

RIVM-rapport 217617 004 (herziene versie)

**Scenario-ontwikkeling zorgvraag bij een influenza-
pandemie**

MLL van Genugten, MLA Heijnen, JC Jager

oktober 2001

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de Inspectie voor de
GezondheidsZorg (IGZ), in het kader van project:
V/217617/01, Respiratoire infecties: surveillance & epidemiologie.

Voorwoord

Tijdens een influenza-pandemie dreigt een ernstige ontregeling van de maatschappij, omdat een groot gedeelte van de bevolking meer of minder ernstig ziek zal worden. In alle leeftijdsklassen zal de ziektelast aanzienlijk zijn. En mede door secundaire bacteriële infecties zullen veel mensen vroegtijdig overlijden. Omdat het ontwikkelen van een specifiek tegen de pandemische virusstam gericht vaccin tijd vraagt, is het vrijwel onvermijdelijk dat bij (het begin van) een pandemie geen of nauwelijks vaccin beschikbaar is. Bovendien zal tijdens een pandemie mogelijk een tekort aan (ziekenhuis)bedden ontstaan - deels doordat er daadwerkelijk meer zieken zijn en deels door het uitbreken van paniek. Ook zullen er meer bacteriële pneumonieën optreden, waardoor de behoefte aan antibiotica stijgt.

Om de effecten van een influenza-pandemie op de samenleving zo klein mogelijk te houden, heeft het ministerie van VWS in samenwerking met ter zake deskundigen, het 'Draaiboek Influenza-pandemie Nederland' opgesteld. Eén van de doelstellingen van dit draaiboek is "het voorbereiden op een groot aantal ziektegevallen". In het kader van deze voorbereiding heeft de Inspectie voor de GezondheidsZorg (IGZ) het RIVM gevraagd een inschatting te maken van de te verwachten zorgvraag bij een influenza-pandemie.

Omdat deze zorgvraag een maatschappelijk probleem betreft met veel onzekere factoren, is scenario-analyse de aangewezen methode om deze te beantwoorden. Bij de constructie van de scenario's is dankbaar gebruik gemaakt van de deskundigheid van de volgende personen: AIM Bartelds (Nivel), HJM Cools (LUMC), GD van Dijk (GZB), GA van Essen (Julius Centrum, UMCU), JL Kool (RIVM-CIE), ADME Osterhaus (EUR), JE van Steenbergen (LCI), P van der Torn (NIVU), JK van Wijngaarden (IGZ) en HL Zaaijer (AZ-VU).

Samenvatting

Iedere winter krijgen veel Nederlanders griep (influenza). Dit leidt tot aanzienlijk ziekteverzuim en zelfs tot ziekenhuisopnames (gemiddeld 1900 per winter) en sterfte (gemiddeld 800 per winter) ten gevolge van complicaties van de griep. Je kunt iedere winter griep krijgen omdat het griepvirus voortdurend een beetje verandert, waardoor je er geen blijvende immuniteit (afweer) tegen opbouwt. Af en toe is die verandering in het griepvirus zo groot, dat niemand er meer immuun voor is. Als zo'n 'nieuw' virus dan ook ernstig pathogeen (ziekmakend) is én goed overdraagbaar van mens tot mens, kan een wereldwijde epidemie ontstaan, oftewel een pandemie. Daarbij kan het aantal zieken en dodelijke slachtoffers veel groter zijn dan bij een 'normale' epidemie. Dit grote aantal slachtoffers wordt mede veroorzaakt door het feit dat er bij een pandemie meestal niet tijdig een vaccin beschikbaar is. In de twintigste eeuw hebben er drie griep-pandemieën plaatsgevonden: de Spaanse griep in 1918-20, de Aziatische griep in 1957-58 en de Hong Kong griep in 1968-69. Volgens schattingen is circa een kwart van de wereldbevolking besmet geweest met het griepvirus tijdens de Spaanse griep-pandemie. Zo'n 40 miljoen mensen zouden zijn overleden ten gevolge van ernstige complicaties van deze griep (ter vergelijking: er waren 8 miljoen doden in de Eerste Wereldoorlog). In 1997 werd voor het eerst aangetoond dat een vogelgriepvirus afkomstig van kippen een mens rechtstreeks kon besmetten. Omdat het betreffende virus niet van mens op mens overgedragen werd, is er toen geen pandemie ontstaan. Mede door deze gebeurtenis is het niet langer een vraag óf er een volgende pandemie komt maar wannéér.

De verwachting is dat tijdens een grieppandemie 30-50% van de bevolking griep zal doormaken. Dit kan tot maatschappelijke ontwrichting leiden. Om de effecten van een pandemie te minimaliseren, ontwikkelt het ministerie van VWS een draaiboek waarin wordt aangegeven wie welke taken, verantwoordelijkheden en beslisbevoegdheden heeft bij een pandemie. Het ministerie van VWS heeft het RIVM (in het kader van het draaiboek) gevraagd om het te verwachten aantal ziekenhuisopnames en sterfgevallen ten tijde van een pandemie te schatten.

Daartoe hebben we scenario's opgesteld die alternatieve beelden van het verloop van een pandemie weergeven – beelden die gerelateerd zijn aan de mate waarin en de manier waarop de overheid invloed willen uitoefenen (interventies plegen) op het natuurlijke verloop van een grieppandemie. Omdat niemand weet hoe een volgende pandemie zal verlopen, moeten we veel zaken aannemen. Door middel van scenario-analyse kunnen we aan de hand van zo'n set

van aannames, de effecten vergelijken van verschillende interventies in termen van voorkómen ziekenhuisopnames en sterfgevallen. Zowel de scenario's als de aannames hebben we besproken met een groep experts. Op basis van onze bevindingen en deze gesprekken zijn we gekomen tot de volgende inzichten.

De overheid kan besluiten helemaal niet in te grijpen in een pandemie. Wil de overheid wèl ingrijpen, dan is er de keuze om bepaalde groepen van de bevolking tegen griep te vaccineren (als er tijdig een vaccin beschikbaar zou zijn), risicogroepen voor griep te vaccineren tegen pneumokokkeninfecties (één van de mogelijke complicaties van griep) of iedere zieke binnen 48 uur na aanvang van de symptomen antivirale middelen voor te schrijven.

Vergelijking van deze scenario's biedt hulp bij het nemen van beleidsbeslissingen op nationaal of regionaal niveau. Een hulpmiddel hierbij is het rekenmodel dat we hebben ontwikkeld. De beschikbaarheid van een rekenmodel maakt het mogelijk om bij nieuwe inzichten of bij de opkomst van een nieuw griepvirus in het buitenland, gegevens uit dat land over de meest getroffen leeftijdsgroepen te gebruiken om verwachte aantallen ziekenhuisopnames en sterfgevallen in Nederland (en naar regio) opnieuw te schatten.

Abstract

Another influenza pandemic, following the 1918, 1957 and the 1968 pandemics, is likely if not inevitable. In a 'regular' influenza-epidemic 5-20% of the population is to become clinically ill; during a pandemic this percentage can mount to 30 or even 50%. A pandemic could cause substantial social disruption, insofar it would involve a large proportion of the population contracting a serious or less serious form of the illness.

In order to minimise the effects on the population of such a potential pandemic the Dutch Ministry on Health has drawn up an influenza pandemic plan to be prepared on coping with large morbidity and health care use. The objective of this study is to calculate the expected number of hospital admissions and mortality in case of pandemic influenza.

As many uncertainties are involved in this type of studies, we have developed alternative scenarios and consulted experts to give their opinion on these scenarios and on the underlying model and assumptions. The intervention scenarios are compared on their effect in terms of avoided hospitalisation and mortality. Possible intervention strategies are influenza vaccination or pneumococcal (one of the possible complications of influenza) vaccination of certain groups or prescription (within 48 hours after first symptoms) of antivirals for each person with an influenza like illness.

Describing and comparing the alternatives gives insight into the impact of the pandemic in terms of numbers who will become ill or will be hospitalized or die, the impact of the various interventions in terms of avoided influenza-related hospitalisations and deaths and in the crucial model parameters. Therefore our scenario-analysis will be helpful in designing and planning on national, on regional or even local level. When there is an acute pandemic threat, the availability of the underlying decision support model provides the opportunity to update estimations on hospitalisation and mortality based on (foreign) surveillance data.

Inhoud

1	Inleiding	11
2	Methode: model en scenario's	15
	2.1 <i>Model en data</i>	15
	2.2 <i>Scenario's</i>	18
3	'Normale' epidemie	25
4	Niet-interventie scenario	27
	4.1 <i>Aanname leeftijdsafhankelijkheid van de 'attack rate'</i>	27
	4.2 <i>Aanname leeftijdsafhankelijkheid van de 'complicatie rate'</i>	30
	4.3 <i>Tijdsverloop van de pandemie</i>	31
	4.4 <i>Het niet-interventie scenario samengevat</i>	32
5	Scenario: geen influenza-vaccin maar pneumokokken-vaccinatie van risicogroepen voor influenza	33
6	Scenario: geen influenza-vaccin maar inzet van neuraminidase-remmers	35
7	Scenario: influenza-vaccin beschikbaar	39
8	Benodigde ziekenhuisbedden	41
9	Beschouwing en conclusies	45
	Literatuur	51
Bijlage I	Geraadpleegde experts	55
Bijlage II	Invultabellen expert meeting	57
Bijlage III	Formules	65
Bijlage IV	Verzendlijst	67
Bijlage V	Lijst van afkortingen	71
Bijlage VI	Overzicht van tabellen	73
Bijlage VII	Figuren	77

1 Inleiding

Jaarlijks ontstaat er een influenza-epidemie, op het noordelijk halfrond in de winter. Dit komt omdat met name het influenza A-virus voortdurend zijn oppervlakte-antigenen een beetje wijzigt (antigene drift). Af en toe verandert het influenzavirus zo sterk dat niemand enige immuniteit er tegen heeft (antigene shift). Als een dergelijk 'nieuw' virus dan ook ernstig pathogeen is en goed overdraagbaar van mens op mens ontstaat een pandemie (Jong 2000).

In de twintigste eeuw zijn er drie influenza-pandemieën geweest: de Spaanse griep in 1918-20 (de grootste, veroorzaakte circa 40 miljoen doden), de Aziatische griep in 1957-58 en de Hong Kong griep in 1968-69 (Potter 1998). In 1997 werd voor het eerst aangetoond dat een vogelgriepvirus bij kippen rechtstreeks een mens kon besmetten. Er werden toen in Hong Kong achttien mensen geïnfecteerd door het influenza A(H5N1)-virus, van wie er zes overleden (Claas 1998, Yuen 1998). Begin 1999 zijn in China vijf personen mild ziek geworden en zijn in Hong Kong twee meisjes ernstig ziek geworden als gevolg van een infectie met een influenza A(H9N2)-virus (Peiris 1999, ProMed mail 1999). Ook H9N2 was destijds alleen bekend als een pluimveegriepvirus. Omdat de betreffende virussen niet van mens op mens overgedragen werden, is er in 1997 en 1999 geen pandemie ontstaan. Door deze twee gebeurtenissen is het voor velen niet langer een vraag óf er een volgende influenza-pandemie komt maar alleen wannéér (Belshe 1998, Jong 1998).

Een influenza-pandemie kan ieder moment van het jaar optreden en niet uitsluitend tijdens het gangbare griepseizoen. Nieuwe of gemuteerde influenzavirussen ontstaan vaak in Azië. Bij de 'gewone' griepvirussen duurt het gemiddeld achttien maanden voordat de stam over de hele wereld is verspreid. De vorige pandemische stammen hebben er ongeveer zes maanden over gedaan (Potter 1998). Door toegenomen reizigersverkeer en transport (per vliegtuig) kan een volgend pandemisch virus sneller in Nederland geïntroduceerd worden.

Tijdens een 'normale' influenza-epidemie wordt gemiddeld 5-20% van de bevolking ziek, maar dit percentage kan oplopen tot 30% of zelfs 50% van de bevolking (Glezen 1996). Tijdens 'normale' influenza-epidemieën treden de meest manifeste infecties op bij kinderen. De ziekte verloopt echter het ernstigst bij ouderen die al aan een andere ziekte lijden. Ook sterfte aan het influenza-virus treedt voornamelijk bij ouderen op (Nicholson 1998, Nguyen-Van-Tam 1998).

Het is duidelijk geworden dat dit tijdens een pandemie ook anders kan zijn (Potter 1998, Glezen 1996). In 1918-20 waren naast de gebruikelijke risicogroepen vooral jongvolwassenen ernstig ziek; velen overleden. Tijdens de pandemie van 1957-58 was de attack rate het hoogst bij kinderen van 4 tot 14 jaar (49%), terwijl dit in de periode 1968-69 juist niet het geval was. In het Verenigd Koninkrijk werd het werkverzuim tijdens de pandemie van 1957-58 geschat op ruim 20% van de bevolking; in een ziekenhuis was tijdens de piek van de pandemie eenderde van het personeel ziek; meer dan 50% van de schoolkinderen was ziek (VWS 1999).

Een belangrijk probleem na een plotselinge grote verandering van de antigene samenstelling van het influenzavirus is, dat een vaccin (te) laat beschikbaar komt (Glezen 1996, WHO 1999). Hierdoor blijft de bevolking (te) lang zonder bescherming tegen het virus. Dit heeft gevolgen als (ernstige) ziekte bij velen, sterk toegenomen ziekteverzuim, huisartsbezoek, medicijngebruik, ziekenhuisopname en sterfte. Mogelijk komt het in een dergelijk geval tot ontwrichting van het maatschappelijk leven.

Op basis van aanbevelingen van de WHO (WHO 1999) ontwikkelt het ministerie van VWS, in samenwerking met deskundigen op alle ter zake doende terreinen, een Draaiboek Influenza-pandemie Nederland. Dit boek vormt een raamwerk waarin aangegeven wordt wie welke taken, verantwoordelijkheden en beslisbevoegdheden heeft in de verschillende fases die onderscheiden worden in een pandemie. Doel van het draaiboek is het minimaliseren van de effecten van een influenza-pandemie op de Nederlandse bevolking en samenleving. Eén van de (sub-)doelstellingen ervan is “het voorbereiden op een groot aantal ziekte- en sterfgevallen”. In dit kader heeft de Inspectie voor de GezondheidsZorg (IGZ) aan het RIVM de vraag gesteld om een inschatting te maken van de te verwachten zorgvraag in geval van een influenza-pandemie.

In het projectplan zijn de volgende deelvragen geformuleerd:

1. Hoeveel mensen worden ziek?
2. Hoe groot is de vraag naar huisartsconsulten?
3. Hoe groot is de vraag naar ziekenhuisopnames?
4. Hoeveel personen overlijden ten gevolge van influenza?
5. Hoe groot is de vraag naar antibiotica?
6. Hoe groot is de vraag naar beademingsapparatuur?
7. Hoe groot is de vraag naar verplegend personeel?

Omdat de hierboven geformuleerde vraagstelling (met deelvragen) een maatschappelijk probleem betreft met veel onzekerheden, is scenario-analyse de aangewezen methode om deze te beantwoorden (Genugten 1996).

Hiertoe is op basis van registraties van huisartsconsulten voor influenza-achtige ziektebeelden (IAZ), influenza-gerelateerde ziekenhuisopnames en -sterfte, eerst de zorgvraag bij een 'normale' influenza-epidemie geschat. Vervolgens is met behulp van de in de literatuur beschreven vaccineffectiviteit en de vaccinatiegraad teruggerekend naar een situatie zonder vaccinatie (niet-interventie scenario; 'worst case'). Daarna is onderzocht wat het effect is van variatie in 'attack rates' en 'complication rates' in verschillende leeftijdscategorieën op het aantal gewenste ziekenhuisopnames en de sterfte. Tot slot is een aantal scenario's ontwikkeld waarin onderzocht is wat het effect is van al dan niet vaccineren tegen influenza en/of pneumokokken en het al dan niet inzetten van neuraminidase-remmers of antibiotica op de zorgvraag in termen van het aantal huisartsconsulten, het aantal gewenste ziekenhuisopnames en sterfte.

Op 7 maart 2001 is een Delphi-achtige bijeenkomst georganiseerd waarbij zeven experts (plus een schriftelijk reactie van één expert) op het gebied van influenza, epidemie- en rampenbestrijding en de twee opdrachtgevers (Bijlage I) hun mening hebben gegeven over de zin en onzin van verschillende aannames en scenario's en de geschatte waarde van een aantal cruciale parameters (Bijlage II). Op de expert-meeting is de vraagstelling aangescherpt en zijn keuzes gemaakt ten aanzien van scenario's die zinvol zijn om door te rekenen. Afgesproken is dat de zorgvraag bij een pandemie zal worden uitgedrukt in termen van ernstige complicaties die leiden tot ziekenhuisopnames en/of overlijden. Het aantal verwachte huisartsconsulten werd minder van belang geacht omdat de eerstelijnsgezondheidszorg ten tijde van een pandemie waarschijnlijk anders georganiseerd zal worden. Bijvoorbeeld in één centrale ruimte per wijk waar tevens de logistiek voor ziekenhuisopname en van overledenen (en mogelijk van het verstrekken van neuraminidase-remmers) geregeld wordt. Belangrijkste uitkomsten van de scenario-analyse zijn het aantal ziekenhuisopnames en sterfgevallen dat voorkómen kan worden door de inzet van neuraminidase-remmers, antibiotica, influenza-vaccinatie of pneumokokken-vaccinatie. Ook wordt een schatting gemaakt van het daarvoor benodigde aantal doses of kuren van neuraminidase-remmers, antibiotica, influenza- of pneumokokken-vaccins.

De definitieve vraagstelling luidt: "Hoeveel ziekenhuisopnames en sterfgevallen kunnen voorkómen worden door inzet van antibiotica, neuraminidase-remmers, pneumokokken- of influenzavaccinatie bij een influenzapandemie?" Voor de uitwerking van deze vraagstelling

is gekozen voor een scenario-analyse van de zorgvraag. In Hoofdstuk 2 wordt de methode van scenario-analyse toegelicht. Vervolgens wordt in Hoofdstuk 3 de omvang van zorgvraag bij een ‘normale’ epidemie beschreven. In de Hoofdstukken 4 tot en met 7 worden achtereenvolgens het niet-interventie scenario en de alternatieve scenario’s: geen influenza-vaccin maar pneumokokken-vaccinatie, geen influenzavaccin maar inzet neuraminidase-remmers en influenza-vaccin beschikbaar beschreven. In Hoofdstuk 8 wordt aan de hand van een voorbeeld de problematiek van de benodigde ziekenhuisbedden in de tijd besproken. We sluiten af met een beschouwing en conclusies, Hoofdstuk 9. De bij dit rapport behorende figuren zijn verzameld in Bijlage VII.

2 Methode: model en scenario's

Vanwege de vele onzekerheden (niemand weet hoe een volgende pandemie zal verlopen) is gekozen voor scenario-analyse om de zorgvraag (gedefinieerd als het aantal ziekenhuisopnames en sterfte) bij een influenza-pandemie te schatten. In de scenario-analyse worden alternatieve beelden van de ontwikkeling van de zorgvraag ten tijde van een influenza-pandemie geconstrueerd. Daarvoor is een model ontwikkeld. Om tot een zo goed mogelijke invulling van het model en de scenario's te komen zijn de volgende vragen aan een panel van experts voorgelegd:

1. In hoeverre zijn de gebruikte aannames reëel? Deze aannames betreffen de leeftijdsafhankelijkheid van de attack rate, de leeftijdsafhankelijkheid van de complication rate en het tijdsverloop van de pandemie (Paragraaf 4.1, 4.2 en 4.3).
2. In hoeverre zijn de geformuleerde scenario's reëel? Deze vragen hebben betrekking op de beschikbaarheid van een influenzavaccin en de inzet van antibiotica of antivirale middelen (Paragraaf 2.2).
3. Kunt u een kwantitatieve inschatting geven van de in de invultabellen genoemde grootheden? De grootheden waarvoor een kwantitatieve inschatting werd gevraagd hebben betrekking op huisartsconsulten, ziekenhuisopname, antibioticavoorschriften door de huisarts en in het ziekenhuis, beperking in de gebruikelijke dagelijkse bezigheden en ziekteverzuim.

De gedetailleerde uitwerking van deze vragen alsmede een samenvatting van de door de experts gegeven antwoorden worden weergegeven in Bijlage II. Deze invultabellen waren de leidraad voor de discussie op de expert meeting van 7 maart 2001. De in Paragraaf 2.2 beschreven scenario's vloeien voort uit de toen gevoerde discussie.

2.1 Model en data

Bij het schatten van de gevolgen van een influenza-pandemie in termen van zorgvraag wordt gebruik gemaakt van het model uit Figuur 1 (Bijlage VII). Het aantal huisartsconsulten, het aantal ziekenhuisopnames en het aantal sterfgevallen zijn de basisuitkomsten waaruit de overige uitkomstmaten afgeleid worden. Om tot de basisuitkomsten te komen, delen we de bevolking eerst in naar leeftijdsklassen van 0-19 jaar, 20-64 jaar en 65 jaar en ouder (zoals ook de CDC doet: Meltzer 1999). Vervolgens delen we de bevolking verder in naar risico: hoog of laag. De hoog risicogroep omvat astma-, COPD-, hart- en vaatziekten- en diabetes

patiënten. De bevolkingsopbouw over de periode 1990-1999 is verkregen via het CBS en de omvang van de risicogroepen over de periode 1990-1994 uit de huisartsenregistraties Continue MorbiditeitsRegistratie (CMR) Nijmegen (Weel 1993), RegistratieNet Huisartsenpraktijken (RNH; Knottnerus 1992) en het Transitie-project (Lamberts 1996). De omvang van de hoog- en laag risicogroepen in de bevolking is weergegeven in Tabel 1. In de leeftijdsgroep 0-64 jaar is het percentage hoog-risico-personen 5% en in de leeftijdsgroep 65 jaar en ouder is dit percentage 35%.

