

Steven Abrams<sup>a,b</sup>, Pietro Coletti<sup>a</sup>, Christel Faes<sup>a</sup>, Tapiwa Ganyani<sup>a</sup>, Sereina Herzog<sup>c</sup>, Cécile Kremer<sup>a</sup>, Elise Kuylen<sup>c</sup>, Pieter Libin<sup>a</sup>, Signe Mogelmosse<sup>a</sup>, Oana Petrof<sup>a</sup>, Sarah Vercruyssen<sup>a</sup>, James Wambua<sup>a</sup>, Lander Willem<sup>c</sup>, Philippe Beutels<sup>c</sup>, Niel Hens<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Data Science Institute, I-BioStat, Universiteit Hasselt

<sup>b</sup> Global Health Institute, Department of Epidemiology and Social Medicine, Universiteit Antwerpen

<sup>c</sup> Centre for Health Economics Research and Modelling Infectious Diseases, Vaxinfectio, Universiteit Antwerpen

steven.abrams@uhasselt.be, steven.abrams@uantwerpen.be

## Onderzoek

# Hoe mens en wiskunde hand in hand het coronatijdperk kleuren

Voor de liefhebbers van wiskunde en statistiek biedt de dagelijkse rapportering over de COVID-19 ziektecijfers en het (over)aanbod van voorspellingen, al dan niet door experts ter zake, stof tot nadenken. Maar ook wie wiskunde en statistiek doorgaans als iets abstracts beschouwt, als iets ver van zijn of haar bed, zit er eigenlijk midden in. Elke voorspelling in de vorm van een cijfer, gaat immers over een zoon, dochter, man, vrouw, opa, oma, buurman, beste vriend(in),... die getroffen werd door of genezen is van COVID-19. Omgekeerd bepaalt ons gedrag mee hoeveel kans het virus krijgt om zich te verspreiden in de bevolking, en bepalen we met z'n allen hoe de cijfers eruitzien nu en in de toekomst. Met andere woorden: wij allen zijn en drijven de cijfers. Het SIMID-team, een samenwerking van onderzoekers van de Universiteit Antwerpen en Universiteit Hasselt, adviseert beleidsmakers over de gevolgen van coronamaatregelen en exitstrategieën.

De SARS-CoV-2/COVID-19-pandemie startte in Wuhan, China waarbij de eerste patiënten ernstige ademhalingsproblemen vertoonden door een zware longontsteking tussen 8 december 2019 en 2 januari 2020. Nadat gevallen werden gerapporteerd in Wuhan verspreidde deze ziekte zich over heel de wereld en werd deze epidemie officieel een pandemie genoemd op 11 maart 2020. In verschillende landen, waaronder België, werken sindsdien onder anderen wiskundigen, (bio)statistici, epidemiologen, virologen, zorgverleners en beleidsmakers aan een oplossing voor deze ernstige gezondheidscrisis.

Zo helpen wiskundige en statistische modellen om inschattingen en voorspellingen te maken van belangrijke epidemiologische uitkomsten zoals het aantal

besmette gevallen, het aantal ziekenhuisopnames en opnames op intensive cares of het aantal sterfgevallen [8]. Deze inschattingen en voorspellingen worden volgens verschillende scenario's berekend, en helpen onderzoekers zoals deze in het inter-universitaire SIMID-team (Universiteit Antwerpen en Universiteit Hasselt, België) om advies te verlenen aan beleidsmakers over de gevolgen van maatregelen of exitstrategieën. Dit advies is vaak gebaseerd op inzichten vanuit verschillende modellen want elk model heeft zijn sterktes en zwaktes. Er bestaat dus niet zoiets als 'hét juiste of beste ziektevoorspellingsmodel'. Elk model geeft een stukje van de puzzel weer.

