



# Matematiske modeller under en pandemi

---

## KRONIKK

### SOLVEIG ENGBRETSSEN

E-post: solveig.engebretsen@nr.no

Solveig Engebretsen har doktorgrad i biostatistikk og er forsker på Norsk Regnesentral.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### ANDREAS NYGÅRD OSNES

Andreas Nygård Osnes har doktorgrad i fluidmekanikk og er forsker på Forsvarets forskningsinstitutt.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

---

Modelleringsframskrivninger er systematiske, kvantitative og etterprøvbare. Det gjør dem uvurderlige når man skal planlegge beredskap under en pandemi.

Modellering er et systematisk og objektivt rammeverk for å samle opp og vurdere konsekvensene av informasjon fra både data og ulike studier. Derfor danner modellframskrivninger et godt beslutningsgrunnlag, spesielt i situasjoner der man ikke har mye erfaring å basere seg på, som for eksempel under pandemier.

En smittemodell tar utgangspunkt i en smittemekanisme, et nettverk som definerer mulige smitteveier, og karakteristikkene til den smittsomme sykdommen. Når man har etablert en smittemodell, vil man kunne gjøre beregninger av potensielle smitteforløp. For å danne et beslutningsgrunnlag er det imidlertid ikke bare viktig å vite hva prediksjonen er, men også hvor usikker den er. Det er stor forskjell på å skulle planlegge ut ifra at det forventes 100 nye sykehuspasienter i morgen med usikkerhetsintervall 10–1 000, og at det forventes 100 nye sykehuspasienter i morgen med usikkerhetsintervall 90–120. Modellene har mulighet til å ta hensyn til tilfeldigheter, slik at framskrivningene ikke nødvendigvis kun gir ett svar, men et intervall for hva man kan forvente å observere, med tilhørende usikkerhet. Ved hjelp av matematiske modeller kan datamaskiner lese, analysere og kombinere mye mer informasjon enn mennesker har kapasitet til. Datasimuleringer kan beregne flere mulige epidemiforløp på sekunder (1). Videre kan man gå inn i enkeltantakelsene som modellen bygger på, og undersøke konsekvensene av disse. Modeller kan etterprøves, og de blir fagfellevurdert.

Alternativet til modellering er bruk av erfaringer og vurderinger fra eksperter på smittsomme sykdommer. Denne tilnærmingen har flere ulemper. Den vil være sterkt preget av håndteringen av tidligere epidemier, noe som ikke nødvendigvis vil være en god tilnærming for en ny sykdom. Framskrivningene fra en slik tilnærming vil heller ikke være systematiske, og det er heller ikke en garanti for at de er konsistente og kunnskapsbaserte. I tillegg vil ekspertvurderingene være særs subjektive og kan variere betydelig fra person til

person.

## Hjernen strekker ikke til

Den menneskelige hjerne er dårlig på intuitivt å vurdere tall, og vi er derfor avhengige av modeller for å gjøre kvantitative framskrivninger. Et eksempel direkte relatert til pandemier på at hjernen ikke strekker til, er hvor vanskelig det er å forstå konsekvensene av eksponentiell vekst. Hvis en pandemi starter med én smittsom person og hver person gjennomsnittlig smitter to nye, vil vi først ha ett tilfelle, og deretter to i neste generasjon. Disse to vil smitte to nye hver, og vi får fire. Så får vi åtte, deretter 16 og så videre. Dette er eksponentiell vekst, og det går altså ut på at noe vokser raskere og raskere. Selv om man kan forstå konseptet og at det dobler seg i hver generasjon, er det vanskelig å ha noen følelse av hvor mange tilfeller du vil ha etter mange generasjoner. Hvis man bretter et ark i to 42 ganger, vil det være tykkere enn avstanden mellom jorda og månen (2). Hvis du bretter det 42 ganger til, vil det være dobbelt så tykt som galaksen vår. Monty Hall-problemet (3) og «bursdagsparadokset» (4) er to andre kjente paradokser hvor intuisjonen ikke strekker til.