Tabel 1 Omvang hoog en laag risicogroepen in de Nederlandse bevolking

	Laag risico bevolking	Hoog risico bevolking	Totale bevolking
0-19 jaar	3.713.882	88.114	3.801.996
20-64 jaar	9.122.528	597.988	9.720.516
65 jaar en ouder	1.363.643	732.698	2.096.341
Totaal	14.200.053	1.418.800	15.618.853

De volgende stap in het model (*A* in Figuur 1) is het bepalen van de bevolking ‘at risk’, ofwel dat deel van de bevolking dat niet beschermd is tegen influenza. De omvang van deze groep is afhankelijk van de vaccinatiegraad en de werkzaamheid van het vaccin. Werkzaamheid definiëren wij als het percentage van ernstige complicaties (leidend tot ziekenhuisopnames en sterfte) dat voorkómen kan worden. In Bijlage III worden de gebruikte formules gepresenteerd.

De omvang van de onbeschermd bevolking verschilt per scenario (is bijvoorbeeld afhankelijk van het al dan niet beschikbaar zijn van een influenzavaccin) en wordt in de scenario-specifieke paragrafen verder uitgewerkt.

Ook het aantal personen met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) wordt per scenario vastgesteld door voor parameter *B* (de attack rate) een waarde te kiezen.

De huisartsconsultatierate (*E*), de ziekenhuisopname-rate (inclusief overhospitalisatie, *F*) en de sterfte-rate (inclusief oversterfte, *G*) worden geschat uit registraties. De huisartsconsulten zijn afgeleid uit de registratie van influenza-achtige ziektebeelden (IAZ) van het NIVEL (Bartelds 2000; winters 1996/1997-1999/2000, de ziekenhuisopnames uit registratie van PRISMANT (1990-1996) en de sterfte uit de doodsoorzakenstatistiek van het CBS (1990-1998). Schatting (periode 1984-1993) van de overhospitalisatie is gebaseerd op de methode van Baltussen et al. (1998) en schatting (periode 1967-1989) van de oversterfte is gebaseerd op de methode van Sprenger et al. (1993). In Tabel 2, Tabel 3 en Tabel 4 worden de

gebruikte gegevens weergegeven. In Bijlage IV wordt nader ingegaan op de herkomst van data die gebruikt worden voor het inschatten van aantal ziekenhuisopnames en sterfgevallen in een 'normale' epidemie .

Tabel 2 Geregistreeerde huisartsconsulten voor influenza-achtige ziektebeelden (IAZ) per 100.000 personen in een 'normale' influenza-epidemie

	Aantal per 100.000
0-19 jaar	2.764
20-64 jaar	2.162
65 jaar en ouder	1.973

bron: IAZ meldingen CMR peilstations, gemiddeld over winter 96/97–99/00, NIVEL

Tabel 3 Aantal influenza-gerelateerde ziekenhuisopnames per 100.000 personen in een 'normale' influenza-epidemie

	Met influenza		Met pneumonie ten gevolge van influenza	
	Laag risico bevolking	Hoog risico bevolking	Laag risico bevolking	Hoog risico bevolking
0-64 jaar	0,1	28	0,3	72
65 jaar en ouder	2	10	38	175

bron: Baltussen et al. (1998), periode 1984-1993

Tabel 4 Influenza-gerelateerde sterfte per 100.000 personen in een 'normale' influenza-epidemie

	Laag risico bevolking	Hoog risico bevolking
0-64 jaar	0,61	29,75
65 jaar en ouder	26,24	84,92

bron: Sprenger et al. (1993), periode 1967-1989

Schattingen van het antibiotica-gebruik, de benodigde beademingsapparatuur, benodigde uren specialistische en verpleegkundige hulp in het ziekenhuis en het totaal aantal ligdagen worden bepaald door het aantal huisartsconsulten en aantal ziekenhuisopnames te vermenigvuldigen met parameter H *tm* L . De parameters C , D , H *tm* N zijn als volgt gedefinieerd. C : het aantal dagen dat een persoon met een influenza-achtig ziektebeeld beperkt is in zijn gebruikelijke activiteiten/bezigheden; D : het aantal dagen dat een persoon met een influenza-achtig ziektebeeld voor meer dan de helft in bed doorbrengt; H : het

percentage van personen dat met een influenza-achtig ziektebeeld de huisarts consulteert en vervolgens antibiotica krijgt voorgeschreven; *I*: het percentage van personen dat ten gevolge van influenza in het ziekenhuis is opgenomen en dat antibiotica krijgt; *J* het percentage van personen dat ten gevolge van influenza in het ziekenhuis is opgenomen en dat beademingsapparatuur nodig heeft; *K*: het aantal benodigde uren specialistische hulp en uren verpleging voor een persoon die ten gevolge van influenza in het ziekenhuis is opgenomen; *L*: het aantal dagen dat een persoon ten gevolge van influenza in het ziekenhuis wordt opgenomen; *M*: het aantal voorgeschreven doses antibiotica door de huisarts; *N*: het aantal toegediende doses antibiotica in het ziekenhuis.

Een schatting (volgens de experts, Bijlage I) van de bovengenoemde grootheden wordt gepresenteerd in Bijlage II. Als voorbeeld: de benodigde beademingsapparatuur wordt afgeleid door het vermenigvuldigen van het aantal ziekenhuisopnames met het percentage van personen die met influenza in het ziekenhuis worden opgenomen en beademingsapparatuur nodig hebben.

2.2 Scenario's

Er zijn verschillende scenario's denkbaar, afhankelijk van onder andere de attack rate en het al dan niet beschikbaar zijn van een influenzavaccin, een pneumokokken-vaccin, antivirale middelen of antibiotica. Het 'niet-interventie-scenario' is een 'worst case'-scenario waarin bij verschillende omvang van een pandemie verondersteld wordt dat geen interventie mogelijk is. De keuze voor de alternatieve scenario's is gebaseerd op de discussie die gevoerd is op de expert meeting aan de hand van antwoorden op vooraf gestelde vragen (Bijlage II). Tabel 5 is een samenvatting van de discussie met betrekking tot de keuze van de scenario's op de expert meeting. De ingevulde vakken representeren de scenario's die in het vervolg van het rapport aan de orde komen.

Zeker met de huidige methode van influenza-vaccinproductie op bebroede kippe-eieren is de verwachting dat in ieder geval in de beginfase van een pandemie geen vaccin beschikbaar zal zijn. Er wordt wel gewerkt aan andere methoden van vaccinproductie die meer flexibel en daardoor sneller kunnen zijn (Palache 1997, Voeten 1999 en 2000). Derhalve ligt de meeste nadruk in dit rapport op scenario's van de zorgvraag in afwezigheid van een vaccin. Zodra er influenzavaccin beschikbaar komt, zal waarschijnlijk de hele Nederlandse bevolking stapsgewijs gevaccineerd worden. De volgorde waarin dat gebeurt, wordt nader bepaald. De Gezondheidsraad heeft een advies uitgebracht over de prioritering van medische risico-

groepen (Gezondheidsraad 2000) en interdepartementaal beraadt men zich op de prioritering van zogenaamde ‘vitale groepen’. De regering heeft een optiecontract afgesloten met een vaccinproducent voor 4 miljoen vaccins. Dat zou voldoende zijn om de medische risicogroepen en personen werkzaam in de zorgsector te vaccineren. Dit scenario (scenario 5 in Tabel 5, Hoofdstuk 7) is opgenomen naast een scenario waarin de hele bevolking wordt gevaccineerd (scenario 6 in Tabel 5, Hoofdstuk 7). Zoals gezegd gaat er tijd overheen voordat een vaccin beschikbaar is, maar deze beide scenario’s kunnen reëel zijn in een latere fase van de pandemie.

Tabel 5 Scenario’s die beschreven worden in hoofdstukken 4 tot en met 7

	Geen influenza-vaccin beschikbaar	Influenza-vaccin beschikbaar
1. Geen inzet neuraminidase-remmers	‘Niet-interventie-scenario’	
2. Geen inzet neuraminidase-remmers	Pneumokokken-vaccinatie van de risicogroepen voor influenza (inclusief personen van 65 jaar en ouder)	
3. Therapeutische inzet neuraminidase-remmers	Voor alle IAZ-patiënten	
4. Therapeutische en profylactische inzet neuraminidase-remmers	Therapeutisch voor alle IAZ-patiënten en profylactisch voor de institutionele bevolking (bewoners van verpleeg- en verzorgings-huizen)	
5. Geen inzet neuraminidase-remmers		Voor risicogroepen voor influenza (inclusief personen van 65 jaar en ouder) en voor personen werkzaam in de zorgsector
6. Geen inzet neuraminidase-remmers		Voor iedereen

De Gezondheidsraad heeft geadviseerd om bij afwezigheid van een vaccin tegen influenza risicogroepen voor influenza (inclusief personen van 65 jaar en ouder) volgens de voor influenza aangegeven prioritering te vaccineren tegen pneumokokken (Gezondheidsraad 2000). De redenen hiervoor zijn dat veel secundaire bacteriële pneumonieën na influenza-virusinfectie veroorzaakt worden door *Streptococcus pneumoniae* en dat er een 23-valent vaccin beschikbaar is. De redenering is dus dat als influenza niet te voorkómen is, dan in ieder geval een deel van de complicaties voorkómen kan worden omdat er een pneumokokken-vaccin is. De regering heeft een optiecontract afgesloten met een

vaccinproducent voor 1 miljoen pneumokokken-vaccins. De gevolgen van dit scenario op de zorgvraag zijn ook onderzocht (scenario 2 in Tabel 5, Hoofdstuk 5).

Er is op de expert meeting uitgebreid gediscussieerd over het nut, de noodzaak en de haalbaarheid van het inzetten van antivirale middelen bij een pandemie. De relatief nieuwe neuraminidase-remmers (Zanamivir (inhalatie) en Oseltamivir (oraal)) die nu op de markt zijn (Gubareva 2000), kunnen hiervoor in aanmerking komen. Hierbij moet opgemerkt worden dat Oseltamivir (nog) niet op de Nederlandse markt beschikbaar is. De 'oude' antivirale middelen, Amantadine en Rimantadine komen niet in aanmerking omdat zij tot te veel resistentievorming leiden (en ook bijwerkingen hebben) en alleen werkzaam zijn tegen influenza A (CDC 1999, Couch 2000, Osterhaus 2000). Rimantadine is bovendien niet geregistreerd in Nederland. Neuraminidase-remmers zijn werkzaam tegen influenza A en B en hebben tot nu toe tot weinig resistentievorming geleid (Gubareva 1998 en 2000, McNichol 2001). Verder zijn Zanamivir en Oseltamivir veilig gebleken en hebben ze zelden tot ernstige bijwerkingen geleid (Macdonald 2000, Williamson 2000, McNichol 2001). Hoewel neuraminidase-remmers profylactisch erg effectief zijn gebleken (Monto 1999, Hayden 1999, Hayden 2000, Welliver 2001), waren de geraadpleegde experts eensgezind van mening dat profylactisch inzetten van neuraminidase-remmers bij een pandemie niet zinvol en niet haalbaar is. Neuraminidase-remmers dienen namelijk ingenomen te worden zolang de dreiging van influenzavirusinfectie aanwezig is om profylactisch werkzaam te zijn. Dat betekent minimaal enige weken (Kaiser, 2000) maar bij een pandemie mogelijk enige maanden. Dit zou een enorme hoeveelheid neuraminidase-remmers vergen voor de Nederlandse bevolking, waarbij de therapietrouw (in de loop van de tijd) drastisch zal afnemen. Bovendien bestaat de mogelijkheid dat de pandemie als het ware slechts uitgesteld wordt en pas echt losbarst op het moment dat (het merendeel van) de bevolking stopt met de profylaxe.

Indien binnen 48 uur na aanvang van de symptomen van een IAZ gestart wordt met de inname van neuraminidase-remmers dan vermindert de duur (met 1 à 2 dagen) en de ernst van de ziekte bij volwassenen (Hayden 1997, MIST Study Group 1998, Mäkelä 2000, Nicholson 2000, Treanor 2000), bij kinderen (Hedrick 2000, Mäkelä 2000, Whitley 2001) en bij hoog-risico-personen (Mäkelä 2000, Monto 2000, Murphy 2000, Lalezari 2001). Bovendien heeft dit therapeutisch gebruik van neuraminidase-remmers als voordeel dat ze slechts gedurende vijf dagen ingenomen hoeven te worden en dat infectie niet voorkómen wordt. Dat laatste is een voordeel omdat er dus wel antistoffen gevormd worden (Whitley

2001), waardoor bescherming tegen een eventueel volgende infectie met hetzelfde virus wordt opgebouwd. Het werkingsmechanisme van neuraminidase-remmers is namelijk gebaseerd op het voorkómen van het vrijkomen van virusdeeltjes uit geïnfecteerde cellen (CDC 1999, McNichol 2001). De geraadpleegde experts waren unaniem vóór het doorrekenen van een scenario waarin ieder IAZ-patiënt vroeg therapeutisch behandeld wordt met neuraminidase-remmers (momenteel is alleen Zanamivir geregistreerd voor therapeutisch gebruik in Nederland) (scenario 3 in Tabel 5, Hoofdstuk 6). Gezien de uitzonderlijke situatie ten tijde van een pandemie stellen de experts zich hierbij voor dat er niet op basis van laboratorium-diagnostiek maar op basis van een praktische set van klinische symptomen (bijvoorbeeld koorts en hoesten) neuraminidase-remmers verstrekt zullen worden. De gebruikelijke influenza-diagnostiek duurt in ieder geval te lang, en op dit moment zijn er nog geen sneltesten beschikbaar die voldoende specifiek en sensitief zijn. Ook bij het voorschrijven op basis van een klinische diagnose zal dit nog een hele organisatie zijn omdat binnen 48 uur na aanvang van de symptomen gestart moet worden met het innemen van neuraminidase-remmers willen deze effectief zijn. In het Verenigd Koninkrijk consulteert momenteel minder dan een kwart van de IAZ-patiënten (percentage is leeftijdsafhankelijk) de huisarts binnen 48 uur na aanvang van de symptomen (Ross 2000). Waarschijnlijk is echter zowel het consultatiegedrag van IAZ-patiënten als de organisatie van de eerstelijnsgezondheidszorg anders ten tijde van een pandemie vergeleken met de huidige situatie.

De geraadpleegde experts waren ook van mening dat ten tijde van een pandemie overwogen kan worden om neuraminidase-remmers profylactisch in te zetten in geïnstitutionaliseerde populaties. Dit betreft namelijk een welomschreven populatie die bovendien veel of zelfs uitsluitend hoog-risico-personen zal omvatten. Verder zou de duur van profylaxe eindig kunnen zijn in dergelijke situaties. De neuraminidase-remmer Zanamivir bleek bruikbaar in een verpleeg-huis en was geassocieerd met beëindiging van een influenza-outbreak waar amantadine gefaald had om die te stoppen (Lee 2000). Er is een scenario doorgerekend waarin naast therapeutische inzet van neuraminidase-remmers voor iedere IAZ-patiënt neuraminidase-remmers profylactisch ingezet worden in verpleeg- en verzorgingshuizen (scenario 4 in Tabel 5, Hoofdstuk 6).

Het is gebruikelijk dat de huisarts aan een patiënt met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) die hij/zij verdenkt van een secundaire bacteriële pneumonie, antibiotica voorschrijft. Op de expert meeting werd de mogelijkheid geopperd om ten tijde van een pandemie uit voorzorg

en tegemoetkomend aan de onrust onder de bevolking aan iedere IAZ-patiënt antibiotica voor te schrijven.

Op basis van de mening van de experts en de literatuur concluderen wij dat het niet zinvol is om een scenario door te rekenen waarin antibiotica worden voorgeschreven aan iedere IAZ-patiënt bij een pandemie. De reden is dat dit geen ziekenhuisopnames en sterfte zal voorkómen ten opzichte van de huidige situatie. Daarin worden door de huisarts aan IAZ-patiënten bij verdenking op een secundaire bacteriële pneumonie antibiotica voorgeschreven. We nemen aan dat die handelwijze minimaal zal blijven bestaan bij een pandemie. Overwegingen zijn:

1. Er bestaat primaire influenzavirus-pneumonie. Bij een 'normale' epidemie is die zeldzaam; bij een pandemie komt die mogelijk (veel) vaker voor. Antibiotica zijn niet effectief bij virus-pneumonieën (Cox 1999).
2. Er treden secundaire bacteriële pneumonieën op na een influenzavirus-infectie. Bij een dergelijke verdenking (bij een IAZ-patient) wordt antibiotica voorgeschreven. Uitgangspunt in de scenario's is dat deze handelwijze niet verandert bij een pandemie. Mogelijk wordt bij een pandemie vaker dan bij een 'normale' epidemie antibiotica voorgeschreven omdat er vaker een verdenking is op een secundaire bacteriële pneumonie en/of vanwege druk van de patiënt (door paniek/vrees). Uitgangspunt is dat 10-50% (Bijlage II) van de IAZ-patiënten die een huisarts consulteren, antibiotica voorgeschreven krijgen. Er is discussie over dit percentage, maar er zijn geen literatuurgegevens over.
3. De uitkomstmaten in de scenario-analyse zijn het aantal ziekenhuisopnames en het aantal personen dat overlijdt. Antibiotica voorkómen geen sterfte tengevolge van secundaire bacteriële pneumonie (Nicholson 1998). Er is een trial gedaan bij COPD-patienten, die antibiotica kregen bij een exacerbatie van hun ziekte als gevolg van een virale luchtweg-infectie (Sachs 1995). Het ziektebeloop bleek in de antibiotica-groep niet anders dan in de placebo-groep.
4. Antibiotica bevorderen het herstelproces van een bacteriële pneumonie (Cox 1999). Hoe effectief dat is, is onder andere afhankelijk van gastheerfactoren (zoals leeftijd en onderliggend lijden) en de adequaatheid en tijdigheid van de therapie. Maar de

effectiviteit van antibiotica is in dit kader niet relevant omdat we er van uitgaan dat de handelwijze in antibiotica voorschrijven bij een pandemie minimaal gelijk blijft aan de huidige handelwijze.

5. Er is een mengvorm van primaire en secundaire pneumonie na influenzavirus-infectie mogelijk. We gaan ervan uit dat daarvoor antibiotica voorgeschreven worden, maar dat heeft geen effect op het aantal ziekenhuisopnames en het aantal personen dat overlijdt (Cox 1999).

Kortom, het is niet zinvol om een scenario door te rekenen waarin iedere zieke antibiotica voorgeschreven krijgt. We gaan uit van een situatie die vergelijkbaar is met de huidige. Dit betekent dat aan 10-50% van de IAZ-patiënten die bij een huisarts komen (waarbij we aannemen dat 1 op de 4 IAZ-patiënten in de algemene bevolking daarvoor de huisarts consulteert, zie Bijlage II), op verdenking van bacteriële pneumonie antibiotica voorgeschreven worden. Gedurende een ‘normale’ epidemie zijn ongeveer 40.000 tot 200.000 antibiotica-kuren nodig in de huisartsenpraktijk (Tabel 6). Afhankelijk van het percentage personen dat geïnfecteerd wordt bij een pandemie kan het aantal benodigde antibiotica-kuren oplopen tot ruim 976.000.

*Tabel 6 Benodigde aantal kuren antibiotica in de huisartsenpraktijk en in het ziekenhuis**

	Voorschrift door huisarts bij 10%	Voorschrift door huisarts bij 50%	Voorschrift in het ziekenhuis
'Normale' epidemie	39.007	195.037	1.915
Pandemie 10%	39.047	195.236	3.395
Pandemie 30%	117.141	585.707	10.186
Pandemie 50%	195.236	976.178	16.977

* In deze tabel is ervan uitgegaan dat als er twee maal zoveel personen geïnfecteerd raken met het influenzavirus, er dan ook tweemaal zoveel personen op verdenking van een secundaire bacteriële pneumonie antibiotica voorgeschreven zullen krijgen.

Als er paniek ontstaat, gaan er mogelijk meer IAZ-patiënten naar de huisarts. Daarbovenop zullen huisartsen in die situatie mogelijk vaker antibiotica voorschrijven omdat ze vaker een secundaire bacteriële pneumonie vermoeden en/of vanwege druk die de patiënt uitoefent en/of vanwege vrees bij de huisarts zelf (better safe than sorry). Dit heeft dan geen invloed in termen van het voorkómen van complicaties maar zal wel het aantal gewenste kuren antibiotica doen toenemen.

Tot slot gaan we er van uit dat in het ziekenhuis elke patiënt die voor (ernstige gevolgen van) influenza is opgenomen antibiotica voorgeschreven krijgt (Tabel 6 en Bijlage II), en dat gedurende een 'normale' epidemie daarvoor circa 2.000 kuren antibiotica nodig zijn, oplopend tot bijna 17.000 bij een pandemie die 50% van de bevolking treft.

Bijlage II bevat een overzicht van de verschillende types antibiotica die door huisartsen of in het ziekenhuis voorgeschreven zouden kunnen worden ten tijde van een pandemie, volgens de geconsulteerde experts.

3 ‘Normale’ epidemie

In dit hoofdstuk wordt de omvang van de zorgvraag bij een ‘normale’ epidemie geschat. We nemen hierbij aan dat een ‘normale’ epidemie voorkomt in de winters na 1996 oftewel na de invoering van de vaccinatie voor alle personen van 65 jaar en ouder, naast de medische risicogroepen. Circa 80% van de bevolking van 65 jaar en ouder en meer dan 75% van de hoog-risico-personen wordt gevaccineerd tegen influenza (Tabel 7).

De gebruikte data over ziekenhuisopnames en sterfte gelden deels voor de periode vóór 1996. In deze periode is vanwege een beperktere vaccinatie-strategie een andere bevolking ‘at risk’ dan in de periode na 1996 (Postma 1999). De beschikbare data (voor bronnen zie Paragraaf 2.1) moeten dus omgezet worden naar data die vergelijkbaar zijn met data over de periode na 1996. Dit betreft in de meeste gevallen een correctie voor de bevolking ‘at risk’. In Paragraaf 2.1 is al aangegeven dat voor het bepalen van het onbeschermd deel van de bevolking, informatie over de vaccinatiegraad in de bevolking en de vaccineffectiviteit nodig is. Voor de periode na 1996 is de vaccinatiegraad beschikbaar uit gegevens van het LINH en voor de periode voor 1996 maken we gebruik van gegevens van het CBS (samengevat in Tacken 2000; Tabel 7).

