door het kleinschalige karakter van de centra en de specifieke maatregelen (binnen 48 uur wordt een aanvraag beoordeeld, medische keuringsuitslagen duren langer etc.) dat deze niet kan worden opgelost met bestaande exploratieve modellen zoals dat van (Blower *et al.*, 1995) waarin de dynamiek van de epidemie op langere termijn wordt beschreven. Samenwerking met de Koninklijke Nederlandse Commissie Voor Tuberculosebestrijding is daarbij essentieel. Gezien de brede microbiologische deskundigheid op het gebied van respiratoire infecties en het voornemen de epidemiologie ervan in het CIE te versterken is daarbij aansluitende modellering kansrijk omdat er goede interactie mogelijk is. Hierbij dient tevens aandacht te worden besteed aan de ontwikkeling van resistentie tegen antimicrobiële middelen.

Bij het onderzoek naar de relatie tussen schimmelallergenen en CARA is op korte termijn behoefte aan modellen die op basis van concentratiemetingen de actuele, individuele blootstelling beschrijven. Deze modellen zijn analoog aan modellen voor toxische verbindingen en fijn stof, en kunnen waarschijnlijk het best bij LBO worden bewerkt. Op langere termijn is behoefte te verwachten aan - gecompliceerde - modellen die de relatie tussen binnenhuisklimaat en schimmelantigenen beschrijven, en modellen die dosis-effectrelaties kwantificeren. Hiervoor ontbreekt momenteel nog de experimentele basis.

#### 4.2.5. Zoönosen (en “nieuwe bedreigingen”)

Een belangrijk aspect van de verspreiding van zoönotische agentia in de bevolking is de besmetting van voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong, zie hiervoor 4.2.2. Daarnaast kunnen ziekteverwekkers rechtstreeks van dier op mens worden overgedragen, eventueel via het milieu. Op dit terrein heeft het RIVM nog geen modelleerexpertise opgebouwd. In het verleden is met de KUN samengewerkt ten behoeve van de modellering van de verspreiding van toxoplasmose, met name gericht op de preventie van de infectie bij zwangere vrouwen

(Conyn-van Spaendonck, 1991). De expertise van modellering van de verspreiding van deze infectieziekten, waarvan de dominante verspreidingswijze naar de mens indirect is, moet dan ook van de grond af aan worden opgebouwd. Daarnaast is expertise nodig ten aanzien van de populatiedynamica van de pathogenen en hun dierlijke reservoirs. Voor het modelleren van de verspreiding van *Borrelia burgdorferi* via tekenbeten bijvoorbeeld, is het van belang de populatiedynamica van teken en hertenpopulaties te beschrijven, en de wijze van contact die mensen daarmee nu hebben of in de toekomst zullen hebben. Hierbij kan men denken aan scenario's met betrekking tot vrijetijdsbesteding in de natuur. Dit voorbeeld geeft aan dat modellering (anders gericht) epidemiologisch en observationeel onderzoek zal stimuleren (onderzoek naar vrijetijdsbesteding, maar ook naar het voorkomen van geïnfecteerde herten en teken).

Andere zoönotische agentia waarbij het zinvol zou zijn modelleringsactiviteiten te ontwikkelen zijn:

- Het tickborne encephalitis virus en andere via tekenbeten verspreide ziekteverwekkers, met name de kans dat deze in Nederland zullen gaan voorkomen
- Hantavirus: dynamiek van de verspreiding in knaagdieren, uitscheiding en overleving in urine, kans op besmetting en daarmee samenhangend risico op ziekte
- Rabiës: verspreiding in vleermuizen en in vossen, kans op verspreiding naar huisdieren en risico op een beet door een besmet dier
- De risico's van kattekrabziekte voor immuungecompromitteerden
- Besmetting van de Nederlandse wildstapel met vooralsnog uitsluitend in het buitenland voorkomende pathogenen, zoals *Echinococcus multilocularis*, of pathogenen die in Nederland vrijwel niet meer voorkomen, zoals trichinen.

#### 4.2.6. Rijks Vaccinatie Programma

Het evalueren van vaccinatiestrategieën is traditioneel een belangrijk toepassingsgebied van infectieziektenmodellen geweest. In Nederland is de strategie van vaccinatie tegen rubella mede op modelleringsresultaten gebaseerd. De uiteindelijke advisering aan de Nederlandse Overheid op vaccinatiegebied berust bij de Gezondheidsraad. Het RIVM heeft taken t.a.v. ontwikkeling, verbetering en productie van vaccins, pre- en post marketingsurveillance en de wetenschappelijke onderbouwing van vaccinatieprogramma's. De modelleringsactiviteiten hebben zich echter grotendeels buiten het RIVM afgespeeld. Voor een algemene beschrijving van het Rijks Vaccinatie Programma en de evaluatie daarvan wordt verwezen naar (Rümke *et al.*, 1994). Op grond van de aanbevelingen in dit rapport en recente ontwikkelingen kunnen in grote lijnen de volgende modelleringsactiviteiten worden afgeleid:

Toekomstige ontwikkelingen:

- wat gebeurt er als er minder gevaccineerd wordt (b.v. door meer aandacht voor bijwerkingen van vaccins of vaccinatiemoedigheid bij de bevolking)
- effecten van veroudering van de bevolking, o.a. het teruglopen van vaccin-geïnduceerde antistoftiters en het ontbreken van heractivering van het immuunsysteem door beperkte natuurlijke circulatie van de pathogene agentia

- verschuiving van de leeftijd waarop “kinderziekten” voorkomen, mogelijk resulterend in een toename van ernstige complicaties als congenitaal rubella syndroom en orchitis bij niet of onvoldoende gevaccineerden
- te verwachten effectiviteit van de introductie van een nieuw pertussis-vaccin
- de introductie van het meningococcenvaccin
- gebrek aan maternale immuniteit omdat moeders geen natuurlijke infectie hebben doorgemaakt

#### Deelpopulaties:

- risico's op epidemieën in groepen niet gevaccineerden die onderling intensief contact hebben (zoals vaccinatieweigeraars en allochtonen)
- partiële bescherming t.g.v. vaccinatie, b.v. met acellulaire vaccins (kinkhoest)
- gevolgen van circulatie van *Bordetella (para)pertussis* onder volwassenen voor infecties bij zuigelingen, noodzaak tot (her)vaccinatie van volwassenen

#### Strategieën en (kosten-effectiviteits) evaluaties:

- evaluatie van het model waarop indertijd de BMR vaccinatiestrategie is gebaseerd (De Boo *et al.*, 1987)
- evaluatie van het kosten/batenmodel voor *Haemophilus influenzae* type b vaccinatie (Martens *et al.*, 1991)
- inzet van oraal vs. geïnactiveerd poliovaccin in epidemische situaties
- circulatie van poliovirus bij gebruik van geïnactiveerd vaccin in relatie tot de kans op nieuwe epidemieën in Nederland en de wereldwijde uitroeiing van poliovirus
- strategieën voor het opsporen van de circulatie van wild poliovirus door middel van onderzoek van rioolwater; wat is het risico op verdere verspreiding wanneer wild poliovirus wordt aangetoond
- wenselijkheid van het verschuiven van tweede vaccinatie naar hogere leeftijdsklassen
- circulatie van het pathogene organisme ondanks vaccinatie (vaccinegeïnduceerde humorale immuniteit vs. humorale én mucosale immuniteit na natuurlijke infectie) b.v. bij mazelen
- eliminatie- versus eradicatie strategieën

#### De beschikbare SIR modellen werden niet adequaat bevonden op een aantal punten:

- inhomogeniteit van subpopulaties en leeftijdsgroepen met betrekking tot contacten en vaccinatiegraad
- verlies van maternale immuniteit (oplosbaar in leeftijdgestructureerde SIR modellen)
- differentiatie van de mate van bescherming van natuurlijke en door vaccins opgewekte immuniteit (b.v. indien vaccinatie alleen tegen ziekte beschermt en niet tegen infectie of indien slechts een combinatie van verschillende antigenen in een acellulair vaccin voldoende effectief is)

Hierbij dient de kanttekening te worden gemaakt dat mogelijk niet alle vereiste parameters nodig voor de modellering uit experimentele of epidemiologische data te schatten zijn. Het recent gestarte project “Serosurveillance” (zie bijlage 1, pag. 43) biedt nieuwe mogelijkheden tot de evaluatie van het RVP en het bepalen van de betekenis daarvan voor de epidemiologie van infectieziekten. Dit project zal in hoge mate bijdragen aan het beschikbaar komen van data die nodig zijn voor het ontwikkelen en valideren van modellen voor RVP-ziekten.