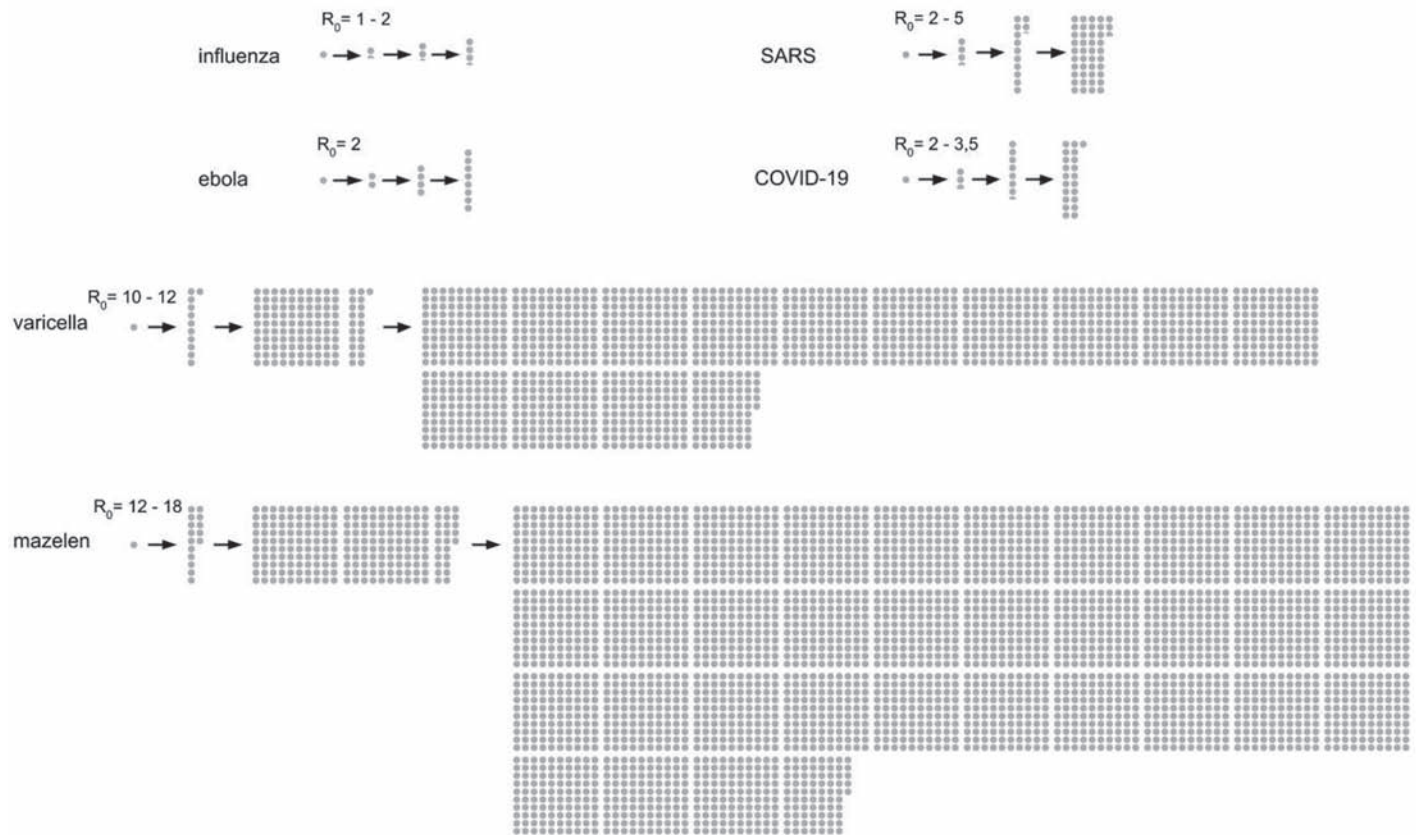
In dit artikel lichten we beknopt toe hoe elk van deze modellen verschillende aspecten van onszelf (als individu en als

groep) en van ons gedrag opneemt. We geven hierbij ook de nodige wiskundige onderbouwing, en leggen uit welke onderliggende veronderstellingen of keuzes gemaakt worden. We zien dit niet als een uitputtende lijst van mogelijke modellen of modelvarianten die in de strijd tegen het COVID-19-virus gebruikt kunnen worden, maar als een smaakmaker waarna u meer diepgaande literatuur kan raadplegen.

### Belangrijke epidemiologische parameters

Allereerst definiëren we een aantal belangrijke epidemiologische parameters die de besmettelijkheid van een virus en het karakter en de kracht van een epidemie uitdrukken:

- Het basis-reproductiegetal  $R_0$  is het gemiddeld aantal personen die een 'typische' geïnfecteerde persoon besmet gedurende zijn/haar hele besmettelijke periode in een volledig vatbare populatie (met andere woorden zonder bestaande immuniteit ten gevolge van vaccinatie of eerdere circulatie van het pathogeen). Hoe hoger  $R_0$ , zoals bijvoorbeeld bij mazelen of varicella (zie Figuur 1), hoe sneller het virus zich verspreidt in een situatie waarin de hele bevolking vatbaar is.



**Figuur 1** Illustratie van het basis reproductiegetal van een aantal gekende infectieziekten (varicella is de naam van het virus dat windpokken/waterpokken veroorzaakt).

- Het effectieve reproductiegetal  $R$  is het gemiddeld aantal personen die een ‘typische’ geïnfecteerde persoon besmet gedurende zijn/haar hele besmettelijke periode in een populatie waarin reeds gedeeltelijke immuniteit is opgebouwd. Een effectief reproductiegetal groter dan 1 impliceert dat na (her-)introdactie van het pathogeen in de populatie een uitbraak zal plaatsvinden, terwijl een effectief reproductiegetal kleiner dan deze grenswaarde ervoor zorgt dat het pathogeen zich niet uitvoerig kan verspreiden.
- De infectiedruk  $\lambda(t)$  geeft aan hoe snel een vatbaar persoon de ziekte krijgt op tijdstip  $t$ . Typisch hangt de infectiedruk af van kalendertijd en/of karakteristieken van de vatbare persoon, zoals bijvoorbeeld zijn/haar leeftijd. Een grotere infectiedruk zorgt, samen met andere beïnvloedende factoren, voor een grotere waarde van het effectief reproductiegetal.
- Het seriële interval is de tijd tussen het begin van de symptomen bij persoon B ten opzichte van het ontstaan van symptomen bij besmetter A (zie Figuur 2).