Tabel 7 Influenza-vaccinatiegraad in de Nederlandse bevolking

	periode voor 1996	1996	1997	1998
Totale bevolking	13%	12,7%	15,4%	16,6%
Hoog risico bevolking*	48%	74%	76%	76%
Bevolking ouder dan 65 jaar**	50%	76%	79%	81%

*ongeacht leeftijd; **met of zonder medische risicofactor

Voor de groep van 65 jaar en ouder nemen we een vaccineffectiviteit van 56% (Gross 1995) aan; voor de groep jonger dan 65 jaar nemen we een vaccineffectiviteit van 80% aan (Cox 1999, Couch 2000).

Combinatie (zie Bijlage III voor de formules) van de vaccinatiegraad, de vaccineffectiviteit met de in Paragraaf 2.1 gepresenteerde complication rates voor huisartsconsultatie, ziekenhuisopname en sterfte in de totale bevolking leveren nu huisartsconsultatie-, ziekenhuisopname- en sterfte-rates voor de bevolking ‘at risk’. Deze rates passen we toe op de bijbehorende bevolking ‘at risk’ en zo verkrijgen we een schatting van het aantal huisartsconsulten, het aantal ziekenhuisopnames en de sterfte in een ‘normale’ epidemie.

Grote onbekende in de beschrijving van een ‘normale’ epidemie is het aantal personen dat influenza heeft. We nemen aan dat in een normale epidemie circa 10% van de bevolking ziek wordt, dit komt overeen met de aanname dat 1 op de 4 personen met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) naar de huisarts gaat. Bij attack rates tussen 5-20% (Glezen 1996) krijgen ongeveer 800.000 tot 3 miljoen personen influenza (Tabel 8).

Tabel 8 Aantal personen ziek bij een ‘normale’ epidemie en attack rates tussen 5-20%

	Attack rate 5%	Attack rate 10%	Attack rate 20%
0-19 jaar	236.998	473.996	947.993
20-64 jaar	462.448	924.895	1.849.791
65 jaar en ouder	80.702	161.404	322.808
Totaal	780.148	1.560.296	3.120.591

Gedurende een ‘normale’ epidemie vinden ongeveer 400.000 huisartsconsulten voor influenza-achtige ziektebeelden plaats (bij de aanname dat 1 op 4 personen met IAZ naar de huisarts; dit komt overeen met de geregistreerde IAZ-consulten in Tabel 2), worden ongeveer 1900 personen in het ziekenhuis opgenomen en overlijden ongeveer 800 personen ten gevolge van ernstige complicaties van influenza (Tabel 9).

Tabel 9 Omvang van de zorgvraag bij een ‘normale’ epidemie (attack rate 10%)

	Huisartsconsulten	Ziekenhuisopnames	Sterfgevallen
0-19 jaar	118.499	62	9
20-64 jaar	231.224	346	28
65 jaar en ouder	40.351	1508	783
Totaal	390.074	1915	819

4 Niet-interventie scenario

Het niet-interventie scenario (scenario 1 in Tabel 5) veronderstelt de situatie waarin er *geen* mogelijkheden tot interventie zijn. De gehele bevolking is dan dus ‘at risk’. We nemen aan dat het voorschrijfgedrag met betrekking tot antibiotica en de zorgverlening gelijk zijn aan het voorschrijfgedrag en de zorgverlening in een ‘normale’ epidemie. In het vervolg interpreteren we de uitkomstmaat ziekenhuisopnames dan ook als het gewenste aantal ziekenhuisopnames.

Om het niet-interventie scenario te bepalen is nodig een huisartsconsultatie-, ziekenhuisopname- en sterfte-rate voor de bevolking ‘at risk’. Deze worden berekend door het aantal huisartsconsulten, het aantal ziekenhuisopnames en het aantal sterfgevallen in geval van een ‘normale’ epidemie te delen door de onbeschermd bevolking in een ‘normale’ epidemie (Bijlage III Formules). Vervolgens wordt de omvang van een ‘normale’ epidemie (we nemen aan 10% van de bevolking ziek) vertaald naar een pandemische situatie. Dit gebeurt door aan te nemen dat een pandemie een aantal keer een ‘normale’ epidemie is. Het ‘aantal keer’ is gelijk aan de verhouding van attack rate naar leeftijd in een ‘normale’ pandemie en de veronderstelde attack rate naar leeftijd in een pandemie.

Bij de verdere uitwerking van de scenario’s worden aannames gemaakt over leeftijdsafhankelijkheid van de attack rate, de conversie van huisartsconsultatie-, ziekenhuisopname-, en sterfte-rate voor de situatie van een ‘normale’ epidemie naar een pandemische situatie en over de spreiding van de influenza-gevallen over de tijd.

Aangezien het niet voorspelbaar is hoe een volgende pandemie zal verlopen, hebben we de experts gevraagd naar hun mening over de bovengenoemde aannames. Een samenvatting van de gedachten van de experts over deze aannames wordt gepresenteerd in Bijlage II. In de volgende paragrafen worden de aannames besproken en wordt aangegeven wat het effect is van verschillende invullingen. Tot slot van elke Paragraaf wordt aangegeven hoe in de verdere uitwerking van de scenario’s de aanname gehanteerd wordt.

4.1 Aanname leeftijdsafhankelijkheid van de attack rate

In deze paragraaf bekijken we welk effect verschillende veronderstellingen over de attack rate naar leeftijd op het aantal ziekenhuisopnames en sterfte hebben. In Tabel 10 worden voor

een pandemie die 10%, 30% of zelfs 50% van de bevolking treft, verschillende alternatieven voor attack rate naar leeftijd gepresenteerd.

Tabel 10 Attack rate naar leeftijd (in %) bij verschillende omvang van de pandemie

	Pandemie 10%	Pandemie 30%	Pandemie 50%
Leeftijdsgroepen getroffen als in 'normale' epidemie			
0-19 jaar	12,5	37,4	62,4
20-64 jaar	9,5	28,6	47,6
65 jaar en ouder	7,7	23,1	38,5
Leeftijdsgroepen gelijk getroffen			
0-19 jaar	10,0	30,0	50,0
20-64 jaar	10,0	30,0	50,0
65 jaar en ouder	10,0	30,0	50,0
Leeftijdsgroepen getroffen volgens 1:1:2			
0-19 jaar	8,8	26,4	44,1
20-64 jaar	8,8	26,4	44,1
65 jaar en ouder	17,6	52,9	88,2
Leeftijdsgroepen getroffen volgens 1:2:1			
0-19 jaar	6,2	18,5	30,8
20-64 jaar	12,3	37,0	61,6
65 jaar en ouder	6,2	18,5	30,8
Leeftijdsgroepen getroffen volgens alternatief 2:1:1			
0-19 jaar	16,1	48,3	80,4
20-64 jaar	8,0	24,1	40,2
65 jaar en ouder	8,0	24,1	40,2
Leeftijdsgroepen getroffen volgens alternatief CDC*			
0-19 jaar	16,4	49,3	82,2
20-64 jaar	8,5	25,6	42,7
65 jaar en ouder	5,1	15,0	25,7

Meltzer et al. (2000) hanteren twee verschillende verdelingen van griepgevallen over de leeftijd.

Deze zijn gebaseerd op attack rates van drie eerdere epidemieën, te weten 1918-20, 1928-29 en 1957-58. In geval van een pandemie met een omvang van 30% komen de bijbehorende attack rates uit tussen: 49,3-56,7% voor 0-19 jaar, 25,6-22,5% voor 20-64 jaar en 15,4-16,3% voor 65 jaar en ouder.

De alternatieven verschillen in de wijze waarop de verschillende leeftijdsklassen getroffen worden. In een ‘normale’ epidemie wordt de leeftijdsklasse van 0-19 jaar het vaakst (12,5%) getroffen terwijl de leeftijdsklasse van 65 jaar en ouder het minst vaak (7,7%) wordt getroffen. Deze attack rates naar leeftijd gelden voor de onbeschermd bevolking en zijn afgeleid uit de IAZ-registratie (zie Tabel 2) onder de aanname dat 1 op 4 personen met IAZ naar de huisarts gaat (zie Hoofdstuk 3). Vervolgens veronderstellen we een verhouding waarin de drie leeftijdsklassen getroffen worden. Bijvoorbeeld de leeftijdsgroepen getroffen volgens een verhouding van 1:1:2 betekent dat de leeftijdsklasse van 65 jaar en ouder twee keer zo vaak wordt getroffen als de klasse van 0-64 jarigen. Dit heeft bij een pandemie met een omvang 10%, attack rates van 8,8% voor de 0-64 jarigen en van 17,6% bij de 65 jaar en ouderen tot gevolg. Bij een pandemie met een omvang van 50% kan tot 80% van de personen in een leeftijdsgroep getroffen worden. In het alternatief 1:1:2 wordt maximaal 88% van de leeftijdsgroep van 65 jaar en ouder ziek, terwijl in het CDC-alternatief 82% van de 0-19 jarigen ziek wordt.

Als we aannemen dat een pandemie slechts verschilt van een ‘normale’ epidemie in attack rates naar leeftijd en in de omvang van de bevolking ‘at risk’ (er is immers geen influenza-vaccin beschikbaar), dan volgen voor verschillende attack rates naar leeftijd uit Tabel 10 ook verschillende schattingen voor de omvang van de pandemie in termen van ziekenhuisopnames en sterfte.

Bij een pandemie die 30% van de bevolking treft, varieert het aantal gewenste ziekenhuisopnames (Figuur 2) tussen 7541 (alternatief CDC) en 19.630 (alternatief 1:1:2). Het aantal sterfgevallen (Figuur 3) varieert tussen 2746 (alternatief CDC) en 9009 (alternatief 1:1:2). Bij alternatief 1:1:2 treden ruim drie keer zoveel ziekenhuisopnames en sterfgevallen op als in een ‘normale’ epidemie. In een ‘normale’ epidemie en in elk van de gepresenteerde pandemie-alternatieven nemen personen van 65 jaar en ouder de meeste ziekenhuisopnames en sterfgevallen voor hun rekening. Dus met name de veronderstelde attack rates in de leeftijdsklasse 65 jaar en ouder zijn van grote invloed op het aantal gewenste ziekenhuisopnames en het aantal sterfgevallen. Dit is mede een gevolg van de aanname dat in een pandemie dezelfde complication rates gelden als in een ‘normale’ epidemie (de complication rate is voor personen van 65 jaar en ouder het hoogst, zie Tabel 3 en 4). In Paragraaf 4.2 bekijken we de gevolgen van andere complication rates in geval van een pandemie.

In Figuur 4 en Figuur 5 wordt het aantal gewenste ziekenhuisopnames en het aantal sterfgevallen bij verschillende omvang van een pandemie (range 10-50%) gepresenteerd bij verschillende attack rates naar leeftijd. Opnieuw zien we dat de leeftijdsklasse 65 jaar en ouder het meeste gewicht in de schaal legt: het alternatief met de hoogste attack rate in de leeftijdsklasse van 65 jaar en ouder correspondeert met de hoogste aantallen ziekenhuisopnames en sterfgevallen. Als de helft van de bevolking ziek wordt bij een pandemie, nemen het aantal gewenste ziekenhuisopnames en het aantal sterfgevallen dramatisch toe: bij alternatief 1:1:2 zouden dan circa 32.500 ziekenhuisopnames gewenst worden en bijna 15.000 mensen overlijden (circa 1900 en 800 bij een ‘normale’ epidemie waarbij een influenzavaccin beschikbaar is).

Voor het vervolg nemen we aan dat de attack rates naar leeftijd in een pandemische situatie gelijk zijn aan die van een ‘normale’ epidemie (de optie leeftijdsgroepen getroffen als in ‘normale’ epidemie uit Tabel 10) omdat hier op voorhand geen betrouwbare voorspelling over gedaan kan worden.

4.2 Aannee leeftijdsafhankelijkheid van de ‘complication rate’

Onder de aanname dat een pandemie slechts verschilt van een ‘normale’ epidemie in complication rates naar leeftijd en in de omvang van de onbeschermd bevolking ‘at risk’, dan volgen voor verschillende complication rates verschillende schattingen voor het aantal gewenste ziekenhuisopnames en sterfte.

Bij de veronderstelling dat de complication rates zijn zoals in een ‘normale’ epidemie, praten we over de complication rates voor de bevolking ‘at risk’. Of deze aanname terecht is kun je niet nagaan omdat niemand weet hoe een volgende pandemie zal verlopen. Wel kunnen we het effect nagaan als de 0-64 jarigen twee keer zo vaak in het ziekenhuis worden opgenomen als nu in een ‘normale’ epidemie geregistreerd wordt. Bij een pandemie die 30% van de bevolking treft, neemt het aantal ziekenhuisopnames dan toe met 2644 (zie Figuur 6) tot meer dan 12830. Als 50% van de bevolking getroffen wordt neemt het aantal ziekenhuisopnames met circa 4400 toe tot meer dan 21.383. Ziektenhuisopnames in de leeftijdsklasse 0-64 jaar vinden met name plaats in de hoog-risico-groep. Onder de extreme aanname dat laag-risico-personen van 0-64 jaar hetzelfde risico op ziekenhuisopname zouden hebben als de hoog-risico-personen, neemt in geval van een pandemie die 30% van de bevolking treft, het gewenste aantal ziekenhuisopnames met bijna 45.000 toe tot meer dan 55.665 (Figuur 7). Als 50% van de bevolking getroffen wordt, zal het aantal ziekenhuisopnames met 75.000 toenemen tot meer dan 92.000.

Onder de aanname dat twee keer zoveel ziekenhuisopnames bij personen van 65 jaar en ouder nodig zijn dan bij een ‘normale’ epidemie neemt het aantal gewenste ziekenhuisopnames toe van 10.186 naar meer dan 17.500 bij een pandemie van omvang 30%. Het merendeel van de influenza-gerelateerde ziekenhuisopnames - dus ook bij een ‘normale’ epidemie - treedt vooral op in deze leeftijdsklasse.

Met deze voorbeelden hebben we het effect van complication rates op het aantal gewenste ziekenhuisopnames laten zien. Voor het aantal sterfgevallen treedt een vergelijkbaar effect op. In het vervolg van het rapport kiezen we de complication rates als in een ‘normale’ epidemie omdat niet te voorspellen is hoe ze zullen zijn bij een pandemie. Als een pandemie niet in Nederland begint, kan goede surveillance in het buitenland te zijner tijd indicaties geven van de attack rates en de complication rates in de verschillende leeftijdsklassen.

4.3 Tijdsverloop van de pandemie

Het is onmogelijk om nu te voorspellen hoe een volgende pandemie zal verlopen in de tijd. Op basis van eerdere pandemieën (Potter 1998), kun je filosoferen over een zogenoemde eerste golf, die mogelijk zes tot acht weken duurt, gevolgd door een tweede golf, en mogelijk zelfs een derde. In het verleden verliep de tweede golf vaak ernstiger dan de eerste. Maar een geleidelijk verloop in de tijd, uitgesmeerd over een aantal maanden is ook niet uitgesloten. In Bijlage II wordt een samenvatting van de mening van de experts gegeven.

Kortom, de geschatte aantallen gewenste ziekenhuisopnames en sterfte kunnen op verschillende manieren in de tijd vóórkomen. De wijze waarop is natuurlijk van groot belang voor de verhouding zorgvraag / zorgaanbod en de mate van ontwrichting van de maatschappij. In Hoofdstuk 8 wordt een voorbeeld uitgewerkt, waarbij wordt aangenomen dat (een eerste golf van) een pandemie drie maanden duurt en waarbij het aantal zieken in de tijd normaal verdeeld is.

Bij de behandeling van de verschillende scenario’s in het vervolg van het rapport is de periode waarin de geschatte zorgvraag optreedt in het midden gelaten.

4.4 Het niet-interventie scenario samengevat

Onder de aannames dat de attack rates voor de onbeschermd bevolking, de complication rates en de inzet van antibiotica en zorgverlening gelijk zijn aan een 'normale' epidemie wordt in Figuur 8 en Figuur 9 het niet-interventie scenario samengevat. Het aantal gewenste ziekenhuisopnames en het aantal sterfgevallen wordt naar leeftijdsklassen voor zowel een 'normale' epidemie als voor een pandemie met verschillende omvang weergegeven. Het aantal gewenste ziekenhuisopnames varieert van circa 1900 in een 'normale' epidemie (waarin influenzavaccin beschikbaar is) tot ruim 17.000 bij een pandemie die 50% van de bevolking treft (waarin geen influenzavaccin beschikbaar is). Het aantal sterfgevallen varieert van circa 800 in een 'normale' epidemie tot meer dan 6700 bij een pandemie die 50% van de bevolking treft.

5 Scenario: geen influenza-vaccin maar pneumokokken-vaccinatie van risicogroepen voor influenza

Onder de aannames dat de attack rates voor de onbeschermden bevolking, de complication rates en de inzet van antibiotica en zorgverlening gelijk zijn aan een 'normale' epidemie, wordt een scenario doorgerekend waarin in afwezigheid van een influenzavaccin de risicogroepen voor influenza (inclusief alle 65-plussers) gevaccineerd worden tegen pneumokokken. De Gezondheidsraad (2000) beveelt namelijk aan om in het geval dat influenza niet voorkómen kan worden omdat er geen influenzavaccin beschikbaar is, de risicogroepen voor influenza dan in ieder geval te beschermen tegen dat deel van de complicaties dat veroorzaakt wordt door infectie met *Streptococcus pneumoniae* omdat er wel een pneumokokkenvaccin beschikbaar is (Paragraaf 2.2).

Vaccinatie met het beschikbare 23-valente pneumokokkenvaccin voorkómt alleen invasieve pneumokokkeninfecties. Dat zijn met name pneumonieën samengaand met een bacteremie en ook meningitis en sepsis. Uit verschillende studies blijkt een vaccineffectiviteit van circa 80% voor de serotypen aanwezig in het 23-valente vaccin. Het vaccin 'dekt' ongeveer 80% van de serotypen die in Nederland invasieve pneumokokken infecties veroorzaken. Vandaar dat we veronderstellen dat het vaccin een effectiviteit van 64% ($0,8 \times 0,8$) heeft (Postma 2001). Vergelijking van de ziekenhuisopname-rate voor invasieve pneumokokkeninfecties (Postma 2001) met de ziekenhuisopname-rate voor pneumonie laat zien dat ongeveer de helft van de ziekenhuisopnames voor alle types pneumonie (Tabel 3) kunnen worden toegeschreven aan invasieve pneumokokkeninfecties. Wij veronderstellen dan ook dat de helft van de (over)ziekenhuisopnames voor pneumonie die worden toegeschreven aan influenza voorkómen kan worden door pneumokokkenvaccinatie met een effectiviteit van 64%.

Met betrekking tot de sterfte doen we een vergelijkbare aanname: de helft van de (over)sterfte voor pneumonie die in ons model toegeschreven wordt aan influenza kan met een effectiviteit van 64% worden voorkómen door pneumokokkenvaccinatie.

Het gaat bij een pandemie met een omvang van 30% (Figuur 10 en Figuur 11) om 3179 voorkómen ziekenhuisopnames en 137 voorkómen sterfgevallen waarvoor 2,78 miljoen personen (de omvang van de risicogroepen voor influenza) tegen pneumokokken

gevaccineerd zouden moeten worden. Bij een pandemie met een omvang van 50% worden 4360 ziekenhuisopnames en 230 sterfgevallen voorkómen waarvoor eveneens 2,78 miljoen personen gevaccineerd zullen moeten worden.

Pneumokokkenvaccinatie voorkómt relatief weinig sterfte (ten opzichte van voorkómen ziekenhuisopnames) omdat relatief minder oversterfte die toegeschreven wordt aan influenza te voorkómen is. Pneumonie heeft namelijk een groter aandeel in de over-ziekenhuisopname dan in de oversterfte waar hart- en vaatziekten een groot aandeel hebben.

6 Scenario: geen influenza-vaccin maar inzet van neuraminidase-remmers

Onder de aannames dat de attack rates voor de onbeschermd bevolking, de complication rates en de inzet van antibiotica en zorgverlening gelijk zijn aan een 'normale' epidemie, worden nu scenario's doorgerekend die de inzet van neuraminidase-remmers veronderstellen. Twee vragen worden beantwoord. (1) Hoeveel sterfte en ziekenhuisopnames kunnen voorkómen worden wanneer iedere zieke (gedefinieerd als een persoon met een influenza-achtig ziektebeeld = IAZ) vroeg (tijdig) therapeutisch neuraminidase-remmers inneemt en hoeveel kuren neuraminidase-remmers zijn daarvoor nodig? (2) Hoeveel sterfte en ziekenhuisopnames kunnen voorkómen worden wanneer neuraminidase-remmers profylactisch worden ingezet bij bewoners van verpleeg- en verzorgingshuizen zodra één bewoner of personeelslid een IAZ heeft en hoeveel kuren neuraminidase-remmers zijn daarvoor nodig?

Voordat dit scenario doorgerekend kan worden, is informatie nodig over de werkzaamheid van neuraminidase-remmers wat betreft het voorkómen van ziekenhuisopnames en sterfte. Er zijn aanwijzingen dat therapeutisch gebruik van neuraminidase-remmers de incidentie van complicaties die antibiotica-gebruik met zich meebrengen, reduceert (Hedrick 2000, Kaiser 2000, Mäkelaä 2000, MIST study group 2000, Treanor 2000, Lalezari 2001, Whitley 2001) maar er is niets beschreven in de literatuur over het effect op ziekenhuisopname en sterfte. Het zal lastig, zo niet onmogelijk zijn om het effect van neuraminidase-remmers op ziekenhuisopname en sterfte ooit te onderzoeken, in ieder geval in risicogroepen, omdat het niet ethisch is om risico-personen vaccinatie te onthouden. Het effect van vaccinatie plus therapeutisch neuraminidase-remmers op ziekenhuisopname en sterfte versus het effect van vaccinatie alleen kan wel onderzocht worden. De neuraminidase-remmer oseltamivir verminderde de ziekteduur met gemiddeld 1,8 dag in hoog-risico-personen die ondanks influenzavaccinatie toch een influenza-infectie opliepen (Zaug 2000). Bij laag-risico-personen zou het effect van therapeutische inzet van neuraminidase-remmers op ziekenhuisopname en sterfte wel onderzocht kunnen worden, maar in deze laag-risicogroep komen in een 'normale' epidemie (Tabel 3 en Tabel 4) zelden dergelijke ernstige complicaties van influenza voor (Paragraaf 2.1).

Daarom gaan we in dit scenario uit van een range van 25-75% therapeutische werkzaamheid van neuraminidase-remmers op ziekenhuisopname en sterfte.