Modellprediksjonene vil bli mer treffsikre jo mer data man har, det vil si jo mer tid som har gått. Men verdien av prediksjonene er også større jo tidligere i epidemien de kommer

Å ta i bruk modeller og ikke bare basere seg på ekspertvurderinger har også vist seg å være fordelaktig i sport, som for eksempel i Moneyball-tilnærmingen (5): Ved bruk av statistikk og modellering fant baseballaget Oakland Athletics ut at de etablerte og allment godtatte målene som talentspeidere brukte for å finne de nyeste talentene, var utilstrekkelige. Ved å bruke mål som bedre kunne forutsi en spillers prestasjoner ble Oakland Athletics i stand til å identifisere talenter som ikke ble fanget opp med de etablerte målene og dermed kunne signeres billig. Laget endte opp med å kunne konkurrere på nivå med lag som hadde mye høyere budsjetter og mulighet til å signere de dyreste spillerne.

Framskrivninger og scenarier fra modeller blir brukt i de fleste bransjer for å forbedre og å ta mer informerte beslutninger. Norsk Regnesentral jobber for eksempel med å levere framskrivninger for ulike bedrifter innenfor blant annet bank, energi, finans, fiskeri og klima. I mange tilfeller kan datagrunnlaget inneholde like mye usikkerhet og være basert på like mange antakelser som ved pandemimodellering. Til tross for dette er framskrivningene både nyttige og viktige for bedriftene. Aktørene ville ikke ha vært interessert i framskrivningene dersom det ikke viste seg å være lønnsomt i kroner og ører.

## Ekspertvurderinger i modeller

I starten av en pandemi har man lite informasjon om viruset, og man må basere seg på usikre antakelser. Typisk da er å ta kontakt med flere eksperter (6) og inkludere usikkerhet rundt verdien(e) man bestemmer. Selv om modellen muligens ikke vil være spesielt egnet til å forutsi hva som faktisk kommer til å skje, kan den brukes til å svare på spørsmål om hva som kommer til å skje gitt ulike forutsetninger. Modellering tillater også sensitivitetsanalyse, hvor man kan se på hvordan framskrivningene endrer seg når de usikre parameterne varieres. Modellen kan også oppdateres fortløpende ved ny informasjon og fungere som et verktøy for systematisk vurdering av konsekvensene av informasjonen. Noen av endringene kan ha drastiske konsekvenser for resultatene fra modellen. Modellprediksjonene vil bli mer treffsikre jo mer data man har, det vil si jo mer tid som har gått. Men verdien av prediksjonene er også større jo tidligere i epidemien de kommer. Når man vet lite, er man mer avhengig av modellprediksjoner. Man kan ikke stille de samme kravene til modellframskrivninger tidlig i epidemien som til senere estimater som er basert på mer kunnskap og informasjon.

## Noe annet enn framtidsspådommer

Siden man aldri kan vite hva som vil skje i fremtiden, brukes ofte scenarier for å planlegge pandemihåndtering. Modeller anvendt på slike scenarier forteller hvordan smitten vil

utvikle seg under bestemte forutsetninger. Scenarier beregnet fra modeller blir imidlertid ofte feiltolket ved at de sammenlignes med det faktiske forløpet (7–9). Feil kriterium for å vurdere modellen legges til grunn når det kreves at den skal kunne gi svar på spørsmål som «hvordan vil pandemien utvikle seg i Norge det neste året?». Det modellen må kunne svare på, er spørsmålet: «Hvis disse framtidige hendelsene (tiltak, befolkningens etterlevelse av tiltak, vaksinerings m.m.) inntreffer, hvordan vil da pandemien utvikle seg det neste året?»

