

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEUHYGIENE
BILTHOVEN

Rapport nr. 958606 002

Incidentie, prevalentie en ziekteduur.

Een dynamische beschrijving.

R.T. Hoogenveen, D. Ruwaard, L.J.K. van der Velde,
H. Verkleij

januari 1990

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste
van DGVGZ / Stafbureau Beleidsontwikkeling /
Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg

Verzendlijst

- 1-3 Mr. R.F. Schreuder, Stafbureau Beleidsontwikkeling van het
Ministerie van WVC
- 4 Directeur-Generaal van Volksgezondheid
- 5 Plaatsvervangend Directeur-Generaal van Volksgezondheid,
tevens Hoofddirecteur Financiering en Planning
- 6 Drs. J. Barendregt (IMG/EUR)
- 7 Drs. J.K.S. van Ginneken (NIPG/TNO)
- 8 Dr. L. Gunning-Schepers (Stabo/WVC)
- 9 Drs. S.E. Kooiker (NIVEL)
- 10 Prof.drs.dr.ir. O.J. Vrieze (RL)
- 11 Dr. H.P.A. van de Water (NIPG/TNO)
- 12 Directie Rijksinstituut voor Volksgezondheid en
Milieuhygiëne
- 13 Drs. S.H. Heisterkamp
- 14 Dr. J.C. Jager
- 15 Prof.Dr.Ir. D. Kromhout
- 16-19 Auteurs
- 20 Bureau Projecten- en Rapportenregistratie
- 21-22 Bibliotheek RIVM
- 23 Depot Nederlandse publikaties en Nederlandse bibliografie
- 24-35 Reserve-exemplaren

Voorwoord

In het kader van het project 'Advisering en methodologie-ontwikkeling STG-projecten' ten behoeve van de Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg van het ministerie van WVC wordt gewerkt aan een methodologische onderbouwing van scenario-onderzoek op het terrein van volksgezondheid en gezondheidszorg. Deze methodologische onderbouwing houdt enerzijds in het ontwikkelen en toepassen van een wiskundig 'apparaat' voor de onderbouwing van scenario-projecten, anderzijds het adviseren en ondersteunen van scenario-onderzoeksgroepen. Beide activiteiten hebben uiteraard direct met elkaar te maken.

Het onderhavige rapport vormt een resultaat van de twee genoemde activiteiten. In het scenario-project Chronische Ziekten worden verschillende toekomstscenario's ontworpen voor een aantal chronische ziekten, waaronder diabetes mellitus. Daarbij was behoefte aan methodologische ondersteuning bij het beschrijven van de toekomstige prevalentie van diabetes mellitus. Deze ondersteuning is geleverd in de vorm van het ontwikkelen en doorrekenen van verschillende wiskundige modellen.

Van het scenario-onderzoek wordt verslag gedaan in de vorm van een (binnenkort te verschijnen) scenario-rapport, waarin ook aandacht wordt geschonken aan de genoemde wiskundige modellen. Daarnaast verschijnt echter ook dit meer methodologische rapport. Daarvoor zijn twee redenen aan te geven. Ten eerste: in een afzonderlijk rapport kan dieper ingegaan worden op de methodologische aspecten van de toegepaste prevalentie modellen. Ten tweede: de verschillende prevalentie modellen, hoewel ingevuld voor diabetes mellitus, zijn meer algemeen toepasbaar.

De eerstgenoemde auteur, R.T. Hoogenveen, is verbonden aan het Centrum voor Wiskundige Methoden van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne; de drie laatstgenoemde auteurs, D. Ruwaard, L.J.K. van der Velde, en H. Verkleij, zijn verbonden aan het Centrum voor Epidemiologie van hetzelfde instituut.

Inhoudsopgave

Verzendlijst	ii
Voorwoord	iii
Inhoudsopgave	iv
Abstract	vi
Samenvatting	vii
Inleiding	1
1 Maten van vóórkomen	
1.1 Incidentie en prevalentie	3
1.2 Frequentiematen	3
1.3 Gevallen en personen	4
1.4 Morbiditeit en risico	4
2 Systemen en Markov-modelllen	
2.1 Inleiding	7
2.2 (Dynamische) systemen	7
2.3 Volume- en stroomgrootheden	8
2.4 Markov-modellen	9
3 Een algemeen demografisch model	
3.1 Inleiding	11
3.2 Het demografische stroommodel	11
3.3 Sterftefracties en levensverwachting	13
4 Basismodellen van de prevalentie	
4.1 Inleiding	15
4.2 Een eenvoudig verband tussen incidentie en prevalentie	15
4.3 Een evenwichts-modelbeschrijving	16
4.4 Een dynamische modelbeschrijving met gebruik van overgangsfracties	17
4.5 Een dynamische modelbeschrijving met gebruik van de levensduur	18
4.6 Keuze van het modeltype	19
5 Een cohort-modelbeschrijving zonder remissie	
5.1 Inleiding	21
5.2 De basisvergelijkingen	22
5.3 Aanname: tijdsonafhankelijke sterfte	23
5.4 Onderscheid in leeftijdsklassen	25

6 Een cohort-modelbeschrijving met remissie

6.1	Inleiding	27
6.2	Een eenvoudig model zonder ziektestadia	27
6.3	De Kolmogorov-differentiaalvergelijkingen	28
6.4	De oplossing van de differentiaalvergelijkingen	29
6.5	De sterftekans	30
6.6	De verblijfstijden	30
6.7	De verdeling van het cohort over de toestanden	31
6.8	Het model uitgewerkt voor een hoge remissie	32
6.9	Het aantal toestandsovergangen	33
6.10	Uitbreiding met verschillende ziektestadia	34
6.11	De overgangs- en sterftekanzen	34
6.12	De verblijfstijden en verdeling van het cohort	35
6.13	De modellen zonder en met remissie vergeleken	36

7 Modellen van de prevalentie van diabetes mellitus

7.1	Inleiding	37
7.2	De beschikbare cijfers	37
7.3	De verschillende modellen	38
7.4	De resultaten	40
7.5	Gevoeligheidsanalyse	43

Bijlagen

A Technische beschrijving van het demografische model

A.1	Algemene kenmerken	51
A.2	De gebruikte including files	52
A.3	De demografische vergelijkingen	54
A.4	De structuur van het hoofdprogramma	55

B Gegevens met betrekking tot diabetes mellitus

B.1	Incidentie	57
B.2	Prevalentie	58
B.3	Sterfte	59

C Technische beschrijving van de diabetes-modellen

C.1	Algemene kenmerken	61
C.2	Het evenwichtsmodel	62
C.3	Het dynamische model met gebruik van sterftefracties	62
C.4	Het dynamische model met gebruik van de levensduur	63

Literatuurlijst	65
------------------------	-----------

Abstract

The authors report on the methodological support that has been given to the Future Health scenario-project Chronical Diseases. The problem was to model the (future) prevalence of diabetes mellitus in the Netherlands. First a (short) investigation of the literature on this subject has been made. Next a number of mathematical models has been developed and implemented in computer programs. The results of these computer programs are presented and commented.

Samenvatting

Dit rapport vormt de schriftelijke vastlegging van de methodologische ondersteuning, die vanuit het project 'Advisering en methodologie-ontwikkeling STG-projecten' aan het STG scenario-project 'Chronische Ziekten' gegeven werd. Deze ondersteuning bestond uit het (helpen) modelleren van het (toekomstig) vóórkomen (prevalentie) van diabetes mellitus in Nederland. Daartoe is eerst een kort literatuuronderzoek verricht naar de mogelijkheden van het modelleren van de prevalentie van chronische ziekten. Vervolgens is op basis van de zo verkregen inzichten een aantal modellen ontwikkeld, geïmplementeerd en tenslotte doorgerekend. De resultaten van de verschillende modellen zijn vergeleken en van commentaar voorzien.

Inleiding.

Kwantitatieve beschrijvingen van het (toekomstig) vóórkomen (prevalentie) van een ziekte onder de bevolking maken gebruik van wiskundige modellen. Deze modellen kunnen variëren van eenvoudige evenwichtsmodellen tot complexe dynamische. In het algemeen maken deze modellen gebruik van of zijn geënt op modellen van de algemene demografie.

In het kader van het project 'Advisering en methodologie-ontwikkeling STG-projecten' ten behoeve van de Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg wordt gewerkt aan genoemde wiskundige modellen. Om een aantal activiteiten uit het verleden op dit gebied te noemen: het evalueren van het model van de (toekomstige) prevalentie van ischaemische hartziekten (IHZ) van het scenario-project Hart- en vaatziekten; het ontwikkelen van een nieuw model van de prevalentie van IHZ op basis van een literatuurstudie; het ontwikkelen van een algemeen demografisch basismodel, te vergelijken met het demografisch model van het CBS; en het ontwikkelen van modellen van het vóórkomen (prevalentie) van diabetes mellitus ten behoeve van het scenario-project Chronische Ziekten. In dit rapport wordt met name aandacht geschonken aan de twee laatstgenoemde modelbeschrijvingen.

In het algemeen kunnen twee modeltypen onderscheiden worden: evenwichts- (statische) modellen en (systeem-) dynamische. Dynamische modellen zijn complexer, komen conceptueel beter overeen met de werkelijkheid, maar vragen om meer gegevens. In dit rapport komen met name dynamische modellen aan bod.

Aan de volgende onderwerpen wordt aandacht besteed. Hoofdstuk 1 vormt een inleidend hoofdstuk, waarin een aantal grootheden met betrekking tot het vóórkomen van een ziekte gedefinieerd wordt: incidentie en prevalentie, relatieve frequentiematen, en het verschil tussen gevallen en personen. Hoofdstuk 2 bevat een korte inleiding in de systeemtheorie, waarbij met name aandacht wordt geschonken aan dynamische stroommodellen. In hoofdstuk 3 wordt het algemene demografische model beschreven, dat de 'basis' vormt van het prevalentiemodel van diabetes mellitus, beschreven in hoofdstuk 7. In hoofdstuk 4 wordt een aantal basismodellen van incidentie en prevalentie geïntroduceerd: een evenwichtsmodel en twee dynamische modellen. In hoofdstuk 5 wordt een (dynamisch) cohort-prevalentiemodel gegeven zonder remissie, in hoofdstuk 6 een dergelijk model met remissie. Beide modellen worden vergeleken. In hoofdstuk 7 worden de in hoofdstuk 4 gepresenteerde basismodellen van de prevalentie uitgewerkt voor diabetes mellitus en worden tevens resultaten van deze modellen gegeven.

Drie bijlagen met een meer technisch karakter zijn aan het rapport toegevoegd. Bijlage A bevat een technische beschrijving van het algemene demografische model, zoals beschreven in hoofdstuk 3. Bijlage B bevat een overzicht van de (toegepaste) gegevens met betrekking tot het vóórkomen van diabetes mellitus. Bijlage C bevat een technische beschrijving van de in hoofdstuk 7 gepresenteerde prevalentie modellen van diabetes mellitus.

Hoofdstuk 1 Maten van vóórkomen.

Paragraaf 1.1 Incidentie en prevalentie.

(Punt-) prevalentie en incidentie beschrijven de morbiditeit ten gevolge van een zekere ziekte. De (punt-) prevalentie is het aantal personen van een omschreven bevolkingsgroep, dat op een gegeven tijdstip lijdt aan de ziekte. De incidentie is het aantal personen van een omschreven bevolkingsgroep, dat gedurende een gegeven tijdsperiode de ziekte krijgt. De prevalentie en incidentie kunnen in de vorm van verschillende frequentiematen weergegeven worden. In paragraaf 1.2 wordt aandacht besteed aan deze frequentiematen.

Naast prevalentie en incidentie dienen ook de begrippen remissie en ziekteduur onderscheiden te worden. Onder remissie wordt (in dit verband) verstaan het aantal personen van een omschreven prevalentie, dat gedurende een gegeven tijdsperiode weer gezond wordt. Onder ziekteduur wordt verstaan het verschil tussen de tijdstippen van incidentie en remissie c.q. sterfte. Afhankelijk van de context kan deze ziekteduur betrekking hebben op een bevolkingsgroep (gemiddelde ziekteduur), op een persoon (stochastische ziekteduur), enzovoort.

Paragraaf 1.2 Frequentiematen.

Populatiekarakteristieken in de vorm van 'aantallen personen met een gegeven kenmerk' kunnen worden gegeven in absolute en relatieve cijfers. Absolute cijfers spreken voor zich: de absolute aantallen personen met het gegeven kenmerk. In geval van relatieve cijfers wordt een absoluut aantal gerelateerd aan een referentie-aantal. Relatieve cijfers worden weergegeven in de vorm van een breuk. In de teller staat het genoemde absolute aantal personen met het gegeven kenmerk, in de noemer het referentie-aantal. Afhankelijk van de invulling van de noemer kan een relatief cijfer op verschillende manieren aangeduid worden.

Een **proportie** of **fractie** bestaat uit de breuk:

$$\frac{\text{teller}}{\text{noemer}} = \frac{\# \text{ personen in specifieke categorie}}{\# \text{ personen in alle categorieën tezamen}}$$

Een voorbeeld: het aantal jongens onder de pasgeborenen.

Een **ratio** bestaat uit de breuk:

$$\frac{\text{teller}}{\text{noemer}} = \frac{\# \text{ personen in ene categorie}}{\# \text{ personen in andere categorie}}$$

Een voorbeeld: de geslachtsratio onder de pasgeborenen: het aantal jongens op het aantal meisjes.

Een **rate** bestaat uit de breuk:

$$\frac{\text{teller}}{\text{noemer}} = \frac{\# \text{ personen uit een populatie, dat een kenmerk verkrijgt}}{\# \text{ personen, waaruit het aantal in teller afkomstig is}}$$

Een voorbeeld: de mortaliteitsrate van een populatie, waarbij de optredende sterfte het kenmerk vormt.

Uit de gegeven definities blijkt, dat het mogelijk is om relatieve incidentie- en prevalentiecijfers te geven in de vorm van een fractie, ratio of rate. Uitzondering hierop vormt de prevalentie-rate, hoewel deze term regelmatig in de literatuur terugkeert. Hiermee wordt dan bedoeld de prevalentiefractie.

Paragraaf 1.3 Gevallen en personen.

Bij de beschrijving van de morbiditeit ten gevolge van een zekere ziekte dient onderscheid gemaakt te worden tussen gevallen en personen. Gevallen zijn ziektemeldingen (Engels: cases) en zijn in principe niet-persoonsgebonden, personen zijn eenduidig te identificeren individuen. In geval van prevalentie, waarin op een gegeven tijdstip het aantal zieke individuen gemeten wordt, zijn beide identiek. Ieder geval correspondeert met een persoon, en omgekeerd.

In geval van incidentie kunnen beide verschillend zijn. Dit is het geval, wanneer een persoon gedurende de tijdsperiode meer dan één keer ziek wordt. Deze persoon correspondeert met verschillende gevallen. De incidentie met betrekking tot gevallen is daarom altijd groter of gelijk aan de incidentie met betrekking tot personen. Een verschil in aantal tussen de beide vormen van incidentie zal met name optreden in het geval van een veel voorkomende ziekte met een ziekte duur, die kort is in relatie tot de waarnemingsperiode. Een voorbeeld van een dergelijke ziekte is griep.

Paragraaf 1.4 Morbiditeit en risico.

Medisch-epidemiologisch onderzoek wordt gewijd aan het verband tussen risico en ziekte. De algemene vraagstelling luidt hierbij: leidt een verhoogde blootstelling aan een gegeven risico tot een verhoogde incidentie c.q. prevalentie, of in afgezwakte vorm, bestaat een verband tussen een gegeven risico en een gegeven ziekte. Dit verband tussen risico en ziekte kan in verschillende zogenaamde risicomaten weergegeven worden. Deze risicomaten zijn gebaseerd op gemeten fracties van een steekproef van een onderzoeksgroep, die wel

of niet voldoen aan twee eigenschappen: met verhoogd risico of risicovrij resp. ziek of gezond. In medisch-epidemiologisch onderzoek worden in het algemeen de volgende fracties resp. frequentiematen gemeten:

- In een **cohort**-onderzoek worden van een studiegroep, met verhoogd risico, en een risico-vrije controlegroep de incidentierates gemeten.
- In een **patiënt-controle** (Engels: case-control) onderzoek worden van een studiegroep, bestaande uit zieke personen, en een (gezonde) controlegroep, de fracties met een verhoogd risico en de (complementaire) risicovrije fracties gemeten.
- In een **dwaarsdoorsnede** (Engels: cross-sectional) onderzoek wordt van een populatie de gemeenschappelijke frequentieverdeling van risico en ziekte gemeten.

In cohort-onderzoek wordt de morbiditeit in de vorm van incidentie onderzocht, in de overige twee onderzoeksvormen in de vorm van prevalentie.

De belangrijkste risicomaten, die met behulp van de bovengenoemde onderzoeksvormen bepaald kunnen worden, zijn: relatief risico en het populatie attributief risico, de odds voor een gegeven risiconiveau, en de (prospectieve en retrospectieve) odds-ratio. Deze risicomaten zijn gebaseerd op de gemeten fracties van de onderzoeksgroep, maar worden uiteindelijk (op het attributief risico na) gedefinieerd in de vorm van ratio's.

Hoofdstuk 2 Systemen en Markov-modellen.

Paragraaf 2.1 Inleiding.

In dit hoofdstuk wordt een inleiding gegeven in de systeemtheorie, voorzover zinvol met betrekking tot demografische (stroom-) modellen. De inhoud van dit hoofdstuk is ten dele terug te vinden in het boek 'Scenario's in de volksgezondheid, inleiding in de methodologie van de STG' (Hoogenveen & Brouwer, 1989).

Paragraaf 2.2 (Dynamische) systemen.

"Een systeem is een verzameling met een structuur. ... De structuur van een systeem is het totaal - het gehele netwerk - der relaties tussen de elementen van dat systeem." (Bertels, Nauta, 1969, in Hoogenveen, Brouwer, 1989). De (veranderende) prevalentie in een bevolkingsgroep kan als een systeem beschreven (gemodelleerd) worden. De elementen van het systeem zijn de individuen van de gegeven bevolkingsgroep. Deze individuen kunnen gezond zijn of zich in een zeker stadium van het ziekteproces bevinden. De relaties vormen de overgangen tussen de verzamelingen van gezonde personen resp. personen in de verschillende ziektestadia: ziek worden (incidentie), beter worden (remissie), verandering van ziektestadium (verbetering en verslechtering), en sterfte. Ter vereenvoudiging wordt (voorlopig) afgezien van de overgangen geboorte en migratie.