Een andere belangrijke aanname is dat we er van uitgaan dat de neuraminidase-remmers *ook* werkzaam zullen zijn tegen het ‘nieuwe’ pandemische influenzavirus. Dit lijkt een reële aanname aangezien de neuraminidase-remmers werkzaam zijn tegen influenza A en B omdat de plaats op het influenzavirus waar de neuraminidase-remmers aangrijpen, sterk geconserveerd is (Elden 2000, Gubareva 2000). Oseltamivir is in muizen ook werkzaam gebleken tegen influenza A(H5N1) en A(H9N2) (Leneva 2000).

Bij een pandemie die 30% van de bevolking treft, kan inname van neuraminidase-remmers (start inname tot maximaal 48 uur na aanvang van de symptomen) door iedere IAZ-patiënt afhankelijk van de werkzaamheid leiden tot sterke reductie van het aantal ziekenhuisopnames (2547 tot 7640 voorkómen opnames bij 25% respectievelijk 75% werkzaamheid) en sterfte (1010 tot 3030 voorkómen gevallen bij 25% respectievelijk 75% werkzaamheid) (Figuur 12 en Figuur 13). Bij een pandemie die 50% van de bevolking treft, lopen deze aantallen op tot meer dan 4000 voorkómen ziekenhuisopnames en ongeveer 1600 voorkómen sterfgevallen bij een werkzaamheid van 25% en meer dan 12.500 voorkómen ziekenhuisopnames en ongeveer 5000 voorkómen sterfgevallen bij een werkzaamheid van 75% . In het geval van een pandemie die 30% van de bevolking treft, zijn 4,7 miljoen kuren van vijf dagen (twee maal daags) neuraminidase-remmers nodig, en naarmate de omvang van de pandemie toeneemt, zal het aantal benodigde kuren ook toenemen (tot ongeveer acht miljoen als de helft van de Nederlandse bevolking ziek wordt).

Tweede onderdeel binnen dit scenario is het profylactisch toedienen van neuraminidase-remmers aan de verpleeg- en verzorgingshuis bevolking zodra er in een verpleeg- of verzorgingshuis een bewoner of personeelslid IAZ krijgt. We nemen hierbij aan dat er in elk verpleeg- en verzorgingshuis iemand IAZ krijgt bij een pandemie, ongeacht de omvang van een pandemie, omdat het een erg kwetsbare groep betreft. Voor dit scenario is een schatting nodig van de omvang van de bevolking in de beide instellingen. Van de personen ouder dan 65 jaar verblijft 5,3% in een verzorgingshuis (Vademecum gezondheidsstatistiek Nederland, 1999, tabel 6.30), dit komt overeen met 110.000 personen in verzorgingshuizen. In verpleeghuizen zijn 27,1 bedden per 1.000 inwoners van 65 jaar en ouder beschikbaar en de bezettingsgraad is 97,6% (Vademecum gezondheidsstatistiek Nederland, 1999, tabel 6.30). Dit komt overeen met 56.000 personen in verpleeghuizen. In totaal 166.000 personen in

verpleeg- en verzorgingshuizen die we allemaal tot de hoog risicogroep van 65 jaar en ouder rekenen, dus 22,5% van de totale hoog risicogroep komt voor profylaxe in aanmerking.

Daarnaast is informatie nodig over de werkzaamheid van neuraminidase-remmers bij profylactische inzet. Uit verschillende studies is gebleken dat circa 60-90% van de laboratorium bevestigde symptomatische influenza voorkómen kan worden (Monto 1999, Hayden 1999 en 2000, Eelde 2000, Welliver 2001). Het percentage is onder andere afhankelijk van de definitie van de uitkomstmaat (bijvoorbeeld IAZ met of zonder laboratoriumbevestiging, IAZ met of zonder koorts) en van de setting (bijvoorbeeld in huishoudens of in de algemene populatie). Monto et al. (1999) vonden dat Zanamivir 43% van alle IAZ met koorts voorkwam ongeacht laboratoriumbevestiging van influenza. Omdat we aannemen dat alleen het voorkómen van ‘echte’ influenza (dus niet IAZ) het aantal ziekenhuisopname en sterfgevallen vermindert, gaan we in het scenario uit van een werkzaamheid van 70% van neuraminidase-remmers ten aanzien van het voorkómen van ziekenhuisopname en sterfte bij profylactische inzet.

In een pandemie waarin 30% van de bevolking ziek wordt, kunnen (Figuur 14 en Figuur 15) door profylactisch toedienen van neuraminidase-remmers aan personen die in verpleeg- en verzorgingshuizen verblijven -wat overeenkomt met inzet van ruim 166.000 kuren- circa 900 ziekenhuisopnames en 450 sterfgevallen voorkómen worden ten opzichte van het niet-interventie scenario. Bij een pandemie die de 50% van de bevolking treft, kunnen met de inzet van ruim 166.000 kuren ongeveer 1500 ziekenhuisopnames en circa 750 sterfgevallen voorkómen worden.

Dit scenario kent een aantal beperkingen. Zo is de verpleeg- en verzorgingshuis bevolking natuurlijk niet helemaal besloten: personeel woont niet in en heeft dus contact met de ‘buitenwereld’ en de bewoners ontvangen normaliter bezoek. Dit betekent dat het influenzavirus na een epidemie in het huis opnieuw geïntroduceerd kan worden. De benodigde duur van profylaxe is ook in een dergelijke setting dus mogelijk onduidelijk en kan te lang zijn om een goede therapietrouw te handhaven. Bovendien zit in dit scenario impliciet de aanname dat de profylactische effectiviteit van neuraminidase-remmers bij de verpleeg- en verzorgingshuis bevolking gelijk is aan die in de gezonde volwassen bevolking. Hierover zijn nog weinig gegevens bekend.

De toegevoegde waarde van het profylactisch inzetten van neuraminidase-remmers in verpleeg- en verzorgingshuizen ‘bovenop’ het therapeutisch inzetten van neuraminidase-remmers voor iedere IAZ-patiënt is afhankelijk van de (momenteel onbekende) effectiviteit van therapeutische inzet van neuraminidase-remmers op ziekenhuisopname en sterfte: hoe lager die laatste werkzaamheid is, hoe groter de te behalen winst door profylactische inzet in de geïnstitutionaliseerde bevolking. Mogelijk is het in de praktijk waarschijnlijk dat neuraminidase-remmers profylactisch ingezet worden in verpleeg- en verzorgingshuizen omdat het niet ethisch gevonden wordt om een dergelijke kwetsbare groep eerst ziek te laten worden voordat er ingegrepen wordt.

7 Scenario: influenza-vaccin beschikbaar

Onder de aannames dat de attack rates voor de onbeschermden bevolking, de complication rates en de inzet van antibiotica en zorgverlening gelijk zijn aan een 'normale' epidemie worden nu scenario's doorgerekend waarin we veronderstellen dat een influenzavaccin beschikbaar is en dat dit wordt ingezet voor de risicogroepen voor influenza (inclusief personen van 65 jaar en ouder) en personen werkzaam in de zorgsector.

De omvang van de risicogroepen (inclusief personen van 65 jaar en ouder) stellen we gelijk aan de hoog-risico-bevolking die we in Paragraaf 2.1 omschreven hebben (2,78 miljoen personen). Er zijn 800.000 personen werkzaam in de zorg (Zorgnota 2000). De zorgsector omvat ziekenhuizen, revalidatiecentra, geestelijke gezondheidszorg, gehandicaptenzorg, ouderenzorg, thuiszorg, extramurale zorg en farmaceutische hulp. We nemen aan dat deze personen tot de leeftijdsklasse van 20-64 jaar en tot de laag-risico-bevolking behoren. Dit heeft dan tot gevolg dat 8,8% van de 20-64 jarigen in de laag-risicogroep gevaccineerd zou moeten worden. In totaal zijn ongeveer 3,5 miljoen vaccins nodig indien een éénmalige vaccinatie voldoende is. Bij een pandemisch virus zouden twee vaccinaties nodig kunnen zijn voor een optimale bescherming. Voor het scenario betekent dit dat voor de hoog risicogroep en de 65 jaar en ouder in de laag risicogroep volledige vaccinatie verondersteld wordt. In de 20-64 jarigen groep met laag risico wordt een vaccinatiegraad van 8,8% verondersteld. De werkzaamheid van het vaccin wordt gelijk verondersteld aan die in een 'normale' epidemie is. Dat wil zeggen 56% voor personen van 65 jaar en ouder (Gross 1995) en 80% voor de leeftijdsgroep van 0-64 jaar (Couch 2000, Cox 2000).

Bij vaccinatie van risicogroepen voor influenza (inclusief personen van 65 jaar en ouder) en personeel werkzaam in de zorg - dus 3,5 miljoen personen - worden bij een pandemie met een omvang van 30% (Figuur 16 en Figuur 17), 6218 ziekenhuisopnames en 2251 sterfgevallen voorkómen en bij een pandemie die 50% van de bevolking treft 10.363 ziekenhuisopnames en 3752 sterfgevallen.

In het geval de gehele bevolking (dus ongeveer 16 miljoen personen) gevaccineerd wordt (Figuur 18 en Figuur 19), worden ongeveer evenveel ziekenhuisopnames (6339 respectievelijk 10.565) en 2302 respectievelijk 3837 sterfgevallen voorkómen bij een pandemie die 30% respectievelijk 50% van de bevolking treft. De reden dat er nauwelijks extra ziekenhuisopnames en nauwelijks extra sterfte voorkómen wordt bij vaccinatie van de

gehele bevolking ten opzichte van vaccinatie van de risicogroepen voor influenza (inclusief personen van 65 jaar en ouder) en personen werkzaam in de zorg, is dat er in de gebruikte registraties nagenoeg geen ziekenhuisopname en weinig sterfte ten gevolge van influenza optreedt in deze laag-risicogroep 0-64-jarigen die dan extra gevaccineerd wordt (Paragraaf 2.1). Dit is wel de groep die economisch gezien belangrijk is, dus wanneer bijvoorbeeld arbeidsproductiviteit als uitkomstmaat genomen wordt, maakt het wel degelijk uit of de gehele Nederlandse bevolking of alleen de risicogroepen voor influenza (inclusief personen van 65 jaar en ouder) plus de personen werkzaam in de zorg gevaccineerd worden.

8 Benodigde ziekenhuisbedden

Het is onmogelijk om te voorspellen hoe een volgende pandemie zal verlopen in de tijd (Paragraaf 4.3), maar voor een vergelijking van de vraag naar ziekenhuisbedden met het aanbod, is het tijdsverloop een zeer relevante factor. Om daarin inzicht te verkrijgen, veronderstellen we hier een scenario waarin een eerste golf van de pandemie drie maanden (90 dagen) duurt, het aantal zieken normaal verdeeld is over de tijd en dat een ziekenhuisopname gemiddeld 8 dagen duurt (Bijlage II). Onder de aannames dat de attack rates voor de onbeschermden bevolking, de complication rates en de inzet van antibiotica en zorgverlening gelijk zijn aan een ‘normale’ epidemie, wordt in het niet-interventie scenario het totale aantal gewenste ziekenhuisopnames geschat op 10.186 bij een pandemie die 30% van de bevolking treft (en waarin geen influenzavaccin beschikbaar is). Onder deze aannames wordt in het scenario ‘therapeutisch inzetten van neuraminidase-remmers voor iedere zieke’ het totale aantal gewenste ziekenhuisopnames geschat op 5093 (met aanname van 50% effectiviteit in het voorkómen van ziekenhuisopnames) bij een pandemie die 30% van de bevolking treft.

Het dagelijkse gewenste aantal nieuwe ziekenhuisopnames zal in de tijd toenemen tot 406 op dag 46 (de piekdag van de epidemie), en tot 203 ziekenhuisopnames per dag bij therapeutische inzet van neuraminidase-remmers (Figuur 20). Bij een verblijf in het ziekenhuis van gemiddeld acht dagen zijn op dag 46 in het niet-interventie scenario 3166 en in het scenario therapeutische inzet neuraminidase-remmers 1583 ziekenhuisbedden nodig (Figuur 21). Bij een opnameduur van gemiddeld 14 dagen zijn 5257 (niet-interventie) en 2628 (therapeutisch inzetten neuraminidase-remmers) ziekenhuisbedden gewenst op de 53ste dag van de pandemie. De piek in het aantal gewenste bedden ligt later in de tijd omdat een opnameduur van 14 in plaats van 8 dagen verondersteld wordt.

Bij een pandemie met een duur van 6 weken zijn na 28 dagen ruim 5800 (2900) bedden nodig in het niet-interventie scenario (scenario: therapeutisch inzetten neuraminidase-remmers). Bij een opnameduur van 14 dagen zijn meer dan 8400 (4200) bedden gewenst op dag 31 (Tabel 11).

Voor de regionale draaiboek ontwikkeling is het van belang inzicht te krijgen in de zorgvraag per GHOR-regio. De regio-indeling Geneeskundige Hulp bij Ongevallen en Rampen (GHOR) is ontstaan omdat een bovengemeentelijke organisatie van de taken op het gebied van de geneeskundige hulpverlening bij ongevallen en rampen noodzakelijk is. Tabel 12

bevat voor ieder van de GHOR-regio's informatie over de omvang van de bevolking, het aantal influenza-gerelateerde ziekenhuisopnames in een 'normale' epidemie, het gewenste aantal ziekenhuisopnames en het bijbehorende aantal benodigde bedden (op het hoogtepunt van de pandemie met een omvang van 30%) voor zowel het niet-interventie scenario als het scenario therapeutisch inzetten van neuraminidase-remmers. Het benodigde aantal bedden is bepaald met de veronderstelling dat een eerste golf van de pandemie 3 maanden duurt en dat de gemiddelde verblijfsduur in het ziekenhuis acht dagen is. Het betreft de situatie op dag 46 (piekbezetting), onder de aannames genoemd aan het begin van dit hoofdstuk

Tabel 11 Aantal gewenste ziekenhuisopnames en benodigde bedden bij een pandemie met een omvang van 30%

	Maximaal aantal opnames per dag	Piekbezetting bedden bij opnameduur van:		
		3 dagen	8 dagen	14 dagen
Eerste golf duurt 6 weken				
1. Niet-interventie scenario	807	2390	5870	8541
2. Therapeutisch inzetten neuraminidase-remmers	404	1195	2935	4270
Eerste golf duurt 3 maanden				
1. Niet-interventie scenario	406	1213	3166	5257
2. Therapeutisch inzetten neuraminidase-remmers	203	607	1583	2628

Om meer inzicht te krijgen in het aanbod van ziekenhuisbedden in Nederland geven we hieronder een kort overzicht van beschikbare gegevens met betrekking tot dit onderwerp. De algemene ziekenhuizen hadden per 1 januari 1999 een (toegelaten) capaciteit van 44.016 bedden (Tabel A7.1 in de Zorgnota 2000), dit komt overeen met 2,8 bedden per 1000 inwoners. In de Academische ziekenhuizen is per 1 januari 1999 de (toegelaten) capaciteit 7121 bedden ofwel 0,5 bed per 1000 inwoners. In totaal 3,3 bedden per 1000 inwoners. In dezelfde Zorgnota wordt in Tabel A7.2 de capaciteit per algemeen ziekenhuis (totaal 103 instellingen per 1 januari 1999) en in Tabel A7.3 de capaciteit per academisch ziekenhuis (totaal 8 instellingen per 1 januari 1999) gegeven. In Tabel 12 is in de laatste kolom per GHOR-regio een indicatie van het aantal beschikbare bedden weergegeven. In de 'Nationale atlas volksgezondheid: een ruimtelijk beeld van zorg en gezondheid in Nederland' van het RIVM (vtv.rivm.nl/zorgatlas1.0_internet) wordt deze informatie in kaartvorm weergegeven. Tabel 10.3 (Ziekenhuizen; capaciteit en gebruik) in het Vademecum gezondheidsstatistiek Nederland 1999 toont dat het toegelaten aantal bedden groter is dan het feitelijk (beschikbaar) aantal bedden. En dat van de feitelijk beschikbare bedden ook nog eens een deel wiegen voor gezonde zuigelingen en bedden op psychiatrische afdelingen van algemene ziekenhuizen

(PAAZ-bedden) betreft. De bezettingsgraad in de ziekenhuizen is (exclusief dagverpleging) circa 70% en inclusief dagverpleging circa 75%. Ten tijde van een pandemie zou de bezettingsgraad nog lager kunnen zijn vanwege een tekort aan (niet ziek) verplegend personeel.

Tabel 12 Totaal aantal gewenste ziekenhuisopnames, aantal benodigde bedden (piek-bezetting) bij een pandemie met een omvang van 30% (eerste golf duurt 3 maanden en opnameduur is 8 dagen) en het aantal beschikbare bedden per GHOR-regio

GHOR regio	Totale omvang bevolking	'Normale' epidemie	Niet-interventie scenario		Therapeutisch inzetten neuraminidase-remmers			Aantal beschikbare bedden*
		Totaal aantal opnames	Totaal aantal opnames	Piek in aantal bedden	Totaal aantal kuren	Totaal aantal opnames	Piek in aantal bedden	
1 Groningen	558.017	73	388	121	167.405	194	60	2631
2 Friesland	618.115	79	418	130	185.435	209	65	2031
3 Drenthe	464.672	62	328	102	139.402	164	51	1315
4 IJssel-Vecht	406.715	49	257	80	122.015	128	40	1337
5 Twente	611.316	76	403	125	183.395	201	62	2135
6a Stedendriehoek / Noord-West Veluwe	558.315	72	385	120	167.495	192	60	1822
6b Achterhoek	258.628	33	177	55	77.588	88	27	786
7 Arnhem / West Veluwe Vallei	596.560	73	388	121	178.968	194	60	1806
8 Nijmegen en Rivierenland	499.449	57	302	94	149.835	151	47	1979
9 Utrecht	1.126.268	129	688	214	337.880	344	107	4014
10 Noord-Holland Noord	583.224	65	344	107	174.967	172	33	1747
11 / Agglomeratie	1.291.610	154	827	257	387.483	414	129	4917
13 Amsterdam								
12 Zuid- en Midden Kennemerland	387.057	56	299	93	116.117	150	47	1875
14 Gooi en Vechtstreek	241.478	35	188	58	72.443	94	29	945
15 Haaglanden	934.666	126	668	208	280.400	334	104	3590
16 Rijnland / Midden-Holland	732.042	81	432	135	219.613	216	67	2301
17 Rotterdam-Rijnmond	1.197.339	156	829	258	359.202	415	129	4821
18 Zuid-Holland Zuid	475.761	57	304	94	142.728	152	47	1485
19 Zeeland	369.949	52	277	86	110.985	139	43	1164
20a Westelijk Noord-Brabant	648.337	79	420	131	194.501	210	65	2207
20b Midden-Brabant	404.975	46	244	76	121.493	122	38	1253
21 Brabant Noord-Oost	566.018	63	335	104	169.805	167	52	2043
22 Eindhoven	699.932	81	433	135	209.980	217	67	2478
23 Noord en Midden Limburg	480.971	57	303	94	144.291	151	47	1441
24 Zuid-Limburg	649.492	88	468	145	194.848	234	73	2407
25 Flevoland	293.286	27	142	44	87.986	71	22	636

Indeling in GHOR-regio's en aantal beschikbare bedden per GHOR-regio 2001 verkregen via Laurens Zwakhals (cVTV van het RIVM).

*Het hier weergegeven aantal beschikbare bedden is geen maat voor het daadwerkelijk aantal beschikbare bedden ten tijde van een pandemie. Dit is mede afhankelijk van het beschikbare (niet zieke) verplegend personeel.

9 Beschouwing en conclusies

Meerdere landen hebben volgens de WHO-aanbevelingen een draaiboek influenza-pandemie opgesteld, bijvoorbeeld het Verenigd Koninkrijk (NHS 1997). Echter, op de USA (Meltzer 1999) en Nieuw-Zeeland (Jennings 2000) na heeft geen enkel land tot nu toe, voor zover wij weten, gewerkt aan scenario-ontwikkeling van de zorgvraag bij een pandemie. De aanpak kan vergelijkbaar zijn in verschillende landen, maar de uitkomsten zijn erg land-specifiek vanwege verschillen in de organisatie van de zorg. Voor de USA hebben Meltzer et al. (1999) onderzocht, onder de aanname dat er een influenzavaccin beschikbaar is, welke groepen van de bevolking het beste gevaccineerd kunnen worden met het oog op zo min mogelijk sterfte of op zo laag mogelijke kosten (zowel direct als indirect). Voor Nieuw-Zeeland is met behulp van de methode van Meltzer et al. (1999) eveneens onderzocht, onder de aanname dat er een influenzavaccin beschikbaar is, welke de beste strategie is ten aanzien van vaccinatie.

In de Hoofdstukken 4 tot en met 7 zijn het ‘niet-interventie scenario’ en een viertal alternatieve scenario’s besproken. Het ‘niet-interventie scenario’ beschrijft een situatie waarin geen interventie-mogelijkheden aanwezig zijn. In geval van een pandemie die 30% van de bevolking treft, en onder de aannames dat de attack rates voor de onbeschermd bevolking en de complication rates alsmede de inzet van antibiotica en zorgverlening gelijk zijn aan een ‘normale’ epidemie, geldt voor de ‘niet-interventie’ situatie dat er 10.186 gewenste ziekenhuisopnames en 4040 verwachte sterfgevallen zijn, waarvan het leeuwendeel op zal treden bij 65-plussers (Hoofdstuk 4). Wanneer de helft van de bevolking ziek wordt, zullen er 17.000 gewenste ziekenhuisopnames en 6700 sterfgevallen zijn. In een ‘normale’ epidemie die 10% van de bevolking treft, zijn er bijna 1900 ziekenhuisopnames en ruim 800 sterfgevallen (Hoofdstuk 3).