- Het generatie-interval is de tijd tussen twee gekoppelde besmettingen (zie Figuur 2).
- Groei modellen**  
 Groei modellen helpen om trends op te pikken in ziektecijfers zoals het aantal ziekenhuisopnames dat dagelijks gerapporteerd wordt. Zien we een stijgende lijn, naderen we een piek of plateau of zijn we zo’n piek gepasseerd? Groei modellen zijn vooral data-gedreven, dat wil zeggen, ze laten vooral de gegevens spreken zonder al te veel structuur op te leggen. In het slechtst denkbare scenario zou de stijging in het

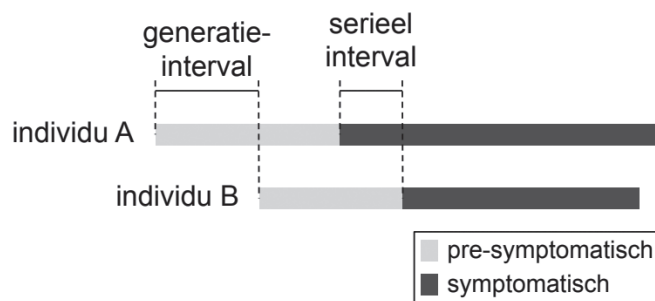
aantal ziekenhuisopnames ten gevolge van COVID-19 een exponentiële groei kennen:

$$\mu(t) = \alpha \exp(pt)$$

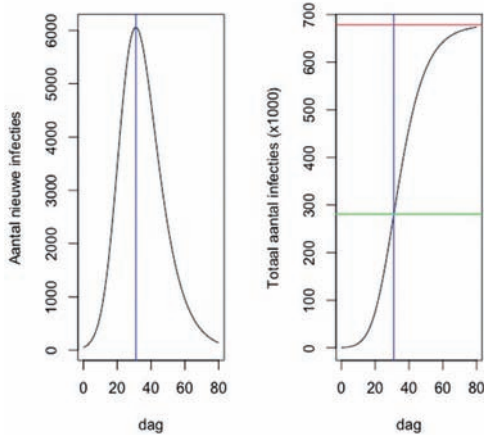
met  $p$  de groeisnelheid en  $\alpha$  een parameter gerelateerd aan het initieel aantal gevallen. Een logistische groei zou echter betekenen dat er een plafond in zicht is [11]:

$$\mu(t) = \frac{\alpha k}{a + (k - \alpha) \exp(-pt)},$$

waarin  $p$  de initiële groeisnelheid is en  $k$  het aantal nieuwe gevallen wanneer het plafond bereikt is. De parameter  $\alpha$  is opnieuw gerelateerd aan het initieel aantal gevallen.



**Figuur 2** Illustratie van het verschil tussen het seriële interval en het generatie-interval.



**Figuur 3** Richards groeimodel met aantal nieuwe infecties (links) en cumulatief aantal infecties (rechts). De blauwe lijn toont de dag van maximale groei in het totaal aantal (dag =  $\eta$ ); de rode lijn toont het totale aantal op het einde van de uitbraak ( $k$ ); de groene lijn toont het totale aantal op de piek van de uitbraak.

Het meest realistische scenario voor België wordt op dit moment beschreven aan de hand van de gegeneraliseerde logistische groeicurve van Richards (zie Figuur 3) [10] die de evolutie in de cijfers (bijvoorbeeld het aantal ziekenhuisopnames per dag) ook na het bereiken van de piek kan opnemen:

$$\mu(t) = p\mu^R(t) \left( 1 - \left( \frac{\mu^R(t)}{k} \right)^\alpha \right)$$

met

$$\mu^R(t) = \frac{k}{[1 + \alpha \exp(-p(t - \eta))]^{1/\alpha}}$$

Dit model is asymmetrisch, en laat dus toe dat de stijging sneller gebeurt dan de daling.

Zoals in het logistische model, is de parameter  $p$  gerelateerd aan de groeisnelheid en  $\alpha$  aan het initieel aantal gevallen. De parameter  $\eta$  stelt de maximale groei voor tijdens de uitbraak en  $k$  geeft het totaal aantal gevallen op het einde van de uitbraak.

Met deze groeimodellen kunnen we voorspellingen maken tot vijf dagen verder in de tijd en inschatten hoe de groeifactor verandert door de tijd heen. Groeimodellen of statistische (niet-mechanistische) modellen kunnen niet gebruikt worden voor langere-termijnvoorspellingen, of voor het inschatten van de gevolgen van interventies op het verloop van de curve. Nochtans blijkt het gezien de huidige COVID-19-pandemie in sommige politieke kringen verleidelijk om net dit soort statistisch gefitte modellen aan te wenden om beleidsbeslissingen op langere termijn te onderbouwen of motiveren. Beruchte voorbeelden hiervan zijn het IHME-model [7], en het andere

Witte Huis-model [13], beiden in de Verenigde Staten.

**Transmissiebomen**

Transmissiebomen proberen de aaneenschakeling van besmettingen tussen personen in kaart te brengen, als nieuwe takjes die aan een boom groeien. Om te weten waar een nieuwe besmetting vandaan komt, kan je kijken naar de genetische gelijkentis van het virus waarmee personen besmet zijn of gebruik maken van *contact tracing*. Contact tracing voor COVID-19 werd vooral in het begin van de epidemie toegepast om te monitoren door wie of in welke regio iemand een besmetting had opgelopen en deze strategie kan helpen om in een latere fase, als onderdeel van een exit-strategie waarin lockdown-maatregelen worden versoepeld, nieuwe opflakeringen sneller en bij de bron in de kiem te smoren.