Een element van een systeem wordt gekarakteriseerd door zijn eigenschappen. Aan deze eigenschappen kunnen waarden toegekend worden. De toestand van een element op een gegeven tijdstip wordt beschreven door de waarden van zijn eigenschappen. De eigenschappen hebben twee functies: de eigenschappen vormen de specificatie van de elementen, en de eigenschappen vormen de aangrijpingspunten van de relaties. Terug naar het systeem van incidentie, prevalentie en ziekteverloop: de gezondheidstoestand vormt een eigenschap van ieder individu. De eigenschap gezondheidstoestand functioneert op twee manieren. Ten eerste: de bevolking kan naar de gezondheidstoestand worden verdeeld in een groep gezonde personen en groepen personen, die zich in hetzelfde stadium van het ziekteproces bevinden. Ten tweede: het ziek worden van een individu gaat gepaard met een overgang van de groep gezonde naar de groep zieke personen.

Verschillende definities van een dynamisch systeem kunnen onderscheiden worden. De meest algemene luidt (definitie 1): een systeem heet dynamisch, indien één of meer waarden van de eigenschappen van de elementen van het systeem in de loop van de systeemtijd veranderen. Een andere, en naar onze mening betere karakterisering van een dergelijk systeem is: tijdsafhankelijk.

Naast deze definitie in termen van (de verandering van) de eigenschappen van de elementen, kan een dynamisch systeem ook gedefinieerd worden in termen van de relaties tussen de elementen (definitie 2): een systeem heet dynamisch, indien de invloed van eigenschappen op de verandering van (andere) eigenschappen expliciet beschreven wordt. Bijvoorbeeld (zie hoofdstuk 4): de absolute jaarlijkse prevalentie kan berekend worden door vermenigvuldiging van een constante prevalentiefraction met gegeven jaarlijkse absolute bevolkingsaantallen (dynamisch volgens definitie 1, maar niet volgens definitie 2), of door expliciet de jaarlijkse in- en uitstroom van de prevalentie te beschrijven (dynamisch volgens definitie 2).

Een andere definitie luidt (definitie 3): een systeem heet dynamisch, indien het één of meer terugkoppelingen bevat. Een terugkoppeling is een reeks relaties tussen elementen, waardoor een element op zichzelf invloed uitoefent.

In dit verslag wordt de tweede definitie gehanteerd: een systeem heet dynamisch, indien van één of meer grootheden de veranderingen expliciet beschreven worden. Een systeem heet in evenwicht, indien het slechts dynamisch is volgens de eerste definitie.

Paragraaf 2.3 Volume- en stroomgrootheden.

Dynamische systemen (volgens de tweede definitie) kunnen vergeleken worden met de veranderingen van de waterinhoud van een badkuip. Deze waterinhoud verandert in de loop van de tijd onder invloed van instroom en uitstroom door twee kranen. Door de eerste kraan stroomt water de badkuip in, door de tweede kraan de badkuip uit. Indien op een zeker tijdstip de waterinhoud en gedurende een tijdsperiode daarna de in- en uitstroom door de kranen bekend zijn, kan de waterinhoud van de badkuip op ieder volgend tijdstip berekend worden. In termen van modellen en systemen: het systeem van een badkuip kan dienen als een (stroom-) model van andere dynamische systemen.

Een dergelijk dynamisch systeem wordt beschreven in termen van volume- en stroomgrootheden. Een volume- (toestands-) grootheid is een grootheid, waarvan de waarde op één of meer opeenvolgende tijdstippen bepaald wordt. De alternatieve aanduiding toestandsgrootheid geeft aan, dat de toestand van een systeem op een willekeurig tijdstip beschreven kan worden door de waarden van zijn volumegrootheden. De volumegrootheden kunnen beschouwd worden als eigenschappen van (de elementen van) het systeem. In formulevorm:

waarde van volumegrootheid op tijdstip $t + \Delta t$ =

waarde van volumegrootheid op tijdstip t +

verandering van waarde over tijdsinterval $[t, t + \Delta t)$

verandering van waarde over tijdsinterval $[t, t+\Delta t) =$

(afhankelijk van)

waarden van stroomgrootheden over tijdsinterval $[t, t+1)$

en waarde van volumegrootheden op tijdstip t

De verandering van de waarde van een volumegrootheid kan ook worden geschreven als:

verandering van waarde over tijdsinterval $[t, t+dt) =$

instroom over $[t, t+1) -$ uitstroom over $[t, t+1)$

In het genoemde systeem van een badkuip is de waterinhoud een volumegrootheid. In- en uitstroom vormen stroomgrootheden. De eerste leidt tot een toename van de waterinhoud, de uitstroom tot een afname. De toestand van het systeem op een willekeurig moment wordt beschreven door de waterinhoud (en eventueel de stand van de kranen).

In het systeem van de prevalentie vormt het aantal zieke personen op een gegeven tijdstip eveneens een volumegrootheid. De incidentie, het aantal nieuwe ziektegevallen, de remissie, het aantal herstelde gevallen, en de sterfte, alle gemeten over een zeker tijdsinterval, vormen stroomgrootheden. De prevalentie aan het einde van het tijdsinterval wordt bepaald door die aan het begin ervan en door de incidentie, remissie en sterfte gedurende het interval.

Om een dynamisch systeem te kunnen 'draaien' moeten de waarden van de volumegrootheden aan het begin van systeemtijd, de begintoestand, en de waarden van de stroomgrootheden gedurende de systeemtijd bekend zijn. Terug naar het systeem van de prevalentie: in het beginjaar van de beschrijving moet de prevalentie, eventueel verdeeld naar ziektestadium, bekend zijn en vanaf dat tijdstip de veranderingen daarvan in de vorm van incidentie, remissie, verbetering, verslechtering en sterfte.

Paragraaf 2.4 Markov-modellen.

Markov-modellen (Markov-systemen) zijn systemen, die gekenmerkt worden door geheugenloosheid. Deze eigenschap wordt formeel gedefinieerd als: op ieder willekeurig tijdstip wordt het gedrag van het systeem vanaf dat tijdstip bepaald door de actuele toestand (de waarden van de volume- of toestandsgrootheden) en niet door de daaraan voorafgaande toestanden. Ofwel: 'de toekomst wordt bepaald door het heden en niet door het verleden'. Twee voorbeelden van Markov-modellen zijn: voorraadproblemen, waarbij slechts de actuele

voorraad van belang is om wel of niet te besluiten tot het opvullen daarvan, en vertakkingsprocessen, waarbij slechts het actuele aantal organismen van belang is om het aantal nakomelingen te kunnen berekenen. Markov-modellen worden stationair genoemd, indien de toestandsovergangen tijdsonafhankelijk zijn.

De demografie wordt meestal gemodelleerd in de vorm van een Markov-keten. Om vanuit een gegeven begintijdstip de toekomstige samenstelling van de bevolking te kunnen bepalen wordt verondersteld, dat slechts de samenstelling op het genoemde tijdstip van belang is en niet de daaraan voorafgaande. Daarnaast worden sinds kort ook niet-Markov-modellen (systemen met een geheugen) als modelbeschrijving van de demografie toegepast. Deze nieuwe systemen beschrijven expliciet gebeurtenissen (Engels: events) op individueel niveau.

Ook modelbeschrijvingen van de prevalentie vormen meestal Markov-modellen. De geheugenloosheid lijkt op het eerste gezicht een beperking ten opzichte van de werkelijkheid in te houden. Dit kan voorkómen worden door in plaats van slechts de toestand ziekte verschillende ziektestadia te onderscheiden. Het ziekteverleden wordt samengevat in het actuele ziektestadium. Een dergelijk onderscheid is zinvol, indien de prognose inderdaad afhangt van het ziektestadium.

Hoofdstuk 3 Een algemeen demografisch model.

Paragraaf 3.1 Inleiding.

Dynamische modellen van de prevalentie onder een bevolkingsgroep zijn vaak gebaseerd op algemene demografische modellen, en wel in tweeërlei opzicht. Modellen van de prevalentie lijken conceptueel sterk op demografische modellen: een bevolkingsgroep wordt verdeeld naar leeftijd; deze subgroepen (cohorten) worden in de tijd gevolgd; instroom vindt plaats in de vorm van incidentie resp. geboorte en immigratie; uitstroom vindt plaats in de vorm van sterfte en remissie resp. sterfte en emigratie. Daarnaast vormen algemene demografische modellen de 'thuisbasis' van prevalentie modellen: incidentie vindt plaats vanuit, remissie naar de totale (gezonde) bevolking.

Voor het verkrijgen van toekomstige bevolkingsaantallen, noodzakelijk voor het beschrijven van bijvoorbeeld de incidentie, staan twee wegen open: gebruik maken van de (lage, midden- of hoge variant) CBS-prognoses, of deze aantallen zelf berekenen met gebruik van de aannames, die aan de CBS-prognoses ten grondslag liggen. De eerste manier is het meest eenvoudig, maar is ongeschikt, indien modellen worden doorgerekend, waarin aan de CBS-aannames over (bijvoorbeeld) toekomstige sterftefracties niet meer voldaan wordt. In dat geval leidt een afwijkend sterftepatroon tot afwijkende bevolkingsaantallen. Daarom is (binnen het methodologie-project) gekozen voor de tweede manier en is een dynamisch demografisch model ontwikkeld en vervolgens geïmplementeerd.

Paragraaf 3.2 Het demografische stroommodel.

De Nederlandse demografie wordt beschreven in de vorm van een stroommodel. Daartoe wordt de Nederlandse bevolking verdeeld in een reeks compartimenten. Deze compartimentering vindt plaats naar geslacht en leeftijd. Ieder compartiment bestaat uit mensen van een gegeven geslacht en behorende tot een gegeven leeftijdsklasse. Vanwege deze overeenkomsten tussen de individuen van ieder cohort met betrekking tot geslacht en leeftijd wordt een cohort (relatief) homogeen genoemd, in tegenstelling tot de heterogene totale bevolking.

De nieuwgeborenen vormen een instroom in het 'jongste' compartiment. Vervolgens vindt in de loop van de tijd een doorstroom plaats naar de daaropvolgende compartimenten, waarbij telkens een deel uitstroomt door overlijden. Dit wordt een cohort-benadering genoemd. In de pure cohort-benadering wordt afgezien van immigratie en wordt

- de uitstroom slechts verdeeld in sterfte en censurering. In ons demografische model wordt migratie wél meegenomen.

Het demografische model bevat de volgende volume- en stroomgrootheden:

volume-grootheden

bevolkingsaantallen voor ieder compartiment, d.w.z. per geslacht en leeftijdsklasse

stroomgrootheden

veroudering (van een compartiment naar het eerstvolgende)

sterfte (vanuit ieder compartiment)

migratie (vanuit en naar ieder compartiment)

geboorte (naar 'jongste' compartiment)

- Het ontwikkelde demografische stroommodel is discreet met tijdsstap 1: de (model-) tijd wordt discreet verdeeld in tijdsstappen van telkens 1 jaar. Dit houdt in: de samenstelling van de bevolking wordt gegeven aan het begin van ieder jaar evenals de (fractionele) veranderingen daarin gedurende het jaar. Voor de invoer in de vorm van jaarlijkse overgangsfractionen wordt gebruik gemaakt van CBS-cijfers.

Het ontwikkelde model is tevens deterministisch: gegeven de actuele samenstelling en de overgangsfractionen liggen de (toekomstige) samenstellingen éénduidig vast. Deze overgangsfractionen kunnen echter ook toegepast worden als individu-onafhankelijke overgangskansen. In dat geval vormt de overgangsfraction in verwachting het deel van een compartiment, dat jaarlijks overgaat.

Aan de verschillende toestandsovergangen wordt afzonderlijk aandacht besteed:

Veroudering.

Veroudering houdt in, dat mensen gedurende een jaar van een compartiment (leeftijdsklasse) overgaan naar het eerstvolgende. Indien een compartiment verschillende leeftijdsjaren omvat, gaat slechts het 'oudste' deel daarvan over. Daarom moet voor meerjaarsgroepen de verdeling van het aantal mensen over de verschillende leeftijdsjaren gegeven worden.

Geboorte.

Geboorte houdt in een instroom in het 'jongste' compartiment. De geboorte-aantallen kunnen op twee verschillende manieren in het model ingevoerd worden:

Via gegeven geboorte-aantallen:

het CBS geeft prognoses over de toekomstige geboorte-aantallen.

Via de leeftijdsspecifieke fertiliteit:

de geboorte-aantallen volgen uit de (bekende) aantallen in de vrouwen-compartimenten en de fertiliteit daarvan.

Sterfte.

De sterfte vormt (vooralsnog) een invoergegeven van het model. Gebruik wordt gemaakt van de CBS-sterftcijfers. Deze worden op twee manieren gegeven: in de vorm van absolute aantallen en als sterftefracties, beide leeftijds- en geslachtsspecifiek. Deze sterftefracties zijn betrokken op de gemiddelde samenstelling van de bevolking gedurende een jaar.

Het geïmplementeerde demografische model maakt gebruik van deze sterftefracties, maar past ze toe op de bevolkingsaantallen aan het begin van een jaar. Hiermee wordt een (kleine) fout geïntroduceerd.

Migratie.

De migratie vormt een invoergegeven van het model. Het CBS verstrekt slechts leeftijds- en geslachtsspecifieke absolute aantallen. Deze worden in het geïmplementeerde model herleid tot migratiefracties.

In bijlage A wordt een technische beschrijving van het ontwikkelde demografische model gegeven.

Paragraaf 3.3 Sterftefracties en levensverwachting.

In de voorgaande paragraaf werd geschreven, dat in het demografische model de Nederlandse bevolking verdeeld (gecompartimenteerd) wordt naar (geslacht en) leeftijd. Om de uitstroom uit een compartiment te bepalen zijn daarom leeftijdsspecifieke sterftcijfers nodig. Daarnaast kan ook een ander demografisch (tweede) model ontwikkeld worden, dat gebruik maakt van de levensverwachting.

In het tweede model wordt (naast de verdeling naar geslacht) de bevolking niet verdeeld naar leeftijd, maar naar resterende levensverwachting. Bij de geboorte worden nieuwgeborenen toegewezen aan verschillende compartimenten, afhankelijk van hun levensverwachting. Vervolgens vindt in de loop van de tijd een doorstroom plaats naar de volgende compartimenten, totdat het 'laatste' compartiment met resterende levensverwachting 0 bereikt wordt en de bevolkingsgroep overlijdt. Ook dit kan een cohort-benadering genoemd worden, met dien verstande, dat de individuen van het cohort niet wat betreft leeftijd overeenkomen, maar wat betreft resterende levensverwachting. Dit model kan eveneens uitgebreid worden met migratie.

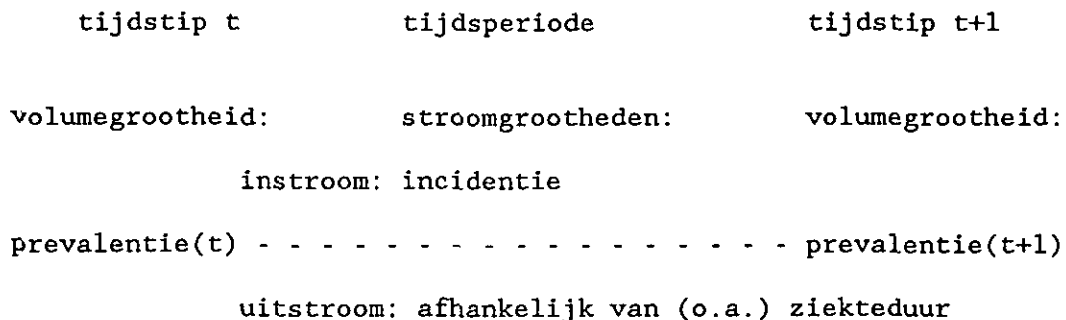
Hoofdstuk 4 Basismodellen van de prevalentie.

Paragraaf 4.1 Inleiding.

In dit hoofdstuk worden enkele basismodellen van de prevalentie gepresenteerd. Deze basismodellen kunnen worden verdeeld in: evenwichtsmodellen, dynamische modellen met gebruik van sterftefracties en dynamische modellen met gebruik van (resterende) levensverwachting. De dynamische modellen worden uitgewerkt in de volgende hoofdstukken.

Paragraaf 4.2 Een eenvoudig verband tussen incidentie en prevalentie.

Op basis van de prevalentie (een volumegrootheid) kan het volgende schematische verband tussen incidentie, prevalentie en ziekte duur gegeven worden (zie **figuur 1**).



Figuur 1: een eerste verband tussen incidentie, prevalentie en ziekte duur.

De prevalentie wordt stabiel (in evenwicht) genoemd, indien deze (in het deterministische geval) niet verandert in de loop van de tijd. Wordt de uitstroom bovendien slechts afhankelijk van de ziekte duur verondersteld, dan geldt het volgende verband tussen incidentie en prevalentie (zie paragraaf 5.3):

$$\text{prevalentie} = \text{constante} * \text{incidentie}$$

De (evenredigheids-) constante kan geïnterpreteerd worden als de verwachte ziekte duur na incidentie. Deze relatie is afgeleid voor het geval, dat geen remissie optreedt, maar geldt bij benadering eveneens in het geval van een beperkte remissie.