Het is duidelijk dat ook op dit gebied nog een groot aantal vragen d.m.v. modellering kunnen worden bestudeerd, en dat deze expertise binnen het RIVM cruciaal is gezien de gevoeligheid van de gegevens op dit punt.

### **4.3. Technische aspecten**

#### 4.3.1. Soorten modellen

Bij de ontwikkeling van infectieziektenmodellen moet rekening gehouden worden met enkele wezenlijke tegenstellingen. Ten eerste is er een grote diversiteit in de vraagstellingen en in de wijze van verspreiding van infectieziekten. Ten tweede is er een spanningsveld tussen de gewenste snelheid waarmee modelresultaten worden opgeleverd en de noodzakelijke diepgang voor valide resultaten. In beide tegenstellingen moet een juiste middenweg gevonden worden. Dit kan mogelijk worden gerealiseerd door op korte termijn in te zetten op een beperkt aantal specifieke vragen die in een concrete, hoog prioritaire informatiebehoefte voorzien. De modelstructuren die voor beantwoording daarvan worden ontwikkeld, moeten voldoen aan tenminste drie generieke voorwaarden:

1. Er moet tussen de modellen consistentie bestaan in de conceptuele structuur
2. Ongeacht de gebruikte modelsoort moet de output een functioneel onderdeel kunnen uitmaken van meer integrale modellen
3. Voor dezelfde variabelen dienen (gevalideerde) gegevens uit dezelfde bron te worden gebruikt.

Op deze wijze wordt via het ontwikkelen van modellen voor specifieke vragen toegewerkt naar een meer geïntegreerde structuur. Dit zou een basis kunnen vormen voor het geven van globale antwoorden op vragen die een snel antwoord vereisen.

In hoofdstuk 3.2 is een overzicht gegeven van de soorten modellen die bruikbaar zijn voor infectieziektenmodellering, zonder daarbij de pretentie te hebben daarbij uitputtend te zijn geweest. In tabel 1 wordt aangegeven voor welke thema's deze modellen hoofdzakelijk gebruikt kunnen worden. Enige toelichting volgt hierbij. Zoals eerder opgemerkt, is de keuze van modeltype afhankelijk van verschillende factoren die zowel de vraagstelling als het onderwerp betreffen, in algemene zin en specifiek voor een bepaalde situatie. Algemene uitspraken zijn moeilijk te doen, maar als voorbeeld zullen we enkele keuzen toelichten die in het verleden succesvol zijn geweest.



Tabel 1. Thema's van infectieziektenonderzoek en mogelijke toepassingen van modelleringstechnieken

Thema	probabilistische (dosis-respons)	compartiment deterministisch	compartiment (stochastisch)
Maag/ darm / lever	x	(x)	(x)
Sexueel/ bloed		(x <sup>*</sup> )	x
Luchtweg		x	x
Zoönosen	x	x	
RVP		x	x

\* paarvormingsmodellen spelen bij sexueel overdraagbare aandoeningen een dominante rol

Voor het thema maag/ darm /leverinfecties is de aandacht vooral gericht op indirecte verspreiding via voedsel en het milieu. Voor de modellering van de verspreiding van infectieuze agentia via het milieu en voedsel is een probabilistisch model van dosis (d.w.z. de kansverdeling van aantallen bacteriën die worden toegediend) en de respons (de kans om geïnfecteerd te worden, b.v. het one-hit model) en de diverse ketenstappen (van grondstof tot product) succesvol geweest. De uitwerking van dit model, aantallen blootgestelden en aantallen geïnfecteerden werden via stochastische simulatie berekend (Teunis *et al.*, 1996). Voor secundaire infecties zijn compartimentsmodellen waarschijnlijk geschikt. Verspreiding via direct contact (sexueel overdraagbare ziekten, luchtweginfecties en RVP ziekten) zijn succesvol gemodelleerd via zowel de weg van differentiaal vergelijkingen voor het modelleren van de verwachtingswaarden voor grote populaties, als wel de stochastische aanpak waarbij het verloop van een epidemie in relatief kleine populaties wordt gesimuleerd. Beide aanpakken berusten op het 'compartimenteren' van de populatie die risico loopt, waarbinnen de verspreiding bijvoorbeeld via netwerkmodellering gestalte krijgt. Het thema Zoönosen dat betrekking heeft op infecties vanuit dieren, voedsel en het milieu neemt een tussenpositie in. Modellering van de de verspreiding in de natuurlijke gastheren kan plaatsvinden volgens de hierboven geschetste compartimentsmodellen, terwijl de blootstelling van de mens aan zoönotische agentia via de probabilistische aanpak kan worden benaderd.

#### 4.3.2. Programmeertalen

Tot nu toe is het programmeren van modellen geschied op ad-hoc basis voor specifieke vraagstellingen zonder direct op uitbreiding en integratie gericht te zijn. Een aanpak waarbij een zo groot mogelijke flexibiliteit en tevens een zo groot mogelijke standaardisatie kan worden bereikt is er een die het mogelijk maakt in modules in één programmeertaal te werken. Gezien de bovenstaand indeling zijn er een aantal essentiële componenten:

- mogelijkheid tot stochastische modellering (trekken uit verdelingen)
- mogelijkheid tot het (numeriek) oplossen van differentiaal vergelijkingen

- mogelijkheid tot het schatten van parameters van modellen
- doen van gevoeligheidsanalyses
- statistische evaluatie van stochastische modellen
- grafische en tabellarische weergave
- genereren van uitvoer modules voor andere modellen/ pakketten

Bijna geen enkel pakket is geschikt voor alle componenten, statistische pakketten als S-Plus en SAS bijvoorbeeld zijn slechts mager uitgerust voor het oplossen van differentiaal vergelijkingen, Matlab en Mathematica zijn daarentegen weer minder toegesneden op statistische verwerking van gegevens. Het voor het RIVM ontwikkelde pakket **M** is hoofdzakelijk geschikt voor het oplossen van differentiaal vergelijkingen en grafische weergave. Een door de modelleers te maken keuze zou in het IMO besproken kunnen worden. Op voorhand lijkt het dat het mogelijk moet zijn een modules pakket of een pakket van “templates” te ontwikkelen voor de verschillende modelsoorten zodanig dat nieuwe modellen, of modellen voor speciale vragen, daarmee kunnen worden opgebouwd. Dit geeft voordelen voor overdraagbaarheid, documentatie en versiebeheer. Als eerste stap kan een inventarisatie dienen van de voorhanden zijnde modellen, afspraken kunnen worden gemaakt over naamgeving, argumenten te gebruiken in modules, de wijze van validatie en de specificatie van inputdata (bijvoorbeeld kan de afspraak worden gemaakt deze te baseren op bij VTV voorhanden populatiegegevens aangevuld met specifieke gegevens voor de modellen).