Transmissiebomen dienen niet om met een beschuldigende vinger te wijzen naar personen die het virus mogelijk hebben doorgegeven, maar kunnen helpen om het seriële interval en het generatieinterval [9] te schatten door rekening te houden met transmissielinken in koppels van besmetende en besmette personen:

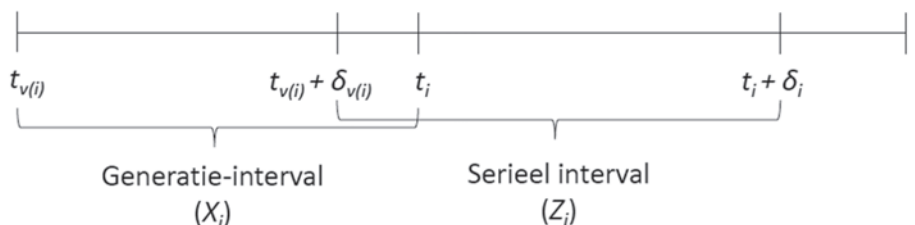
$$\begin{aligned} Z_i &= (t_i + \delta_i) - (t_{v(i)} + \delta_{v(i)}) \\ &= (t_i - t_{v(i)}) + (\delta_i - \delta_{v(i)}) \\ &= X_i + Y_i, \end{aligned}$$

waarbij  $X_i$  het generatieinterval is (dat is  $t_i - t_{v(i)}$ ),  $Y_i$  het verschil in incubatietijd (dat is  $\delta_i - \delta_{v(i)}$ ), en  $Z_i$  het seriële interval (zie Figuur 4).

Met de informatie uit contact tracing kunnen we voor elk ‘koppel’ een (of meerdere) persoon  $v(i)$  aanduiden als (mogelijke) besmetter van persoon  $i$ , en zo een gemiddelde waarde voor het seriële en generatie-interval verkrijgen. Dit zijn belangrijke parameters, omdat ze weergeven hoe snel de ziekte zich verspreidt. Een belangrijk verschil tussen het seriële en het generatie-interval is de variantie, welke groter is voor het seriële interval [3]. Wanneer we dus gebruikmaken van het seriële interval (als proxy voor het generatie-interval) voor het schatten van het effectieve reproductiegetal  $R$ , zal dit een vertekend beeld geven vanwege de variantie die hierin een rol speelt:

$$R = e^{r\mu - \frac{1}{2}r^2\sigma^2}$$

met  $r$  de groeisnelheid,  $\mu$  het gemiddelde generatie-interval, en  $\sigma^2$  de variantie van het generatie-interval. Gebruikmakend van gegevens over de COVID-19-epidemie in China en Singapore, toonde het SIMID-team in samenwerking met onderzoekers uit Nederland [4] aan dat inschattingen van het effectieve reproductiegetal  $R$  op basis van het generatie-interval hoger liggen dan wanneer deze op het seriële interval gebaseerd zijn. Bovendien toonden we aan dat presymptomatische transmissie mogelijk is. Dit zijn belangrijke inzichten aangezien adviezen voor het nemen of afbouwen van maatregelen op een zo juist mogelijke schatting van  $R$  moeten worden gebaseerd en rekening moeten houden met verschillende transmissiefases. Om presymptomatische verspreiding tegen te gaan, blijft het bewaren van een sociale afstand essentieel.



**Figuur 4** Relatie tussen het seriële interval en het generatie-interval.



**Figuur 5** Schematisch overzicht van een compartimenteel SEIR-model waarbij personen bewegen van (1) vatbaar ( $S$ ) naar blootgesteld ( $E$ ) met snelheid  $\lambda(t)$ , van (2) blootgesteld ( $E$ ) naar besmettelijk ( $I$ ) met snelheid  $\gamma$  en van (3) besmettelijk ( $I$ ) naar hersteld ( $R$ ) met snelheid  $\sigma$ .

### Het compartimenteel transmissiemodel

Compartimentele transmissiemodellen kunnen worden gebruikt om de ziekteverspreiding van COVID-19 te modelleren [1, 5, 6]. Een compartimenteel model deelt de populatie op in verschillende subpopulaties (of compartimenten) waartussen mensen bewegen (zie Figuur 5).

Deze complexe flows worden beschreven aan de hand van een systeem van differentiaalvergelijkingen: één differentiaalvergelijking per groep van vatbare, blootgestelde, besmette of genezen personen om precies te zijn (of voor elk van de mogelijke componenten gespecificeerd in het onderliggend model). Het volgende systeem beschrijft de dynamiek in een zogeheten  $S$ (usceptible)- $E$ (xposed)- $I$ (nfected)- $R$ (ecovered) mathematisch model:

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\lambda(t)S(t),$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = \lambda(t)S(t) - \gamma E(t),$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \gamma E(t) - \sigma I(t),$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \sigma I(t),$$

waarbij  $S(t)$ ,  $E(t)$ ,  $I(t)$  en  $R(t)$  het aantal vatbare, blootgestelde (en dus besmet maar nog niet besmettelijk), besmettelijke en herstelde personen voorstelt op tijdstip  $t$  en de model-parameters  $\gamma$  en  $\sigma$  de instantane kans aangeven om op dat tijdstip besmettelijk te worden na blootstelling of om te herstellen per tijdseenheid. De tijdsafhankelijke infectiedruk  $\lambda(t)$  geeft aan hoe snel een vatbaar persoon de ziekte krijgt en is van cruciaal belang voor de bepaling van onder andere  $R_0$ . Een grotere infectiedruk impliceert immers dat het gemiddeld aantal personen besmet door een 'typische' geïnfecteerde persoon gedurende diens hele besmettelijke periode groter zal zijn. Met andere woorden  $\lambda(t)$  hangt af van het aantal geïnfecteerde personen op tijdstip  $t$  in de populatie alsook de kans op transmissie gegeven een contact tussen een geïnfecteerde en vatbare persoon.