In de praktijk zal zich echter nooit een dergelijk evenwicht in kunnen stellen. Daarvoor zijn verschillende redenen aan te wijzen:

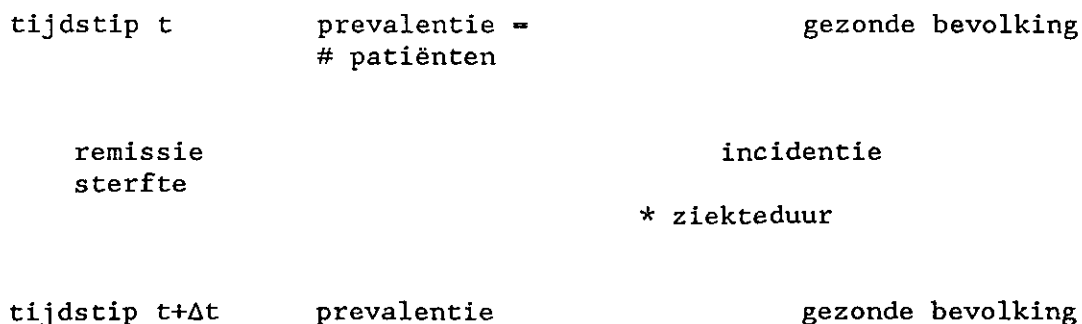
- De eerste reden is, dat de incidentie en ziekteduur **leeftijdsafhankelijk** zijn. Dit heeft (bijv.) tot gevolg, dat structureel veranderende bevolkingsaantallen (de dubbele vergrijzing) leiden tot structurele veranderingen van de incidentie en daarmee van de prevalentie.
- De tweede reden is, dat incidentie en ziekteduur ook **tijdsafhankelijk** zijn, ofwel: voor gegeven leeftijd en geslacht in de loop van de tijd veranderen. Dit leidt ertoe, dat de (geslachts- en leeftijdsspecifieke) prevalentie eveneens verandert.
- De derde reden is, dat in het geval van remissie incidentie en uitstroom niet meer onafhankelijk zijn. Dit leidt (bijv.) ertoe, dat veranderingen in de ziekteduur eveneens veranderingen in de incidentie tot gevolg hebben.

Paragraaf 4.3 Een evenwichts-modelbeschrijving.

In deze paragraaf wordt een eerste, evenwichts-modelbeschrijving gegeven van de prevalentie in de loop van de tijd. Hierbij wordt verondersteld, dat zich voortdurend een evenwichtssituatie voordoet en het gegeven (evenwichts-) verband tussen incidentie en prevalentie toegepast mag worden:

$$\text{prevalentie} = \text{incidentie} * \text{ziekteduur}$$

Een schematische weergave van deze evenwichts-modelbeschrijving is gegeven in **figuur 2**.



Figuur 2: een evenwichts-modelbeschrijving van de prevalentie.

Dit model vormt een voorbeeld van een Markov-model: de prevalentie wordt bepaald door de laatste omvang en samenstelling van de gezonde

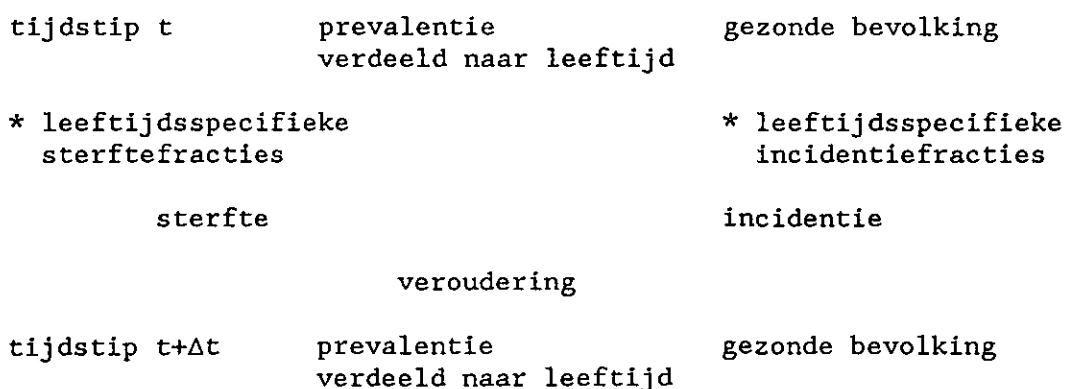
bevolking en de incidentie vanuit deze bevolking. Deze modelbeschrijving wordt (zie paragraaf 2.2) niet dynamisch genoemd, omdat de veranderingen in de prevalentie niet expliciet beschreven worden, maar volgen uit het verschil tussen de berekende prevalenties op opeenvolgende tijdstippen.

Het statische karakter van de beschrijving maakt, dat de structuur van het model afwijkt van de werkelijkheid. In werkelijkheid bestaat de prevalentie aan het begin van een jaar uit die aan het begin van het voorafgaande jaar, plus een instroom in de vorm van incidentie, en minus een uitstroom in de vorm van sterfte en remissie. In de evenwichts-modelbeschrijving daarentegen bestaat geen directe relatie tussen de prevalenties in opeenvolgende jaren. In de volgende paragrafen worden modellen gepresenteerd, waarin de dynamica van de prevalentie beter tot zijn recht komt.

De beschrijving van de incidentie en prevalentie van kanker door de STG scenario-commissie Kanker (Cleton, Coebergh, 1987) is een voorbeeld van een evenwichtsmodel.

Paragraaf 4.4 Een dynamische modelbeschrijving met gebruik van overgangsfractionen.

Naast de bovengenoemde evenwichts-modelbeschrijving van de prevalentie kunnen ook twee dynamische gegeven worden. Ten behoeve van de eenvoud wordt voorlopig afgezien van remissie. De eerste dynamische modelbeschrijving maakt gebruik van overgangsfractionen om de sterfte te beschrijven. Centraal in deze beschrijving staan de prevalentie gecompartmenteerd naar leeftijd (een volumegrootte), de incidentie vanuit de gezonde bevolking en sterfte onder de prevalentie (stroomgrootheden). Deze modelbeschrijving is schematisch weergegeven in **figuur 3**.



Figuur 3: een dynamische modelbeschrijving van de prevalentie met gebruik van sterftefracties.

Dit model geeft een expliciete beschrijving van de verandering van de prevalentie ten gevolge van incidentie en sterfte. De incidentie beschrijft de instroom vanuit de gezonde bevolking naar de prevalentie, de sterfte de uitstroom vanuit de prevalentie. De veranderingen in de gezonde (c.q. totale) bevolking worden beschreven door een algemeen demografisch model.

Dit model wordt geheugenloos verondersteld en vormt daarmee een Markov-model. Om toch de ziekteduur als determinant toe te kunnen passen, kan de prevalentie bovendien verdeeld worden in verschillende stadia, bijvoorbeeld naar ziekteduur (zie ook paragraaf 4.5).

Een dergelijk dynamisch model kan op twee (extreme) manieren geïnterpreteerd worden: als cohort-beschrijving en als dwarsdoorsnede-beschrijving. Bij de cohort-beschrijving wordt uitgegaan van een cohort gezonde (en eventueel ook zieke) personen. Vervolgens wordt dit cohort in de loop van de tijd gevolgd. Gezonde personen kunnen ziek worden (incidentie); gezonde en zieke personen sterven. Deze processen leiden tot veranderingen in de prevalentie. Uiteindelijk sterft het cohort. De tijd staat in dit geval voor zowel de leeftijd als de waarnemingstijd.

Bij de dwarsdoorsnede-beschrijving wordt uitgegaan van een stationaire, ofwel tijdsonafhankelijke verdeling van een bevolkingsgroep over gezonde en zieke individuen. De tijd staat in dit geval voor de leeftijd. De cohort- en dwarsdoorsnede-beschrijving vragen elk om een eigen invulling met gegevens. Overigens is ook een combinatie van beide interpretaties mogelijk: een dwarsdoorsnede van de bevolking wordt beschouwd als een verzameling cohorten met elk zijn eigen verleden.

De modellen, beschreven in de volgende hoofdstukken, vormen cohort-beschrijvingen. In dat geval kan, analoog aan de cohort-interpretatie van een sterftetabel, de omvang van de prevalentie op twee manieren beschouwd worden: als het ziekteverloop van een cohort, of als de kans op ziek-zijn van een (aanvankelijk gezond) individu.

Paragraaf 4.5 Een dynamische modelbeschrijving met gebruik van levensduur.

Een alternatieve dynamische modelbeschrijving is mogelijk in termen van (resterende) levensduur. Ten behoeve van de eenvoud wordt voorlopig weer afgezien van remissie. Centraal in deze beschrijving staan de prevalentie verdeeld naar resterende levensduur (volumegrootte) en de incidentie, met een resterende levensduur vanaf 'age at onset', en sterfte. Deze modelbeschrijving is schematisch weergegeven in **figuur 4**.

tijdstip t	prevalentie verdeeld naar resterende levensduur	gezonde bevolking
uitstroom uit 'eerste' compartiment*		incidentie verdeeld naar ziekte duur
sterfte		incidentie
	vermindering van levensduur	
tijdstip $t+\Delta t$	prevalentie verdeeld naar resterende levensduur	gezonde bevolking

Figuur 4: een dynamische modelbeschrijving met gebruik van de resterende levensduur.

De nieuwe ziektegevallen (incidentie) worden toegewezen aan de verschillende compartimenten van de prevalentie, afhankelijk van de levensduur vanaf 'age at onset'. Vervolgens neemt de (resterende) levensduur ieder jaar af met een jaar, totdat deze de waarde 0 bereikt heeft. Dit wordt geïnterpreteerd als sterfte en leidt tot een uitstroom uit de prevalentie.

De twee genoemde dynamische modellen, met gebruik van overgangsfractionen resp. de levensduur, kunnen ook gecombineerd worden. In dat geval wordt de prevalentie verdeeld naar (geslacht,) leeftijd en resterende levensduur.

Paragraaf 4.6 Keuze van het modeltype.

De keuze tussen de genoemde modeltypen, evenwichts-, dynamisch met gebruik van overgangsfractionen en dynamisch met gebruik van de levensduur, hangt van verschillende factoren af:

De probleemstelling:

De eerste, evenwichts-modelbeschrijving voldoet, indien de ziekte duur kort is. In het geval van een lange(re) ziekte duur treden verschillende (vertragingen-) effecten op, die maken, dat het evenwichtsverband niet meer geldig is (zie paragraaf 4.2).

De beschikbaarheid van gegevens:

Om de evenwichts-beschrijving in te kunnen vullen zijn gegevens nodig over:

- de relatieve prevalentie, of (vanwege het voortdurende evenwicht) de relatieve incidentie en de gemiddelde ziekteduur, en
- de jaarlijkse absolute bevolkingsaantallen.

Vaak wordt uitgegaan van constante relatieve prevalentiecijfers en deze toegepast op jaarlijks verschillende bevolkingsaantallen.

Om de dynamische beschrijving in te kunnen vullen zijn gegevens nodig over:

- de absolute prevalentie in het beginjaar, verdeeld naar leeftijd c.q. (resterende) levensduur,
- de absolute incidentie, verdeeld naar leeftijd c.q. levensduur vanaf 'age at onset' over de jaren vanaf het beginjaar,
- de absolute sterfte in de vorm van leeftijdsspecifieke overgangsfractionen c.q. de resterende levensduur, eveneens over de jaren vanaf het beginjaar.

Bijvoorbeeld kan worden uitgegaan van constante relatieve incidentiecijfers om met behulp van gegeven bevolkingsaantallen de absolute incidentie te berekenen, en van constante relatieve sterftefractionen om met behulp van de berekende prevalentie-aantallen de absolute sterfte te berekenen.

In het algemeen is het eenvoudiger om aan gegevens voor de evenwichts-beschrijving te komen, dan aan die voor de twee dynamische. Bovendien neemt de nauwkeurigheid van de resultaten af met het aantal (vaak onnauwkeurige) invoercijfers.

De mate, waarin de grootheden een stationair gedrag vertonen:

Indien de incidentie en prevalentie een vrijwel stationair gedrag vertonen, verschillen de resultaten van de beide beschrijvingen weinig. Indien dit echter niet het geval is vormt een dynamisch model een betrouwbaardere beschrijving van de veranderingen dan een evenwichtsmodel.

Hoofdstuk 5 Een cohort-modelbeschrijving zonder remissie.

Paragraaf 5.1 Inleiding.

In dit hoofdstuk wordt een cohort-modelbeschrijving gegeven van de prevalentie zonder remissie. Het model is gebaseerd op een dynamische beschrijving van het ziekteverloop van een willekeurig individu. De (kans op) prevalentie wordt verdeeld naar waarnemings- (leef-) tijd en ziekteduur c.q. tijdstip, waarop incidentie plaatsvond. Hiermee wordt impliciet een continue verdeling van de prevalentie in verschillende ziektestadia geïntroduceerd: het stadium wordt vastgelegd door de tijdsduur vanaf het moment, waarop de incidentie plaatsvond ('age at onset'). De mortaliteitsdruk hangt af van de (leef-) tijd en het ziektestadium c.q. de ziekteduur. Remissie is onmogelijk, zodat de mogelijke toestandsovergangen zijn: incidentie, overleving (toename van de ziekteduur) en sterfte. De incidentie wordt direct gegeven, de sterfte en (als complement daarvan) de overleving (toename van de ziekteduur) worden beschreven door de mortaliteitsdruk.

Het model wordt dynamisch genoemd, omdat incidentie en sterfte c.q. overleving expliciet beschreven worden. Het cohort-karakter van het model komt tot uiting in het parallelle verloop van de waarnemings-tijd, leeftijd en, vanaf het tijdstip van incidentie, de ziekteduur. Het model wordt gekenmerkt door de volgende eigenschappen:

Cohort-beschrijving:

Waarnemingstijd, leeftijd, en, vanaf het tijdstip van incidentie, ziekteduur lopen parallel. Aan het begin, op tijdstip $t=0$, bestaat het cohort slechts uit gezonde personen.

Geen remissie:

De ziekte is irreversibel. Op incidentie kan slechts sterfte volgen.

Continuïteit

De leeftijd vormt een continue grootheid.

De grootheden incidentie, prevalentie en mortaliteit worden, voorzover zinvol, tijds- en/of ziekteduur-afhankelijk verondersteld. Toegepast worden:

t	momentane waarnemings- (leef-) tijd
u	tijdstip van incidentie

l	ziekteduur, $l = t - u$
$P(t, l)$	de kans op ziek-zijn (prevalentie) op tijdstip t en met ziekteduur l
$P(t)$	de kans op ziek-zijn op tijdstip t
P	de totale prevalentie
$i(t)$	de (kansdichtheid van de) incidentie op tijdstip t
I	de totale (kans op) incidentie
z	de per patiënt gemiddelde ziekteduur
Z	de totale door de prevalentie vertegenwoordigde ziekteduur
$m(t, l)$	de mortaliteitsdruk op tijdstip t en met ziekteduur l
$M(t, l)$	de cumulatieve mortaliteitsdruk op tijdstip t en met ziekteduur l .

De cumulatieve mortaliteitsdruk heeft betrekking op de tijdsperiode vanaf de incidentie:

$$M(t, l) := \int_0^l m(t-l+s, s) ds = \int_{t-l}^t m(s, s-(t-l)) dt$$

De cumulatieve mortaliteitsdruk M vormt de lijnintegraal van de momentane druk m over de tijd, anders gezegd: de mortaliteitsdruk m vormt de totale differentiaal van M over de tijd. Deze relatie tussen m en M volgt uit het cohort-karakter van het model.

Paragraaf 5.2 De basisvergelijkingen.

Het model wordt beschreven door de volgende differentiaalvergelijking ($l \leq t$):

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} P(t, l) &= \frac{\delta}{\delta t} P(t, l) + \frac{\delta}{\delta l} P(t, l) \frac{dl}{dt} = \frac{\delta}{\delta t} P(t, l) + \frac{\delta}{\delta l} P(t, l) \\ &= - m(t, l) * P(t, l) \end{aligned}$$

De randvoorwaarden luiden:

$$\begin{aligned} P(t, 0) &= 1 && \text{bij incidentie leeft een individu} \\ P(0, 0) &= 0 && \text{aanvankelijk bestaat geen prevalentie} \end{aligned}$$

De grootheid $P(t)$ wordt gedefinieerd als:

$$P(t) = \int_0^t i(t-l) P(t,l) dl$$

In woorden: de prevalentie op tijdstip t wordt gevormd door het deel van de voorafgaande incidentie, dat op tijdstip t nog in leven is. De (totale) afgeleide van $P(t)$ kan worden geschreven als:

$$P'(t) = i(t) - \int_0^t m(x,l) * i(x-l) * P(x,l) dl$$

De eerste term van het rechterlid vormt de instroom (incidentie), de tweede term de uitstroom (sterfte). De uitstroom vormt het product van de (voorwaardelijke) mortaliteitsdruk en de (kans op) prevalentie. De (kans op) prevalentie vormt het product van de incidentie-kansdichtheid op tijdstip ('age at onset') $x-l$ en de kans op (minimale) ziekte duur l .

De 'stationariteit' van het model volgt uit de gelijkheid van instroom (totale incidentie) en uitstroom (sterfte na incidentie):

Instroom = uitstroom:

$$\begin{aligned} I &= \int_{t=0}^{\infty} i(t) dx \\ &= \int_0^{\infty} P'(t) dt + \int_{t=0}^{\infty} \int_{l=0}^t m(t,l) i(t-l) P(t,l) dt dl \end{aligned}$$

met:

$$\int_0^{\infty} P'(t) dt = P(\infty) - P(0) = 0$$

Ofwel: de totale (kans op) incidentie is gelijk aan de totale sterfte (-kans na incidentie).

Paragraaf 5.3 Aanname: tijdsonafhankelijke sterfte.