#### 4.3.3. Strategische keuzen

In de huidige situatie zijn drie formatieplaatsen beschikbaar voor het ontwikkelen en toepassen van modellen m.b.t. de thema's sexueel en bloedoverdraagbare aandoeningen, luchtweginfecties en RVP-ziekten. Het ligt voor de hand per thema één formatieplaats toe te wijzen. Verdeling van de capaciteit naar thema bevordert de interactie tussen de modelleur en inhoudsdeskundigen, en heeft de voorkeur boven het verdelen aan de hand van modelleringstechnieken. Wel dient erop toegezien te worden dat er voldoende deskundigheid is ten aanzien van de beide voor deze thema's belangrijkste technieken (SIR modellen, geïmplementeerd via deterministische en stochastische modellen); ook dient er evenwicht te zijn tussen toepassing en ontwikkeling. De meeste ontwikkeling is nodig bij stochastische modellen, met name t.a.v. het thema luchtweginfecties. Bij de RVP-ziekten dient de nadruk te liggen op implementatie, hoewel ontwikkelingen zeker nodig zullen zijn. Ook bij SOA's zou in de komende jaren de nadruk moeten liggen op het “oogsten” van de resultaten van in de afgelopen jaren gedane inspanningen. Daarnaast is het van belang het bestaande internationale netwerk te handhaven, bij voorkeur in de vorm van (extern gefinancierde) Europese projecten en in samenwerking met de afdeling Zorgonderzoek. Bij MGB dient vooral de strategische keuze gemaakt te worden of de capaciteit gericht blijft op de huidige zwaartepunten (4.2.2), of dat naar een verbreding wordt gestreefd door ook aan direct overdraagbare zoonosen aandacht te besteden. Hiertoe is nader overleg met de opdrachtgevers noodzakelijk. De volgende verdeling van taken wordt aanbevolen: twee medewerkers voor zoönotische agentia en pathogenen in levensmiddelen, één medewerker

voor verspreiding van pathogenen in water en drinkwater; één medewerker voor dosis-responsmodellering van maag/darmpathogenen inclusief secundaire verspreiding; en één medewerker<sup>6</sup> voor risicokarakterisering.

Deze aanbevelingen, en meer gedetailleerde keuzen binnen ieder thema dienen in nauw overleg met de opdrachtgevers te worden geïmplementeerd; het initiatief hiertoe ligt bij de leiding van de betrokken laboratoria en de clustercoördinatoren.

#### 4.3.4. Interne en externe samenwerking

Zoals reeds aangegeven is goede communicatie noodzakelijk voor het op succesvolle wijze integreren van de verschillende methoden (experimenteel, observationeel en modelmatig) in het infectieziektenonderzoek. Er dient structureel overleg te komen tussen de modelleringsgroepen bij VTV en MGB met betrekking tot mathematisch-technische onderwerpen. Waar nodig dienen bij dit overleg medewerkers van IMA, LBO en LEO betrokken te worden. Hiertoe dienen de infectieziektenmodelleurs te participeren in het Intersectoraal Modellenoverleg. De coördinatie van deze activiteiten behoort tot de taak van het afdelingshoofd M&I van VTV. Het ontwikkelen van modellen voor de verspreiding van micro-organismen in het milieu dient in nauwe samenwerking met Sector V (LWD, LBG, LAE) te gebeuren.

Daarnaast dient er overleg te zijn tussen ontwikkelaars en gebruikers van modellen. Dit dient zoveel mogelijk plaats te vinden op basis van geïntegreerde projecten, waarin gemeenschappelijke doelen worden geformuleerd. De modelleurs zullen in deze projecten actief moeten samenwerken met microbiologen en epidemiologen op hun specifieke terrein. Thematische werkgroepen (zoals de reeds bestaande werkgroepen SOA en gastro-enteritis) kunnen een belangrijke rol spelen bij de integratie van verschillende onderzoeksmethoden. De rol van deze thematische werkgroepen bij het vormgeven van het infectieziektenonderzoek zou moeten worden versterkt.

Om het begrip van de waarde van modellering voor het infectieziektenonderzoek te vergroten is een actieve presentatie noodzakelijk. Hierbij dient in eerste instantie gezocht te worden naar bestaande (interne) overlegstructuren, zoals werkbijeenkomsten, refereerbijeenkomsten, wetenschappelijke vergaderingen etc. Ook het organiseren van of bijdragen aan cursussen of workshops is aan te bevelen. Tevens dient actief gebruik gemaakt te worden van de mogelijkheden tot uitwisseling en detachering van onderzoekers.

Gezien de beperkte capaciteit voor infectieziektenmodellering is externe samenwerking van groot belang. Hierbij zijn zowel nationale als internationale contacten van belang. In Nederland zijn de belangrijkste (potentiële) samenwerkingspartners:

- Groep Landbouwwiskunde-DLO, Wageningen
- Instituut voor Diergeneeskunde-DLO, Lelystad
- Katholieke Universiteit Nijmegen, Vakgroep Medische Statistiek en Epidemiologie
- Landbouwuniversiteit Wageningen, Onderzoekschool VLAG en Onderzoekschool WIAS
- Nederlands Instituut voor Sociaal Sexueel Onderzoek, Utrecht

---

<sup>6</sup> Inclusief capaciteit t.b.v. plv. labhoofd/afdelingshoofd

- Netherlands Institute of Health Sciences, Rotterdam
- Technische Universiteit Delft, Faculteit Civiele Techniek en Onderzoekschool Hydrologie
- Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde
- Vrije Universiteit Amsterdam, Vakgroep Theoretische Biologie

Internationaal zijn de belangrijkste partners:

- Central Public Health Laboratory, Colindale, London, Engeland
- Departementa di Matematica, Universita degli Studi di Roma "Tor Vergata", Italië
- Department of Biological Sciences, University of Warwick, Engeland
- Department of Environmental Engineering, Drexel University, Philadelphia, USA
- European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS and HIV, Saint-Maurice, Parijs, Frankrijk
- Institut für Medizinische Biometrie, Universität Tübingen, Duitsland
- School of Mathematics, University of Wales, Cardiff
- Yale School of Management, Yale University, USA

## 5. CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

- 1) Het infectieziektenonderzoek binnen het RIVM vraagt in toenemende mate om een integratie van experimentele, observationele en modelmatige methoden. Op langere termijn moeten deze methoden binnen alle onderzoekseenheden ter beschikking zijn, zij het dat de zwaartepunten afhankelijk van de taakstelling zullen verschillen. Dit leidt tot een grotere behoefte aan kennis van het ontwikkelen en toepassen van mathematische modellen, die deels verkregen kan worden door gerichte opleidingen inclusief het opzetten van brede projecten (kwalitatieve uitbreiding). Daarnaast zal er ook een kwantitatieve uitbreiding van de modelleringsexpertise noodzakelijk zijn.
- 2) Op kortere termijn is de beschikbare modelleringscapaciteit beperkt, de methodologie is sterk in ontwikkeling en dient zich binnen het infectieziektenonderzoek te bewijzen. Dit vereist intensief overleg tussen modelleurs teneinde een gemeenschappelijke conceptuele basis te ontwikkelen. Er moet ruimte zijn voor gezamenlijke projecten. Dit overleg dient aan te sluiten bij Instituutsbreed modelleringsoverleg. De modelleurs dienen in projectmatig verband intensief samen te werken met overige onderzoekers binnen het Instituut (microbiologen, epidemiologen etc.) en dienen goede contacten te onderhouden met de opdrachtgevers. Daarnaast is het van belang te streven naar het uitwisselen van resultaten en informatie in bestaande overlegkaders, het organiseren van cursussen en uitwisseling/detachering van onderzoekers.
- 3) De modellering moet een integraal onderdeel van het onderzoek worden binnen alle als speerpunten gekozen thema's: Integratie, Maag/darm/leverinfecties, Sexueel en Bloed Overdraagbare Aandoeningen, Luchtweginfecties, Zoönosen en Rijksvaccinatie-programma. Hierbij kunnen thematische werkgroepen een belangrijke rol spelen.
- 4) Er is onvoldoende capaciteit beschikbaar om het terrein voldoende te dekken, er zullen derhalve speerpunten gekozen moeten worden.