En modell som skal brukes av myndighetene for å ta beslutninger, bør ikke ha som krav at den i seg selv forutsier hvilke beslutninger myndighetene kommer til å gjøre

En modell som skal brukes av myndighetene for å ta beslutninger, bør ikke ha som krav at den i seg selv forutsier hvilke beslutninger myndighetene kommer til å gjøre. Det er denne sammenlikningen som blir gjort, når framskrivningene fra Folkehelseinstituttet 12. mars (10) blir sammenliknet mot det faktiske sykdomsforløpet (7). Myndighetene i Norge satte inn tiltak som viste seg å ha mye større effekt enn antatt i planscenariet til Folkehelseinstituttet. Det samme problemet gjenfinnes i Aftenpostens vurdering av Imperial Colleges tidlige prediksjon av høye dødstall under en såkalt bremsestrategi, som førte til at myndighetene innførte en «stopp»-strategi i stedet (8). Tilsvarende så man under ebolautbruddet i 2014. Siden framskrivningene ble brukt for å kommunisere alvorligheten ved situasjonen dersom man ikke innførte tiltak, forutsa modellene tidlig i epidemien en mer alvorlig situasjon enn det faktiske forløpet (9). Ettersom det ble innført tiltak, får vi aldri vite hvor riktige prediksjonene var. Pandemimodellene er ikke tenkt å kunne forutsi alle hendelser som kan ha en innvirkning på pandemiforløpet. Det at framskrivningene fra planscenarier ikke viser seg å stemme overens med hva man til slutt observerer, er altså ikke det samme som at modellene som ble brukt, er feil – og spesielt ikke det samme som at de ikke er nyttige.

## Modeller gir objektive estimater

En stor fordel med modeller er at de er objektive. I statistikk og matematikk er det spørsmålene man ønsker å få svar på, som legger føringer for hvilke modeller som er aktuelle å bruke. Derfor opererer for eksempel Folkehelseinstituttet med flere ulike modeller for covid-19 som passer de ulike formålene. Folkehelseinstituttet har brukt en metapopulasjonsmodell basert på Engebretsen og medarbeidere (11) for situasjonsforståelse og prediksjoner, og en individbasert modell basert på Di Ruscio og medarbeidere (12) for å se på effekter av skolestenging og andre isolerte tiltak. Modell og metode velges også ut ifra hvilke egenskaper man ønsker at estimatene og metoden skal ha (gjennomsiktighet, forklarbarhet, mulighet for usikkerhetsestimater m.m.).

For at modeller skal være i overensstemmelse med tidligere observasjoner, blir de kalibrert til data, slik at de valgte parameterne er de som best reflekterer virkeligheten gitt forutsetningene lagt til grunn for modellen. Modeller kan sammenliknes og evalueres på prediksjonsfeil, slik at man på en objektiv måte kan ta modellvalg som form på modellen, hvilke parametere som skal inngå og hvilke verdier disse skal ha. I tillegg kan man kombinere mange modeller for å se hvilke utfall som er robuste til valg av modell, og hvilke som ikke er det. Å kombinere mange modeller er for eksempel hyppig brukt i klimamodellering (13).

Som mennesker er vi dårlige på å håndtere det ukjente og store tall

Det finnes også litteratur om, og metoder for, å evaluere smittespredningsmodeller i sanntid (14, 15). Centers for Disease Control and Prevention har jobbet med ulike modelleringsteam for å forbedre influensafamskrivninger, med fokus på å finne gode, standardiserte evalueringsmetoder som tar hensyn til treffsikkerhet på nettopp de målene som er viktigst for beslutningstakere (15).

Matematisk modellering av pandemier gir objektive framskrivninger basert på ulike antakelser, som kan etterprøves og evalueres ved hjelp av statistiske modellvalgsriterier.