De aanname, dat de sterfte slechts afhangt van de ziekte duur en niet van de (leef-) tijd, kan als volgt in formulevorm weergegeven worden:

$$\begin{aligned} m(t,l) &= h(l) \\ M(t,l) &= \int_{s=0}^l m(t-l+s,s) = \int_{s=0}^l h(s) = H(l) \end{aligned}$$

Onder deze aanname wordt de differentiaalvergelijking:

$$\frac{d}{dt} P(t,l) = - h(l) * P(t,l)$$

met de bekende randvoorwaarde $P(t,0) = 1$. De (particuliere) oplossing luidt:

$$P(t, l) = \exp^{-H(l)}$$

Deze oplossing laat zien, dat dit model slechts indirect (via de ziekteduur) van de tijd afhangt. De totale prevalentie en ziekteduur worden onder deze aanname:

$$\begin{aligned} P &= \int_{t=0}^{\infty} P(t) dt = \int_{u=0}^{\infty} i(u) \int_{l=0}^{\infty} P(u+l, l) dl du \\ &= I * \int_{l=0}^{\infty} \exp^{-H(l)} dl \\ Z &= \int_{t=0}^{\infty} \int_{l=0}^{\infty} l P(t, l) dl dt = \int_{u=0}^{\infty} i(u) \int_{l=0}^{\infty} l * P(u+l, l) dl du \\ &= P * \int_{l=0}^{\infty} \frac{\exp^{-H(l)}}{\int_{l=0}^{\infty} \exp^{-H(l)} dl} l dl \end{aligned}$$

Deze vergelijkingen kunnen als volgt toegelicht worden. De prevalentie en incidentie zijn recht-evenredig. De eerste evenredigheidsconstante (C1) wordt bepaald door de overlevingskansen na incidentie en bezit de eenheid 'tijd'. Deze constante kan worden omschreven als de gemiddelde ziekteduur **per nieuwe** patiënt. Ook de totale door de prevalentie vertegenwoordigde ziekteduur en de prevalentie zelf zijn recht-evenredig. De tweede evenredigheidsconstante (C2) bezit de eenheid 'tijd / aantal' en kan worden beschreven als de gemiddelde ziekteduur **per levende** patiënt. In het algemeen zullen beide constanten verschillend zijn.

Twee voorbeelden:

Constante mortaliteitsdruk:

$$h(l) = C$$

Dan geldt:

$$C1 = C2 = 1/C$$

In geval van een constante mortaliteitsdruk is de overleving na incidentie exponentieel verdeeld. Deze verdeling bezit de eigenschap van 'geheugenloosheid': de resterende levensverwachting is onafhankelijk van de ziekteduur. In dit geval kan dus slechts één ziektestadium onderscheiden worden.

Weibull-verdeelde ziekteduur met parameter b=2:

$$h(l) = 2 a l$$

Dan geldt:

$$C1 = \frac{\sqrt{\pi}}{2 \sqrt{a}} > C2 = \frac{\sqrt{\pi}}{\pi \sqrt{a}}$$

De verwachte ziekteduur na incidentie is groter dan de door de prevalentie vertegenwoordigde ziekteduur. In dit geval kan gesproken

worden van verslechtering van de gezondheidstoestand tijdens het ziekteverloop.

De aanname, dat de sterfte slechts afhangt van de (leef-) tijd en niet van de ziekteduur, leidt niet tot vereenvoudigingen van de formules en levert geen nieuwe inzichten op.

Paragraaf 5.4 Onderscheid in leeftijdsklassen.

In deze paragraaf worden de (leef-) tijd en ziekteduur verdeeld in leeftijdsklassen. Deze klassen kunnen worden weergegeven als:

$$\text{klasse } i = [x_i , x_{i+1})$$

met $x_0=0$. Deze verdeling is in **figuur 5** schematisch weergegeven.

Ieder individu uit de populatie kan eenduidig in deze figuur geplaatst worden. De x-coördinaat beschrijft de actuele leeftijd, de y-coördinaat de ziekteduur. De ziekteduur is vanzelfsprekend nooit groter dan de leeftijd.

Met betrekking tot de prevalentie en de vertegenwoordigde ziekteduur wordt de volgende notatie toegepast:

- P(i) de prevalentie met leeftijd behorend tot klasse i
- I(i) de incidentie met leeftijd behorend tot klasse i
- Z(i) de totale vertegenwoordigde ziekteduur, doorgebracht in leeftijdsklasse i

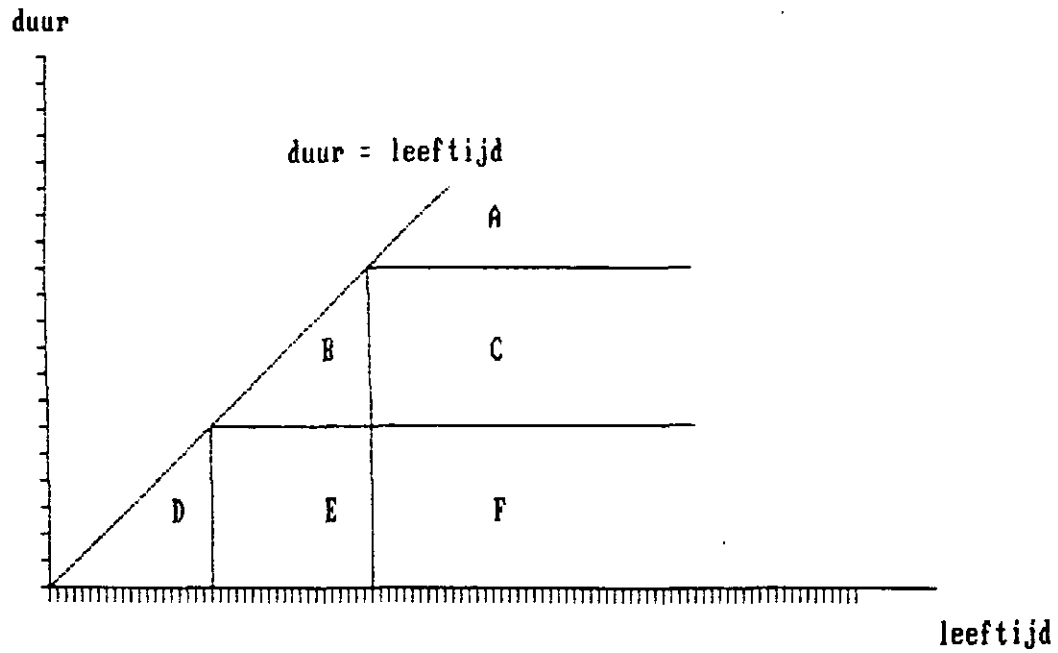
Onder de aanname, dat de sterfte slechts afhangt van de ziekteduur en niet van de leeftijd (zie ook paragraaf 5.3), geldt:

$$P(i) = \int_{x=x_i}^{x_{i+1}} \int_{t=0}^{\infty} P(x,t) dt dx$$

$$I(i) * C_1 = \int_{x=x_i}^{x_{i+1}} i(x) dx * \int_{l=0}^{\infty} e^{-H(l)} dl = \int_{x=x_i}^{x_{i+1}} \int_{l=0}^{\infty} P(x,l) dl dx$$

$$\neq P(i)$$

Hieruit blijkt, dat het onder aanname van leeftijdsafhankelijke sterfte gevonden rechtlijnige verband tussen incidentie en prevalentie niet geldig is voor afzonderlijke leeftijdsklassen. Zie bijvoorbeeld de genoemde figuur 5: P(1) heeft betrekking op de patiënten in de vakken B en E, $I(1) * C_1$ heeft betrekking op de patiënten in de vakken B en C.



Figuur 5: een cohort-modelbeschrijving met gebruik van leeftijdsklassen.

Hoofdstuk 6 Een cohort-modelbeschrijving met remissie.

Paragraaf 6.1 Inleiding.

In dit hoofdstuk wordt een cohort-modelbeschrijving gegeven van de prevalentie met remissie. Onderscheiden worden de toestanden gezond, ziek en overleden. In eerste instantie wordt slechts één ziektestadium verondersteld, zodat de toestand 'ziek' ondeelbaar is. De mogelijke toestandsovergangen zijn in dit geval: incidentie, remissie en sterfte. Het is mogelijk, dat een individu verschillende malen ziek en weer beter wordt alvorens te sterven.

In tweede instantie wordt het model gegeneraliseerd tot verschillende ziektestadia. Dit leidt tot extra overgangen tussen de ziektestadia: verslechtering en verbetering van de gezondheidstoestand.

In de cohort-interpretatie van het model kan het gedrag van een aanvankelijk gezond individu als volgt beschreven worden. Aan het begin van de tijd is het individu gezond, aan het einde ervan overleden. Daartussen kan het individu verschillende malen ziek geweest zijn en, in de uitgebreide versie van het model, verschillende ziektestadia hebben doorlopen.

De prevalentie wordt beschreven in termen van een Markov-model. Dit houdt in, dat op ieder tijdstip het toekomstig verloop van de prevalentie bepaald wordt door de actuele toestand en niet door het verloop in het verleden. Bijvoorbeeld: de kans op incidentie voor een gezond individu wordt bepaald door het gegeven, dat het individu gezond is en niet door het gegeven hoe lang het al gezond is of hoe vaak het daarvoor reeds ziek geweest is.

De keuze van een continue modeltijd leidt tot het toepassen van intensiteiten bij de beschrijving van de overgangen. Een voorbeeld van een intensiteit is de mortaliteitsdruk (zie ook hoofdstuk 5). Verondersteld wordt, dat de intensiteiten en daarmee de overgangskansen (leef-)tijdsafhankelijk zijn.

Paragraaf 6.2 Een eenvoudig model zonder ziektestadia.

In eerste instantie wordt uitgegaan van een eenvoudig model, waarin de prevalentie niet onderverdeeld wordt: er bestaan geen ziektestadia. De te onderscheiden toestanden zijn in dit geval: gezond, ziek en overleden. Overgangen zijn mogelijk in de vorm van incidentie, remissie en sterfte. Omdat ieder individu uiteindelijk overlijdt, zijn de toestanden gezond en ziek transiënt en de toestand overleden absorberend.

De grootheden, die in de volgende paragrafen gehanteerd worden, zijn:

a, b	indexen m.b.t. de gezondheidstoestand,
D	de (absorberende) toestand 'overleden'
h	de tijdsafhankelijke intensiteit van een toestandsovergang
$P_{ab}(t, u)$	de kans, dat een individu in toestand a op tijdstip t in toestand b komt op tijdstip u ($t \leq u$)
$X_a(t)$	het (stochastische) aantal individuen in toestand a op tijdstip t

De indexen a en b staan voor één van de twee transiënte gezondheidstoestanden, 0 (gezond) of 1 (ziek), of voor de absorberende toestand D , overleden.

Paragraaf 6.3 De Kolmogorov-differentiaalvergelijkingen.

De overgangskansen van incidentie en remissie zijn in de vorige paragraaf gedefinieerd (voor willekeurige indexen a en b en tijdstippen $t < u$) als:

$$P_{ab}(t, u) = \Pr\{ \text{in toestand } b \text{ op tijdstip } u \mid \text{in toestand } a \text{ op } t \}$$

Omdat de intensiteiten van de overgangen tijdsafhankelijk verondersteld worden, zijn voor de beschrijving van de overgangskansen niet het begin- en eindtijdstip van belang, maar slechts de tijdsduur ertussen. Dit leidt tot de verkorte notatie:

$$P_{ab}(t, u) \rightarrow P_{ab}(u - t)$$

Vanwege de geheugenloosheid van het systeem geldt voor een samengestelde overgang (voor willekeurige tijdsduren $u, t > 0$):

$$P_{ac}(t+u) = \sum_b P_{ab}(t) * P_{bc}(u)$$

De link met de tijdsafhankelijke overgangsintensiteiten kan gelegd worden door de tijdsduur Δt tot 0 te laten naderen:

$$P_{aa}(\Delta t) = 1 + h_{aa} * \Delta t + o(\Delta t)$$

$$P_{ab}(\Delta t) = h_{ab} * \Delta t + o(\Delta t)$$

De grootheden h beschrijven in eerste orde de voorwaardelijke kans op een overgang en vormen een rate (zie paragraaf 1.2). Deze intensiteiten kunnen met behulp van de laatstgenoemde formules geschreven worden als:

$$h_{ab} = \lim_{\Delta t \downarrow 0} \frac{P_{ab}(\Delta t) - P_{ab}(0)}{\Delta t}$$

De overgangsintensiteiten voldoen aan de relatie:

$$h_{aa} + h_{ab} + h_{ad} = 0$$

Substitutie van de eerste-orde benadering van de overgangskans in de samengestelde overgang leidt tot:

$$P_{aa}(t+\Delta t) = P_{aa}(t) * (1 + h_{aa} \Delta t) + P_{ab}(t) * h_{ba} \Delta t + o(\Delta t)$$

$$P_{ab}(t+\Delta t) = P_{aa}(t) * h_{ab} \Delta t + P_{ab}(t) * (1 + h_{bb} \Delta t) + o(\Delta t)$$

Hieruit kunnen de zogenaamde (achterwaartse) differentiaalvergelijkingen van Kolmogorov afgeleid worden:

$$P_{ab}'(t) = P_{aa}(t) h_{ab} + P_{ab}(t) h_{bb}$$

Deze vergelijkingen voor verschillende waarden van a en b vormen een lineair, homogeen stelsel differentiaalvergelijkingen van de eerste orde met constante (tijdsonafhankelijke) coëfficiënten.

Paragraaf 6.4 De oplossing van de differentiaalvergelijkingen.

De oplossing van het stelsel differentiaalvergelijkingen luidt:

$$P_{aa}(t) = \sum_{i=1}^2 \frac{c_i - h_{bb}}{c_i - c_j} \exp^{c_i t}$$

$$P_{ab}(t) = \sum_{i=1}^2 \frac{h_{ab}}{c_i - c_j} \exp^{c_i t}$$

met:

$$i \neq j, \quad a \neq b$$

$$c_1 = (h_{aa} + h_{bb} + C) / 2, \quad c_2 = (h_{aa} + h_{bb} - C) / 2$$

$$C = \sqrt{(h_{aa} - h_{bb})^2 + 4 h_{ab} h_{ba}}$$

$$c_1 < 0, \quad c_2 < 0$$

Paragraaf 6.5 De sterftekans.

De sterftekans kan met behulp van de overgangskansen voor incidentie en remissie en de mortaliteitsdruk geschreven worden als:

$$P_{aD}(t) = \int_0^t P_{aa}(s) h_{aD} ds + \int_0^t P_{ab}(s) h_{bD} ds$$

Substitutie van de berekende kansen op incidentie en remissie geeft:

$$P_{aD}(t) = \sum_{i=1}^2 \frac{\exp^{c_i t} - 1}{c_i} * [(c_i - h_{bb}) h_{aD} + h_{ab} h_{bD}]$$

met:

$$i \neq j, a \neq b$$

c_i en c_j als boven

In de limiet geldt voor $t \rightarrow \infty$:

$$P_{aa}(\infty) = P_{ab}(\infty) = 0, P_{aD}(\infty) = 1$$

Ofwel: het cohort, in eerste instantie bestaande uit gezonde en zieke individuen, sterft op den duur uit. In paragraaf 6.7 wordt de tijdsafhankelijke kans op uitsterven (Engels: extinction) expliciet berekend.

Paragraaf 6.6 De verblijfstijden.

Vervolgens worden de (verwachte, voorwaardelijke) verblijfstijden in een toestand berekend. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de volgende grootheden:

$$\begin{aligned} I_{ab}(t) & \text{ stochastische indicatorfunctie} \\ & = 1 \text{ indien in toestand } b \text{ op tijdstip } t \mid \text{ in toestand } a \text{ op } 0 \\ & = 0 \text{ anders} \\ e_{ab}(t) & \text{ verwachte verblijfstijd in toestand } b \text{ gedurende } (0, t] \mid \\ & \text{ in toestand } a \text{ op } 0 \end{aligned}$$

Er geldt:

$$\begin{aligned} E I_{ab}(t) & = P_{ab}(t) \\ e_{ab}(t) & = E \int_0^t I_{ab}(s) ds = \int_0^t P_{ab}(s) ds \end{aligned}$$

Voor de verblijfstijd in de twee gezondheidstoestanden a en b geldt:

$$e_{aa}(t) = \sum_{i=1}^2 \frac{c_i - h_{bb}}{c_i * (c_i - c_j)} * (\exp^{c_i t} - 1)$$

$$e_{ab}(t) = \sum_{i=1}^2 \frac{h_{ab}}{c_i * (c_i - c_j)} * (\exp^{c_i t} - 1)$$

Voor de verwachte sterfteduur (het complement van de overlevingsduur) geldt:

$$e_{aD}(t) = \sum_{i=1}^2 \left(\frac{\exp^{c_i t} - 1}{c_i} - t \right) \frac{(c_i - h_{bb}) * h_{aD} + h_{ab} h_{BD}}{c_i * (c_i - c_j)}$$

met:

$a \neq b$, $i \neq j$

c_i en c_j als boven

Vanzelfsprekend voldoen de verblijfstijden aan de gelijkheid (t willekeurig, $a \neq b$):

$$e_{aa}(t) + e_{ab}(t) + e_{aD}(t) = t$$

Paragraaf 6.7 De verdeling van het cohort over de toestanden.

De multinomiale kansverdeling van de verdeling van de individuen van het cohort over de twee gezondheidstoestanden en de toestand 'overleden' luidt:

$$\begin{aligned} \Pr(X_1(t) = x_1 , X_2(t) = x_2 , X_D(t) = x_D \mid X_1(0) = n_1 , X_2(0) = n_2) \\ = \sum_{a=1}^2 \frac{n_a!}{x_{a1}! x_{a2}! x_{aD}!} P_{a1}^{x_{a1}} * P_{a2}^{x_{a2}} * P_{aD}^{x_{aD}} \end{aligned}$$

met (nieuwe aantal x_a verdeeld naar begintoestand):

$$x_{1a} + x_{2a} = x_a$$

De bijbehorende kansgenererende functie vormt het product over de individuen van een reeks identieke kansgenererende functies van een multinomiale verdeling:

$$\begin{aligned}
g(s_1, s_2, s_D | n_1, n_2) &= E [s_1^{X_1(t)} * s_2^{X_2(t)} * s_D^{X_D(t)} | n_1, n_2] \\
&= \prod_{a=1}^2 E [s_1^{X_{a1}(t)} * s_2^{X_{a2}(t)} * s_D^{X_{aD}(t)} | n_a] \\
&= \prod_{a=1}^2 [P_{a1}(t) s_1 + P_{a2}(t) s_2 + P_{aD}(t) s_D]^{n_a}
\end{aligned}$$

Uit de kansgenererende functie kunnen de verschillende momenten van de multinomiale kansverdeling berekend worden:

$$\begin{aligned}
E [X_a(t) | n_1, n_2] &= n_1 * P_{1a}(t) + n_2 * P_{2a}(t) \\
\text{var} [X_a(t) | n_1, n_2] &= n_1 P_{1a}(t) 1 - P_{1a}(t) + n_2 P_{2a}(t) 1 - P_{2a}(t)
\end{aligned}$$

Het cohort is uitgestorven, indien geen gezonde en zieke individuen meer aanwezig zijn, ofwel: ieder individu in de toestand 'overleden' terechtgekomen is. De tijdsafhankelijke kans hierop is:

$$\begin{aligned}
\text{Pr} \{ x_D(t) = n_1 + n_2 | n_1, n_2 \} &= P_{1D}(t)^{n_1} * P_{2D}(t)^{n_2} \\
&= \prod_{a=1}^2 [1 - \sum_{i=1}^2 \frac{\exp^{c_i t}}{c_i - c_j} (c_i - h_{bb} + h_{ab})]^{n_a}
\end{aligned}$$

Paragraaf 6.8 Het model uitgewerkt voor een hoge remissie.