Aanbevolen wordt om de aandacht voorlopig te richten op

- het in stand houden van het bestaande internationale netwerk, dat is opgebouwd rond HIV/AIDS modellering en dit netwerk te benutten voor het aangaan van samenwerkingsverbanden ten aanzien van andere infectieziekten; dit biedt tevens aanknopingspunten voor scenariostudies en economische analyses)
- het (verder) ontwikkelen van stochastische modellen voor de beschrijving van de verspreiding van infecties in gestructureerde populaties, niet alleen t.a.v. SOA's maar ook t.a.v. luchtweginfecties met een zwaartepunt bij tuberculose
- het bestuderen van concrete, vanuit VTV, CIE of Sector I gestelde vragen binnen het RVP
- de blootstelling aan pathogenen via producten van dierlijke oorsprong en overige levensmiddelen
- effectenmodellering van maag/darmpathogenen

- emissie en verspreiding van pathogenen in grond- en oppervlaktewater (aansluitend bij de Milieuplanbureaufunctie)
- nadere besluitvorming is nodig over het op korte termijn starten met modellering van de populatiedynamica van zoonotische agentia bij wildlevende dieren en daarmee samenhangende volksgezondheidsaspecten

**REFERENTIES**

- Anderson RM, May RM. Infectious diseases of humans. Dynamics and control. Oxford: Oxford University Press, 1991.
- Anonymus. RIVM, Quo Vadis? Naar synergie met resultaat (deel I). Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1995.
- Anonymus. RIVM, Quo Vadis? Van denken naar doen (deel II). Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1995.
- Bailey NTJ, Heisterkamp SH. Preliminary review on the mathematical models and data used for the baseline analysis 1995. Bilthoven: EU Concerted Action - Multinational Scenario Analysis Concerning Epidemiological, Social and Economic Impacts of HIV/AIDS on Society, 1995.
- Blower SM, McLean AR, Porco TC *et al.* The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. *Natural Medicine* 1995; 1(8):815-21.
- Blum AL. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(Suppl. 214):24-7.
- Conyn-van Spaendonck MAE. Congenital toxoplasmosis in the Netherlands [Proefschrift]. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1991.
- De Boo Th, Van Druten JAM, Lemmens WAJG, Bos JM, Plantinga AD, Ruitenbergh EJ. Predicting the dynamic aspects of rubella vaccination programmes. *Stat Med* 1987; 6:843-51.
- Den Hollander AEM, Preller EA, Heisterkamp SH, Jansen J, Bol P. Meta-analyse van observationeel onderzoek: mogelijkheden en beperkingen bij toepassing van het kwantificeren van gezondheidsrisico's. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1996; Rapport nr 263610002.
- Dijksterhuis EJ. De mechanisering van het wereldbeeld. Amsterdam: Meulenhof, 1975.
- Doucet P, Sloep PB. Mathematical modeling in the life sciences. New York: Ellis Horwood, 1993.
- Giesecke J. Modern infectious diseases epidemiology. London: Edward Arnold, 1994.
- Heisterkamp SH. Quantitative analysis of AIDS/HIV: development of methods to support policy making for infectious disease control [PhD Thesis]. Leiden: Rijksuniversiteit, 1995.
- Holling CS (ed.). Adaptive environmental assessment and management. Chicester: Wiley, 1978; cited in Starfield AM, Bleloch AL. Building models for conservation and wildlife management. Edina: MN, 1991.
- Jager JC, Postma MJ, Tolley J, Kenelly J. Assessment of the socio-economic impact of AIDS: from national towards multinational scenarios. In: Fitzsimons D, Hardy V, Tolley K (eds). The economic and social impact of AIDS in Europe. London: Cassell, 1995: 40-53.
- Jansen TLTh, Janssen M, Geurts MAW, Katchaki JN. Acut gewrichtsreuma of post-streptokokken-reactieve artritis; een onverwachte opleving in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139(3):105-7.

- Koprowski H, Lipkin WI. Borna disease. Current topics in microbiology and immunology. Vol. 190. Berlin: Springer Verlag, 1995.
- Kretzschmar M. Deterministic and stochastic pair formation models for the spread of sexually transmitted diseases. *Journal of Biological Systems* 1995; 3(3):789-801.
- Kretzschmar M, Jager JC, Reinking DP, Van Zessen G, Brouwers H. A network modelling approach for assessing the efficiency of prevention strategies. *Journal of Mathematical Sociology* 1995; 20(4):351-74.
- Kretzschmar M, Reinking DP, Brouwers H, Van Zessen G, Jager JC. Network models. From paradigm to mathematical tool. In: Kaplan EH, Brandeau ML (eds). *Modeling the AIDS epidemic: Planning, policy and prediction*. New York: Raven Press, Ltd., 1994: 561-83.
- Kretzschmar M, Van Duynhoven YTHP, Severijnen AJ. Modelling prevention strategies for gonorrhoea and chlamydia using stochastic network simulations. *Am J Epidemiol*, 1996;144:306-317.
- Kuo C-C, Jackson LA, Campbell LA, Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). *Clin Microbiol Rev* 1995; 8(4):451-61.
- Martens LL, Ten Velden GHM, Bol P. De kosten en baten van vaccinatie tegen *Haemophilus influenzae* type b. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135(16-20).
- Martens WJ, Niessen LW, Rotmans J, Jetten TH, McMichael AJ. Potential impact of global climate change on malaria risk. *Environ Health Perspect* 1995; 103(5):458-64.
- Mullooly JP, Bennet MD, Hornbrook MC *et al.* Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994; 121:947-52.
- Murray A, Oliaro J, Schlup MMT, Chadwick VS. *Mycobacterium paratuberculosis* and inflammatory bowel disease: Frequency distribution in serial colonoscopic biopsies using the polymerase chain reaction. *Microbios* 1995; 83(337):217-28.
- Niessen LW, Hilderink HBM, Rotmans J. Roads to health - modeling the health transition. Bilthoven: National Institute of Public Health and Environment, Report nr. 461502015, in voorbereiding.
- Rümke HC, Conyn-van Spaendonck MAE, Plantinga AD. Plan voor evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma. Een discussienota. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1994; Rapport nr 213676001.
- Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RAC. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333:1374-9.
- Ruwaard D, Van den Berg Jeths A, Bol P *et al.* Ontwerp van de studie VOLKSGEZONDHEID TOEKOMST VERKENNING 1997. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 1995; Rapport nr 431501014.
- Saikku P. *Chlamydia pneumoniae* and cardiovascular disease. *Clinical Microbiology and Infection* 1996; 1(Suppl. 1):S19-S22.
- Schoenbaum SC. Economic impact of influenza. *Am J Med* 1987; 82, suppl. 6A:26-30.
- Siegler RL. The hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995; 42(6):1505-29.