Het aantal vatbare personen op een tijdstip  $t$  in de populatie kan worden gebruikt om de prevalentie van de ziekte uit te drukken. Meer specifiek, op basis van de eerste differentiaalvergelijking, en onder de beginvoorwaarde dat  $S(0) = N$ , geldt dat

$$S(t) = N \exp\left(-\int_0^t \lambda(u) du\right).$$

De prevalentie op tijdstip  $t$  is dan gelijk aan  $\pi(t) = 1 - S(t)$ .

De compartimentele modellen die in de praktijk gebruikt worden om de verspreiding van COVID-19 in kaart te brengen zijn, omwille van verschillende redenen, complexer dan het hierboven beschreven SEIR-model. Naast het definiëren van een groep van blootgestelde personen, beschouwen we een pre-symptomatische fase waarin iemand besmettelijk kan zijn vooraleer zich symptomen ontwikkelen of alvorens een formele diagnose uitsluitsel geeft. Daarnaast houdt het model rekening met asymptomatische gevallen die eveneens bijdragen aan de verdere verspreiding van de ziekte zonder dat mensen op de hoogte zijn van het feit dat ze besmettelijk zijn. Spijtig genoeg sterven heel wat mensen aan deze nieuwe infectie, mogelijk na hospitalisatie (met isolatie), en dus zullen er compartimenten nodig zijn voor hospitalisatie en ziekte-specifieke mortaliteit.

Bovendien drukken de differentiaalvergelijkingen in het complexere model de beweging tussen groepen (de verschuiving van individuen van het ene naar het andere compartiment) uit in functie van zowel tijd (kalenderdag) als leeftijd. Het contactgedrag van mensen, de verdeling van het aantal mensen per leeftijdscategorie en leeftijd-specifieke mortaliteit worden in rekening gebracht om realistische en valide kortetermijnvoorspellingen te maken.

Tot slot werken we met een stochastische versie van het deterministische model om rekening te houden met de extra variabiliteit in het verspreidingsproces ten gevolge van onder andere interventie maatregelen.

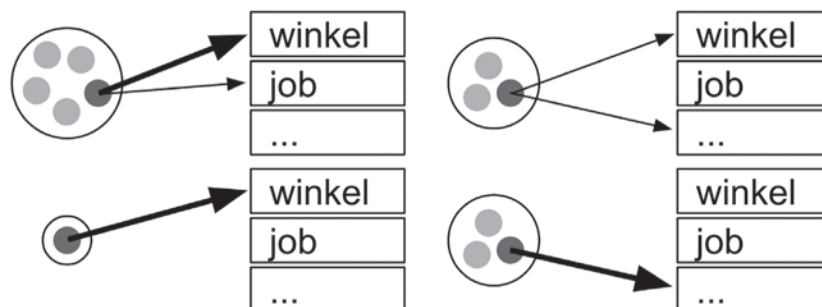
### Het individu-gebaseerde model

Het individu-gebaseerd model (IBM) STRIDE simuleert de interactie tussen individuen die behoren tot huishoudens, werkplaatsen, schoolklassen en hun woonomgeving en laat in deze virtuele wereld het SARS-CoV-2-virus los. Aan de hand van accurate transmissie- en vatbaarheidsparameters zal het model een voorspelling geven van de dagelijkse evolutie van de epidemie hetgeen leidt tot het aantal leeftijdsspecifieke hospitalisaties dat we ook in het echte België dagelijks observeren. Op die manier slaagt STRIDE er goed in om de COVID-19-verspreiding in kaart te brengen en scenario's voor het versoepelen van maatregelen, de zogenaamde exit-strategieën te bestuderen.

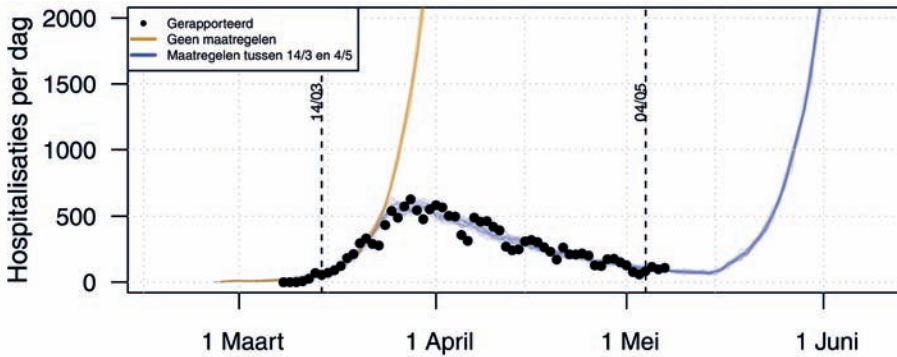
In een IBM wordt elk individu toegewezen aan een gezin, een schoolcategorie, een type werkplaats en een woonomgeving. Die toewijzing gebeurt op basis van beschikbare cijfers over schoolinschrijvingen en tewerkstelling (zie Figuur 6).