In de alternatieve scenario’s wordt het effect van potentiële interventies (het inzetten van pneumokokkenvaccinatie, neuraminidase-remmers of influenzavaccinatie) doorgerekend op het aantal ziekenhuisopnames en sterfgevallen dat voorkómen kan worden. In het meest gunstige geval (Figuur 22 en 23 en Tabel 13) kunnen, onder de bovengenoemde aannames 6339 van de 10186 (62%) ziekenhuisopnames en 2302 van 4040 (57%) van de sterfgevallen voorkómen worden als de gehele bevolking (16 miljoen) tegen influenza gevaccineerd wordt (en de vaccineffectiviteit gelijk is aan de huidige). In geval niet de gehele bevolking maar de risicogroepen voor influenza (inclusief personen van 65 jaar en ouder) en de personen

werkzaam in de zorgsector (in totaal 3,6 miljoen personen) gevaccineerd worden, kan 61% van de ziekenhuisopnames en 56% van de sterfgevallen voorkómen worden. Vaccinatie van gehele bevolking ten opzichte van vaccinatie van de genoemde groepen voegt dus weinig toe in termen van voorkómen ziekenhuisopname en sterfte, maar waarschijnlijk veel in termen van arbeidsproductiviteit (geen onderwerp van deze analyse). Zoals gezegd, is het zeer onwaarschijnlijk dat er tijdig een influenzavaccin beschikbaar is. Op de expert meeting werd de verwachting uitgesproken dat als er een influenzavaccin beschikbaar komt, dat portiegewijs zal zijn en dat het dan eerst ingezet zal worden voor de risicogroepen (volgens de prioritering van de Gezondheidsraad 2000, of op basis van surveillance-informatie uit het buitenland indien de pandemie daar al eerder begonnen is). Op de expert meeting werd eveneens gefilosofeerd over de optie om mensen snel en eenvoudig (bijvoorbeeld met een vingerprik en een nog te ontwikkelen ELISA) te screenen op de aanwezigheid van antistoffen tegen het pandemische virus (of op het al dan niet ingenomen hebben van neuraminidase-remmers of op het al dan niet koorts gehad hebben) om zo een prioritering voor vaccinatie vast te stellen. Dit lijkt momenteel geen realistische aanpak.

Tabel 13 Voorkómen complicaties uitgezet tegen het aantal benodigde doses/kuren vaccins en neuraminidase-remmers, bij een pandemie met een omvang van 30%

	Benodigde doses / kuren in miljoenen	Aantal (percentage) voorkómen ziekenhuisopnames	Aantal (percentage) voorkómen sterfgevallen
1. Niet-interventie scenario	-	-	-
2. Pneumokken-vaccinatie voor risicogroepen	2,78	3179 (31,2%)	137 (3,4%)
3. Therapeutisch inzetten neuraminidase-remmers	4,69	5093 (50,0%)	2020 (50,0%)
4. Profylactisch inzetten neuraminidase-remmers	0,17	897 (8,8%)	450 (11,1%)
5. Influenzavaccinatie risicogroepen + personeel in zorg	3,59	6218 (61,0%)	2251 (55,7%)
6. Influenzavaccinatie totale bevolking	15,62	6339 (62,2%)	2302 (57,0%)

Na influenzavaccinatie lijkt het vroeg-therapeutisch innemen van neuraminidase-remmers door iedere IAZ-patiënt (zonder laboratorium-diagnostiek) de beste optie om zorgvraag en sterfte te voorkómen (Hoofdstuk 6), mits de aanname dat neuraminidase-remmers 50% effectief zijn in het voorkómen van ziekenhuisopnames en sterfte reëel is. Dit vergt echter wel een omvangrijke organisatie omdat binnen 48 uur na aanvang van de symptomen gestart moet worden met het innemen van neuraminidase-remmers willen ze effectief zijn. Afhankelijk van de therapeutische werkzaamheid van neuraminidase-remmers voegt het profylactisch gebruik van neuraminidase-remmers voor de geïnstitutionaliseerde bevolking meer of minder toe in termen van voorkómen ziekenhuisopname en sterfte (Hoofdstuk 6). Mogelijk gebeurt dit toch vanwege ethische en emotionele overwegingen.

Zoals in Paragraaf 2.2 beschreven is, is het voorschrijven van antibiotica voor iedere IAZ-patiënt (behalve bij een reële verdenking van bacteriële pneumonie) niet zinvol. Het toedienen van pneumokokkenvaccin aan de risicogroepen voor influenza (2,78 miljoen personen) voorkómt 31% van het aantal ziekenhuisopnames en slechts 3,5% van de sterfte. Dit is minder dan met influenzavaccinatie of met therapeutische inzet van neuraminidase-remmers (onder genoemde aannames) omdat met pneumokokken-vaccinatie slechts één type complicatie van influenza voorkómen wordt.

Bij een scala aan aannames, is de zorgvraag steeds het grootst in de groep van personen van 65 jaar en ouder. Ook hebben we laten zien (Paragraaf 4.1 en 4.2) dat variatie in de attack- en complication-rate per leeftijdsgroep een grote impact heeft op de uiteindelijke schattingen van het gewenste aantal ziekenhuisopnames en de omvang van de sterfte, onder de hierboven genoemde aannames. Het voor de scenario-analyse ontwikkelde model geeft de mogelijkheid om de verschillende alternatieven te analyseren. Als een pandemie niet in Nederland begint (wat de verwachting is), kan goede surveillance in het buitenland te zijner tijd een indicatie geven van de attack rates en de complication rates in de verschillende leeftijdsklassen. Die kunnen dan in het model ingevoerd worden, waardoor bij een meer acute dreiging van een pandemie mogelijk een betere inschatting gemaakt kan worden van de te verwachten zorgvraag.

Het niet te voorspellen verloop van een pandemie in de tijd heeft veel invloed op de verhouding zorgvraag versus zorgaanbod en onder andere hierdoor op de mate van maatschappelijke ontwrichting. De discrepantie tussen de zorgvraag en het aanbod kan per regio verschillen (Hoofdstuk 8).

De aanname dat de zorgverlening ten tijde van een pandemie van vergelijkbare kwaliteit is als tijdens een ‘normale’ epidemie is noodzakelijk om berekenbare en interpreteerbare scenario’s te verkrijgen. Het is echter niet (zo) realistisch. In de praktijk zullen er natuurlijk ook personen die werkzaam zijn in de zorg ziek worden door het pandemische influenzavirus waardoor het zorgaanbod afneemt. Daar staat tegenover dat in een dergelijke uitzonderlijke situatie als een influenza-pandemie mensen mogelijk meer uren zullen werken dan gebruikelijk en mogelijk bij herstel weer eerder aan het werk gaan of aan het werk blijven bij ziekte. Verder worden er mogelijk meer mensen ingezet in de zorg dan gebruikelijk, bijvoorbeeld medische studenten. Bovendien is het voorstelbaar dat er een vervangingsvraag optreedt: niet spoedeisende zorg zal vervallen waardoor het zorgaanbod voor influenza kan toenemen.

Voor de personen werkzaam in de zorg gelden dezelfde bezwaren ten aanzien van profylactisch gebruik van neuraminidase-remmers als voor de algemene bevolking (tijdsduur, compliance, mogelijk uitstel pandemie, Paragraaf 2.2). Dus ook deze groep, essentieel voor de zorg van andere zieken, is waarschijnlijk het meest gebaat bij vroeg-therapeutisch gebruik van neuraminidase-remmers omdat dat in ieder geval de ziekteduur met 1 à 2 dagen zal verminderen en tevens de ernst van de ziekte zal reduceren zodat men sneller weer aan het werk kan.

Wanneer we terugkijken naar de oorspronkelijk gestelde vragen (Inleiding) dan blijkt het volgende. Het aantal mensen dat ziek wordt (vraag 1) hebben we als input-variabele genomen, en verondersteld op 10%, 30% en 50% van de bevolking. De omvang van de vraag naar huisartsconsulten (vraag 2) hebben we alleen gepresenteerd voor een ‘normale’ epidemie omdat op de expert meeting duidelijk werd, dat met name ziekenhuisopname en sterfte als uitkomst-variabelen van belang geacht werden, en dat de eerstelijns gezondheidszorg ten tijde van een pandemie waarschijnlijk anders georganiseerd zal worden. Bijvoorbeeld in één centrale ruimte per wijk waar tevens de logistiek voor ziekenhuisopname en van overledenen (en mogelijk van het verstrekken van neuraminidase-remmers) geregeld wordt. Door een aanname te doen over het percentage van IAZ-patiënten dat naar de huisarts gaat (Bijlage II), kan de verwachte vraag naar huisartsconsulten eenvoudig afgeleid worden uit het (veronderstelde) aantal zieken bij een pandemie met een bepaalde omvang. De omvang van de vraag naar ziekenhuisopname en antibiotica en de omvang van de sterfte (vraag 3, 4 en 5) zijn uitgebreid aan de orde gekomen. In de praktijk is er een groot verschil in ziekenhuiszorg voor kinderen (tot ongeveer 12 jaar) en volwassenen, waar we in deze

scenario-analyse aan voorbij zijn gegaan. De omvang van de vraag naar beademingsapparatuur en verzorgend personeel (vraag 6 en 7) komt alleen in Bijlage II bij de presentatie van de mening van de geraadpleegde experts aan de orde. Op de expert meeting bleek namelijk dat die vragen minder relevant zijn omdat het aanbod naar verwachting ontoereikend zal zijn en men zal doen wat mogelijk is (maximale inzet van beschikbare middelen en mensen, ook andere dan gebruikelijk (bijvoorbeeld handpompen voor beademing)).

Ondanks alle achterliggende aannames kunnen de volgende conclusies geformuleerd worden. Indien een influenzavaccin beschikbaar is, dient zo snel mogelijk gevaccineerd te worden. Iedereen vaccineren lijkt niet nodig in termen van uitkomsten betreffende ziekenhuisopname en sterfte. Daarvoor kan volstaan worden met de risicogroepen voor influenza en personen werkzaam in de zorgsector. Maar vanwege ethische en /of economische redenen kan vaccinatie van de gehele bevolking wel degelijk gewenst en doelmatig zijn. Het is niet doelmatig om extra antibiotica voor iedere IAZ-patiënt in te zetten. Wel is het te overwegen om voldoende neuraminidase-remmers beschikbaar te hebben voor vroeg-therapeutische inzet bij iedere IAZ-patiënt en om deze tegelijkertijd, voor zover mogelijk, verder te onderzoeken op hun therapeutische werkzaamheid in termen van ziekenhuisopname en sterfte. Afhankelijk van de therapeutische werkzaamheid van neuraminidase-remmers voegt het profylactisch gebruik van neuraminidase-remmers voor de geïnstitutionaliseerde bevolking meer of minder toe in termen van voorkómen ziekenhuisopname en sterfte. Mogelijk gebeurt dit toch vanwege ethische en emotionele overwegingen.

Pneumokokkenvaccinatie van de risicogroepen voor influenza (inclusief personen van 65 jaar en ouder) is mogelijk minder effectief in termen van het voorkómen van ziekenhuisopname en sterfte dan het voor iedere IAZ-patiënt therapeutisch inzetten van neuraminidase-remmers afhankelijk van hun werkzaamheid. Dit is logisch aangezien pneumokokken-vaccinatie slechts één complicatie (invasieve pneumokokken-infecties) voorkómt, terwijl neuraminidase-remmers alle complicaties (ziekenhuisopname en sterfte) zouden voorkómen. Wel is het zo dat pneumokokken-vaccinatie vooraf kan/moet gebeuren.

Scenario-analyse is heel bruikbaar voor het ondersteunen van beleidsbeslissingen, en ter ondersteuning van degenen (nationaal en regionaal) die de daadwerkelijke bestrijding/de minimalisatie van de effecten van een pandemie moeten voorbereiden. Het geeft namelijk inzicht in de orde van grootte van de zorgvraag (ook naar regio). Verder maakt het

modelgebruik het mogelijk om, binnen een set van aannames, het effect van verschillende interventies op de zorgvraag onderling te vergelijken. Bovendien geeft de scenario-analyse inzicht in welke parameters het meeste invloed hebben op de uitkomstmaten.

En tot slot: als er al outbreaks van een nieuw influenzavirus zijn in het buitenland (een concrete pandemiedreiging) en als dat informatie oplevert over de werkelijke attack en complication rates naar leeftijdsklasse, is het mogelijk om die waardes in het ontwikkelde model in te voeren om te zien wat de verwachte zorgvraag in Nederland (ook per regio) dan wordt.

Literatuur

- Baltussen RMPM, Reinders A, Sprenger MJW, Postma MJ, Jager JC, Ament AJHA, Leidl RM. Estimating influenza-related hospitalization in the Netherlands. *Epidemiology and Infection* 1998;121:129-38.
- Bartelds AIM. Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland 1999. NIVEL, Utrecht, augustus 2000.
- Bartelds AIM, Zee J van der. Geen paniek door griep. In Engeland wel. *Medisch Contact*. 2000; 55(18): 651-4.
- Belshe RB. Influenza as a zoonosis: how likely is a pandemic? Commentary. *Lancet* 1998;351:460-1.
- Centers for Disease Control and Prevention. Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. *MMWR* 1999;48(No. RR-14):1-9.
- Claas ECJ, Osterhaus ADME, Beek R van, Jong JC de, Rimmelzwaan RF, Senne DA, Krauss S, Shortridge KF, Webster RG. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998;351:472-7.
- Couch RB. Prevention and treatment of influenza. *New England Journal of Medicine* 2000;343:1778-87.
- Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999;354:1277-82.
- Elden LJR van, Essen GA van, Boucher GAB, Nijhuis M, Hoepelman IM, Loon AM van. Nieuwe antivirale middelen voor de preventie en behandeling van influenza. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2000;8(4):124-8.
- Genugten MLL van, Rutten FFH, Jager JC. Scenario development and costing in health care. Methodological accomplishments and practical guidelines. International Books, 1996.
- Gezondheidsraad. Commissie vaccinatie tegen influenza. Vaccinatie bij een griepandemie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatienummer 2000/1.
- Glezen WP. Emerging infections: pandemic influenza. *Epidemiologic Reviews* 1996;18(1):64-76.
- Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau, JL, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Annals of Internal Medicine* 1995;123:518-27.
- Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000;355:827-35.
- Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK, Bethell RC, Webster RG. Evidence for Zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. *Journal of Infectious Diseases* 1998;178:1257-62.
- Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, Huson L, Ward P, Mills RG, and the oseltamivir study group. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor to prevent influenza. *New England Journal of Medicine* 1999;341:1336-43.
- Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliott MJ, Hammond JM, Sharp SJ, Ossi MJ for the Zanamivir study group. Inhaled Zanamivir for the prevention of influenza in families. *New England Journal of Medicine* 2000;343:1282-9.
- Hayden FG, Osterhaus ADME, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG, Bohnen AM, Hirst HM, Keene O, Wightman K for the GG167 influenza study group. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor Zanamivir in the treatment of influenza virus infections. *New England Journal of Medicine* 1997;337:874-80.
- Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, Henderson FW, Hammond J, Reilly L, Keene O. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 2000;19:410-7.
- Jennings LC. Pandemic planning in a temperate country with no vaccine producer. *Congres: Options for the control of influenza IV*. Crete, 23-28 September 2000, abstract no. W63-3, p.54.
- Jong JC de, Claas ECJ, Osterhaus ADME. Influenza A(H5N1) in Hong Kong: voorbode van een pandemie of alleen een wetenschappelijk interessant verschijnsel en een nuttige oefening in pandemiologie? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1998;142(22):1252-6.
- Jong JC de, Rimmelzwaan GF, Fouchier RAM, Osterhaus ADME. Influenza virus: a master of metamorphosis. *Journal of Infection* 2000;40:218-28.

- Kaiser L, Henry D, Flack NP, Keene O, Hayden FG. Short-term treatment with Zanamivir to prevent influenza: results of a placebo-controlled study. *Clinical Infectious Diseases* 2000;30: 587-9.
- Kaiser L, Keene ON, Hammond JMJ, Elliott M, Hayden FG. Impact of Zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. *Archives of Internal Medicine* 2000;160:3234-40.
- Knottnerus JA, Metsemakers J, Höppener P, Limonard C. Chronic illness in the community and the concept of 'social prevalence'. *Journal of Family Practice* 1992;9:15-21.
- Lalezari J, Champion K, Keene O, Silagy C. Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high risk patients. *Archives of Internal Medicine* 2001;161:212-7.
- Lamberts H, Hofmans-Okkes I. Episode of care: a core concept in family practice. *Journal of Family Practice* 1996;42:161-7.
- Lee C, Loeb M, Phillips A, Nesbitt J, Smith K, Fearon M, McArthur MA, Mazzulli T, Li Y, McGeer A. Zanamivir use during transmission of amantadine-resistant influenza A in a nursing home. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2000;21(11):700-4.
- Leneva IA, Roberts N, Govorkova EA, Golubeva OG, Webster RG. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral Research* 2000;48(2):101-15.
- Mäkelä MJ, Pauksens K, Rostila T, Fleming DM, Man CY, Keene ON, Webster A. Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor Zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study. *Journal of Infection* 2000;40:42-8.
- MacDonald L. New influenza drugs Zanamivir (Relenza™) and oseltamivir (Tamiflu™): unexpected serious reactions. *Canadian Medical Association Journal* 2000;163(7):879-81.
- McNichol IR, McNichol JJ. Neuraminidase inhibitors: Zanamivir and oseltamivir. *The Annals of Pharmacotherapy* 2001;35:57-70.
- Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerging Infectious Diseases* 1999;5:659-71.
- MIST study group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled Zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998;352:1877-81.
- Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:31-5.
- Monto AS, Moulton AB, Sharp SJ. Effect of Zanamivir on duration and resolution of influenza symptoms. *Clinical Therapeutics* 2000;22(11):1294-1305, 1268.
- Murphy KR, Eivindson A, Pauksens K, Stein WJ, Tellier G, Watts R, Leophonte P, Sharp SJ, Loeschel E. Efficacy and safety of inhaled Zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or COPD – A double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study. *Clinical Drug Investigation* 2000;20(5):337-49.
- NHS. UK Health Departments' multiphase contingency plan for pandemic influenza. NHS Leeds, Groot-Brittannië, maart 1997.
- Nicholson KG. Human influenza. Chapter 19 in: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds). *Textbook of influenza*. Blackwell Science., Oxford, 1998.
- Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus ADME, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, Rode A, Kinnersley N, Ward P on behalf of the Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1845-50.
- Nguyen-Van-Tam JS. Epidemiology of influenza. Chapter 17 in: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds). *Textbook of influenza*. Blackwell Science, Oxford, 1998.
- Osterhaus ADME, Jong JC de. The control of influenza: antivirals as an adjunct to vaccines. *Vaccine* 2000;18:779-80.
- Palache AM, Brands R, Scharrenburg GJM van. Immunogenicity and reactogenicity of influenza subunit vaccines produced in MDCK cells or fertilized chicken eggs. *Journal of Infectious Diseases* 1997;176(Suppl 1):S20-3.
- Peiris M, Yuen KY, Leung CW, Chan KH, Ip PLS, Lai RWM, Orr WK, Shortridge KF. Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 1999;354:916-7.

- Postma MJ, Bos J, Gennep M van, Jager JC, Baltussen R, Sprenger MJW. Economic evaluation of influenza vaccination; assessment for the Netherlands. *PharmacoEconomics* 1999;16(suppl 1):33-40.
- Postma MJ, Heijnen MLA, Jager JC. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination for elderly individuals in The Netherlands. *PharmacoEconomics* 2001;19(2):215-22.
- Potter CW. Chronicle of influenza pandemics. Chapter 1 in: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds). *Textbook of influenza*. Blackwell Science, Oxford, 1998.
- ProMed mail. Influenza A(H9N2), bird-to-human – China (Hong Kong and Guandong), April 1999.
- Pronk E. Het gevaar van griep. De dreiging van een pandemie. *Medisch Contact* 2000;55(50):1782-4.
- Ross AM, Kai J, Salter R, Ross J, Fleming DM. Presentation with influenza-like illness in general practice: implications for use of neuraminidase inhibitors. *Communicable Disease and Public Health* 2000;3(4):256-60.
- Sachs APE, Koeter GH, Groenier KH, Waaij van der D, Schiphuis J, Meijboom de Jong B. Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Thorax* 1995;50:758-63.
- Sprenger MJW, Mulder PGH, Beyer WEP, Strik R van, Masurel N. Impact of influenza on mortality in relation to age and underlying disease, 1967-1989. *International Journal of Epidemiology* 1993;22:334-40.
- Tacken M, Braspenning J, Paassen J van, Hoogen H van den, de Bakker D, Grol R. Negen jaar influenzavaccinatie in de huisartspraktijk. *Huisarts en Wetenschap* 2000;43(13):566-7.
- Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, Singh S, Kinnorsley N, Ward P for the US oral neuraminidase study group. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1016-24.
- Vademecum gezondheidsstatistiek Nederland, 1999. Centraal Bureau voor de Statistiek, Voorburg/Heerlen, 1999.
- Voeten JTM, Brands R, Palache AM, Scharrenburg GJM van, Rimmelzwaan GF, Osterhaus ADME, Claas ECJ. Characterization of high-growth reassortant influenza A viruses generated in MDCK cells cultured in serum-free medium. *Vaccine* 1999;17:1942-50.
- Voeten JTM, Rimmelzwaan GF, Nieuwkoop NJ, Lövgren-Bengtsson K, Osterhaus ADME. Introduction of the haemagglutinin transmembrane region in the influenza virus matrix protein facilitates its incorporation into ISCOM and activation of specific CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes. *Vaccine* 2000;19:522-30.
- VWS: Draaiboek Influenzapandemie Nederland, versie maart 1999.
- Weel C van. What our practices teach us. *British Journal of General Practices* 1993; 42: 206-9.
- Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J, Jackson HC, Huson L, Ward P, Oxford JS for the Oseltamivir Post Exposure Prophylaxis Investigator Group. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts. A randomized clinical trial. *JAMA* 2001;285:748-54.
- Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, Mills RG, Ward P. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2001;20: 127-33
- WHO, Department of Communicable Disease Surveillance and Response. Influenza pandemic plan. The role of the WHO and guidelines for national and regional planning. April 1999. www.who.int/emc
- Williamson JC. Respiratory distress associated with zanamivir. *New England Journal of Medicine* 2000;342:661-2.
- Yuen KY, Chan PKS, Peiris M, Tsang DNC, Que TL, Shortridge KF, Cheung PT, To WK, Ho ETF, Sun R, Cheng AFB, and members of the H5N1 study group. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998;351:467-71.
- Zaug M, Mahoney P, Ward P. Effective treatment of influenza with oral oseltamivir in a vaccinated population of high risk patients. *Congres: Options for the control of influenza IV*. Crete, 23-28 September 2000, abstract no. W23-8, p.26.