Estimater fra modellering er derfor uvurderlige i en situasjon preget av usikkerhet, nye utfordringer – og et ukjent virus – der man ellers ville vært nødt til å basere seg på erfaring og intuisjon. Som mennesker er vi dårlige på å håndtere det ukjente og store tall. Matematikk, statistikk og modellering gir oss mulighet til å samle informasjonen vi har, og på en systematisk måte bruke den til å gi kvantitative svar på det vi lurer på. Dette henger sammen med at statistikk er et grunnleggende og høyt verdsatt verktøy i medisin for å kunne etterprøve studier og objektivt vurdere ulike behandlinger. Matematisk modellering kan imidlertid ikke forutsi framtidige hendelser som påvirker pandemien. Det gir ikke mening å evaluere en modell hvis antakelser om tiltak og liknende ikke stemmer overens med virkeligheten.

---

#### LITTERATUR:

1. Kristiansen IS, Burger EA, Blasio BF. Covid-19: Simuleringsmodeller ved epidemier. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0225. [PubMed][CrossRef]
2. Matematikksenteret. Eksponentialfunksjoner og papirbretting. <https://www.matematikksenteret.no/læringsressurser/videregående/eksponentialfunksjoner-og-papirbretting> Lest 7.11.2020.
3. Savant M. Game show problem. *Parade Magazine* 1990.
4. Løvik H, Schjetlein M. Bursdagsparadokset: Hvor mange trenger man før man finner to med bursdag samme dag? *ABC nyheter* 29.11.2015. <https://www.abcnyheter.no/livet/2015/11/29/194883800/bursdagsparadokset-hvor-mange-trenger-man-f-or-man-finner-to-med-bursdag-samme-dag> Lest 26.10.2020.
5. Hakes JK, Raymond SD. An economic evaluation of the Moneyball hypothesis. *J Econ Perspect* 2006; 20: 173–86. [CrossRef]
6. Kuhnert PM. Four case studies in using expert opinion to inform priors. *Environmetrics* 2011; 22: 662–74. [CrossRef]
7. Ulvestad E. Pandemimodellering – hvorfor så vanskelig? *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0634. [PubMed][CrossRef]
8. Johansen PA, Røed-Johansen D. Da forskerne sa 250.000 briter kunne dø, fikk politikerne sjokk. Nå er tallet nedjustert. *Aftenposten* 29.3.2020. <https://www.aftenposten.no/norge/i/jdjzGq/da-forskerne-sa-250000-briter-kunne-doe-fikk-politikerne-sjokk-naa-er> Lest 26.10.2020.
9. Lofgren ET, Halloran ME, Rivers CM et al. Opinion: Mathematical models: a key tool for outbreak response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 18095–6. [PubMed][CrossRef]
10. Covid-19-epidemien: Risikovurdering og respons i Norge. Versjon 3. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020. <https://www.fhi.no/contentassets/6555fa43c77e4d01bod296abb86bcad/notat-om-risiko-og-respons-2020-03-12.pdf> Lest 25.10.2020.
11. Engebretsen S, Engø-Monsen K, Aleem MA et al. Time-aggregated mobile phone mobility data are sufficient for modelling influenza spread: the case of Bangladesh. *J R Soc Interface* 2020; 17: 20190809. [PubMed][CrossRef]
12. Di Ruscio F, Guzzetta G, Bjørnholt JV et al. Quantifying the transmission dynamics of MRSA in the community and healthcare settings in a low-prevalence country. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116: 14599–605. [PubMed][CrossRef]
13. Intergovernmental Panel On Climate Change. *Climate change 2007: The physical science basis*. <https://www.ipcc.ch/report/ar4/wg1/> Lest 25.10.2020.
14. Funk S, Camacho A, Kucharski AJ et al. Assessing the performance of real-time epidemic forecasts: A case study of Ebola in the Western Area region of Sierra Leone, 2014–15. *PLOS Comput Biol* 2019; 15: e1006785. [PubMed][CrossRef]
15. Biggerstaff M, Johansson M, Alper D et al. Results from the second year of a collaborative effort to

Publisert: 11. desember 2020. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0876

Mottatt 1.11.2020, første revisjon innsendt 17.11.2020, godkjent 25.11.2020.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no