Het model bootst het gedrag van individuen na van dag tot dag en houdt rekening met natuurlijke veranderingen in gedrag tijdens wekdagen ten opzichte van weekenddagen en vakanties; maar ook met veranderingen door opgelegde maatregelen zoals het sluiten van scholen en verminderd sociaal contact [12].

In het onderzoek naar de gevolgen van exit-strategieën (bijvoorbeeld het heropenen van scholen en werkplaatsen), bekijken we ook hoe groot de meerwaarde van contact tracing kan zijn om nieuwe besmettingen te monitoren en tegen te gaan. Eén



**Figuur 6** Illustratie van hoe in individu-gebaseerde-modellen, individuen bekeken worden in hun eigen context. Bijvoorbeeld de grootte van hun gezin (in de figuur: een gezin met drie kinderen, een alleenstaande en twee gezinnen met twee kinderen), en hoe intens hun contacten zijn bijvoorbeeld in een winkel of op hun werk.



Figuur 7 Aantal gerapporteerde en volgens een IBM voorspelde ziekenhuisopnames.

ding is zeker: alle maatregelen in één keer loslaten, is geen goed idee want dan krijg je opnieuw een opflakking van het aantal besmettingen, het aantal personen dat hierdoor opgenomen wordt in het ziekenhuis alsook het aantal sterfgevallen ten gevolge van een COVID-19-infectie. Figuur 7 toont op een indrukwekkende manier hoe het aantal ziekenhuisopnames fors was toegenomen indien er in België geen maatregelen waren genomen op 14 maart 2020 of wanneer we ons vanaf 5 mei 2020 exact hadden gedragen zoals voor de pandemie.

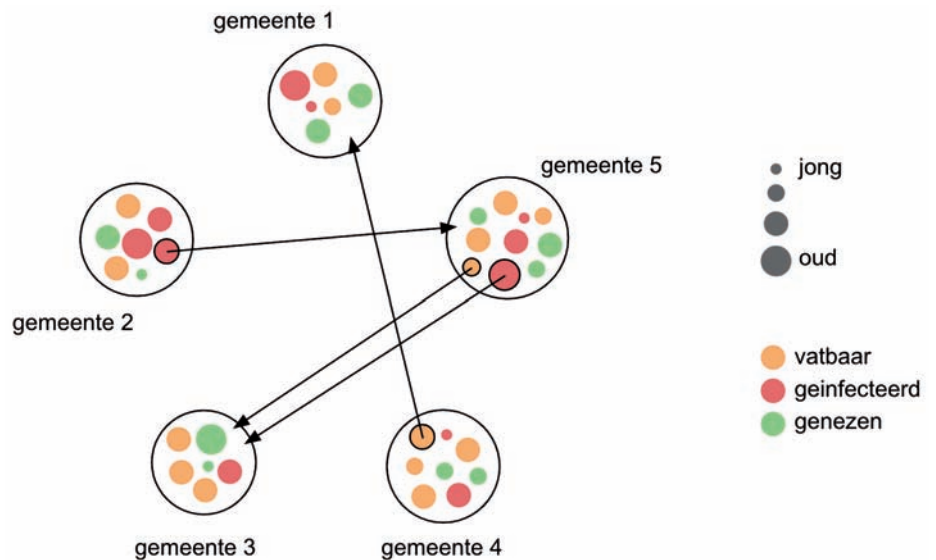
De verspreiding van het virus en verdere bewegingen van mensen door verschillende ziektestaten heen is in dit model, alsook in het stochastische compartimentele model (zie vorige paragraaf) en het metapopulatie model (zie volgende paragraaf), gebaseerd op kansberekening, bijvoorbeeld voor overdracht kijken we naar de kans dat een vatbare en een besmettelijke persoon elkaar tegenkomen én er een infectie plaatsvindt. De kans op contact is afhankelijk van de relatie die de personen tot elkaar hebben (huisgenoten, collega's, klasgenoten,...) en is gebaseerd op een dagboekstudie omtrent sociale contacten. De kans op overdracht herschalen we zodat het gemiddeld aantal besmettingen per geïnfecteerde persoon overeenkomt met het geobserveerde reproductiegetal. Door de kans op contact op bepaalde locaties te verminderen tijdens een 'lockdown' of terug te verhogen tijdens een 'exit', kunnen we de ziektelast inschatten wanneer bedrijven, winkels of scholen sluiten of weer openen.

**Het metapopulatie model**

Een metapopulatiemodel is een robuust model op grote schaal, dat toelaat de mobiliteit van mensen in rekening te brengen. Het deelt de bevolking op in groepen vol-

gens leeftijdscategorieën, woonplaats,... Iedere groep volgt een onderliggend wiskundig ziekte-verspreidingsmodel waarbij personen toegewezen worden aan subgroepen ('compartimenten') van (1) vatbare personen, (2) vatbare personen die in contact zijn gekomen met een besmette persoon, (3) besmette personen en (4) genezen personen die (tijdelijk) immuun zijn voor het virus (zie ook compartimentele modellen en Figuur 8).

Door interactie tussen deze groepen na te bootsen volgens verschillende scenario's (bijvoorbeeld veel of weinig contact met mensen buiten het gezin, of veel of weinig mobiliteit tussen gemeenten) kan men inschatten hoe het aantal mensen in de categorie van besmette personen verandert door middel van korte- en lange-termijnvoorspellingen.