- Teunis PFM, Van der Heijden OG, Van der Giessen JWB, Havelaar AH. The dose-response relation in human volunteers for gastro-intestinal pathogens. Bilthoven: National Institute of Public Health and the Environment, 1996; Report no. 284550002.
- Thomson GTD, DeRubeis DA, Hodge MA, Rajanayagam C, Inman RD. Post-Salmonella reactive arthritis: late clinical sequela in a point source cohort. *Am J Med* 1995; 98:13-20.
- Van Genugten MLL, Jager JC, Helder JC *et al.* Het conceptuele kader voor de integrale modellering van de volksgezondheid. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1993; Rapport nr 431502001.
- Wijgergangs LM, Achterberg PW, Havelaar AH, Kramers PGN. Communicable diseases in Europe: health status and health threats. Bilthoven: National Institute of Public Health and Environment, 1996.
- Williams JR, Nokes JD, Medley GF, Anderson RM. The transmission dynamics of hepatitis B in the UK: a mathematical model to evaluate costs and effectiveness of immunization programmes. *Epid Inf* 1996;116:71-89.

**BIJLAGE 1. OVERZICHT INFECTIEZIEKTENONDERZOEK RIVM 1996****MAP Volksgezondheidsonderzoek****Cluster Gezondheidsverkenningen (GVE)****431501 Volksgezondheidstoekomstverkenningen (D. Ruwaard, VTV)**

De algemene doelstelling van het VTV project is het geven van een overzicht en een analyse van de beschikbare gegevens op het terrein van de volksgezondheid, met expliciete weergave van aanwezige lacunes in de informatievoorziening, teneinde het gezondheidsbeleid behulpzaam te zijn bij de evaluatie van lopend beleid en de voorbereiding van nieuw beleid. Daartoe wordt vierjaarlijks een rapportage uitgebracht, waarvan de eerste versie verscheen in 1993. Voor 1997 wordt deze rapportage voorbereid langs drie hoofdlijnen (actualisering, uitbreiding, integratie), verdeeld in een zevental thema's.

Infectieziekten zijn van belang bij de volgende thema's:

Thema 1. De gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking, een actualisering.

In VTV-1993 werd van een groot aantal infectieziekten informatie gepresenteerd over ziektebeeld, oorzaken en determinanten, behandeling, incidentie en prevalentie, interventies en beleid. Deze informatie zal worden geactualiseerd.

Thema 3. Ernst/impact van ziekten in relatie tot geïntegreerde gezondheidsmaten.

Hoewel infectieziekten niet langer in hoge mate de mortaliteit en morbiditeit van de Nederlandse bevolking bepalen, is de betekenis ervan voor de volksgezondheid nog steeds substantieel, met name t.a.v. morbiditeit en maatschappelijke kosten. Voor VTV-1997 wordt vooral aandacht besteed aan de betekenis van AIDS als determinant van vroegtijdige morbiditeit.

Thema 4. Effecten van preventie. Gezondheidsbeschermingsbeleid is voor een belangrijk deel gericht op de preventie van infectieziekten. Van belang zijn zowel het in kaart brengen van de in het verleden behaalde gezondheidswinst en de noodzakelijke inspanningen om deze winst vast te houden, als de nog te behalen winst door aanvullend preventief beleid.

Thema 5. Effecten van zorg. Hoewel de zorgbelasting t.g.v. infectieziekten relatief beperkt is, wordt bij dit thema wel aandacht besteed aan enkele voorbeelden van infectieziekten vanwege de bijzondere aard van de problematiek.

**435002 Integrale Volksgezondheidsmodellering (vacature, VTV)**

IVM is een demografisch basismodel met ziektespecifieke deelmodellen ten behoeve van het beschrijven van ontwikkelingen in de tijd van gezondheidsindicatoren in samenhang met determinanten en autonome ontwikkelingen. In IVM versie 1 zijn de volgende infectieziekten opgenomen: rubella, AIDS en influenza. Momenteel wordt gewerkt aan (verdere) ontwikkeling van modellen voor rubella, poliomyelitis en influenza. Opname van gedetailleerde infectieziektenmodellen met een eigen dynamiek in het IVM is niet zinvol.

**Cluster Methodieken/modellering risico-evaluatie****284550 Kwantitatieve beschrijving van microbiologische besmettingskringlopen en hun effecten op de gezondheid (A.H. Havelaar, MGB)**

Onderzoek wordt verricht naar de modellering van de dosis-responsrelatie van maagdarmpathogenen op basis van gepubliceerde vrijwilligersexperimenten en de mogelijkheid tot het opstellen van een mechanistisch model op basis van proefdiergegevens en fundamentele inzichten in de gastheer-parasietrelatie. Ook wordt gewerkt aan concrete toepassingen van de risico-analyse benadering op vraagstukken uit de levensmiddelen hygiëne, m.n. de modernisering van de vleeskeuring.

**604012 Vergelijkbaarheid gezondheidsrisico's (H.J.G.M. Derks, LBO)**

Doelstelling is de mogelijkheid en wenselijkheid na te gaan van een systematiek waarmee risico's, verbonden aan verschillende typen van stressoren, kwantitatief met elkaar vergeleken kunnen worden.

De te bestuderen stressoren zijn: pathogene micro-organismen, stoffen, straling en ongevallen. Het project heeft in 1996 een verkennend karakter.

## Cluster Infectieziekten

### 128507 Diagnostiek en surveillance van kinkhoest (F.R. Mooi, LIO)

Ondanks een hoge vaccinatiegraad blijkt kinkhoest in Nederland te persistentere met regelmatige epidemische verheffingen. De centrale vraagstelling van dit project is hoe dit te verklaren valt uit het voorkomen van asymptomatische en/of atypische pertussis bij volwassenen (doordat humorale vaccinatie niet leidt tot bescherming tegen infectie met *Bordetella pertussis*, door afname van beschermende immuniteit, door antigene variatie?), mede in het licht van de aanstaande introductie van een acellulair vaccin.

### 128713 Surveillance van mycobacteriosen (J.D.A. van Embden, LIO)

De incidentie van tuberculose neemt in Nederland, evenals in andere westerse landen weer toe, evenals de antibioticum-resistentie van de mycobacteriën. In dit project worden referentietaken uitgevoerd (kweken, determineren en typeren van mycobacteriën), wordt de typeringstechniek ingezet in het epidemiologisch onderzoek en wordt de ontwikkeling van resistentie bij Nederlandse isolaten gevolgd. Dit moet leiden tot verbeterd inzicht in transmissie van tuberculose in Nederland, aanbevelingen voor aanpassing van beheersingsmaatregelen en aanbevelingen voor therapie.

### 189401 Kwaliteitsborging parasitologisch onderzoek (L.M. Kortbeek, LIS)

Ten behoeve van intercollegiale toetsing worden rondzendingen georganiseerd aan ca. 120 parasitologische laboratoria, tevens wordt pre- en post-marketing surveillance uitgevoerd van testkits voor de serologie van *Toxoplasma gondii*.

### 212200 Landelijk netwerk voor surveillance van ziekenhuisinfecties (W. van Pelt, CIE)

Ontwikkeling, implementatie en exploitatie van een landelijk surveillance-systeem voor de continue en systematische verzameling, analyse, interpretatie en terugkoppeling van gegevens met betrekking tot het voorkomen van ziekenhuisinfecties

### 216375 Serosurveillance (M.A.E. Conijn-van Spaendonck, CIE)

Door middel van een herhaalde aselechte steekproef van de Nederlandse bevolking wordt een leeftijdstratificeerd serumbestand aangelegd, waaruit kan worden geput voor serologisch onderzoek naar diverse infectieziekten. In het kader van de evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma (project 213676) is onderzoek in voorbereiding naar difterie, tetanus, polio en kinkhoest(1996/97), bof, mazelen, rubella en Hib (1997). Ook zal onderzoek worden uitgevoerd naar *Toxoplasma gondii*, *Toxocara* spp en *Trichinella spiralis*.