Zorgnota 2000. Bijlage A7 Capaciteiten instellingen (Tabel A7.1 en Tabel A7.2). Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Den Haag. Sdu Uitgevers.

Bijlage I Geraadpleegde experts

Dr. AIM Bartelds, NIVEL (coördinator Continue Morbiditeits Registratie)

Prof. HJM Cools, Universiteit Leiden (hoogleraar verpleeghuisgeneeskunde)

Dr. GA van Essen, Julius Centrum voor huisartsgeneeskunde en patiëntgebonden onderzoek,
UMCU

Prof. ADME Osterhaus, Erasmus Universiteit Rotterdam (hoofd afdeling Virologie)

P van der Torn, arts, Nederlands Instituut voor Urgentiegeneeskunde (NIVU)

JE van Steenbergen, arts, LCI

Dr. HL Zaaijer, arts-microbioloog, AZ-VU

Drs. GD van Dijk, Directie GezondheidsBeleid, Ministerie van VWS

JK van Wijngaarden, arts, Inspectie voor de Gezondheidszorg, Ministerie van VWS

Dr. JL Kool, hoofd Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie (CIE) van het RIVM

Bijlage II Invultabellen expert meeting

De volgende invultabellen zijn voorgelegd aan de 10 experts (Bijlage I). Van 7 experts hebben we een ingevulde tabel ontvangen. De kwalitatieve vragen zijn in het algemeen door iedere expert ingevuld. Voor de kwantitatieve geldt dit in mindere mate, veelal wordt in de tabel de mening van één of twee van de experts weergegeven.

In hoeverre zijn de gebruikte aannames reëel?

In onderstaande tabellen worden de belangrijkste aannames die we gehanteerd hebben in de scenario-analyse gepresenteerd. Van de experts werd gevraagd hierover hun mening te geven.

Aanname leeftijdsafhankelijkheid van de attack rate

<p>We hebben verondersteld dat de verdeling van de influenzagevallen over de leeftijdsklassen in geval van een pandemie gelijk is aan de verdeling over leeftijdsklassen in geval van een 'normale' epidemie. Is dit een terechte aanname? Zo nee, hoe denkt u dan dat het gaat? Zou u dat kunnen beschrijven?</p>	<p>Meestal: dit is geen juiste aanname. Maar een alternatief wordt niet gegeven. Maar ook: aanname in orde. Noot: Er wordt verwezen naar de 1918 pandemie. Ook wordt gevraagd om een leeftijdsverdeling van de ziektegevallen in eerdere pandemieën.</p>
--	--

Aanname leeftijdsafhankelijkheid van de complication rate

<p>In onze pandemie scenario's krijgt 20, 30 of 40% van de bevolking influenza. We veronderstellen dat als het aantal influenza-gevallen in de bevolking met bijvoorbeeld een factor 2 toeneemt dat ook het aantal ziekenhuisopnames en aantal sterfgevallen met een factor 2 toeneemt. Is dit een terechte aanname? Zo nee, hoe denkt u dan dat het gaat? Zou u dat kunnen beschrijven?</p>	<p>Aanname in orde of weet niet of lijkt me niet. Noot: afhankelijk van bijvoorbeeld 1) de verwekker van secundaire pneumonie (virulentie en resistentie); en 2) de opnamecapaciteit van ziekenhuizen</p>
--	---

Aanname tijdsverloop pandemie

<p>In de scenario-ontwikkeling beperken we ons tot de eerste golf van een pandemie die een periode van 6-8 weken omvat. We nemen aan dat de influenzagevallen gelijkmatig over deze tijdsperiode verdeeld zijn. Is dit een terechte aanname? Zo nee, hoe denkt u dan dat het gaat? Zou u dat kunnen beschrijven?</p>	<p>Normale verdeling. Noot: belang van regionale verschillen.</p>
--	---

In hoeverre zijn de geformuleerde scenario's reëel?

Aan de experts werd gevraagd hun mening te geven over de volgende veronderstellingen ten aanzien van de beschikbaarheid van een influenzavaccin en over de inzet van antivirale middelen.

Scenario's: beschikbaarheid en inzet van influenza-vaccin en antivirale middelen

Gedurende de aanloop tot de eerste golf van een pandemie is geen vaccin beschikbaar. Is dit een zinvol scenario om door te rekenen?	Ja, zinvol scenario Noot: er is altijd wel wat vaccin beschikbaar
Gedurende de aanloop tot de eerste golf van een pandemie is direct maar in beperkte hoeveelheden een vaccin beschikbaar. Welke groepen van personen worden dan gevaccineerd?	Prioriteiten Gezondheidsraad (i.c. medische risicogroepen); beroepsgroepen; onmisbare groepen; prioriteitenlijst VWS Noot: interdepartementale werkgroep. Vraag: hoe kan de scenario-studie bijdragen aan de discussie over welke groepen met voorrang gevaccineerd moeten worden?
Gedurende de aanloop tot de eerste golf van een pandemie is direct een vaccin beschikbaar en kan de hele bevolking binnen afzienbare tijd gevaccineerd worden. Is dit een zinvol scenario om door te rekenen?	Voor- en tegen bij dit scenario zijn half / half. Noot: onwaarschijnlijk scenario t.a.v. de eerste golf. Reëel scenario t.a.v. de tweede golf? Hoeveel tijd kost het om de hele bevolking te vaccineren?
Moeten antivirale middelen worden ingezet bij een pandemie? Zo ja, profylactisch en/of therapeutisch? Als u wilt kunt u differentieren naar leeftijdsklassen en/of risicogroepen. Maakt het uit of er een vaccin beschikbaar is?	Indien vaccin beschikbaar is dan therapeutisch of spelen geen of een ondergeschikte rol. Indien geen vaccin beschikbaar dan profylactisch. Noot: geen vaccin en tekort dan therapeutisch en sleutelgroepen profylactisch. Indien voldoende beschikbaar dan therapeutisch voor ernstige gevallen en profylactisch voor risicogroepen.

Kunt u een kwantitatieve inschatting geven van de genoemde grootheden?

In de volgende tabellen werd van de experts gevraagd een kwantitatieve inschatting (met eventueel een minimum en een maximum) van de genoemde grootheden te geven. Het betreft zowel een 'normale' epidemie als een pandemie.

Grootheid met betrekking tot huisartsconsultatie

	'normale' epidemie	pandemie
Welk percentage van personen met een influenza-achtige ziektebeeld consulteert de huisarts? Als u wilt kunt u differentiëren naar leeftijdsklassen en/of risicogroepen.	15%-33% (n=2) Noot: jonge kinderen het vaakst; oudere kinderen het minst vaak	20%-33% (n=2)

Grootheden met betrekking tot ziekenhuisopname

	'normale' epidemie	pandemie
Wat is het aantal ligdagen voor een persoon die met influenza in het ziekenhuis wordt opgenomen? Als u wilt kunt u differentiëren naar leeftijdsklassen en/of risicogroepen.	3-14 dagen	3-14 dagen
Welk percentage van de personen dat met influenza in het ziekenhuis wordt opgenomen, komt op de intensive care terecht? En voor hoeveel dagen? Als u wilt kunt u differentiëren naar leeftijdsklassen en/of risicogroepen.	10-20% voor 1 week Noot: wordt bepaald door het aantal beschikbare plaatsen.	10-40% voor 1 week Noot: afhankelijk aard pandemie en wordt bepaald door het aantal beschikbare plaatsen.
Voor welk percentage van de personen die met influenza in het ziekenhuis worden opgenomen, is beademingsapparatuur nodig? En voor hoeveel uren? Als u wilt kunt u differentiëren naar leeftijdsklassen en/of risicogroepen.	10% Noot: wordt bepaald door beschikbaarheid apparatuur.	30% Noot: wordt bepaald door beschikbaarheid apparatuur.
Wat is het benodigde aantal uren specialistische hulp voor een persoon die met influenza in het ziekenhuis wordt opgenomen? Als u wilt kunt u differentiëren naar leeftijdsklassen en/of risicogroepen.	30-60 min per persoon per dag Noot: afhankelijk van beschikbare personeel	idem Noot: afhankelijk van beschikbare personeel en minder dan in een epidemische situatie vanwege routine
Wat is het benodigde aantal uren verpleging/verzorging voor een persoon die met influenza in het ziekenhuis wordt opgenomen? Als u wilt kunt u differentiëren naar leeftijdsklassen en/of risicogroepen.	Afhankelijk van beschikbare personeel	Afhankelijk van beschikbare personeel

Grootheden met betrekking tot voorschrijfgedrag antibiotica

	'normale' epidemie	pandemie
Aan welk percentage van de personen dat de huisarts consulteert met een influenza-achtige ziektebeeld wordt antibiotica voorgeschreven? En in welke dosis? Als u wilt kunt u differentiëren naar leeftijdsklassen en/of risicogroepen.	10% - 30-40% duur: 1 week	10%-50% duur: 1 week
Aan welk percentage van de personen die met influenza in het ziekenhuis worden opgenomen, wordt antibiotica toegediend? En in welke dosis? Als u wilt kunt u differentiëren naar leeftijdsklassen en/of risicogroepen.	allen: hoog	allen: hoog

Samenvatting van de antwoorden op de vragen:

Welk type antibiotica wordt door huisartsen en in het ziekenhuis voorgeschreven? En wat zijn hiervoor de alternatieven? Als u wilt kunt u differentiëren naar leeftijdsklassen en/of risicogroepen.

Wat wordt voorgeschreven door de huisarts?

- breedspectrum (tenzij van gezaghebbende zijde een strikt en dringend medisch onderbouwd advies wordt gegeven)
- breedspectrum werkzaam tegen pneumokokken en stafylokokken
- amoxicilline (een penicilline, β -lactam)
augmentin (= combi van amoxicilline + clavulanic acid)
macroliden (azitromycine, claritromycine (smalspectrum, derivaten van erythromycine))
tegen kokken, M. pneumoniae en Legionella
Als op: co-trimoxazol, cefradine (*stafylokokken, H. influenzae*), ciprofloxacin (een chinoloon), doxycycline (een tetracycline, breedspectrum)
- aanbeveling: β -lactam zoals amoxicilline voor empirische therapie
laatste tijd vaker macroliden (levafloxaine en claritromycine) i.v.m. atypische verwekkers
eerste generatie cephalosporinen?
- doxycycline en amoxicilline (90%) en macroliden (10%)
⇒ amoxicilline (in ca. 90% van de gevallen) en macroliden (in ca. 10% van de gevallen)

Wat wordt voorgeschreven in het ziekenhuis?

- hangt af van het type secundaire bacteriële pneumonie
- augmentin of ceftriaxon (cefotaxim = een cefalosporine, parenteraal) evt. + gentamicine (een aminoglycoside, breedspectrum, parenteraal, gereserveerd voor ernstige/levensbedreigende infecties)

flucloxacilline als pneumonie door *S. aureus* (op gram-preparaat)

Als op: co-trimoxazol, vancomycine (parenteraal, alleen Gram+ m.o.) voor *S. aureus*, e.v.a.

- hangt af van locale situatie, de ziekenhuisflora

⇒ Lijkt alsof type afhangt van diagnostiek; zijn daar wel voldoende mogelijkheden voor bij een pandemie?

Grootheden met betrekking tot beperking en verzuim

	'normale' epidemie	pandemie
Hoeveel dagen is een persoon met influenza beperkt in zijn gebruikelijke dagelijkse bezigheden/activiteiten? Als u wilt kunt u differentiëren naar leeftijdsklassen en/of risicogroepen.	1-3 weken ouder dan 75 jaar: 4-5 weken	1-3 weken ouder dan 75 jaar: 4-5 weken
Hoeveel dagen brengt een persoon met influenza voor meer dan de helft in bed door? Als u wilt kunt u differentiëren naar leeftijdsklassen en/of risicogroepen.	3-7 dagen ouder dan 75 jaar: 10 dagen	3-7 dagen ouder dan 75 jaar: 10 dagen
Hoeveel dagen verzuim van werk of school heeft een persoon met influenza? Als u wilt kunt u differentiëren naar leeftijdsklassen en/of risicogroepen.	5-14 dagen	5-14 dagen

Bijlage III Formules

TotPop	Totale bevolking naar risico en leeftijd
PopatRisk	Bevolking at risk
VaccG	Huidige VaccinatieGraad
VaccE	Huidige Vaccin-Effictiviteit
HCcmr	IAZ-Huisartsconsulten per 100.000 personen uit CMR peilstations (NIVEL)
ZHOaltussen	Ziekenhuisopnames per 100.000 uit Baltussen, 1998
Ssprenger	Sterfte tengevolge van influenza per 100.000 personen uit Sprenger, 1996
HCrate	HuisartsConsultatieRate voor IAZ
ZHORate	ZiekenHuisOpname-rate voor gevolgen van influenza
Srate	Sterfte-rate voor gevolgen van influenza
AR_Pandemie/NormaleEpidemie	Verhouding attack rates pandemie versus 'normale' epidemie

Formules 'niet-interventie scenario'

$$HCrate = HCcmr / (1 - VaccG * VaccE)$$

$$ZHORate = ZHOaltussen / (1 - VaccG * VaccE)$$

$$Srate = Ssprenger / (1 - VaccG * VaccE)$$

$$PopatRisk = TotPop$$

$$\text{Aantal huisartsconsulten} = HCrate * PopatRisk * AR_Pandemie/NormaleEpidemie$$

$$\text{Aantal ziekenhuisopnames} = ZHORate * PopatRisk * AR_Pandemie/NormaleEpidemie$$

$$\text{Aantal Sterfgevallen} = Srate * PopatRisk * AR_Pandemie/NormaleEpidemie$$

In de **alternatieve scenario's** verandert de variabele PopatRisk doordat een deel van de bevolking gevaccineerd wordt of doordat bijvoorbeeld de ZHORate door pneumokokken-vaccinatie kleiner wordt.

Bijlage IV Verzendlijst

- 1 Directeur-generaal van de Volksgezondheid, prof. dr. HJ Schneider
- 2 Directeur Gezondheidsbeleid, AAW Kalis, arts
- 3 Hoofdinspecteur voor de Gezondheidszorg, drs. PH Vree
- 4 Hoofdinspecteur Preventieve en Curatieve Gezondheidszorg
- 5-6 Inspecteur Infectieziekten van de IGZ, JK van Wijngaarden, arts
- 7 Voorzitter van de Gezondheidsraad, prof. dr. JJ Sixma
- 8-12 Secretaris Commissie “Vaccinatie tegen influenza”, drs. J Sekhuis, arts
- 13 Ministerie van VWS, directie GezondheidsBeleid, mw. ir. G van 't Bos
- 14-15 Ministerie van VWS, directie GezondheidsBeleid, mw. drs. GD van Dijk
- 16 Ministerie van VWS, K Kranenburg
- 17 VWS, P van Spooendonk
- 18 Ministerie van VWS, T Zwennes
- 19-44 GHOR-regio's
- 45 GGD Nederland
- 46-47 Bureau Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding, drs. JE van Steenbergen
- 48 Landelijke Huisartsen Vereniging
- 49 Nederlands HuisartsenGenootschap
- 50 Nederlandse Vereniging voor Infectieziekten
- 51 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- 52 Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
- 53 Vereniging Academische Ziekenhuizen
- 54 NVZ Vereniging van Ziekenhuizen
- 55 Nederlandse Vereniging van Verpleeghuizen
- 56 Nivel, dr. D den Bakker
- 57 Nivel, dr. AIM Bartelds
- 58 Directeur Nivel, prof. dr. J van der Zee
- 59 CVZ, dr. M Sprenger
- 60-65 Julius Centrum voor huisartsgeneeskunde en patiëntgebonden onderzoek, UMCU, dr. GA van Essen
- 66 Universiteit Leiden, prof. dr. HJM Cools
- 67 IMTA, EUR, mw. dr. M Rutten

- 68 IMTA, EUR, dr. MA Koopmanschap
- 69 Afdeling Virologie, EUR, dr. JC de Jong
- 70 Afdeling Virologie, EUR, prof. dr. ADME Osterhaus
- 71 Insitute of Public Health Louis Pasteur, Brussel, dr. F van Loock,
- 72 GUIDE/RUG, dr. MJ Postma
- 73 LÖGD, Münster, dr. R Reintjes
- 74 UvA, prof. Speelman
- 75 Nederlands Instituut voor Urgentiegeneeskunde (NIVU), dr. P van der Torn
- 76 Universiteit Utrecht, Vakgroep Huisartsgeneeskunde, prof. dr. ThJM Verheij
- 77 AZ-VU, dr. HL Zaaijer
- 78 EISS-projectleider, dr. K van der Velden
- 78a EISS coordinator, J. Paget
- 79 Vereniging Nederlandse Gemeenten
- 80 Orde van Medisch Specialisten
- 81 Depot Nederlandse Publicaties en Nederlandse bibliografie
- 82 Directeur SVM
- 83 Directie RIVM
- 84 Directeur Volksgezondheid, dr. G Elzinga
- 85 Directeur Sector I, prof. dr. B vd Zeijst
- 86 Directeur Sector II, prof. dr. ir. D Kromhout
- 87 Hoofd CZO, mw prof. dr. GAM van den Bos
- 88 Hoofd CIE, mw dr. MAE Conyn-van Spaendonck
- 89 Hoofd LIO, dr. TG Kimman
- 90 Hoofd LIS, dr. G Loeber
- 91 Dr. ir. E Lebret, Hoofd LBM
- 92 Mw dr. B Staatsen, LBM
- 93 Hoofd VTV, dr. D Ruwaard
- 94 Ir. J Jansen, VTV
- 95 Mw ir. SI Rutz, VTV
- 96 Dr. B Wilbrink, LIS
- 97 Drs. SLN Zwakhals, VTV
- 98-100 Auteurs
- 101 Hoofd Voorlichting & Public Relations, mw drs. JAM Lijdsman-Schijvenaars
- 102 Bureau Rapportenregistratie

103 Bibliotheek RIVM

104 Bureau Rapportenbeheer

105-150 Reserve-exemplaren

Bijlage V Lijst van afkortingen

AZ-VU	Academisch Ziekenhuis, Vrije Universiteit Amsterdam
CBS	Centraal Bureau voor de Statistiek
CDC	Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA
CIE	Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie van het RIVM
CMR	Continue MorbiditeitsRegistratie
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Diseases
CZO	Centrum voor Zorgonderzoek van het RIVM
EUR	Erasmus Universiteit Rotterdam
GHOR	Geneeskundige Hulp bij Ongevallen en Rampen
GZB	directie GezondheidsBeleid van VWS
IAZ	Influenza-Achtig Ziektebeeld
IGZ	Inspectie voor de GezondheidsZorg
LCI	Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding
LINH	Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg
LUMC	Leids Universitair Medisch Centrum
NIVEL	Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg
NIVU	Nederlands Instituut voor Urgentiegeneeskunde
PAAZ	Psychiatrische Afdeling van een Algemeen Ziekenhuis
ppd	per persoon per dag
RNH	RegistratieNet Huisartspraktijken
WHO	World Health Organisation
UMCU	Universitair Medisch Centrum Utrecht

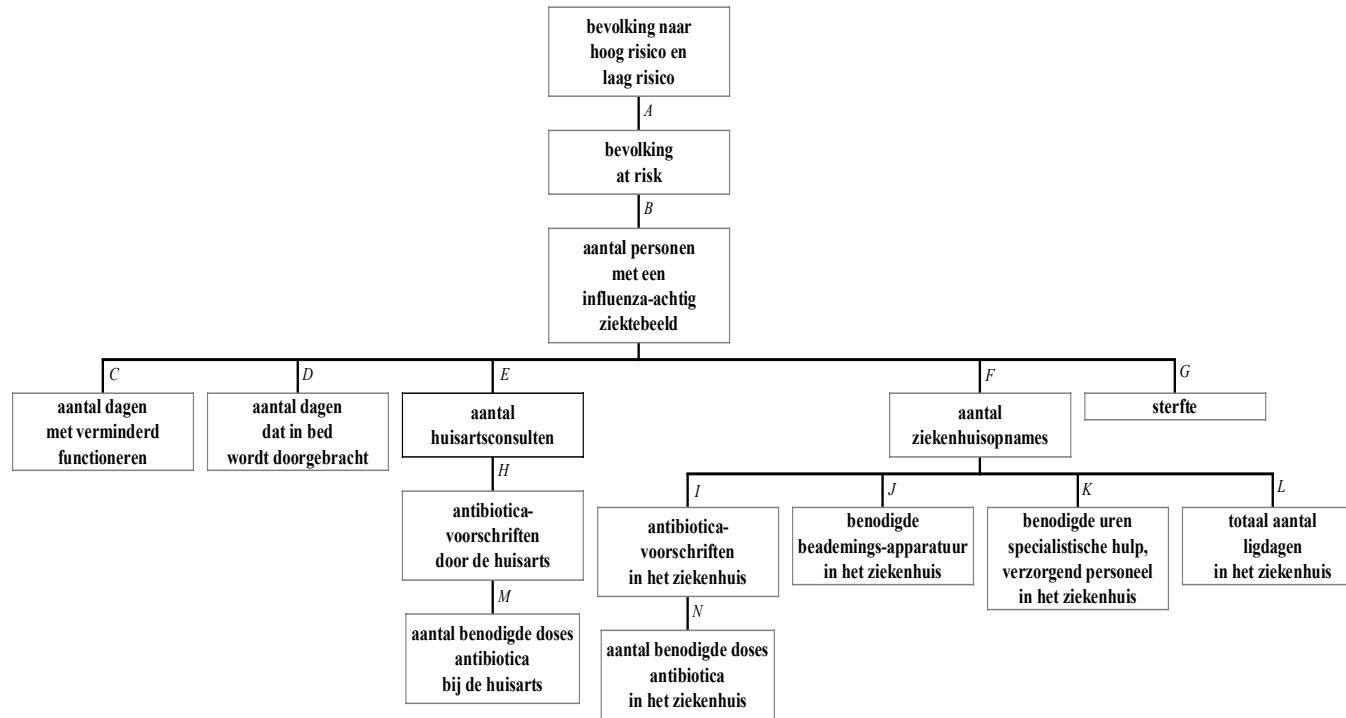
Bijlage VI Overzicht van tabellen

Tabel 1 Omvang hoog en laag risicogroepen in de Nederlandse bevolking	16
Tabel 2 Geregistreerde huisartsconsulten voor influenza-achtige ziektebeelden (IAZ) per 100.000 personen in een ‘normale’ influenza-epidemie	17
Tabel 3 Aantal influenza-gerelateerde ziekenhuisopnames per 100.000 personen in een ‘normale’ influenza-epidemie	17
Tabel 4 Influenza-gerelateerde sterfte per 100.000 personen in een ‘normale’ influenza-epidemie	17
Tabel 5 Scenario’s die beschreven worden in hoofdstukken 4 tot en met 7	19
Tabel 6 Benodigde aantal kuren antibiotica in de huisartsenpraktijk en in het ziekenhuis*	23
Tabel 7 Influenza-vaccinatiegraad in de Nederlandse bevolking	25
Tabel 8 Aantal personen ziek bij een ‘normale’ epidemie en attack rates tussen 5-20%	26
Tabel 9 Omvang van de zorgvraag bij een ‘normale’ epidemie (attack rate 10%)	26
Tabel 10 Attack rate naar leeftijd (in%) bij verschillende omvang van de pandemie	28
Tabel 11 Aantal gewenste ziekenhuisopnames en benodigde bedden bij een pandemie met een omvang van 30%	42
Tabel 12 Totaal aantal gewenste ziekenhuisopnames en aantal benodigde bedden (piek-bezetting) voor de GHOR-regio’s, bij een pandemie met een omvang van 30%	43
Tabel 13 Voorkómen complicaties uitgezet tegen het aantal benodigde doses/kuren vaccins en neuraminidase-remmers, bij een pandemie met een omvang van 30%	46