Figuur 8 In een metapopulatiemodel worden individuen bekeken op het niveau van bijvoorbeeld de gemeente of een andere geografische eenheid. Er wordt vervolgens bekeken hoeveel mensen van een bepaalde gemeente vatbaar zijn of niet (bijvoorbeeld omdat ze al genezen zijn), wat hun leeftijden zijn, et cetera. Ook wordt er beschreven welke subgroepen van individuen zich bewegen tussen de verschillende gemeenten.

Belangrijke bronnen van informatie zijn het aantal en type van sociale contacten dat mensen in verschillende leeftijdsgroepen maken en het verplaatsingsgedrag van mensen tussen de verschillende regio's, evenals in welke mate de maatregelen een invloed hebben op dat gedrag (dit laatste wordt onder andere gedocumenteerd door de wekelijkse grote coronastudie [14]).

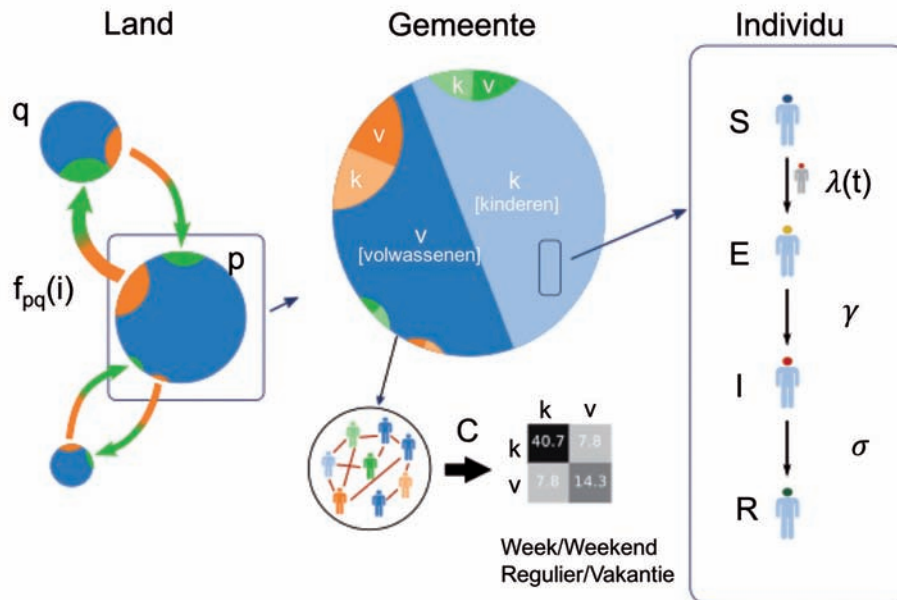
Een metapopulatie model (zie Figuur 9, aangepast op basis van [9]) wordt eveneens beschreven aan de hand van een systeem van differentiaalvergelijkingen, één voor elke 'patch' (woonplaats) *i* in het model:

$$\begin{aligned} \frac{dS_i(t)}{dt} &= -\lambda(t)S_i(t) + \Omega_i^S, \\ \frac{dE_i(t)}{dt} &= \lambda(t)S_i(t) - \gamma E_i(t) + \Omega_i^E, \\ \frac{dI_i(t)}{dt} &= \gamma E_i(t) - \sigma I_i(t) + \Omega_i^I, \\ \frac{dR_i(t)}{dt} &= \sigma I_i(t) + \Omega_i^R, \end{aligned}$$

waarbij  $S_i(t)$ ,  $E_i(t)$ ,  $I_i(t)$ ,  $R_i(t)$  dezelfde interpretatie hebben als voorheen, en  $\Omega_i^S$ ,  $\Omega_i^E$ ,  $\Omega_i^I$ ,  $\Omega_i^R$  stellen de flux van individuen voor ten gevolge van mobiliteit. Elke term  $\Omega_i^X$  heeft twee bijdragen:

$$\Omega_i^X = \omega_{in}^{X,i} - \omega_{out}^{X,i}$$

met  $\omega_{in}^{X,i}$  de individuen in compartiment *X* die reizen naar patch *i* en  $\omega_{out}^{X,i}$  individuen in compartiment *X* die patch *i* verlaten.



**Figuur 9** Schematische voorstelling van het metapopulatiemodel gebaseerd op [9] met twee leeftijdsgroepen, te weten kinderen en volwassenen. Dit metapopulatiemodel bestaat uit drie lagen. Op het hoogste niveau wordt België gemodelleerd als een verzameling van patches (aangegeven met  $p$  en  $q$ ), die overeenkomen met gemeenten. Deze gemeenten worden gekoppeld door middel van verkeer van personen  $f_{pq}(i)$ , dat plaatsvindt tussen patch (gemeente)  $p$  en  $q$ , van de  $i$ -de leeftijdsgroep. Binnen elke gemeente wordt de populatie opgedeeld in twee leeftijdsgroepen, kinderen ( $k$ ) en volwassenen ( $v$ ), waartussen er contacten plaatsvinden zoals gedefinieerd in de contactmatrix  $C$ . Individuen die in patch  $p$  wonen en individuen die naar deze patch  $p$  pendelen maken op hun beurt contacten. De figuur geeft als voorbeeld de contactmatrix ( $C$ ) die overeenkomt met een gewone werkdag. De pendelfrequentie en de hoeveelheid contacten die plaatsvinden hangen af van het type dag (gewone werkdag versus vakantie, werkdag versus weekend). De COVID-19-ziekteprogressie wordt gemodelleerd door middel van een SEIR-compartmenteel model, waarbij  $\lambda(t)$  aangeeft hoe snel iemand besmet raakt,  $\gamma$  bepaalt hoe snel na infectie individuen besmettelijk worden en  $\sigma$  bepaalt hoe snel het herstel plaatsvindt.