In deze paragraaf worden de overgangskansen en verblijfstijden berekend in het geval van een hoge remissie-intensiteit en daarmee een korte ziekte duur. Verondersteld wordt:

- h_{21} (de remissie-intensiteit) is groot
- h_{12} (de incidentie-intensiteit), h_{13} en h_{23} (de sterfte-intensiteiten) zijn onafhankelijk van h_{21}

In de nu volgende uitdrukkingen staat het symbool 'lim' voor de limiet van $h_{21} \rightarrow \infty$. Er geldt:

- $\lim_{\omega} \frac{h_{21}}{\omega} = 1$
- $\lim P_{11}(t) = \lim P_{21}(t) = \exp^{(\lim c_1)t}$
 $\lim P_{12}(t) = \lim P_{22}(t) = 0$
- $\lim h_{12} e_1(t) = \lim h_{21} e_2(t) \tag{1}$
 $\lim e_1(t) = t \tag{2}$

met:

$e_a(t)$ = de verwachte verblijfstijd in toestand a.

Uit de voorwaardelijke overgangskansen blijkt de verwachte verblijfstijd in een toestand niet af te hangen van de begintoestand. Uit (1) volgt, dat de absolute incidentie en de absolute remissie vrijwel gelijk zijn; uit (2), dat de meeste tijd de mensen gezond zijn.

Paragraaf 6.9 Het aantal toestandsovergangen.

In de voorafgaande paragrafen stonden de overgangskansen centraal. Deze beschrijven voor een willekeurig individu de kans om gedurende een gegeven tijdsduur van de ene toestand in een andere over te gaan. In deze paragraaf wordt, gegeven een toestandsovergang over een tijdsperiode, het aantal overgangen gedurende deze periode berekend.

Hierbij wordt gebruik gemaakt van de volgende grootheden:

$$P_{ab}^{(m)}(t)$$

= Pr(toestand a m maal verlaten gedurende tijdsduur t en
in toestand b op tijdstip t | in toestand a op
tijdstip 0)

$g_{ab}(s, t)$ de kansgenererende functie van $P_{ab}^{(m)}(t)$

$$= \sum_m s^m P_{ab}^{(m)}(t)$$

De multiple overgangskansen $P^{(m)}$ kunnen berekend worden uit de afgeleides van g:

$$P_{ab}^{(m)}(t) = \frac{1}{m!} \frac{\delta^m}{\delta s^m} g_{ab}(s, t) \Big|_{s=0}$$

Analoog aan paragraaf 4.2 kan een stelsel differentiaal-vergelijkingen van g opgesteld worden, waaruit de oplossing volgt:

$$g_{aa}(s, t) = \sum_{i=1}^2 \frac{c_i - h_{bb}}{c_i - c_j} \exp^{c_i t}$$

$$g_{ab}(s, t) = \sum_{i=1}^2 \frac{s h_{ab}}{c_i - c_j} \exp^{c_i t}$$

met:

$$i \neq j, a \neq b$$

$$c_1 = (h_{aa} + h_{bb} + C) / 2, c_2 = (h_{aa} + h_{bb} - C) / 2$$

$$C = \sqrt{(h_{aa} - h_{bb})^2 + 4 h_{ab} h_{ba}}$$

$$c_1 < 0, c_2 < 0$$

De multiële overgangskansen kunnen vervolgens bij benadering bepaald worden door de kansgenererende functie om te zetten in een eindige machtreeks.

Paragraaf 6.10 Uitbreiding met verschillende ziektestadia.

In deze en de volgende paragrafen wordt uitgegaan van een uitbreiding van het eenvoudige model van de prevalentie met een eindig aantal verschillende ziektestadia. De grootheden, genoemd in paragraaf 6.3, hebben dezelfde betekenis met uitzondering van de gezondheidsindices, die nu betrekking hebben op de toestanden gezond, in één van de ziektestadia, of (eventueel) overleden. Daarnaast wordt gebruik gemaakt van de volgende matrix-grootheid:

$$H = (h_{ab}) \quad \text{de matrix van overgangsintensiteiten (geen sterfte)}$$

Verondersteld wordt, dat voor het model van de prevalentie geldt:

Gesloten:

Het systeem is gesloten:

$$(A:a) (A:t \geq 0): \sum_b P_{ab}(t) + P_{ad}(t) = 1$$

Regulariteit:

De vierkante matrix H is regulier en de sterfte-intensiteit vanuit minstens één ziektestadium is positief. Hieruit volgt, dat alle ziektestadia transiënt zijn en alle individuen uiteindelijk sterven.

Paragraaf 6.11 De overgangs- en sterfte-kansen.

Analoog aan de eenvoudige modelbeschrijving kunnen de overgangskansen geschreven worden als een stelsel differentievergelijkingen, waaruit een stelsel Kolmogorov-differentiaalvergelijkingen afgeleid kan worden:

$$P_{ac}'(t) = \sum_b h_{ab} P_{bc}(t)$$

De oplossing van dit stelsel luidt:

$$P_{ab}(t) = \sum_i \frac{C'_{ab}(i)}{\prod_{j \neq i} (c_i - c_j)} \exp^{c_i t}$$

met:

(c_i) de wortels van de karakteristieke vergelijking
 $\det(cI - V') = 0$

$$C'(i) = c_i I - H'$$

($C'_{ab}(i)$) de cofactoren van $C'(i)$

De sterftekansen luiden als functie van de andere overgangskansen:

$$P_{aD}(t) = \int_0^t \sum_b P_{ab}(s) h_{bD} ds$$

met als oplossing:

$$P_{aD}(t) = \sum_i \sum_b \frac{C'_{ab}(i)}{\prod_{j \neq i} (c_i - c_j) * c_i} (\exp^{c_i t} - 1) h_{bD}$$

Paragraaf 6.12 De verblijfstijden en verdeling van het cohort.

Analoog aan paragraaf 6.6 kunnen de (verwachte, voorwaardelijke) verblijfstijden in een toestand bepaald worden:

$$e_{ab}(t) = \int_0^t P_{ab}(s) ds = \sum_i \frac{C'_{ab}(i)}{\prod_{j \neq i} (c_i - c_j) * c_i} (\exp^{c_i t} - 1)$$

$$e_{aD}(t) = \int_0^t P_{aD}(s) ds = \sum_i \sum_b \frac{C'_{ab}(i) h_{bD}}{\prod_{j \neq i} (c_i - c_j) * c_i} \left(\frac{\exp^{c_i t} - 1}{c_i} - t \right)$$

Deze verblijfstijden voldoen weer aan (a,t willekeurig):

$$\sum_b e_{ab}(t) + e_{aD}(t) = t$$

Analoog aan de resultaten van paragraaf 6.7 worden de verwachting en variantie van de verdeling van de individuen van het cohort over de verschillende ziektestadia berekend:

$$E [X_a(t) | (nb)] = \sum_b nb * P_{ab}(t)$$

$$\text{var} [X_a(t) | (nb)] = \sum_b nb * P_{ab}(t) * 1 - P_{ab}(t)$$

Paragraaf 6.13 De modellen zonder en met remissie vergeleken.

In hoofdstuk 5 is een cohort-modelbeschrijving van de prevalentie zonder remissie gepresenteerd. Dit model geeft een beschrijving van de prevalentie afhankelijk van de (leef-) tijd en ziekteduur. In het onderhavige hoofdstuk is de prevalentie beschreven in de vorm van een cohort-model met remissie. In deze paragraaf wordt een link tussen beide beschrijvingen gelegd.

Om beide modellen te kunnen vergelijken moeten voor het model met remissie twee beperkende aannames toegepast worden. Ten eerste: er vindt geen remissie plaats, zodat de betreffende overgangsintensiteit de waarde 0 krijgt. Ten tweede: omdat in het model zonder remissie op (leef-) tijd 0 geen prevalentie voorkomt, moet in het model met remissie uitgegaan worden van een beginsituatie, waarin eveneens geen prevalentie voorkomt. Op ieder tijdstip komt de prevalentie in het model met remissie overeen met het overgangsaantal van gezond naar ziek tot het betreffende tijdstip.

Tevens moet voor het model zonder remissie een beperkende aanname toegepast worden. De mortaliteitsdruk wordt, analoog aan de overgangsintensiteiten in het model met remissie, constant verondersteld. Voor de verschillende grootheden van het model zonder remissie geldt in termen van de intensiteiten:

$$h_{21} = 0$$

$$i(t-1) = h_{12} \exp^{h_{11}*(x-1)}$$

$$m(t,1) = h_{23} = - h_{22}$$

$$P(t,1) = i(t-1) \exp^{-M(x,1)} = h_{12} \exp^{h_{11}x} \exp^{(h_{22}-h_{11})*1}$$

$$P(t) = \int_{l=0}^t P(t,l) dl = \frac{h_{12}}{h_{11}-h_{22}} (\exp^{h_{11}t} - \exp^{h_{22}t})$$

Deze oplossing $P(t)$ van het model zonder remissie is gelijk aan de oplossing $P_{12}(t)$ van het model met remissie voor de specifieke invulling van de coëfficiënten c_i en c_j .

Hoofdstuk 7 Modellen van de prevalentie van diabetes mellitus.

Paragraaf 7.1 Inleiding.

Door de Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg is een scenario-project Chronische Ziekten gestart. In dit scenario-project dienen verschillende toekomstscenario's beschreven te worden voor een aantal chronische ziekten. Gekozen is voor de ziekten diabetes mellitus, CARA en reumatoïde artritis. De scenariocommissie wilde voor het beschrijven van de scenario's gebruik maken van kwantitatieve toekomstige prevalentiecijfers. Daarom werd in het kader van het methodologie-project advies gevraagd aan het Centrum voor Wiskundige Methoden bij het bepalen van de prevalentie, in eerste instantie met betrekking tot diabetes mellitus. Op basis van de beschikbare cijfers is een aantal modellen van de prevalentie van diabetes ontwikkeld, geïmplementeerd en vervolgens vergeleken. In dit hoofdstuk worden de resultaten hiervan gepresenteerd.

In het (binnenkort als STG-uitgave te verschijnen) scenario-rapport over diabetes mellitus wordt een uitgebreide vergelijkende beschrijving van beschikbare data gegeven. In dit rapport wordt gebruik gemaakt van de resultaten hiervan.

Alle ontwikkelde modellen bezitten de volgende gemeenschappelijke kenmerken. De modellen zijn discreet in de tijd. Ze geven een beschrijving van de samenstelling van de bevolking op 1 januari van ieder jaar. Verondersteld wordt, dat geen remissie plaatsvindt. Twee argumenten kunnen daarvoor gegeven worden: (1) de optredende remissie is te verwaarlozen in verhouding tot de incidentie, (2) hoewel sprake kan zijn van remissie blijft een persoon onder controle, omdat na verloop van tijd toch vaak opnieuw sprake is van diabetes mellitus. Het beginjaar van de modellen is 1980, het eindjaar in principe 2005. Alle modellen zijn geënt op het algemene demografische model, zoals beschreven in hoofdstuk 3 en bijlage A.

Paragraaf 7.2 De beschikbare cijfers.

De verschillende benodigde c.q. beschikbare cijfers kunnen onderscheiden worden in incidentie-, prevalentie- en sterftecijfers. Met betrekking tot de incidentie en prevalentie kunnen de geraadpleegde gegevensbronnen naar de methode van gegevensverzameling in vier categorieën verdeeld worden:

- morbiditeitsregistratie door huisartsen,
- vragenlijst in het kader van een bevolkingsonderzoek,
- vragenlijst onder internisten en kinderartsen,
- screeningsonderzoek naar glucose-tolerantie bij bejaarden in de huisartspraktijk.

Tot de eerste categorie behoren o.a.: de Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland (CMR, 1980 - 1983), het Nijmeegs Universitair Huisartsen Instituut (NUHI) (1971-1986), en enkele registraties van individuele huisartsen; tot de tweede behoren o.a.: de Gezondheidsenquête (GE) (1981-1987), het Leefsituatie Onderzoek (LSO) (1974-1986), en de Zutphen-studie (1985, beperkt tot mannen); tot de derde: het onderzoek van Vaandrager (1978-1980); en tot de vierde de onderzoeken van Bowles (1971-1975) en Cromme (1985).

Bij vergelijking van de gegevens (zie bijlage B en met name het scenario-rapport) kan een aantal conclusies getrokken worden: er zijn weinig (geslachts- en/of leeftijds-) specifieke cijfers voor alle leeftijden beschikbaar, de cijfers van een vaste bron over achtereenvolgende jaren komen redelijk overeen, de cijfers tussen verschillende bronnen vertonen grote verschillen. Deze verschillen kunnen o.a. verklaard worden door verschillen in methode van gegevensverzameling, verschillen in gehanteerde diagnosecriteria en verschillen in populatie. Door deskundigen wordt verondersteld, dat de relatieve incidentie de laatste jaren toeneemt.

De sterfte onder de prevalentie kan op twee manieren beschreven worden (zie bijlage B): via (leeftijds-)specifieke sterftefracties, of via vermindering van levensverwachting na 'age at onset' van diabetes mellitus. Een bron voor de eerstgenoemde gegevens zijn de CBS-mortaliteitsstatistieken. Deze cijfers zijn over een groot aantal jaren bekend, ze zijn geslachts- en leeftijdsspecifiek. Analyse van de sterftcijfers toont, dat het (gecorrigeerde) aantal diabetes-sterfgevallen naar primaire doodsoorzaak de laatste jaren sterk, maar naar secundaire doodsoorzaak afneemt. Dit kan het gevolg zijn van andere registratiemethoden. Bovendien wordt verondersteld, dat de CBS-cijfers een onderrapportage vertonen.

Paragraaf 7.3 De verschillende modellen.

Drie verschillende modellen zijn ontwikkeld om de (toekomstige) prevalentie te beschrijven (zie de hoofdstukken 3 en 5): een evenwichtsmodel, een dynamisch model met gebruik van sterftefracties, en een dynamisch model met gebruik van de resterende levensduur na 'age at onset'. Een technische beschrijving van de verschillende modellen is te vinden in Bijlage C.

Het evenwichtsmodel.

In het evenwichtsmodel worden absolute prevalentie-aantallen berekend door vermenigvuldiging van constante prevalentiefracties met absolute bevolkingsaantallen. Alle genoemde cijfers zijn geslachts- en leeftijdsspecifiek.

De dynamische modellen.

De (discrete) dynamische modellen zijn afgeleid van de (continue) cohort-modelbeschrijving, zoals beschreven in hoofdstuk 4. In het beginjaar wordt aan ieder cohort een leeftijdsafhankelijke (kans op) incidentie toegekend. Dit geldt eveneens voor ieder geboortecohort vanaf 1980. De overleving na incidentie wordt beschreven door de sterftefracties.

Uitgegaan wordt van een absolute beginprevalentie in 1980. Vervolgens worden voor de daaropvolgende jaren de instroom vanuit de gezonde bevolking en de sterfte onder de prevalentie bepaald, waaruit voor ieder volgend jaar de nieuwe prevalentie volgt. De instroom bestaat uit absolute incidentie-aantallen, berekend door vermenigvuldiging van constante incidentiefracties met absolute bevolkingsaantallen. De uitstroom wordt gevormd door de sterfte. De verschillende manieren om de sterfte te berekenen worden hieronder toegelicht.

Sterftefracties.

In de dynamische modellen met gebruik van sterftefracties wordt het absolute aantal sterfgevallen berekend door vermenigvuldiging van constante geslachts- en leeftijdsspecifieke sterftefracties met absolute prevalentie-aantallen. Deze sterftefracties kunnen op verschillende manieren bepaald worden:

Sterfte onder prevalentie = CBS geregistreeerde sterfte.

Aangenomen wordt, dat de sterfte onder de diabetes-prevalentie gelijk is aan de door het CBS geregistreeerde sterfte naar primaire en secundaire doodsoorzaak tezamen, alle cijfers weer geslachts- en leeftijdsspecifiek. De absolute sterfte-aantallen zijn relatief gemaakt door deze te delen door de absolute prevalentie.

Constant relatief risico.

Aangenomen wordt, dat het relatief sterfterisico van diabetes-patiënten gelijk aan 4 is. Anders gezegd: de geslachts- en leeftijdsspecifieke sterftefracties voor de prevalentie zijn 4 maal zo groot als de sterftefracties van de totale bevolking.

De absolute beginprevalentie in 1980 wordt berekend door de prevalentiefracties te vermenigvuldigen met de absolute bevolkingsaantallen in 1980.

Vermindering van levensduur.

In het dynamische model met gebruik van de levensduur wordt de prevalentie verdeeld naar resterende levensduur. Van de prevalentie neemt ieder (waarnemings-) jaar de resterende levensduur eveneens met een jaar af totdat de levensduur de waarde 0 krijgt en sterfte optreedt. Van alle nieuwe ziektegevallen moet daarom eerst de nog te verwachten levens- (ziekte-) duur op 'age at onset' bepaald worden, waarna ze aan de prevalentiegroep met gelijke resterende levensduur toegevoegd worden.

De in dit model toegepaste sterftefracties zijn slechts afhankelijk van de resterende ziekteduur. Omdat de ziekteduur afhankelijk is van de 'age at onset', hangen de sterftefracties in feite af van zowel ziekteduur als leeftijd (vergelijk het model van hoofdstuk 4).