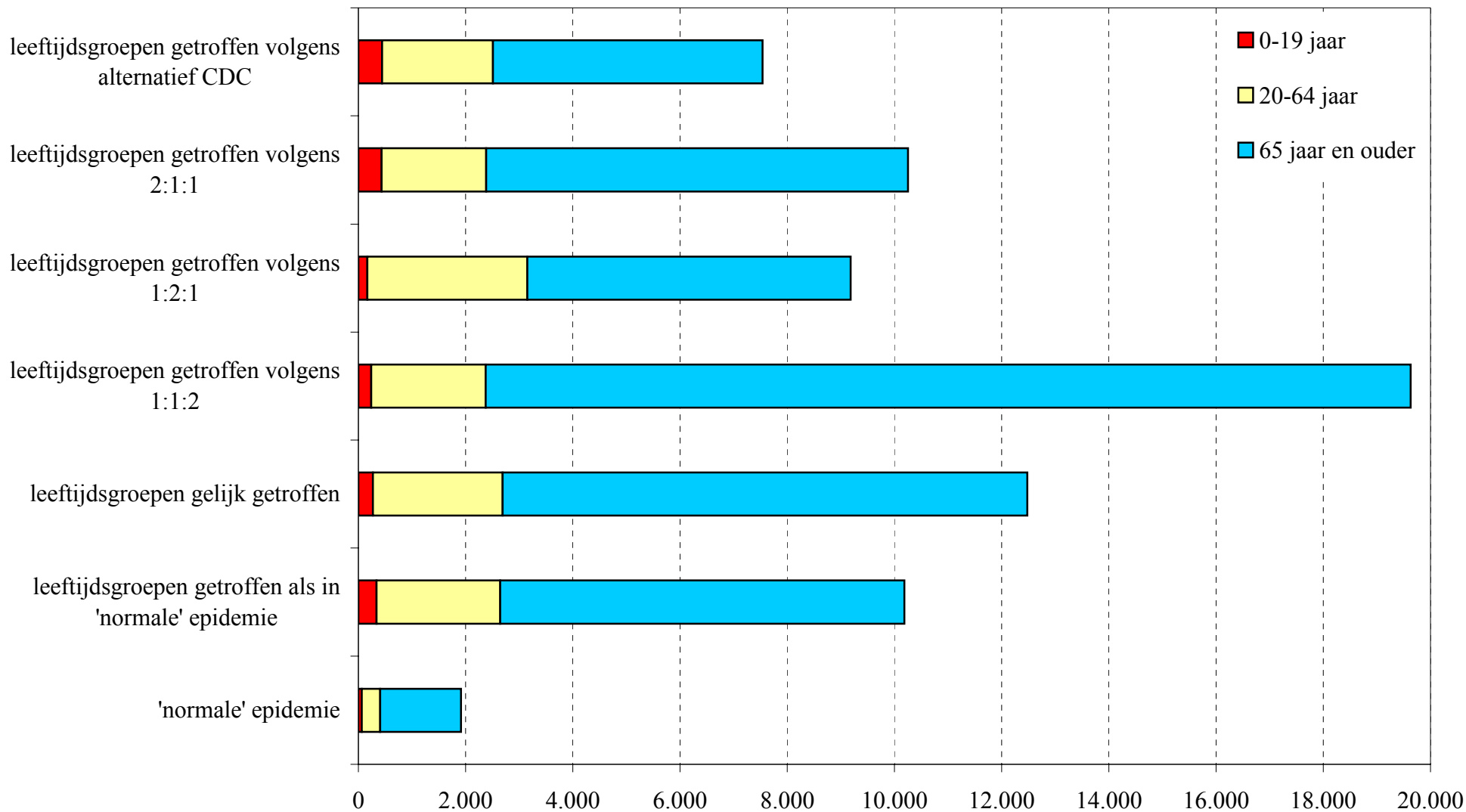
Bijlage VII Figuren

Figuur 1 Schematische weergave van het rekenmodel	77
Figuur 2 Gewenste aantal ziekenhuisopname naar leeftijdsafhankelijke attack rates bij een pandemie met een omvang van 30% en geen influenzavaccin beschikbaar	78
Figuur 3 Aantal sterfgevallen naar leeftijdsafhankelijke attack rates bij een pandemie met een omvang van 30% en geen influenzavaccin beschikbaar	79
Figuur 4 Gewenste aantal ziekenhuisopnames voor verschillende omvang van een pandemie met leeftijdsafhankelijke attack rates en geen influenzavaccin beschikbaar	80
Figuur 5 Aantal sterfgevallen voor verschillende omvang van een pandemie met leeftijdsafhankelijke attack rates en geen influenzavaccin beschikbaar	81
Figuur 6 Toename gewenste aantal ziekenhuisopnames als de ziekenhuisopname rate voor 0-64 jarigen twee keer die van een ‘normale’ epidemie is bij 0-64 jarigen	82
Figuur 7 Toename gewenste aantal ziekenhuisopnames als de ziekenhuisopname rate voor 0-64 jarigen laag-risico-personen gelijk is aan die voor hoog-risico-personen van 0-64 jaar	83
Figuur 8 Gewenste aantal ziekenhuisopnames in het niet-interventie scenario	84
Figuur 9 Aantal sterfgevallen in het niet-interventie scenario	85
Figuur 10 Aantal voorkómen ziekenhuisopnames door pneumokokkenvaccinatie van de risicogroepen voor influenza	86
Figuur 11 Aantal voorkómen sterfgevallen door pneumokokkenvaccinatie van de risicogroepen voor influenza	87
Figuur 12 Aantal voorkómen ziekenhuisopnames bij therapeutische inzet van neuraminidaseremmers voor iedere IAZ-patiënt, pandemie met een omvang van 30%	88
Figuur 13 Aantal voorkómen sterfgevallen bij therapeutische inzet van neuraminidaseremmers voor iedere IAZ-patiënt, pandemie met een omvang van 30%	89
Figuur 14 Aantal voorkómen ziekenhuisopnames bij profylactische inzet van neuraminidaseremmers in verpleeg- en verzorgingshuizen, pandemie met een omvang van 30%	90
Figuur 15 Aantal voorkómen sterfgevallen bij profylactische inzet van neuraminidaseremmers in verpleeg- en verzorgingshuizen, pandemie met een omvang van 30%	91
Figuur 16 Aantal voorkómen ziekenhuisopnames bij influenzavaccinatie van risicogroepen voor influenza (inclusief 65-plussers) en personen werkzaam in de zorgsector, pandemie met een omvang van 30%	92

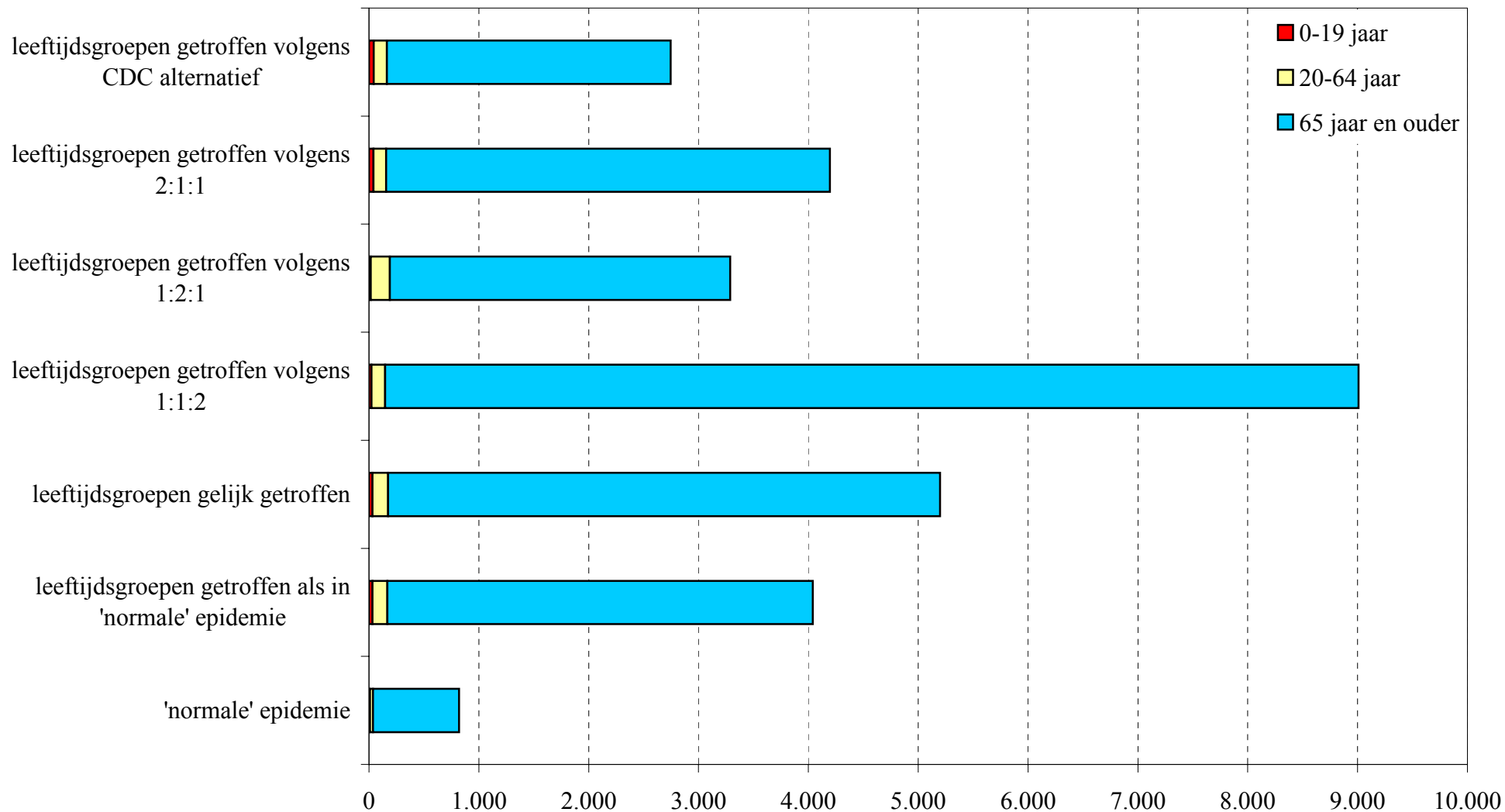
Figuur 17 Aantal voorkómen sterfgevallen bij influenzavaccinatie van risicogroepen voor influenza (inclusief 65-plussers) en personen werkzaam in de zorgsector, pandemie met een omvang van 30%	93
Figuur 18 Aantal voorkómen ziekenhuisopnames bij influenzavaccinatie van de hele Nederlandse bevolking, pandemie met een omvang van 30%	94
Figuur 19 Aantal voorkómen sterfgevallen bij influenzavaccinatie van de hele Nederlandse bevolking, pandemie met een omvang van 30%	95
Figuur 20 Aantal gewenste ziekenhuisopnames per dag normaal verdeeld over een periode van 3 maanden bij een pandemie met een omvang van 30%	96
Figuur 21 Aantal benodigde ziekenhuisbedden over een periode van 3 maanden bij een pandemie met een omvang van 30% en een opnameduur van 8 dagen	97
Figuur 22 Het aantal voorkómen ziekenhuisopnames uitgezet tegen het aantal benodigde doses / kuren vaccins, neuraminidase-remmers of antibiotica	98
Figuur 23 Het aantal voorkómen sterfgevallen uitgezet tegen het aantal benodigde doses / kuren vaccins, neuraminidase-remmers of antibiotica	99



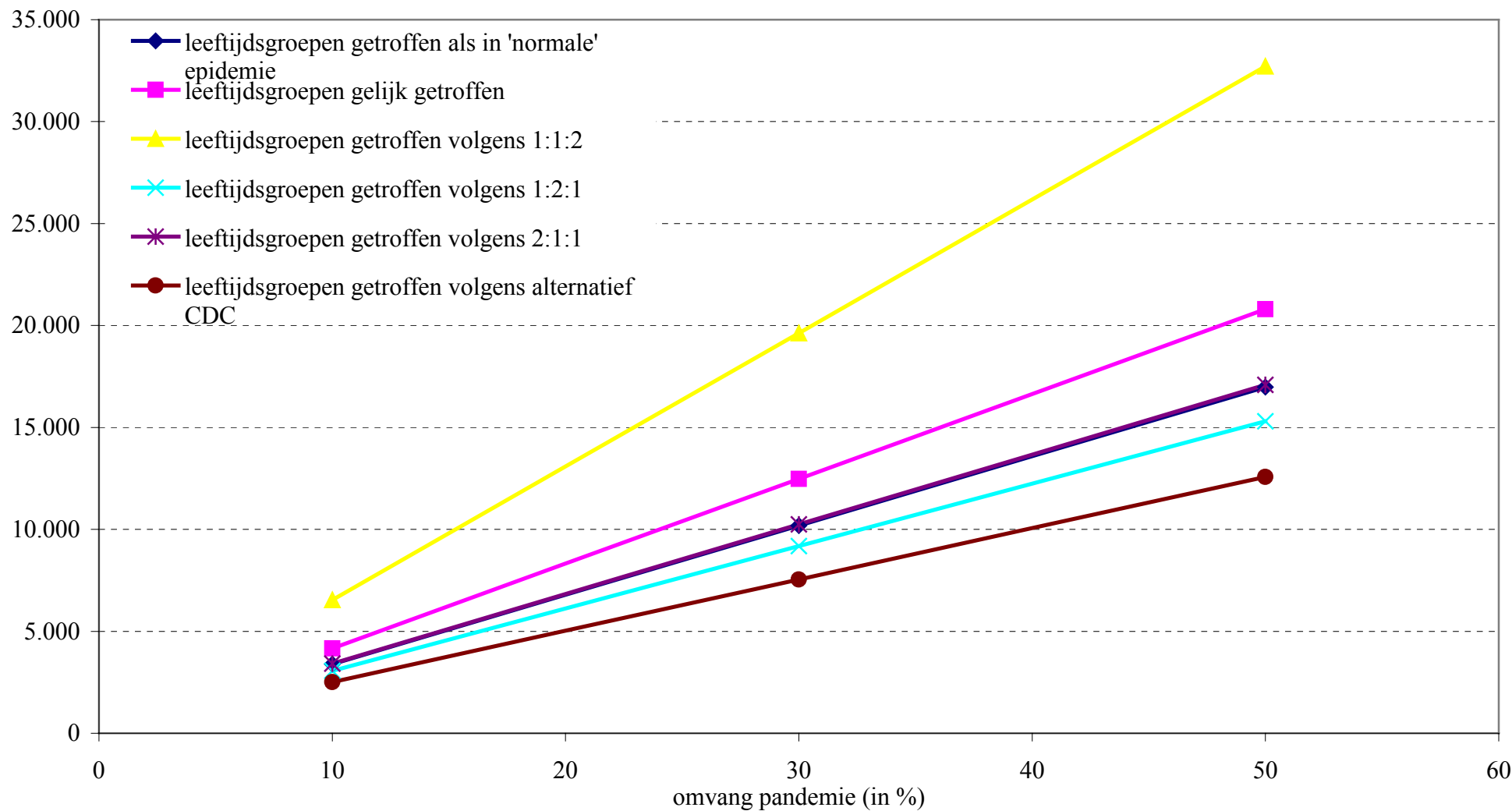
Figuur 1: Schematische weergave van het rekenmodel



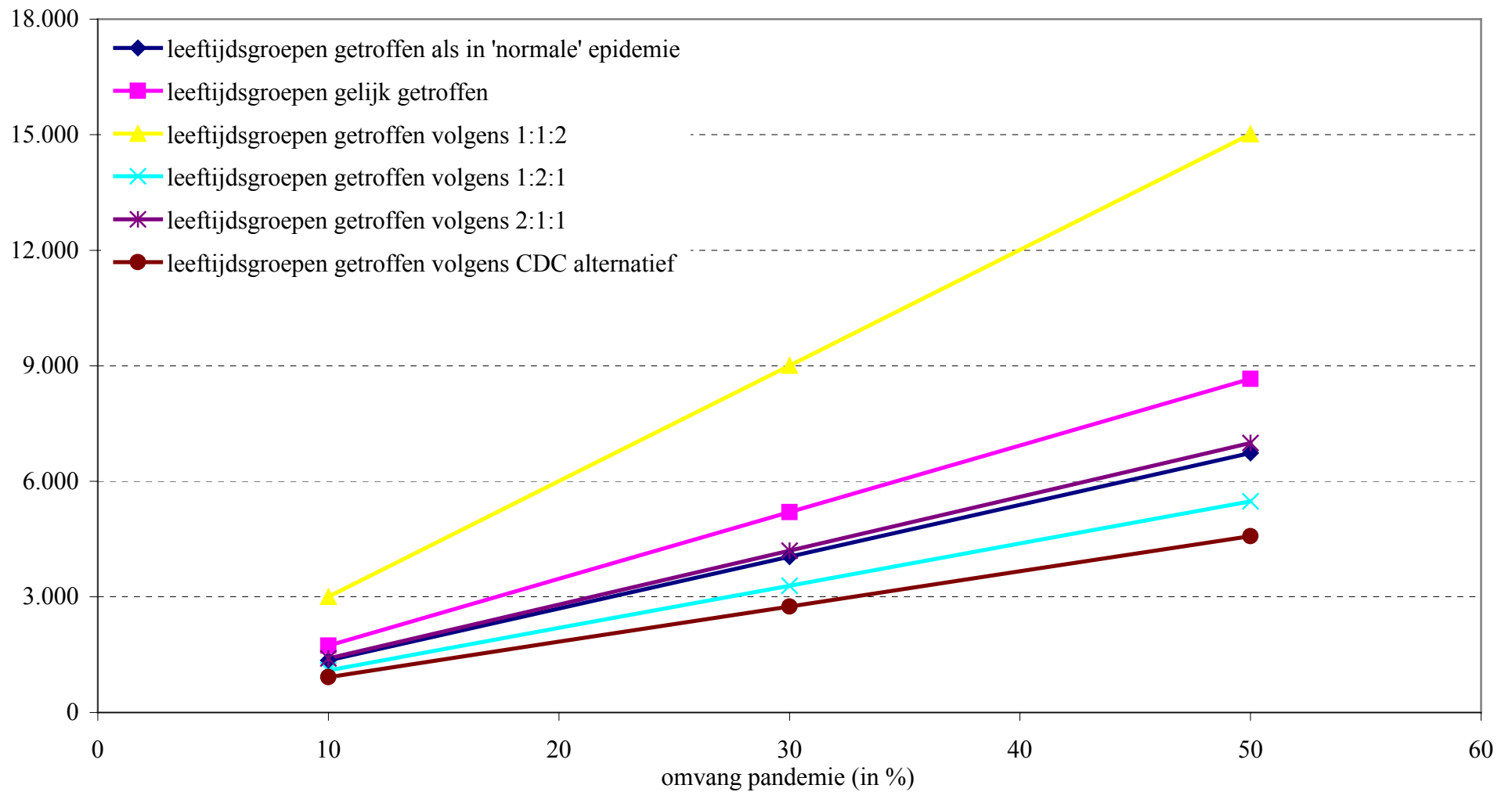
Figuur 2: Gewenste aantal ziekenhuisopnames naar leeftijdsafhankelijke attack rates bij een pandemie van omvang 30% en geen influenzavaccin beschikbaar