### Slotbedenkingen

In dit artikel hebben we getracht om een kort overzicht te geven van verschillende modellen die momenteel worden gebruikt binnen het SIMID-team om de verspreiding van het COVID-19-virus in kaart te brengen en te evalueren wat de gevolgen zijn van interventie maatregelen in termen van aantal nieuwe hospitalisaties en sterftege-

vallen. Echter, dit overzicht is geen volledige opsomming van alle mathematische en statistische oefeningen die dezer dagen worden gemaakt, noch binnen het SIMID-team noch daarbuiten. Voor een meer gedetailleerd overzicht van de wetenschappelijke output gegenereerd door ons team, verwijzen we de lezer graag door naar de website [www.simid.be](http://www.simid.be).

Verschillende doelstellingen en onderzoeksvragen vereisen verschillende mathematische en statistische modellen, zoals hierboven vermeld, waarbij (kwaliteitsvolle) data uitermate belangrijk is om deze modellen te informeren en kalibreren. Op die manier trachten we tot realistische voorspellingen te komen die nodig zijn om het hoofd te bieden aan deze crisis zonder het gezondheidssysteem te overbelasten en de economische gevolgen te minimaliseren. Ook met betrekking tot de economische gevolgen doet het team onderzoek (zie website).

De wiskunde achter de gebruikte modellen is vaak complex maar het is stimulerend om elke dag opnieuw in een multidisciplinaire omgeving mee te helpen aan het overwinnen van deze coronacrisis. ☘

### Dankwoord

De auteurs danken professor Jan Aerts (UHasselt) voor het voorzien van illustraties ter ondersteuning van de beschrijving van de modellen. De auteurs zijn dankbaar voor de financiering vanwege het Fonds Wetenschappelijk Onderzoek (FWO subsidienummer 1234620N, auteur LW), en het H2020 onderzoek- en innovatieprogramma van de Europese Unie (ERC TransMID-project met subsidienummer 682540, auteurs PC, SH, SM en NH en SC1-PHE-CORONAVIRUS-2020-project EpiPose met subsidienummer 101003688, auteurs PB, NH, PL). Het SIMID-team ([www.simid.be](http://www.simid.be)) is een zeer interdisciplinair onderzoeksteam onder leiding van professor Niel Hens en professor Philippe Beutels. SIMID ontwikkelt methodologie en maakt toegepaste analyses om de verspreiding, controle en preventie van infectieziekten beter te begrijpen. De auteurs van dit artikel werken momenteel specifiek op het modelleren van COVID-19, maar danken ook alle andere SIMID-leden voor hun wetenschappelijke bijdragen.

### Referenties

- 1 R.M. Anderson en R.M. May, *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*, Oxford University Press, 1991.
- 2 D.E. te Beest, J. Wallinga, T. Donker en M. Van Boven, Estimating the generation interval of influenza A (H1N1) in a range of social settings, *Epidemiology* 24(2) (2013), 244–250.
- 3 T. Britton en G. Scalia-Tomba, Estimation in emerging epidemics: biases and remedies, *Journal of The Royal Society Interface* 16(150) (2019), pii=20180670.
- 4 T. Ganyani, C. Kremer, D. Chen, A. Torneri, C. Faes, J. Wallinga en N. Hens, Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, *Eurosurveillance* 25(17) (2020), pii=2000257.
- 5 N. Hens, Z. Shkedy, M. Aerts, C. Faes, P. Van Damme en Ph. Beutels, *Modeling Infectious Disease Parameters Based on Serological and Social Contact Data: A Modern Statistical Perspective*, Springer, 2012.
- 6 L. Held, N. Hens, Ph. O'Neill en J. Wallinga, *Handbook of Infectious Disease Data Analysis*, Chapman & Hall/CRC, 2020.
- 7 N.P. Jewell, J.A. Lewnard, B.L. Jewell, Caution warranted: using the Institute for Health Metrics and Evaluation Model for Predicting the Course of the COVID-19 Pandemic, *Annals of Internal Medicine*, 2020.
- 8 M.J. Keeling en P. Rohani, *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*, Princeton University Press, 2007.
- 9 G.D. Luca, K.V. Kerckhove, P. Coletti e.a., The impact of regular school closure on seasonal influenza epidemics: a data-driven spatial transmission model for Belgium. *BMC Infectious Diseases* 18 (2018), 29.
- 10 F.J. Richards, A flexible growth function for empirical use, *Journal of Experimental Botany* 10 (1959), 290–300.
- 11 P.F. Verhulst, Notice sur la loi que la population poursuit dans son accroissement, *Correspondance mathematique et physique* 10 (1838), 113–121.
- 12 L. Willem, F. Verelst, J. Bilcke e.a., Lessons from a decade of individual-based models for infectious disease transmission: a systematic review (2006-2015), *BMC Infectious Diseases* 17 (2017), 612.
- 13 <https://www.businessinsider.com/white-house-economic-adviser-hassett-model-coronavirus-deaths-zero-10-days-2020-5?r=US&IR=T>.
- 14 <https://corona-studie.shinyapps.io/corona-studie>.