Van de beginprevalentie in 1980 moet de verdeling naar resterende levensduur bekend zijn. Daartoe wordt een vóórberekening uitgevoerd over de jaren voorafgaand aan 1980. Van de incidentie-aantallen in de voorafgaande jaren wordt bepaald welk deel in 1980 nog in leven is en wat de resterende levensduur daarvan is. De zo bepaalde absolute prevalentie, verdeeld naar resterende levensduur, kan vervolgens zo geschaald worden, dat deze, verdeeld naar geslacht en leeftijd, overeenkomt met de gegeven prevalentiecijfers.

Paragraaf 7.4 De resultaten.

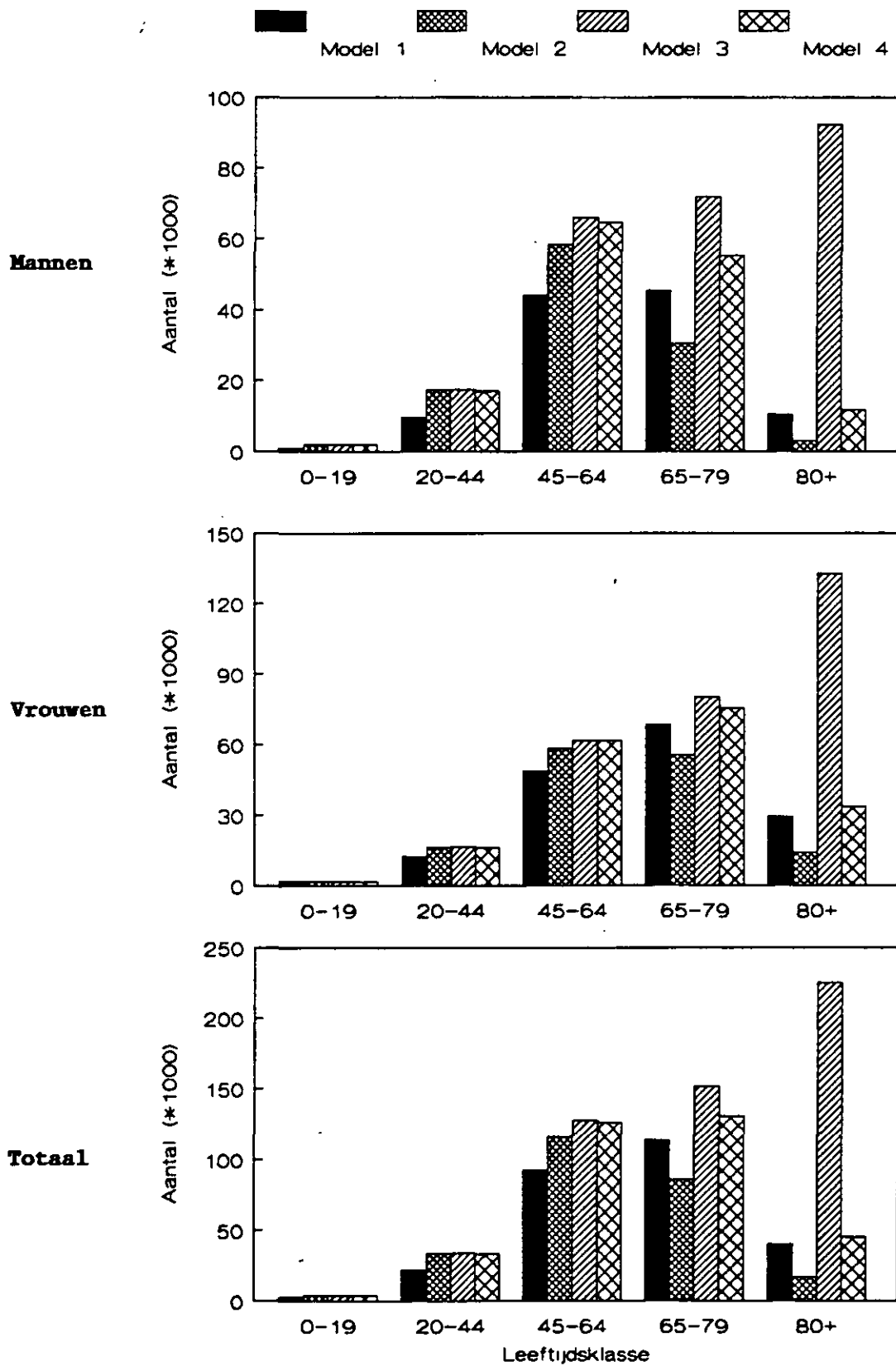
De resultaten van de verschillende modellen zijn in tabelvorm in **tabel 1** en grafisch in **figuur 6** weergegeven.

Toelichting bij de tabel en de figuur:

Model 1 is het evenwichtsmodel, waarbij de geslachts- en leeftijds-specifieke prevalentie constant gehouden wordt. Model 2 en 3 zijn de dynamische modellen met gebruik van sterftefracties. In model 2 bezit de prevalentie een relatief sterfterisico van 4: de (geslachts- en leeftijdsspecifieke) sterftefracties zijn 4 maal zo groot als de sterftefracties van de Nederlandse bevolking. In model 3 wordt verondersteld, dat de door het CBS geregistreeerde sterfte met diabetes als primaire en secundaire doodsoorzaak tezamen overeenkomt met de sterfte onder de prevalentie. Model 4 is het dynamische model met gebruik van de resterende levensduur.

Tabel 1: de resultaten van de verschillende modellen (*1000).

	model:	1	2	3	4
	1980	2005			
mannen					
0-19	1.1	0.9	2.0	1.9	1.9
20-44	7.7	9.7	17.4	17.5	17.1
45-64	27.5	44.0	58.3	66.0	64.6
65-79	37.0 (33.4)	45.5	30.5	71.8	55.2
80+	3.1 (6.7)	10.6	3.0	92.3	11.7
	76.4	110.8	111.2	249.6	150.6
vrouwen					
0-19	2.3	1.9	1.7	1.7	1.6
20-44	10.0	12.3	16.3	16.4	16.0
45-64	32.9	48.6	58.1	61.6	61.5
65-79	57.8 (54.8)	68.4	55.5	80.1	75.3
80+	11.6 (14.6)	29.5	13.9	132.8	33.5
	114.5	160.7	145.5	292.5	187.8
totaal					
0-19	3.4	2.7	3.6	3.6	3.6
20-44	17.7	22.0	33.7	33.9	33.0
45-64	60.4	92.6	116.4	127.6	126.1
65-79	94.8 (88.2)	113.9	86.0	151.9	130.5
80+	14.8 (21.3)	40.2	17.0	225.1	45.2
	190.9	271.5	256.7	542.1	338.4



Figuur 6: De prevalentie-aantallen, zoals berekend met behulp van de verschillende modellen.

Bij de beginprevalentie in 1980, op basis van de gegeven relatieve prevalentiecijfers en absolute bevolkingsaantallen van 1980, zijn voor de twee oudste leeftijdscategorieën ook cijfers tussen haakjes geplaatst. De reden hiervoor is, dat het met behulp van de dynamische modellen mogelijk was om de 65+ categorie uit te splitsen, terwijl voor het evenwichtsmodel slechts relatieve prevalentiecijfers voor de gehele 65+ groep beschikbaar zijn. De eerstgenoemde cijfers hebben betrekking op de prevalentie, zoals berekend met behulp van de dynamische modellen, die tussen haakjes op de prevalentie in het evenwichtsmodel.

Evaluatie van de resultaten van de verschillende modellen geeft:

- Gespecificeerd naar geslacht komen de geaggregeerde resultaten van de modellen 1 en 2 redelijk overeen. In het algemeen kan gesteld worden, dat geaggregeerd over de leeftijdscategorieën het relatieve (sterfte-) risico ten gevolge van diabetes ongeveer gelijk aan 4 is. Dit cijfer geldt echter niet voor de verschillende leeftijdscategorieën afzonderlijk.
- Model 3 geeft met name voor oudere leeftijdsgroepen de hoogste resultaten. Dit kan verklaard worden door een (reeds veronderstelde) onderrapportage van de sterfte aan diabetes op met name oudere leeftijd. Hierdoor geeft dit model de hoogste totaalcijfers.
- De modellen 1 en 4 geven de best overeenkomende leeftijds-specifieke resultaten, behalve in de middengroepen. De totaalcijfers verschillen echter duidelijk, met name voor mannen.

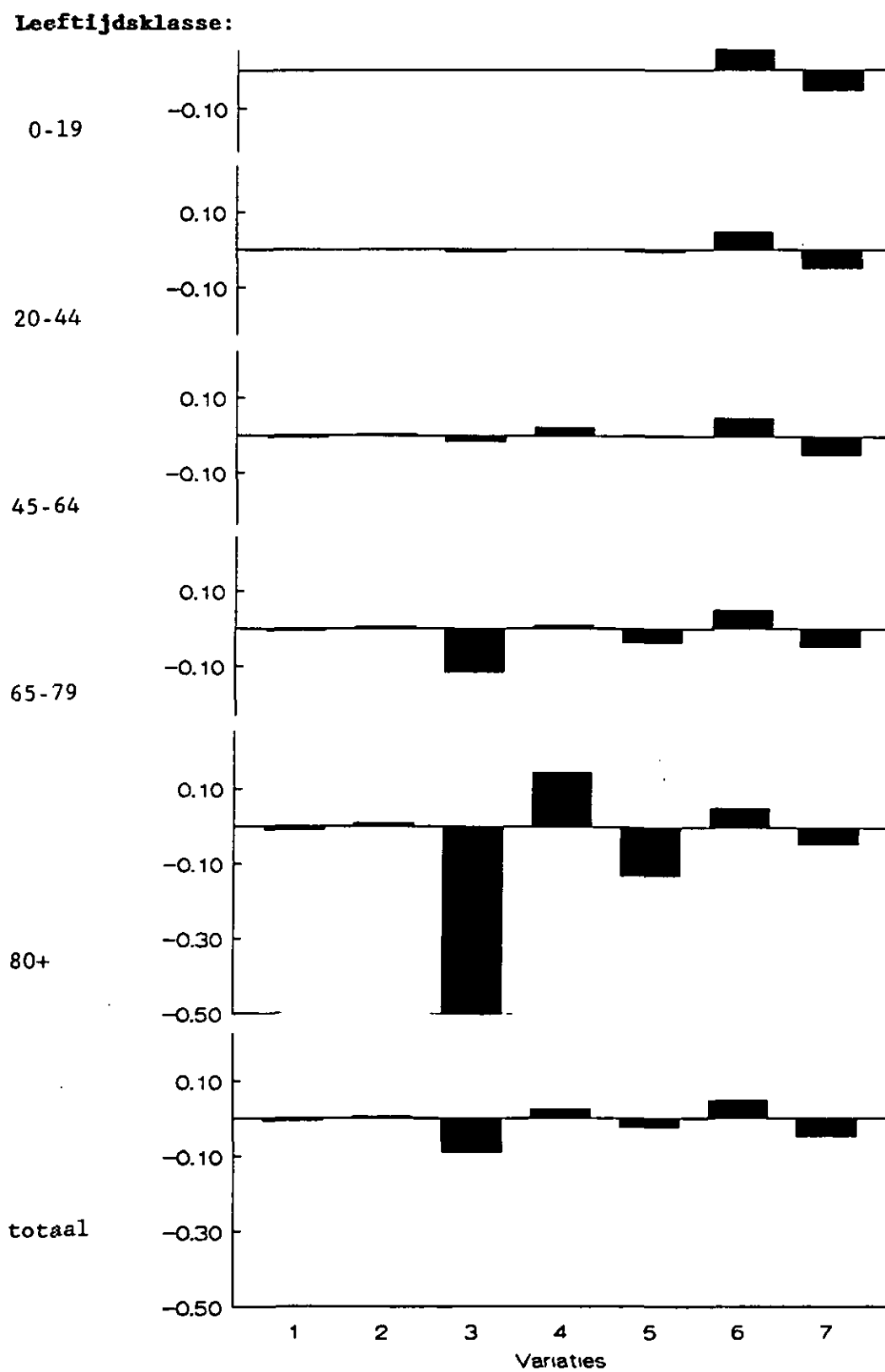
De hogere resultaten van de dynamische modellen in vergelijking met het evenwichtsmodel kunnen als volgt verklaard worden. De (leeftijdsspecifieke) prevalenties zijn in het evenwichtsmodel een gegeven, terwijl deze in de dynamische modellen de resultante vormen van incidentie en sterfte (overleving) in het verleden. Veranderingen in de incidentie en/of sterfte in het verleden kunnen ertoe leiden, dat de prevalentie in het beginjaar van de simulatie niet in evenwicht is met de incidentie en (resterende) ziekte duur. Bijvoorbeeld: de in het recente verleden veronderstelde toename van de leeftijdsspecifieke incidentie heeft tot gevolg, dat de huidige prevalentie 'achterloopt' bij de huidige incidentie.

Paragraaf 7.5 Gevoeligheidsanalyse.

Op het dynamische model met gebruik van de levensduur is een gevoeligheidsanalyse toegepast. De resultaten van deze analyse zijn in tabelvorm weergegeven in **tabel 2** en grafisch in de **figuren 7, 8 en 9**. In tabel 2 geeft kolom 1 de gehanteerde leeftijdsverdeling, kolom 2 de resultaten (prevalentie-aantallen) van het 'standaardmodel', de overige kolommen de prevalentie-aantallen na veranderingen in parameterwaarden. De relatieve veranderingen in deze aantallen zijn grafisch weergegeven in de genoemde figuren.

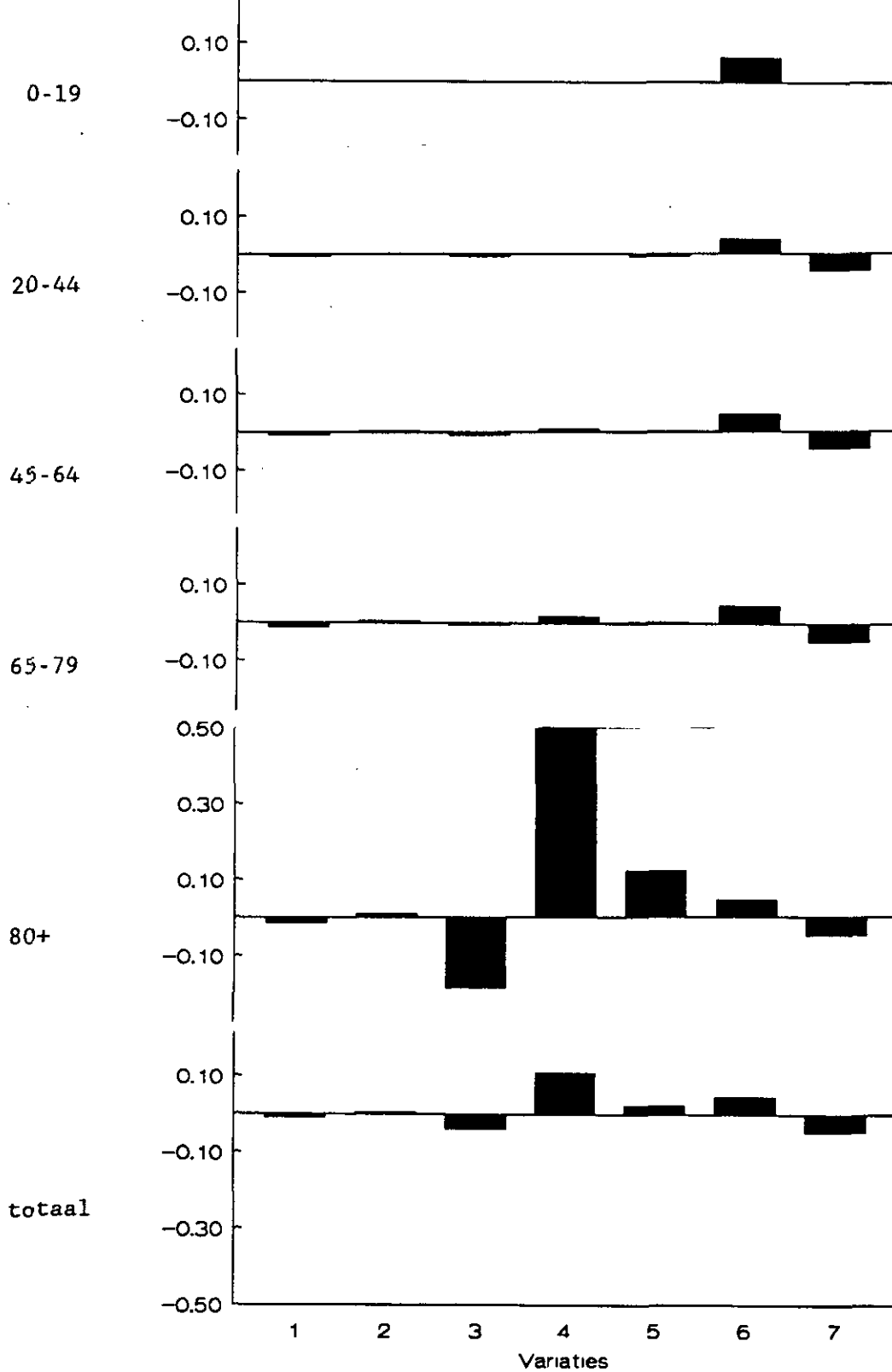
Tabel 2: de resultaten van het dynamische model met gebruik van de verminderde levensduur bij de gevoeligheidsanalyse (*1000).