### 213690 Infectieziektenbestrijding (M.A.E. Conijn-van Spaendonck, CIE)

Op verzoek van de IGZ worden deskundigen van het RIVM ingezet bij ad-hoc vragen bij de infectieziektenbestrijding.

### 214670 Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem (W. van Pelt, CIE)

Ontwikkeling, implementatie en exploitatie van een landelijk elektronisch registratie en communicatie systeem voor de continue en systematische verzameling, analyse en interpretatie van gegevens en rapportage met betrekking tot het voorkomen van infectieziekten.

### 214680 Infectieziekten-Bulletin/Bulletin Board (M.J.W. Sprenger, CIE)

Informatievoorziening van diegenen die betrokken zijn bij de infectieziektenbestrijding d.m.v. een (gedrukt) bulletin en elektronische communicatiemiddelen.

**216683 Inventarisatie microbiologische bepalingen t.b.v. gezondheidsbedreigingen (J.F.P. Schellekens, LIS)**

Inventarisatie van potentiëel bedreigende organismen en daarbij noodzakelijke diagnostische instrumenten, mogelijkheden om de diagnostiek uit te voeren en opstellen van een draaiboek voor acute problemen.

**216851 Ondersteuning outbreakmanagement gastro-enteritis (M.W. Borgdorff, CIE; M.P.G. Koopmans, LIO)**

Verbeteren en samenvatten van informatiestromen over explosies van gastro-enteritis, verbeteren van de diagnostiek en specifieke epidemiologische studies.

**216852 Surveillance van gastro-enteritis bij de mens (M.W. Borgdorff, CIE)**

Vaststellen van trends in de incidentie en zorgbelasting van gastro-enteritis d.m.v. een huisartsenpeilstation en een populatiestudie, verbeteren van inzicht in de verwekkers van acute gastro-enteritis

**242500 Polio-eradicatie (A.M. van Loon, LIO)**

Monitoring van het voorkomen van en de bescherming tegen poliovirus infecties in Nederland, inclusief de ontwikkeling van methoden hiervoor door klinische en virologische surveillance, seroprevalentieonderzoek, ontwikkeling van methoden voor het aantonen van poliovirusinfecties bij de mens en in het milieu, ontwikkeling van methoden voor het aantonen van humorale en mucosale immuniteit en referentietaken.

**242560 Virologische week- en maandstaten (J.M. Ossewaarde, LIS)**

Surveillance van virusinfecties op basis van positieve bevindingen van alle Nederlandse virologische laboratoria

**243680 Virale hepatitis (A.M. van Loon, LIO)**

Het verkrijgen van inzicht in risicofactoren en transmissieroutes van hepatitis A, B en C in (groepen van) de Nederlandse bevolking door epidemiologisch onderzoek bij explosies, ontwikkeling van moleculaire typeringsmethoden en (sero)prevalentieonderzoek van hepatitis B en C.

**246507 Surveillance respiratoire virusinfecties (J.C. de Jong, LIO)**

Etiologie en incidentie van virale en bacteriële verwekkers van acute respiratoire aandoeningen en het monitoren van antigene en moleculaire veranderingen van influenzavirussen.

**252600 Bacteriële SOA (J.F.P. Schellekens, LIS)**

Verbetering van syfilis-diagnostiek en onderhouden van een serumbank.

**253601 Resistentiepeiling en gevoeligheidsonderzoek (A.J. de Neeling, LIO)**

Monitoren van de verspreiding van resistentie tegen antibiotica in de tijd en per regio op basis van gegevens van zeven Streeklaboratoria en standaardisatie van gevoeligheidsonderzoek.

**253621 Bijzondere bacteriële determinaties en typeringen (J.F.P. Schellekens, LIS)**

Specialistisch onderzoek t.b.v. externe opdrachtgevers en andere RIVM projecten.

**253631 Surveillance en epidemiologie van invasieve groep A streptococci (W.J. van Leeuwen, LIS)**

Incidentiepeilingen van (ernstige) infecties met groep A streptococci d.m.v. verzamelen en typeren van klinische isolaten, typering van circulerende stammen, relatie tussen immunestatus en ernst van de infectie en aanbevelingen voor preventieve maatregelen.

**272500 Bijzondere primaire diagnostiek van parasitaire infecties en systemische mycosen (L.M. Kortbeek, LIS)**

Specialistisch onderzoek t.b.v. externe opdrachtgevers.

**358004 Resistentiesurveillance gonococcon B. van Klingeren, LIS)**

Vervolgen van trends in de resistentie van gonococcon door steekproefsgewijs verzamelen en karakteriseren van klinische isolaten.

**359002 Surveillance van meticilline resistente Staphylococcus aureus in Nederland (W.J. van Leeuwen, LIS)**

Vervolgen van trends in de resistentie van S. aureus door verzamelen en karakteriseren van klinische isolaten.

**395601 Emerging infections (L.M. Schouls, LIO)**

Inventariseren van te verwachten ontwikkelingen m.b.t. infectieziekten en ontwikkelen en/of implementeren van methoden om snel infecties met onbekende etiologie te herkennen. De nadruk ligt momenteel op Lyme disease en andere tick-borne zoönosen en kattekrabziekte.

**431511 Modelleren verspreiding SOA's (J.C. Jager, VTV)**

Ontwikkelen en valideren van een gegeneraliseerd model voor SOA's in (subgroepen van) de populatie, simuleren van alternatieve preventie/interventiestrategieën en ontwikkeling van een beleidsanalyseinstrument dat aansluit bij het IVM.

**441100 Epidemiologie en surveillance van HIV-infectie en AIDS (H. Houweling, CIE)**

Verzamelen en bewerken van gegevens over de incidentie van HIV-infectie en AIDS in Nederland (algemeen en bij risicogroepen), ontwikkelen en toepassen van modellen voor het voorspellen van toekomstige ontwikkelingen en de effectiviteit van interventies.

**441500 Epidemiologie en surveillance van SOA (M.J.W. van de Laar, CIE)**

Vaststellen van incidentie en prevalentie van SOA in Nederland, bestuderen van determinanten, vaststellen van het effect van interventie en/of screening en diagnostische referentietaken. Het onderzoek is met name gericht op Chlamydia trachomatis en Neisseria gonorrhoea.

**600000 Bijzondere virologische expertise (J.M. Ossewaarde, LIS)**

Karakterisering van bijzondere virus-isolaten, specialistisch onderzoek t.b.v. externe opdrachtgevers en referentietaken.

**968902 Laboratorium Surveillance Infectieziekten (W. van Pelt, CIE)**

Langs elektronische weg verzamelen van informatie uit Streeklaboratoria over de isolatie van een aantal bacteriële pathogenen: Salmonella, Shigella, Yersinia, Listeria, Bordetella, Legionella, invasieve S. pyogenes en H. influenzae.

**Cluster Milieu en Gezondheid****189301 Invloed van schimmelexpositie in het binnenhuismilieu op schimmelallergieën (F.M. van Leusden, MGB)**

Expositie aan schimmelallergenen in het binnenhuismilieu en betekenis bij allergische aandoeningen van de luchtwegen.