2005								
	std	terugrekenfact		vermind levensd		breedte incidentie		
		+5%	-5%	+25%	-25%	levensd +5%	-5%	
mannen								
0-19	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	2.0	1.8
20-44	17.1	17.1	17.1	17.0	17.1	17.0	17.9	16.3
45-64	64.6	64.2	64.9	63.6	66.0	64.7	67.7	61.5
65-79	55.2	54.9	55.5	48.8	55.6	53.2	57.9	52.6
80+	11.7	11.6	11.8	5.8	13.4	10.2	12.3	11.2
	150.6	149.7	151.2	137.1	154.1	147.1	157.8	143.4
vrouwen								
0-19	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.7	1.6
20-44	16.0	15.9	16.0	15.9	16.0	15.9	16.6	15.3
45-64	61.5	61.1	61.7	61.1	61.9	61.5	64.3	58.7
65-79	75.3	74.5	75.7	74.9	76.6	75.5	78.8	71.8
80+	33.5	33.0	33.8	27.3	52.4	37.6	35.0	31.9
	187.8	186.2	188.8	180.9	208.4	192.2	196.5	179.2
totaal								
0-19	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.7	3.4
20-44	33.0	33.0	33.0	32.9	33.0	33.0	34.5	31.5
45-64	126.1	125.3	126.6	124.7	127.9	126.3	132.0	120.2
65-79	130.5	129.4	131.2	123.7	132.2	128.7	136.7	124.3
80+	45.2	44.6	45.7	33.1	65.8	47.8	47.3	43.1
	338.4	335.9	340.1	317.9	362.5	339.3	354.3	322.6



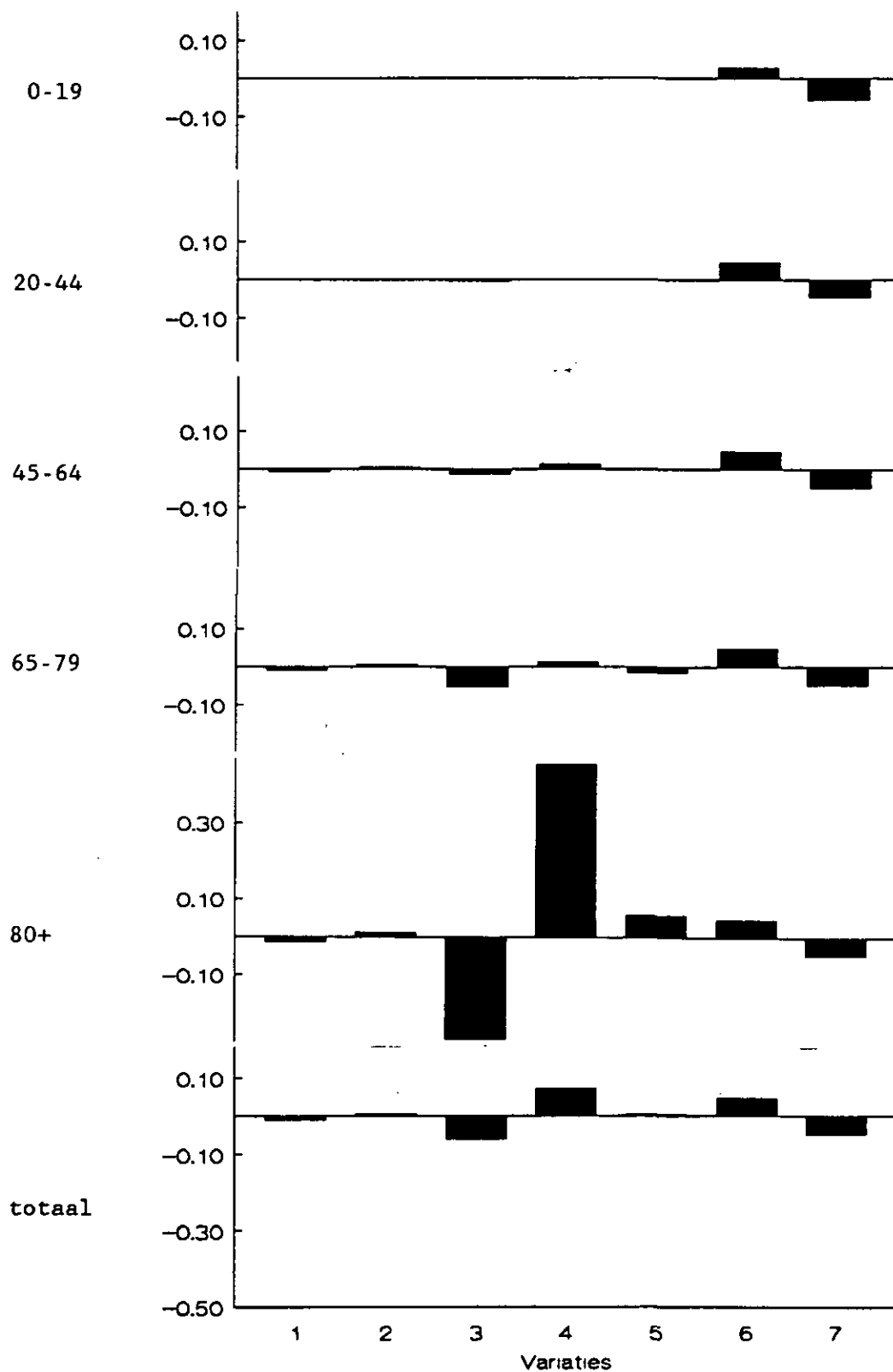
Figuur 7: De relatieve veranderingen in de prevalentie-aantallen ten gevolge van veranderingen in parameterwaarden (mannen).

Leeftijdsklasse:



Figuur 8: De relatieve veranderingen in de prevalentie-aantallen ten gevolge van veranderingen in parameterwaarden (vrouwen).

Leeftijdsklasse:



Figuur 9: De relatieve veranderingen in de prevalentie-aantallen ten gevolge van veranderingen in parameterwaarden (mannen en vrouwen).

De volgende grootheden (parameters) van het model werden bij de analyse gevarieerd:

- De verdeling van de beginprevalentie over de resterende levensduur via de 'terugrekenfactor' van de bevolkingsaantallen vóór 1980, (normaal: 0.95, variaties: 0.90 en 1.0, kolommen 3 en 4).
- De vermindering van de levensduur vanaf de 'age at onset' (variaties: plus en min 25%, kolommen 5 en 6).
- Een 'bandbreedte' in de vermindering van de levensduur (lineair afnemend van 10 jaar op leeftijd 0 jaar tot 0 jaar op leeftijd 100 jaar, kolom 7).
- De relatieve incidentiecijfers (variaties: plus en min 5%, kolommen 8 en 9).

Toelichting bij de tabel en de figuren:

In principe is gekozen voor telkens een variatie in de waarde van een grootheid (parameter) met plus en min 5 procent. Hierop zijn twee uitzonderingen gemaakt. Bij de vermindering van de levensduur zou een dergelijke variatie de resultaten vrijwel niet beïnvloeden, omdat met name bij hogere leeftijden de nieuwe levensduur na afronding op het dichtstbijzijnde gehele getal gelijk zou zijn aan de oude levensduur. Daarom is gekozen voor een grotere variatie.

De tweede uitzondering betreft de invloed van een 'bandbreedte' rond de berekende (resterende) levensduur na 'age at onset'. Hierbij wordt in plaats van een vaste levensduur een homogene verdeling ervan verondersteld. De onder- en bovengrens verschillen 5 jaar met de vaste levensduur op 0-jarige leeftijd tot 0 jaar op 100-jarige leeftijd.

Evaluatie van de resultaten geeft:

- Veranderingen in de terugrekenfactor met als gevolg daarvan een verandering in de verdeling van de beginprevalentie over de resterende levensduur hebben vrijwel geen invloed op de resultaten.
- Het model is duidelijk minder gevoelig voor variaties in de resterende levensduur na 'age at onset' dan voor variaties in de incidentie. Opvallend is echter, dat voor mannen een toename van de vermindering in levensduur de resultaten meer beïnvloedt dan een afname en voor vrouwen juist omgekeerd. De volgende redenen kan hiervoor gegeven worden. Er zijn meer oude vrouwen met diabetes mellitus dan jonge vrouwen; voor mannen geldt dit verband omgekeerd. Dit heeft als gevolg, dat een toename in de vermindering van de levensverwachting meer de (relatief jonge) mannen beïnvloedt, terwijl een afname meer de (relatief oude) vrouwen dan mannen beïnvloedt.

- Een 'bandbreedte' rond de verminderde levensduur levert ongeveer dezelfde resultaten als een 'vaste' levensduur. Opvallend is weer, dat de 'richtingen' van de veranderingen voor mannen en vrouwen verschillend zijn.
- Het model is duidelijk gevoelig voor veranderingen in de incidentie.

Uit de gevoeligheidsanalyse blijkt, dat de prevalentie in 2005 met name bepaald wordt door de incidentie vanaf 1980. De conclusie luidt dan ook, dat de betrouwbaarheid van de modelresultaten parallel loopt met de betrouwbaarheid van de incidentiecijfers. Vanwege de variatie in empirische incidentiecijfers verdient het daarom aanbeveling deze variatie ook in de modelresultaten tot uiting te laten komen. In het rapport van de STG-scenariocommissie Chronische Ziekten is dat gedaan door ook de resultaten te presenteren van de varianten met een 5% hogere en lagere incidentie.

Bijlage A Technische beschrijving van het demografische model.

Paragraaf A.1 Algemene kenmerken.

Het demografische model bezit de volgende kenmerken:

De modeltijd

Het model rekent met discrete tijdstappen van 1 jaar. De bevolkingsaantallen worden telkens gegeven per 1 januari van ieder jaar. Het model kan in principe vanaf ieder jaar tussen 1955 en 1988 starten en, onder zekere aannames over trends van invoergrootheden, in ieder toekomstig jaar eindigen.

Deterministisch

Gegeven de begin-samenstelling van de bevolking en de overgangsfractionen ligt de samenstelling in de daaropvolgende jaren vast.

Verdeling naar geslacht en in leeftijdsjaren

De bevolking wordt verdeeld naar geslacht en naar afzonderlijk leeftijdsjaar.

Gebruik van overgangsfractionen

De jaarlijkse geboorte, sterfte en migratie worden berekend met gebruik van CBS fertiliteits-, sterfte- resp. migratiefractionen. Deze fractionen zijn leeftijd- en, behalve voor de fertiliteit, geslachtsspecifiek.

Aannames over trends

Vanaf 1988 moeten voor de genoemde overgangsfractionen trends aangegeven worden. Deze trends zijn gebaseerd op de over de laatste vijf jaar gegeven overgangsfractionen. Een (lineaire) trend wordt vastgelegd door twee waarden: de waarde in 1988 en de jaarlijkse verandering daarin. Het is mogelijk om de overgangsfractionen constant te houden (verandering = 0) of de trend te dempen (verandering wordt langzaam 0).

Hard- en software

Het model is geïmplementeerd in een computerprogramma, geschreven in de programmeertaal Turbo Pascal (Borland), versie 3.01 A en kan gedraaid worden op een IBM-compatible PC. Het is modulair opgebouwd met behulp van zogenaamde including files.

Paragraaf A.2 De gebruikte including files.

Programma's, geschreven in de programmeertaal Turbo Pascal, kunnen opgebouwd worden met behulp van zogenaamde 'including files'. Deze including files worden gedeclareerd in de 'main program' en vervolgens 'gelinkt'. Including files kunnen gebruikt worden als modulen in het hoofdprogramma. Ze vergrootten de overzichtelijkheid en maken het implementeren van nieuwe modellen, bijvoorbeeld voor specifieke ziektecategorieën, eenvoudiger.

Het programma bestaat uit de volgende files:

maindemo.pas het hoofdprogramma

en de volgende including files:

constante.-	bevat de waarden van de constanten
type_decl.-	bevat de niet-standaard typen van variabelen
variabele_decl.-	bevat de globale variabelen
minmaxfunct.-	bevat algebraïsche hulpfuncties
leesschrijf.-	bevat procedures voor het inlezen van invoergegevens en het wegschrijven van resultaten
trend.-	bevat procedures voor het opslaan van de laatste invoergegevens en voor het daaruit bepalen van de trends
file_manip.-	initialiseert de files met invoergegevens en herleidt de gegevens tot bruikbare fracties
schrijfweg.-	bevat procedures voor het presenteren van uitvoer
leeftijdind.-	bevat de definities van de toegepaste leeftijdsindelingen
demografie.-	beschrijft de jaarlijkse demografische veranderingen

Vervolgens wordt de inhoud van de genoemde including files meer expliciet beschreven:

constante.pas

Deze file bevat een aantal globale constanten, waaronder:

- de tijdsstap (= 1 jaar)
- het aantal toegepaste verschillende indelingen in
leeftijdsklassen (=11)
- het maximum aantal klassen binnen een indeling (=19)

- de hoogst toegepaste leeftijd (=85)

type_def.pas

Deze file bevat een aantal niet-standaard typen van variabelen, waaronder:

- array-structuren (in Turbo Pascal bestaan geen flexibele array's)
- gestructureerde files, waarin deze array-structuren opgeslagen worden

variabele.pas

Deze file bevat een aantal globale variabelen, waaronder:

- de karakteristieken van de verschillende leeftijdsindelingen
- de jaarlijkse overgangsfractionen (met name fertiliteits-, sterfte- en migratie-fractionen)
- files, waarin de actuele bevolkingsaantallen opgeslagen zijn.

trend.pas

Deze file bevat procedures voor het opslaan van de laatste invoergegevens en voor het daaruit bepalen van de trends, waaronder:

- het inlezen van de voor de laatste (vijf) jaar gegeven waarden van overgangsfractionen
- uit deze waarden een toekomstige trend bepalen.

Deze trend bestaat (bijvoorbeeld) uit de regressielijn door de gegeven waarden, of een afgevlakte versie daarvan. Voor ieder jaar na het laatste jaar, waarvoor gegevens beschikbaar zijn, wordt op basis van de gedefiniëerde trend de nieuwe waarde berekend.

filemanip.pas

Initialiseert de files met invoergegevens en herleidt de gegevens tot bruikbare fractionen:

- toewijzen, openen en sluiten van files,
- combineren van afzonderlijke datafiles,
- herleiden van absolute cijfers tot relatieve cijfers

leeftijdind.pas

Deze file bevat procedures met betrekking tot de gehanteerde leeftijdsindelingen (compartimenteringen):

- de definities van de verschillende leeftijdsindelingen
- het omzetten van gegevens van de ene naar de andere indeling
- het bepalen van de bevolkingsaantallen voor de verschillende indelingen

Paragraaf A.3 De demografische vergelijkingen.

In deze paragraaf zijn de vergelijkingen voor het bepalen van de nieuwe samenstelling van de bevolking beschreven, geformuleerd in quasi-Pascal. De belangrijkste variabelen zijn hierbij:

s geslacht, 1 mannen, 2 vrouwen
 x leeftijdsjaar
 i leeftijdsklasse
 bevolk[s,x] de bevolkingsaantallen per geslacht s en leeftijd x
 bevolk[s,-1] bevat de geboorte-aantallen over een jaar
 fractie[s,i] overgangsfractione per geslacht en leeftijdsklasse i
 toew[j,x] de leeftijdsklasse van verdeling j, waartoe
 leeftijdsjaar x behoort

```

1  bevolk[1,-1]:=0;
2  for x:=15 to 49 do
3      bevolk[1,-1]:=bevolk[1,-1]+bevolk[2,x]*fertil[2,toew[1,x]];
4  bevolk[2,-1]:=bevolk[1,-1]/(1+sexratio);
5  bevolk[1,-1]:=sexratio*bevolk[2,-1];

6  for s:=1 to 2 do
7      begin
8          for x:=xmax-1 downto 1 do
9              bevolk[s,x+1]:=bevolk[s,x]*
10                 (1-uitfractie[s,toew[1,x]]+infractie[s,toew[1,x]]);
11             bevolk[s,1]:=bevolk[s,0]*
12                 (1-
13                 (uitfractie[s,toew[1,0]]+29*uitfractie[s,toew[1,1]])/30+
14                 infractie[s,toew[1,0]]);
15             bevolk[s,0]:=bevolk[s,-1]*(1-uitfractie[s,toew[1,0]]);
16             bevolk[s,xmax-1]:=bevolk[s,xmax]+bevolk[s,xmax-1];
17         end;
```

De regels 1 tot 5 bevatten de berekeningen van de geboorte-aantallen over een jaar. De regels 6 tot 17 de veranderingen van de samenstelling van de bevolking aan het einde van een jaar. De vergelijkingen kunnen als volgt per regel afzonderlijk toegelicht worden:

regelnr

- 1 initialisatie van het totale aantal nieuwgeborenen
- 2 berekening van het totale aantal nieuwgeborenen als som van de aantallen nieuwgeborenen per leeftijdsjaar van de moeder via de fertiliteitsfractie
- 4 berekening van het aantal pasgeboren meisjes via de sexratio
- 5 idem voor pasgeboren jongens
- 8 de nieuwe bevolkingsaantallen worden van hoge naar lage leeftijden bepaald
- 9 het cohort met leeftijd x gaat over naar het cohort met leeftijd x+1 met een correctiefactor, afhankelijk van de in- en uitstroomfracties
- 10 de fracties zijn geslachts- en leeftijdsspecifiek. De uitfractie betreft sterfte en emigratie, de infractie immigratie
- 11 het cohort met leeftijd 1 ontstaat uit het cohort met leeftijd 0, waarbij de uitstroomfractie een gewogen som vormt (regel 12)
- 15 het cohort met leeftijd 0 bestaat uit het gecorrigeerd aantal nieuwgeborenen gedurende het voorafgaande jaar. Het aantal nieuwgeborenen is reeds berekend in de regels 1 tot 5
- 16 de nieuwe 85+ groep bestaat uit de groep 86+, ontstaan uit de oude 85+ groep, en de 85-jarigen

Paragraaf A.4 De structuur van het hoofdprogramma.

Het hoofdprogramma bezit in grote lijnen de volgende structuur:

- declaratie van de genoemde including files
- declaratie van constanten, die specifiek voor een 'run' van het programma zijn, waaronder:
 - het beginjaar van de simulatie,
 - het laatste jaar, waarvoor overgangsfracties gegeven zijn
 - het aantal jaren, dat het model 'draait' (de totale simulatieperiode)
- initialisatie van het model:
 - definiëren van de leeftijdsindelingen
 - openen van files
 - inlezen en zo nodig bewerken van invoergegevens
- het jaarlijks bepalen van de nieuwe bevolkingssamenstelling:
 - het inlezen van de overgangsfracties
 - het berekenen van de nieuwe bevolkingsaantallen
- het sluiten van files en (eventueel) opstarten van een grafisch-hulpprogramma.