**Cluster Rijksvaccinatieprogramma****124001 Veldonderzoek nieuwe RIVM vaccins (A.D. Plantinga, LVO)**

Klinsich onderzoek van nieuw ontwikkelde en verbeterde vaccins t.a.v. acute schadelijke effecten, immunologische effecten en bijwerkingen en epidemiologisch onderzoek naar beschermende werking. De aandacht is momenteel gericht op nieuwe vaccins voor meningococcon en pneumococcon, een verbeterd vaccin voor poliovirus en een combinatievaccin DKTPHib.

**213676 Evaluatie Rijksvaccinatieprogramma (M.A.E. Conijn-van Spaendonck, CIE)**

Opstellen en operationaliseren van een systeem van continue gegevensverzameling van ziekten, opgenomen in het RVP ter bepaling van de effectiviteit en eventuele bijstelling. Aandachtsgebieden zijn incidentie, immuniteit en infectiedruk van "RVP-ziekten.

N.B. De produktiewerkzaamheden in dit cluster worden hier niet nader uitgewerkt.

**Cluster Zoönosen en Voeding****128704 Lyme disease (S.G.T. Rijpkema, LIO)**

Ontwikkelen, valideren, standaardiseren en toepassen van diagnostische test voor infectie met *Borrelia burgdorferi*; verspreiding van de kiem bij teken in Nederland en onderzoek naar voorkomen van tekebeten en daarmee samenhangende infecties; uitbreiding naar andere tick-borne infecties, m.n. als beroepsrisico.

**149106 Kwantitatieve veiligheidsaspecten van pathogene kiemen in voedsel (S.H.W. Notermans, MGB)**

Laboratoriumonderzoek naar eigenschappen van "nieuwe" pathogene kiemen in voedsel ten behoeve van risico-analyse en ondersteuning van beleid en toezicht. De aandacht is vooral gericht op HUS *E. coli*, *Listeria*, micro-organismen die kunnen groeien bij lage temperaturen, huiskiemen in levensmiddelenbedrijven en beheerssystemen voor de productie van veilig voedsel.

**189201 Onderzoek naar het voorkomen van parasitaire zoönosen in NL en het volgen van trends hierin (J.W. van der Giessen, MGB)**

Surveillance van parasitaire infecties bij de Nederlandse bevolking en bij (landbouw)huisdieren. De aandacht is momenteel gericht op *Toxoplasma*, *Toxocara*, *Ascaris* en *Echinococcus*.

**189202 Methodiekontwikkeling en mechanismenonderzoek t.b.v het opsporen en herkennen van parasitaire zoönosen (W.L. Homan)**

Ontwikkeling van moleculair-biologische methoden voor de detectie en typering van parasitaire zoönosen, m.n. *Echinococcus*, *Neospora* en *Toxoplasma*.

**244920 Virale zoönosen (W.H. van der Poel, MGB)**

Opzetten van een surveillance systeem van een aantal virale zoönosen en het instandhouden van benodigde diagnostische expertise.

**284500 CRL-Salmonella (A.M. Henken, MGB)**

In opdracht van de Europese Commissie ondersteunen van de Richtlijn voor het terugdringen van een aantal zoönosen door het uitvoeren van referentietaken t.a.v. surveillance van *Salmonella* bij landbouwhuisdieren.

**285859 Monitoring en determinanten zoönosen (A.W. van de Giessen, MGB)**

Integraal monitoren van bacteriële, virale en parasitaire zoönoseverwekkers bij landbouwhuisdieren, levensmiddelen van dierlijke oorsprong en de mens; identificeren van risicofactoren voor besmetting van landbouwhuisdieren en bepalen van mogelijke interventie-strategieën. De aandacht is met name gericht op *Salmonella*, *Campylobacter* en VTEC, alsmede op methodologische aspecten van de monitoring.

## MAP Directieonderzoek

### Cluster Onderzoek en Ontwikkeling Verkenningen Volksgezondheid

#### 244700 Associatie atherosclerose en infectieziekten

Microbiologisch en serologisch onderzoek naar voorkomen van micro-organismen (m.n. Chlamydia pneumoniae) in atherosclerotische laesies en epidemiologisch onderzoek naar (micro-organismen en gastheer gebonden) risicofactoren voor het ontwikkelen daarvan.

#### 246500 Pilotproject immuniteit tegen respiratoire virussen en astma (T.G. Kimman, LIO)

Formuleren van een projectvoorstel van de immuunrespons in de respiratietractus, met name t.a.v. bronchiale hyperactiviteit.

#### 286600 Coördinatie infectieziektenmodellering (A.H. Havelaar, MGB)

Bevorderen van een samenhangend geheel van infectieziektenmodellen binne het RIVM teneinde een verband te leggen tussen determinanten en indicatoren van infectieziekten, met name ten behoeve van schatting van de effectiviteit van preventie- en interventie maatregelen.

#### 403501 Verkenning Infectieziekten in Europa (L.M. Wijgangers, VTV)

Uitvoeren van een haalbaarheidsstudie naar het inventariseren van gegevens over gezondheidsbedreigingen ten gevolge van infectieziekten in Europa in heden, verleden en toekomst en de mogelijkheid relevante processen te modelleren.

#### 432502 Multinationale scenariostudies (J.C. Jager, VTV)

In Europees kader uitvoeren van scenario-onderzoek over HIV en AIDS teneinde het beloop van de epidemie te voorspellen. de impact ervan te kwantificeren en te vergelijken tussen landen en met enkele andere ziekten.

### Cluster Onderzoek en Ontwikkeling Risicoschatting en Normstelling Volksgezondheid

#### 316601 Risico-evaluatie geneesmiddelen (H. van Loveren, LPI)

Onderzoek naar de invloed van geneesmiddelen op het immuunsysteem, met name tijdens perinatale blootstelling.

#### 604138 Vertaling naar de mens (G.J.A. Speijers, LBO)

Toxicologisch onderzoek, o.a. naar de effecten van ioniserende stralen op weerstand tegen infecties en extrapolatie van proefdiergegevens over immunotoxiciteit naar het voorkomen van infecties bij de mens.

#### 850017 Invloed van UVB op het immuunsysteem en de daarvan afhankelijke weerstand tegen infecties (H. van Loveren, LPI)

Proefdierkundig onderzoek naar effecten van UVB op het immuunsysteem en extrapolatie naar de mens.

### Cluster Methodenontwikkeling Volksgezondheid en Milieu

#### 118102 Microbiologische methodenontwikkeling gastro-enteritis (M.P.G. Koopmans, LIO)

Ontwikkeling en validatie van methoden voor het aantonen van "nieuwe" gastro-enteritisverwekkers en/of hun toxinen en voor het vergelijken van verwekkers uit diverse bronnen ten behoeve van het ophelderen van transmissieroutes.

## **MAP Milieuonderzoek**

### Cluster Drinkwater, Water en Landbouw

289202 Watermicrobiologie (G.J. Medema, MGB)

Voorkomen en risico's van micro-organismen in oppervlaktewater en drinkwater, m.n. t.b.v MB/MV, microbiologische kwaliteitsdoelstellingen oppervlaktewater en drinkwater.