Bijlage B**Gegevens met betrekking tot diabetes mellitus.****Paragraaf B.1 Incidentie.**

De in deze paragraaf genoemde incidentiegegevens bestaan eerst uit een kort vergelijkend overzicht van cijfers uit verschillende bronnen, en vervolgens de presentatie van de cijfers, zoals die in de verschillende modellen toegepast zijn. Voor een uitgebreid overzicht van beschikbare gegevens en een toelichting hierop wordt verwezen naar het scenario-rapport. De cijfers hebben betrekking op de jaarlijkse incidentie per 10.000 van de bevolking.

Bron		<20	20-64	>=65	totaal
CMR	1980	0.7	11.7	56.0	13.2
	1981	2.3	9.8	53.0	12.4
	1982	1.0	10.7	50.0	12.3
	1983	1.4	9.5	47.0	11.4
NUHI	'71-'78				20.4
	'78-'82	1.3	14.6	85.5	18.4
Vaandrager	'78-'80	1.1			

Leeftijd	Bron	CMR		Vaandrager	
		M	V	M	V
0- 4		0.49	0	0.75	0.63
5- 9		3.04	1.51	1.19	1.01
10-14		1.97	1.04	1.39	1.48
15-19		2.2	0.34	1.20	0.90
20-24		1.4	1.6		
25-34		3.3	2.7		
35-44		7.0	6.5		
45-54		20.8	18.7		
55-64		26.1	26.1		
65 +		49.9	52.7		

In de dynamische modellen is gebruik gemaakt van constante geslachts- en leeftijdsspecifieke incidentiefracties, tot 20 jaar die van Vaandrager, vanaf 20 jaar die van het CMR (als gemiddelde over de periode 1980-1983). De grens van 20 jaar scheidt de incidentie van type 1 en type 2 diabetes: beneden 20 jaar bestaat de incidentie voornamelijk uit type 1 diabetes, boven 20 jaar uit type 2 diabetes.

Paragraaf B.2 Prevalentie

De in deze paragraaf genoemde prevalentiefracties bestaan eerst uit een kort vergelijkend overzicht van cijfers uit verschillende bronnen, en vervolgens de presentatie van de cijfers, zoals die in de verschillende modellen toegepast zijn. Voor een uitgebreid overzicht van beschikbare gegevens en een toelichting hierop wordt verwezen naar het scenario-rapport. De cijfers hebben betrekking op de prevalentie per 10.000 van de bevolking.

Voor de berekening van de geslachtsspecifieke cijfers zijn de oorspronkelijk niet-geslachtsspecifieke gegevens van het CMR gespecificeerd naar geslacht met behulp van geslachts-ratio's, bepaald door het NUHI over de periode 1981-1986. In het evenwichtsmodel is gebruik gemaakt van de CMR geslachts- en leeftijdsspecifieke prevalentiefracties om de jaarlijkse absolute prevalentie-aantallen te berekenen. Deze fracties zijn in de dynamische modellen gebruikt om de beginprevalentie te berekenen c.q. om de berekende beginprevalentie te schalen.

Bron		<20	20-64	>=65	totaal
CMR	1980	7.5	97	674	134
NUHI	1978	5.2	106	711	141
	1980	6.8	112	817	158
Huisartsen:					
Koch	1985	11.2	73	604	120
Verhoeven	1985	15.1	82	778	181
GE	1981			530	130
	1982			560	160
	1983			510	150
	1984			570	160
LSO	1974			640	190
	1977			590	150
	1980			750	230
Zutphen std	1985			569	
Vaandrager	'78-'80	10.0			

Leeftijd	Bron	CMR	
		M	V
0- 4		2	2
5- 9		2	2
10-14		6.6	13.5
15-19		7	21.2
20-24		10	31
25-34		25	25
35-44		46	64
45-54		131	127
55-64		280	341
65 +		599	728

Paragraaf B.3 Sterfte.

CBS mortaliteitsstatistieken

De absolute sterftecijfers voor mannen met primaire doodsoorzaak diabetes mellitus, verdeeld naar 5-jaars leeftijdsgroepen.

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85+
1972	2	0	0	0	4	3	0	12	5	22	20	27	65	63	71	80	94	70
1973	1	0	0	0	6	2	2	6	7	10	16	32	38	42	62	92	78	72
1974	-																	
1975	1	0	2	0	0	3	5	7	17	14	20	47	58	76	72	90	91	83
1976	1	0	0	1	6	3	4	5	10	19	45	58	113	68	91	103	102	87
1977	0	0	1	0	1	1	6	1	11	11	22	44	47	63	68	101	83	93
1978	2	0	1	2	1	5	4	10	6	12	20	33	38	80	66	77	83	97
1979	1	0	0	0	0	3	4	11	3	15	15	37	43	46	50	77	57	75
1980	0	0	0	1	2	2	0	9	8	13	18	33	46	70	77	72	57	61
1981	1	1	2	0	1	3	6	5	11	21	28	31	51	66	61	83	70	81
1982	0	0	0	2	0	1	2	4	14	9	28	34	54	56	61	76	66	77
1983	0	0	0	1	1	5	2	7	7	13	27	35	41	50	53	61	80	91
1984	0	0	2	0	1	2	6	7	10	23	31	40	56	51	93	99	84	105
1985	0	0	0	0	3	2	11	11	12	15	25	61	89	104	108	152	136	154
1986	1	0	0	0	0	4	4	15	9	37	37	74	103	160	172	207	190	204

De absolute sterftecijfers voor mannen met secundaire doodsoorzaak diabetes mellitus, verdeeld naar 5-jaars leeftijdsgroepen.

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85+
1980	0	0	0	0	0	2	2	3	10	17	38	82	139	219	182	176	168	136
1981	0	0	0	0	1	1	1	3	9	25	44	84	154	231	211	218	154	164
1982	0	1	0	0	1	0	2	3	11	14	40	94	158	267	173	213	153	159
1983	0	0	0	0	0	2	1	4	9	20	49	67	146	215	151	181	160	144
1984	0	0	0	0	0	0	1	2	11	18	42	72	156	184	152	173	154	136
1985	0	0	0	0	3	0	0	1	8	14	45	84	115	146	98	133	114	108
1986	0	0	0	1	0	1	1	3	7	3	17	35	79	120	71	75	75	48

De absolute sterftecijfers voor vrouwen met primaire doodsoorzaak diabetes mellitus, verdeeld naar 5-jaars leeftijdsgroepen.

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85+
1972	0	1	1	1	1	3	0	2	9	14	24	42	89	126	165	216	175	149
1973	1	2	1	1	3	4	4	7	8	12	17	26	76	94	185	173	185	145
1974	-																	
1975	0	0	0	1	2	2	0	5	8	10	17	52	77	115	128	192	200	179
1976	2	1	0	2	3	4	2	4	8	12	32	67	138	178	176	221	222	195
1977	0	0	0	3	3	0	1	5	6	11	20	44	68	109	140	183	189	174
1978	0	0	0	1	2	3	3	2	6	16	15	45	70	111	167	178	194	194
1979	0	1	1	1	2	5	6	4	3	9	13	38	55	92	117	159	178	156
1980	1	0	0	1	2	1	3	9	4	6	18	34	62	104	109	164	163	165
1981	0	0	0	0	2	3	3	6	7	10	17	33	51	95	119	176	157	201
1982	1	1	0	0	1	2	5	3	6	5	21	36	57	66	104	159	169	200
1983	0	0	1	1	1	1	4	4	8	6	15	35	54	80	98	140	185	240
1984	0	0	0	1	0	3	3	4	6	6	16	30	67	101	127	220	234	260
1985	1	0	0	2	0	1	1	3	4	15	22	40	82	132	200	263	312	400
1986	0	0	1	1	1	4	2	5	9	10	18	52	138	211	258	407	464	590

De absolute sterftecijfers voor vrouwen met secundaire doodsoorzaak diabetes mellitus, verdeeld naar 5-jaars leeftijdsgroepen.

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85+
1980	2	0	0	0	0	0	4	2	4	10	16	74	131	260	316	428	385	325
1981	0	0	0	0	1	2	0	2	4	17	31	73	141	279	328	401	390	393
1982	0	0	0	0	2	1	5	1	5	10	35	71	150	307	270	353	363	369
1983	0	0	0	0	1	1	4	2	5	15	33	56	147	250	249	341	366	374
1984	0	0	0	1	0	2	1	2	7	11	35	69	134	203	235	324	353	366
1985	0	0	0	0	0	0	1	4	3	12	22	63	104	145	131	229	272	282
1986	0	0	0	0	0	1	1	5	5	6	15	31	58	121	102	145	118	169

Vermindering van levensduur na 'age at onset'

leeftijd:	0-	5-	10-	15-	20-	30-	40-	50-	60-	70+
vermindering:	24	23	22	20	14	11	9	6	4	3

Bijlage C Technische beschrijving van de diabetes-modellen.

Paragraaf C.1 Algemene kenmerken.

De verschillende diabetes-modellen bezitten verschillende kenmerken, deels overgenomen van het algemene demografische model (zie bijlage A):

De modeltijd, zie paragraaf A.2

Deterministisch

Gegeven de beginprevalentie in 1980 en de in- en uitstroomfracties vanaf 1980 liggen de prevalenties vanaf 1980 vast.

Verdeling van prevalentie

De prevalentie wordt verdeeld naar geslacht en naar afzonderlijk leeftijdsjaar en, voor het dynamische model met gebruik van levensduur, naar resterende levensduur.

Gebruik van overgangsfractionen in de dynamische modellen

De jaarlijkse incidentie wordt berekend met behulp van constante incidentiefractionen. In het dynamische model met gebruik van sterfteciffracties worden sterfteciffracties toegepast, en wel op twee verschillende manieren. In het eerste model worden de sterfteciffracties van de prevalentie bepaald door vermenigvuldiging van de 'gewone' CBS-sterftecijfers met de waarde (relatief risico) 4. In het tweede model worden de sterfteciffracties van de prevalentie bepaald door te veronderstellen, dat in het beginjaar van de berekeningen (1980) de absolute sterfte van de prevalentie identiek is aan de CBS-geregistreerde absolute sterfte naar primaire en secundaire doodsoorzaak tezamen.

Aanname over trends

De incidentiefractionen en voor het evenwichtsmodel de prevalentiefractionen worden constant verondersteld. Voor het dynamische model met gebruik van de levensduur wordt de vermindering van de levensverwachting op 'age at onset' constant in de tijd verondersteld. Voor het dynamische model met sterfteciffracties wordt de relatieve sterfte vanaf 1988 constant verondersteld.

Hard- en software, zie paragraaf A.2

De toegepaste variabelen

In plaats van de geslachts- en leeftijdsspecifieke absolute bevolkingsaantallen, beschreven door de variabele `bevolk[s,x]`, worden in deze modellen de absolute prevalentie-aantallen berekend, beschreven door de variabele `preval[s,x]`. Deze prevalentiecijfers zijn weer verdeeld naar geslacht `s` en leeftijd `x`. Uitzondering vormt het dynamische model met gebruik van de levensduur, waarin `x` staat voor de resterende levensduur.

Paragraaf C.2 Het evenwichtsmodel.

De vergelijkingen voor het bepalen van de nieuwe prevalentie luiden (geformuleerd in quasi-Pascal) (zie ook paragraaf A.3):

```
1  for s:=1 to 2 do for x:=0 to xmax-1 do
2  preval[s,x]:=relat_preval[s,toew[7,x]]*bevolking[s,x];
```

Toelichting:

regelnr

- 1 de vergelijkingen zijn voor mannen en vrouwen en voor alle leeftijdsjaren gelijkvormig
- 2 vermenigvuldiging van de prevalentiefractie met een absoluut bevolkingsaantal levert de absolute prevalentie

Paragraaf C.3 Het dynamische model met gebruik van sterftefracties.

Het dynamische model met gebruik van sterftefracties lijkt sterk op het algemene demografische model. Het verschil betreft de invulling van de in- en uitstroomfracties. De vergelijkingen luiden:

```

1  for s:=1 to 2 do
2  begin
3      for x:=(xmax-1) downto 1 do
4          preval[s,x+1]:=preval[s,x]* (1-uitfractie[s,toew[1,x]]);
5          preval[s,1]:=preval[s,0]*
6              1-(uitfractie[s,toew[1,0]]+29*uitfractie[s,toew[1,1]])/30
7  end;

8  for s:=1 to 2 do for x:=0 to xmax-1 do
9      preval[s,x+1]:=preval[s,x+1]+
10         incidfractie[s,toew[7,x]]*bevolk[s,x];

11 for s:=1 to 2 do
12 preval[s,xmax-1]:=preval[s,xmax-1]+preval[s,xmax];

```

Toelichting (zie ook paragraaf A.3):

De regels 1 t/m 7 beschrijven de uitstroom (sterfte) uit de prevalentie, de regels 8 t/m 10 de instroom (incidentie) vanuit de gezonde bevolking. In de regels 11 en 12 wordt de nieuwe 85+ groep gevormd uit de groep 86+, ontstaan uit de oude 85+ groep, en de 85-jarigen.

regelnr

- 4 het cohort met leeftijd i gaat over naar het cohort met leeftijd $i+1$ met een correctiefactor, bepaald door de uitstroomfractie. De waarde van de fractie wordt bepaald door het geslacht en de klasse, waartoe leeftijdjaar i behoort binnen leeftijdsindeling 1.
- 5 het cohort met leeftijd 1 ontstaat uit het cohort met leeftijd 0, waarbij de uitstroomfractie een gewogen som vormt (regel 6)
- 9 aan de prevalentie met leeftijd $i+1$ wordt vanuit de (oude) bevolking met leeftijd i de incidentie toegevoegd. De absolute incidentie vormt het product van de relatieve incidentie met een absoluut bevolkingsaantal (regel 10)

Paragraaf C.4 Het dynamische model met gebruik van de levensduur.

In het dynamische model met gebruik van de levensduur wordt de bevolking niet naar de leeftijd verdeeld, maar naar de resterende levensduur, ofwel:

preval[s,y] de absolute prevalentie met geslacht s en resterende levensduur y

De vergelijkingen luiden:

```

1  for s:=1 to 2 do for y:=1 to ymax do preval[s,y-1]:=preval[s,y];
2  for s:=1 to 2 do for x:=0 to (xmax-1) do
3  begin
4      y:=duur[s,toew[1,x]] - duur_minder[s,toew[8,x]] - 1;
5      preval[s,y]:=preval[s,y]+
6          incidfractie[s,toew[7,x]]*bevolk[s,x];
7  end;
```

Toelichting (zie ook de paragrafen A.3 en C.3):

Regel 1 beschrijft de jaarlijkse vermindering van de resterende levensduur van de prevalentie. In de regels 2 tot 7 wordt de incidentie vanuit de totale bevolking toegevoegd aan de prevalentie, afhankelijk van de (verminderde) levensduur.

regelnr

- 1 jaarlijks neemt de resterende levensduur met een jaar af. Een resterende levensduur met waarde -1 houdt sterfte in.
- 4 de resterende levensduur van een nieuw ziektegeval wordt bepaald door de 'normale' levensduur en daarvan afgetrokken de vermindering ten gevolge van diabetes en een extra jaar 1, omdat pas bij duur -1 sterfte optreedt. De 'normale' duur wordt berekend uit de sterftefracties, gegeven in de leeftijdsindeling type 1. De vermindering van de levensduur is gegeven in de leeftijdsindeling type 8.
- 5 de incidentie met leeftijd x wordt toegevoegd aan de prevalentie met resterende levensduur y. De absolute incidentie vormt weer het product van de incidentiefractie, waarbij leeftijdsjaar x behoort tot klasse toew[7,x] van leeftijdsindeling type 7, met een absoluut bevolkingsaantal.

Literatuurlijst.

Deze lijst bevat zowel de bronnen, waaruit bij het schrijven van dit rapport geput is en waarnaar vanuit de tekst verwezen wordt, als overige geraadpleegde literatuur.

- Bowles C.H. Voedingsgewoonten en relevante gezondheidsaspecten van bejaarden in een Rotterdamse huisartspraktijk, 1971-1975.
Proefschrift. Dutch Efficiency Bureau, Pijnacker, 1979
- CBS. Overledenen naar doodsoorzaak, leeftijd en geslacht, serie A1, 1982 t/m 1987. CBS, Voorburg
- Chiang C.L. Introduction to stochastic processes in biostatistics.
John Wiley & Sons, Inc., New York, London, Sidney, 1968
- Cleton F.J. en Coebergh J.W.W. (red). Kanker in Nederland.
Scenario's over kanker 1985 - 2000. Bohn, Scheltema en Holkema, Utrecht & Antwerpen, 1987
- CMR. Continue Morbiditeits Registratie. Peilstation Nederland.
Jaarverslag 1980, 1981, 1982, 1983
- GE: Schwinkels H. Trends in gezondheidsindicatoren, 1970-1984.
Maandbericht Gezondheidsstatistiek, CBS, 's Gravenhage, 1986
nr. 7
- Hoogenveen R.T., Brouwer J.J.L.M. Scenario's in de volksgezondheid.
Inleiding in de methodiek van de STG. Jan van Arkel, Utrecht, 1989
- Kalbfleisch J.D., Lawless J.F. Likelihood analysis of multi-state models for disease incidence and mortality. Stat in Med, vol 7 (1988), pp 149-60
- LSO: idem als GE
- Manton K.G. en Stallard E. Chronic disease modelling. Measurement and evaluation of the risks of chronic disease processes.
Griffin & Company Ltd, London, 1988
- Newman S.C.. A Markov process interpretation of Sullivan's index of morbidity and mortality. Stat in Med, vol 7 (1988), pp 787-94
- Scenario-rapport: Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg.
Chronische ziekten in het jaar 2005, Deel 1: Scenario's over Diabetes Mellitus 1990-2005, Uitgever: Jan van Arkel, Utrecht, 1990 (in voorbereiding)

Vaandrager G.J., Veenhof F.J., Klauw M.M. van der. De incidentie van insuline-afhankelijke diabetes mellitus bij 0-19 jarigen in Nederland (1978-1980). Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg/TNO, Leiden, 1984

Verdecchia A., Capocaccia R., Egidi V., Golini A. A method for the estimation of chronic disease morbidity and trends from mortality data. Stat in Med, vol 8 (1989), pp 201-16

Zutphen-studie, 1985. Gegevens beschikbaar op het Centrum voor Epidemiologie, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Bilthoven