## Bijlage 2. Samenvatting infectieziektenonderzoek RIVM in relatie tot diverse fasen van uitvoering

(SPECIFIEKE MODELLERINGSPROJECTEN ZIJN VETGEDRUKT)

THEMA	Project	Ziekte/organisme	i	ii/vi	iii	iv	v
<b>INTEGRATIE</b>	431501	Algemeen		x		x	
	<b>435002</b>	<b>Algemeen</b>			x	x	
<b>MAAG/DARM/ LEVER</b>	604012	Algemeen		x			
	<b>284550</b>	<b>Gastro-enteritis</b>			x	x	
	216851	Gastro-enteritis					x
	216852	Gastro-enteritis		x			
	149106	Voedsel			x	x	
	284500	Salmonella					x
	285859	Bacteriële zoönosen	x	x	x		
	118102	Gastro-enteritis	x				
	289202	Water		x	x	x	
	<b>SEXUEEL/ BLOED</b>	243680	Virale hepatitis		x	x	
<b>OVERDRAAG- BAAR</b>	252600	Syfilis	x	x			
<b>LUCHTWEG- INFECTIES</b>	358004	Gonococcen		x			
	<b>431511</b>	<b>SOA's</b>				x	
	<b>432502</b>	<b>HIV/AIDS</b>			x	x	
	441100	HIV/AIDS		x	x	x	
	441500	SOA's		x	x	x	x
	128507	Kinkhoest	x	x	x	x	x
	128713	Mycobacteriën		x		x	x
	246507	Respiratoir	x	x			
	253631	Groep A streptococcen		x			x
	189301	Schimmelallergenen	x	x	x		
244700	Chlamydia/atherosclerose	x					
246500	Resp. virussen/astma	x					
<b>NIEUWE BEDREIGINGEN/ ZOËNOSEN</b>	189401	Parasitologie	x				
395601	Emerging infections	x					
128704	Lyme ziekte	x	x	x			
189201	Parasitaire zoönosen		x	x			
189202	Parasitaire zoönosen	x					
244920	Virale zoönosen	x	x				
<b>RIJKS VACCINATIE PROGRAMMA</b>	216375	Serosurveillance		x			
242500	Poliomyelitis	x	x			x	
124001	RVP-ziekten				x		
213676	RVP-ziekten		x				
<b>ALGEMEEN</b>	212200	Algemeen		x			
	213690	Algemeen					x
	214670	Algemeen		x			
	214680	Algemeen		x			
	216683	Algemeen	x				
	242560	Virussen		x			
	253601	Bacteriële resistentie		x			
	253621	Bacteriën	x	x			x
	272500	Parasitologie/mycologie	x				x
	316601	Immuuntoxicologie	x				
	359002	MRSA		x			
	600000	Virussen	x	x			x
	968902	Bacteriën		x			
	<b>286600</b>	<b>Modellen</b>				x	
	403501	Algemeen		x		x	
	604138	Immuuntoxicologie	x				
	850017	UV-B/immunitet	x				

## BIJLAGE 3. INVENTARISATIE INFECTIEZIEKTENMODELLEN RIVM 1996

CATEGORIE ZIEKTE/ MICRO-ORG.	VTV 97	EXPERTISE IN RIVM		ONTWIKKEL FASE	KWALITEIT MODEL			POPULATIE	EINDPUNT	CONTINU- TEIT	
		Model	Inhoud		Wet. review	Validatie	Toepassing				
		+	V, B, DR	D, E, R	G	±	-	RA	(sub)pop.	1 -> Z, D, K	+
MAAG/	<i>Protozoa 1)</i>	+	V, B, DR	D, E, R	G	±	-	RA	(sub)pop.	1 -> Z, D, K	+
DARM/	<i>Virussen 2)</i>	+	V, B, DR	D, E, R	G	±	-	RA	(sub)pop.	1 -> Z, D, K	+
LEVER	<i>Bacteriën 3)</i>	+	DR	D, E, R	G	±	-	RA	(sub)pop.	1 -> Z, D, K	+
	<i>H. pylori</i>	+									
	<i>M. paratub.</i>			D, E							
	<i>Toxocara</i>			D, E							
	<i>Trichinella</i>			D, E							
			COM, NET,								
SEXUEEL/	<i>HIV/AIDS</i>	+	STAT	D, E	V1.0, P, V2.0	+, +, +	+ -, +	P, TS, IS	risicogroep	Z, K, C	-
BLOED	<i>Gonorrhoe</i>	+	NET	D, E	P	±	-	IS	risicogroep	Z	-
	<i>Chlamydia</i>	+	NET	D, E	P	±	-	IS	risicogroep	Z	-
	<i>HBV/HBC</i>			D, E							
	<i>HPV/HSV</i>										
	<i>Syfilis</i>	+		D, E			-				
LUCHTWEG	<i>Influenza</i>	+	COM	D, E	V1.0	-	-	IS	risicogroep	Z, C	±
	<i>Grp. A strept.</i>			D, E							
	<i>verkoudheid</i>	+		D							
	<i>pneumonie</i>	+		D							
	<i>CARA</i>	+		R							
	<i>TB/Mycob.</i>	+		D							
ZOONOSEN/	<i>Lyme</i>			D, E, R							
EMERGING	<i>Kattekrab</i>			D, E							
	<i>Hantavirus</i>			D							
	<i>Toxoplasma</i>	+	COM	D, E, R	P	+	?	IS	risicogroep	Z	-
	<i>Difterie</i>	+		D, E							
	<i>Kinkhoest</i>	+		D, E							
	<i>Tetanus</i>	+		D, E							
	<i>Polio</i>	+		D, E, R							
RVP	<i>Rubella</i>	+	COM, CEL	D, E	V1.0, P	+, -	- , -	IS	risicogroep	Z	±
	<i>Mazelen</i>	+		D, E							
	<i>Bof</i>	+		D							
	<i>H1B</i>			D, E							
	<i>Meningococ</i>	+		D, E							
GLOBAAL	<i>Malaria</i>		B, COM		V1.0	±	±	TS	globaal	Z	±
	<i>Bilharzia</i>		COM		V1.0	±	±	TS	globaal	Z	±
	<i>Gastro-ent</i>		COM		V1.0	±	±	TS	globaal	Z, D, K	±

1) m.n. *Cryptosporidium* en *Giardia*

2) m.n. gastro-enteritis virussen (rota, calici, adeno, astro) en enterovirussen

3) infectieus (m.n. *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, *E. coli*, *Yersinia* en *L. monocytogenes*) en toxigeen (m.n. *B. cereus*, *C. perfringens* en *S. aureus*)

4) m.n. via drinkwater

## EXPERTISE

## Model

V: verspreiding  
 B: blootstelling  
 DR: dosis-respons  
 SIR: susceptibles - immunes - removals  
 NET: netwerkmodel  
 STAT: statistisch  
 CEL: cellulaire automaat  
 Inhoud  
 D: diagnostiek  
 E: epidemiologie  
 R: reservoir/vector  
 G: gastheer/parasiet interactie

## ONTWIKKELFASE

G: gereedschap  
 P: prototype  
 V: gedocumenteerde versie met nummer

## KWALITEIT MODEL

## Wet. Review

+: gepubliceerd (in tijdschrift) of RIVM rapport door externe reviewer beoordeeld  
 ±: aangeboden aan tijdschrift of externe reviewer niet extern beoordeeld  
 -: niet extern beoordeeld

## Validatie

+: uitgevoerd en gedocumenteerd en beoordeeld  
 ±: uitgevoerd en gedocumenteerd  
 -: niet uitgevoerd

## Toepassing

RA: risico-analyse  
 IS: interventie-scenario  
 TS: toekomstscenario  
 P: predictie

## EINDPUNT

I: infectie  
 Z: ziekte  
 S: sterfte  
 D: kwaliteit van leven  
 K: kosten  
 C: zorgvraag

## CONTINUÏTEIT

+: capaciteit aanwezig en gegarandeerd  
 ±: twijfelachtig  
 -: betrokken onderzoekers vertrokken of overgeplaatst