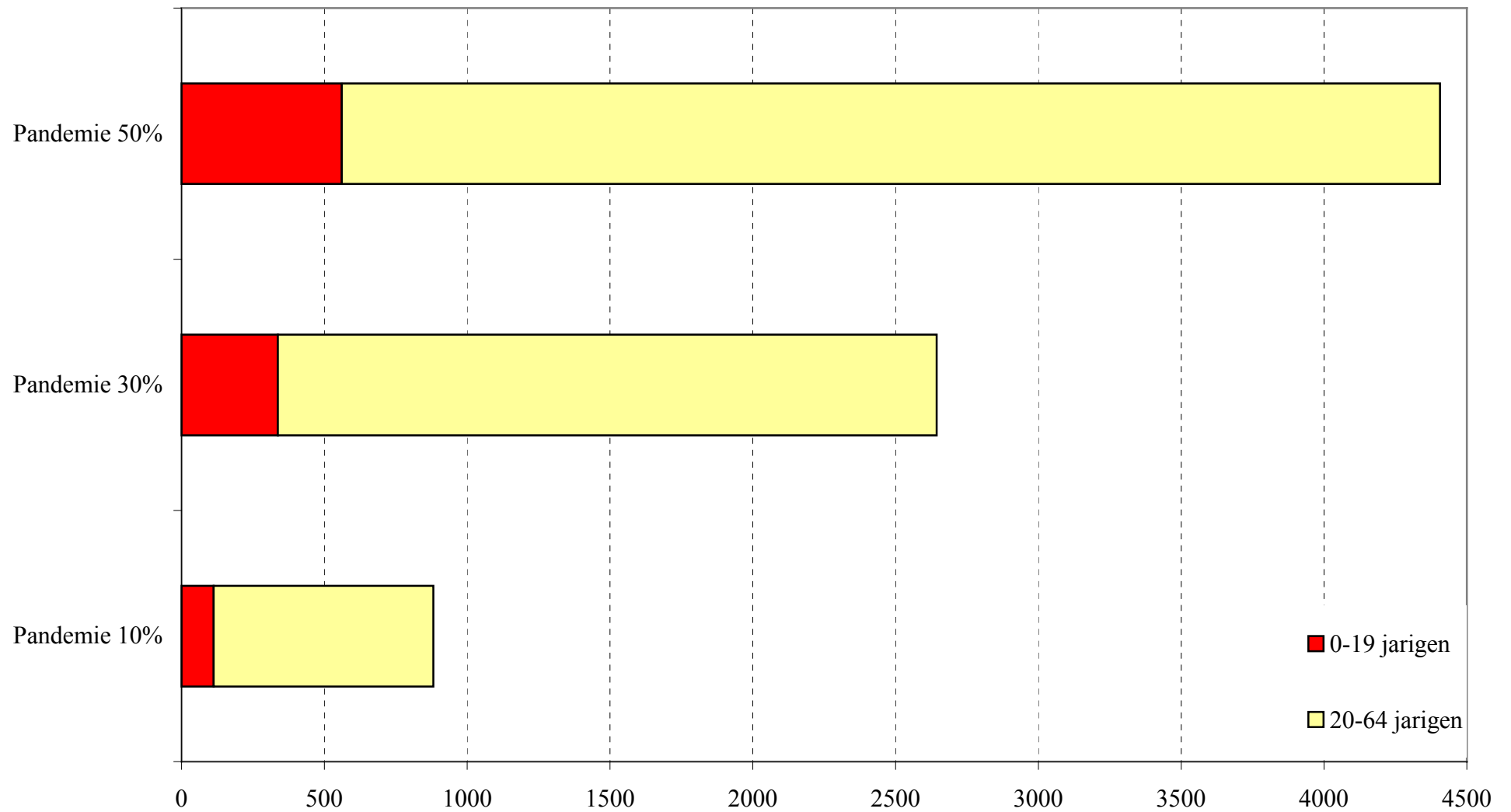
Figuur 3: Aantal sterfgevallen naar leeftijdsafhankelijke attack rates bij een pandemie van omvang 30% en geen influenzavaccin beschikbaar



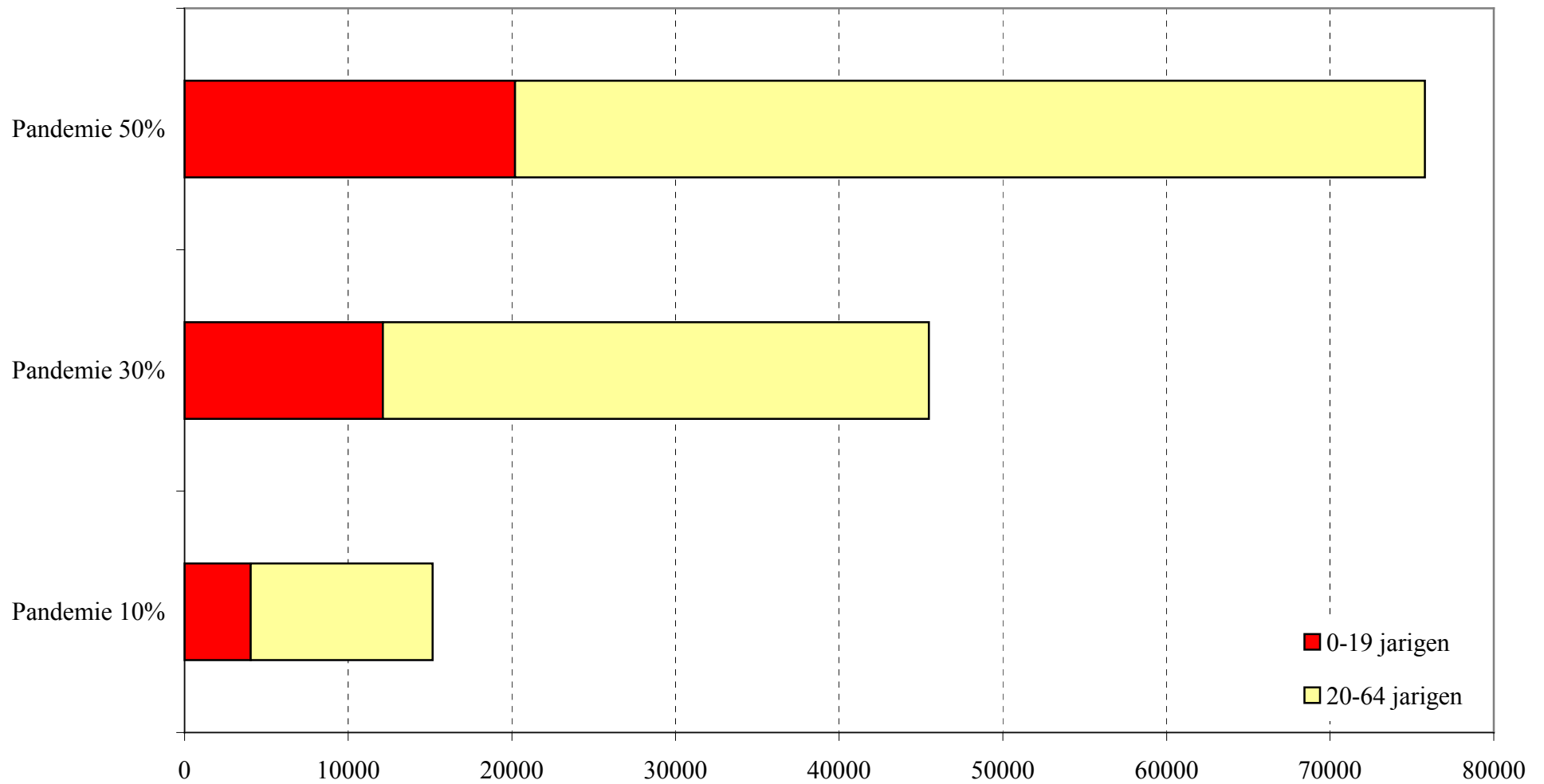
Figuur 4: Gewenste aantal ziekenhuisopnames voor verschillende omvang van een pandemie met leeftijdsafhankelijke attack rates en geen influenzavaccin beschikbaar



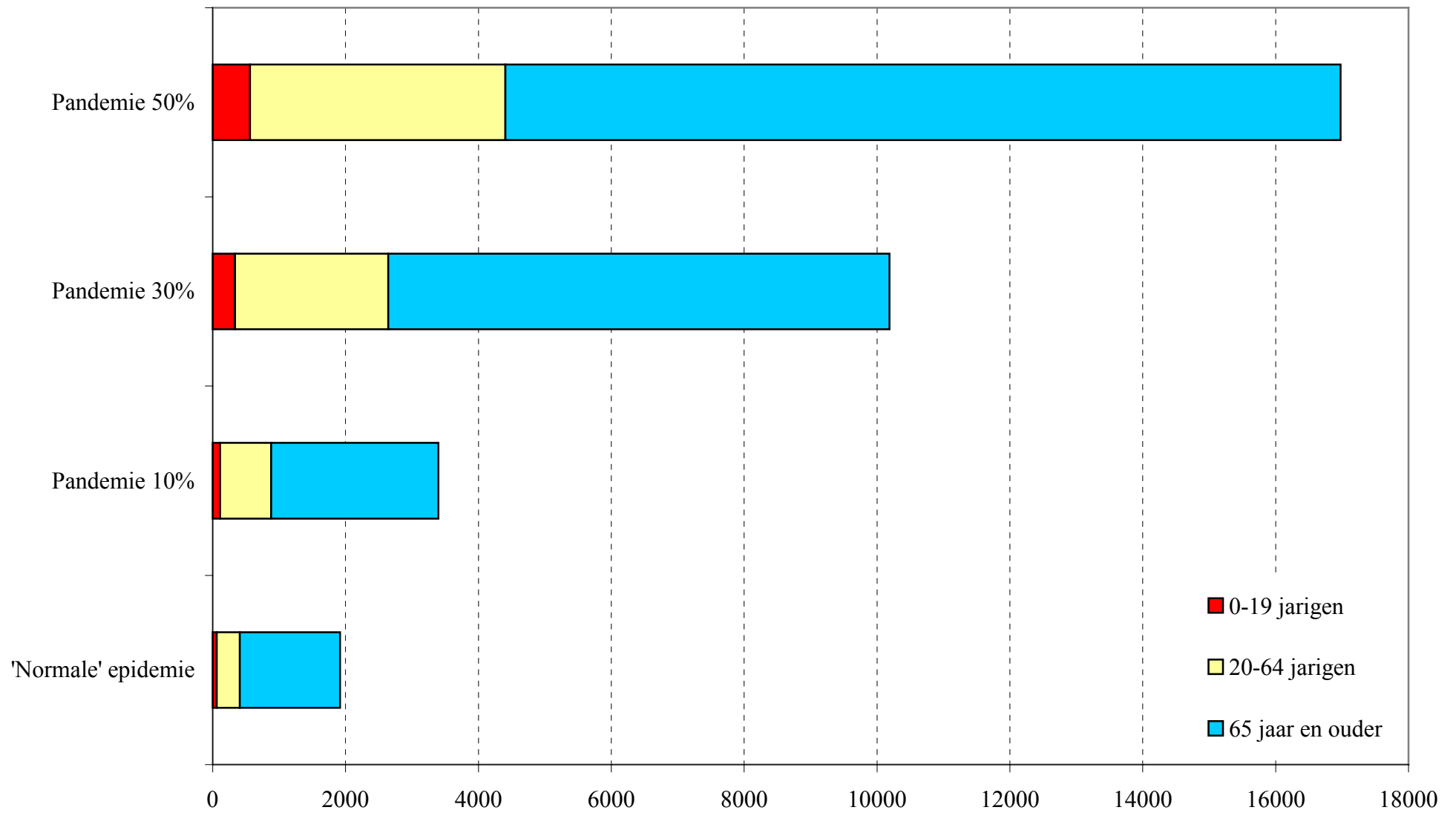
Figuur 5: Aantal sterfgevallen voor verschillende omvang van een pandemie met leeftijdsafhankelijke attack rates en geen influenzavaccin beschikbaar



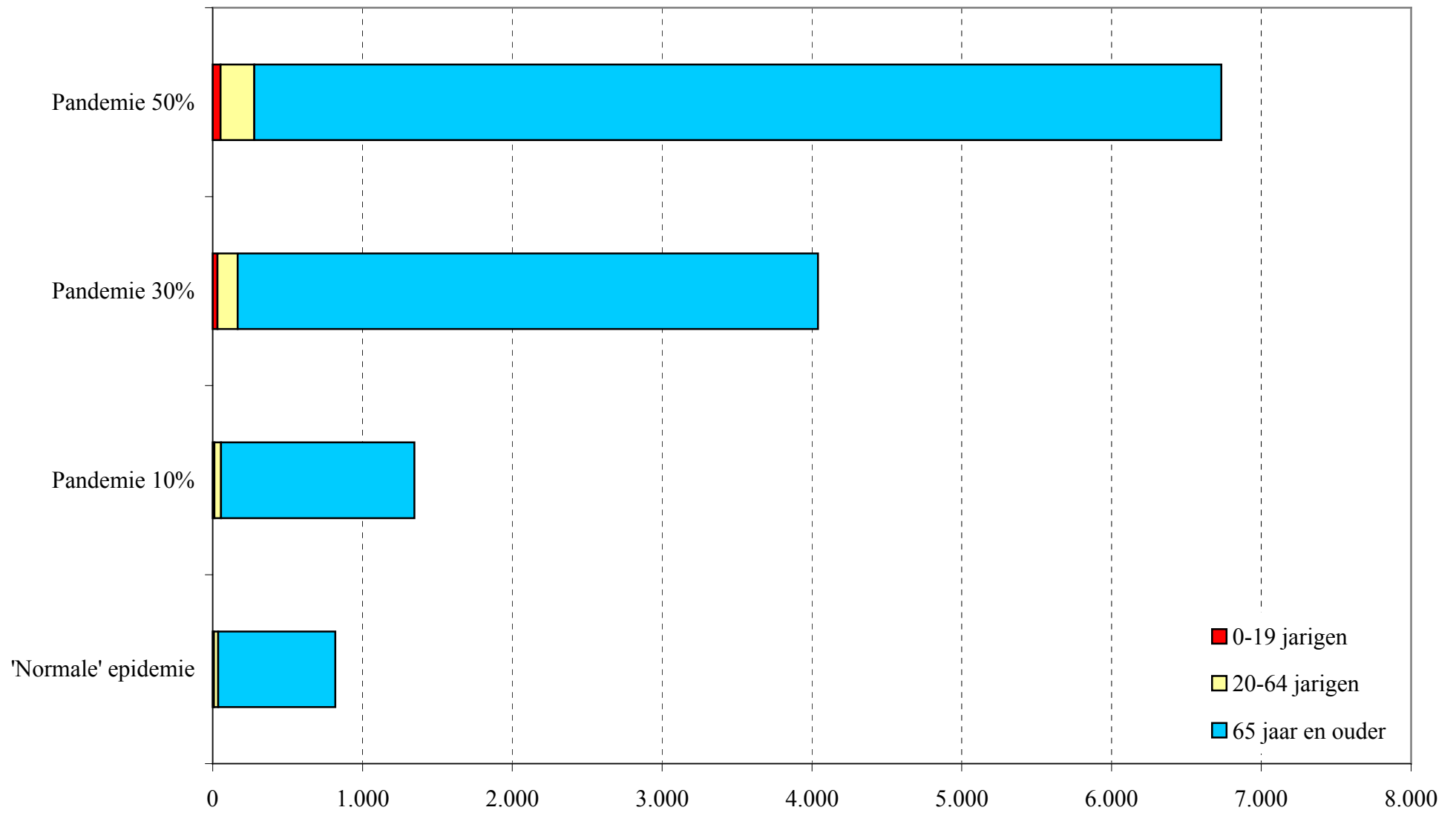
Figuur 6: Toename gewenste aantal ziekenhuisopnames als de ziekenhuisopname-rate voor 0-64 jarigen twee keer die van een 'normale' epidemie is bij 0-64 jarigen



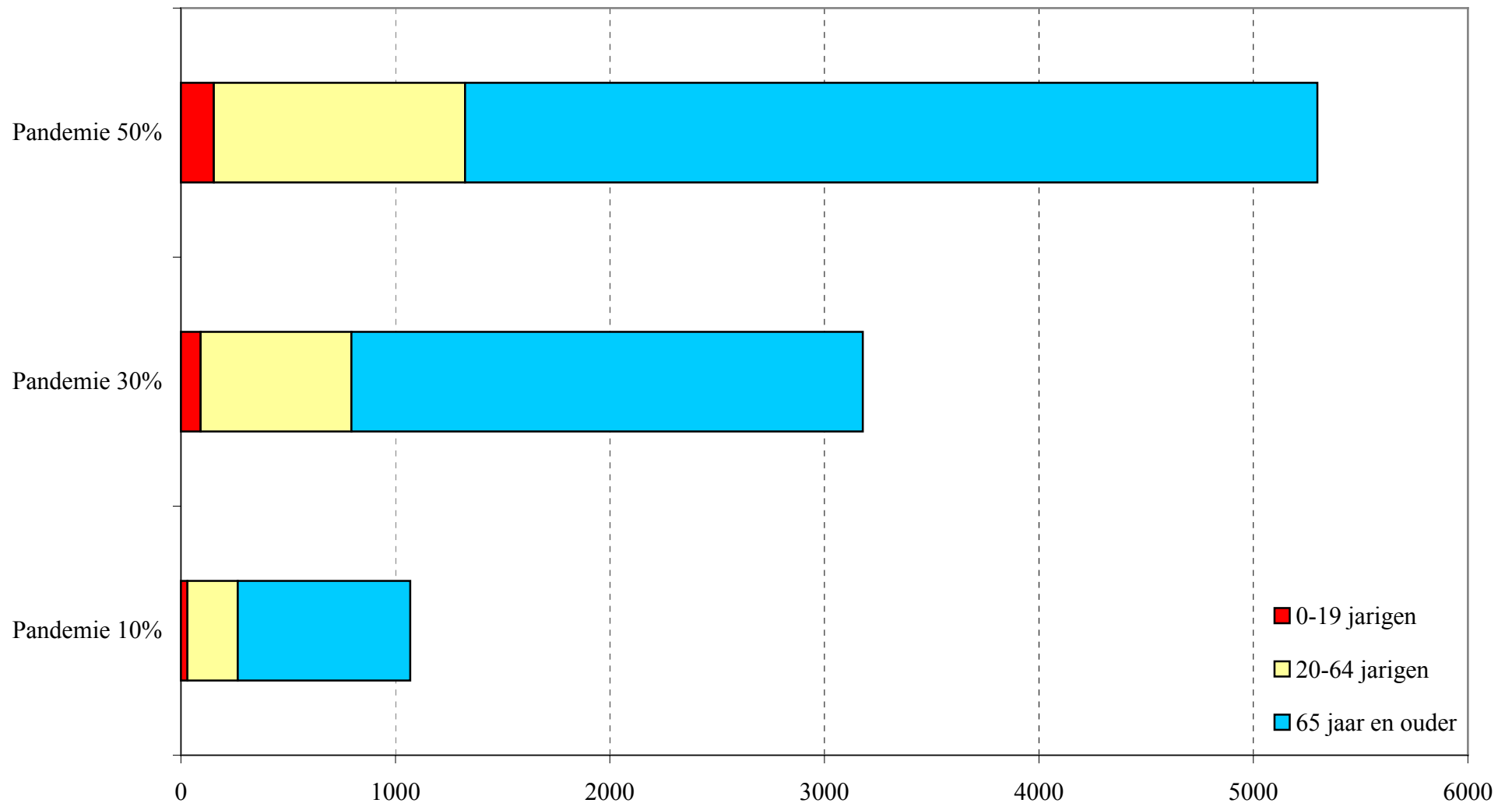
Figuur 7: Toename gewenste aantal ziekenhuisopnames als de ziekenhuisopname rate voor 0-64 jarige laag risico personen gelijk is aan die voor hoog risico personen van 0-64 jaar



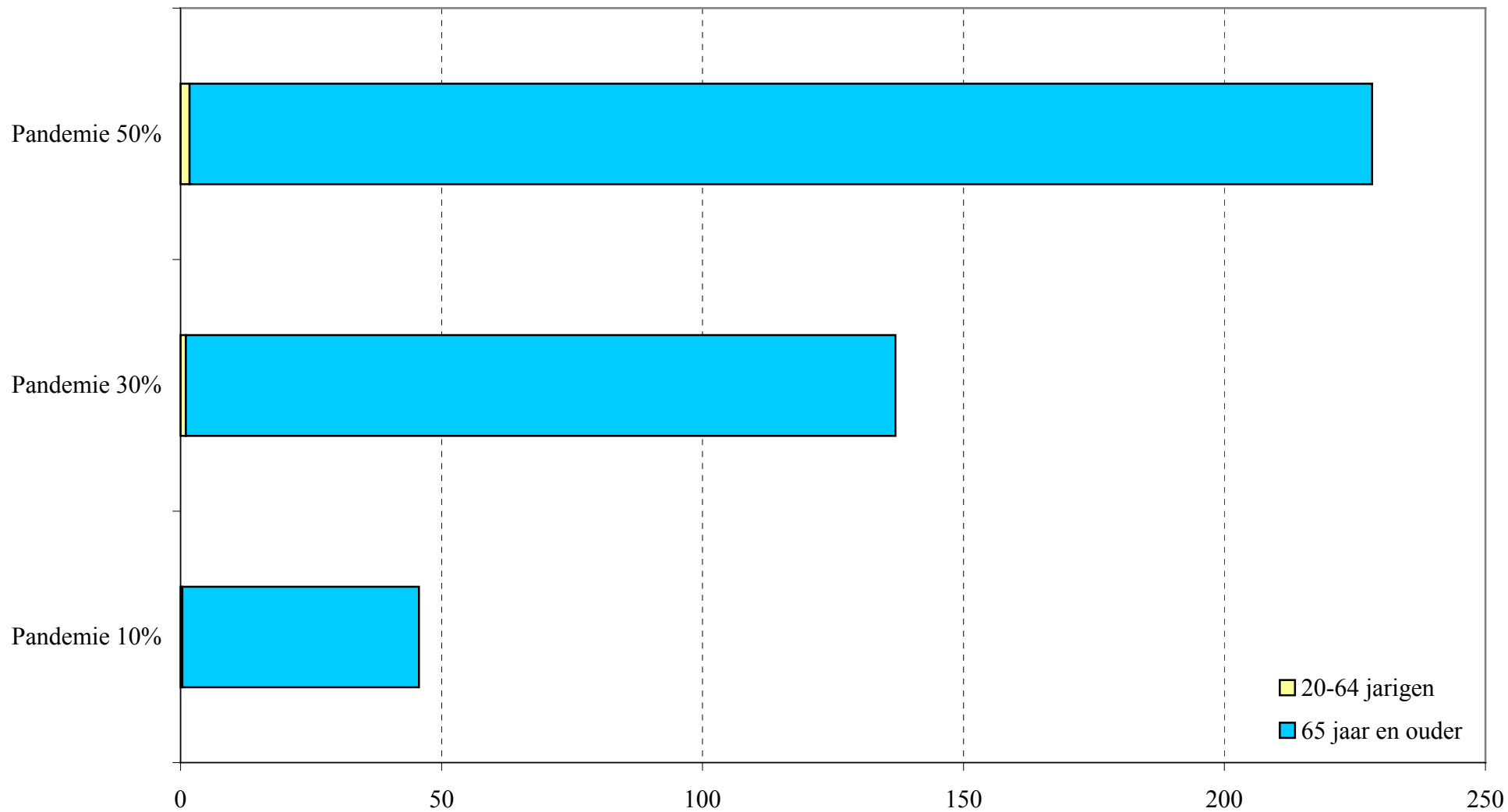
Figuur 8: Gewenste aantal ziekenhuisopnames in het niet-interventie scenario



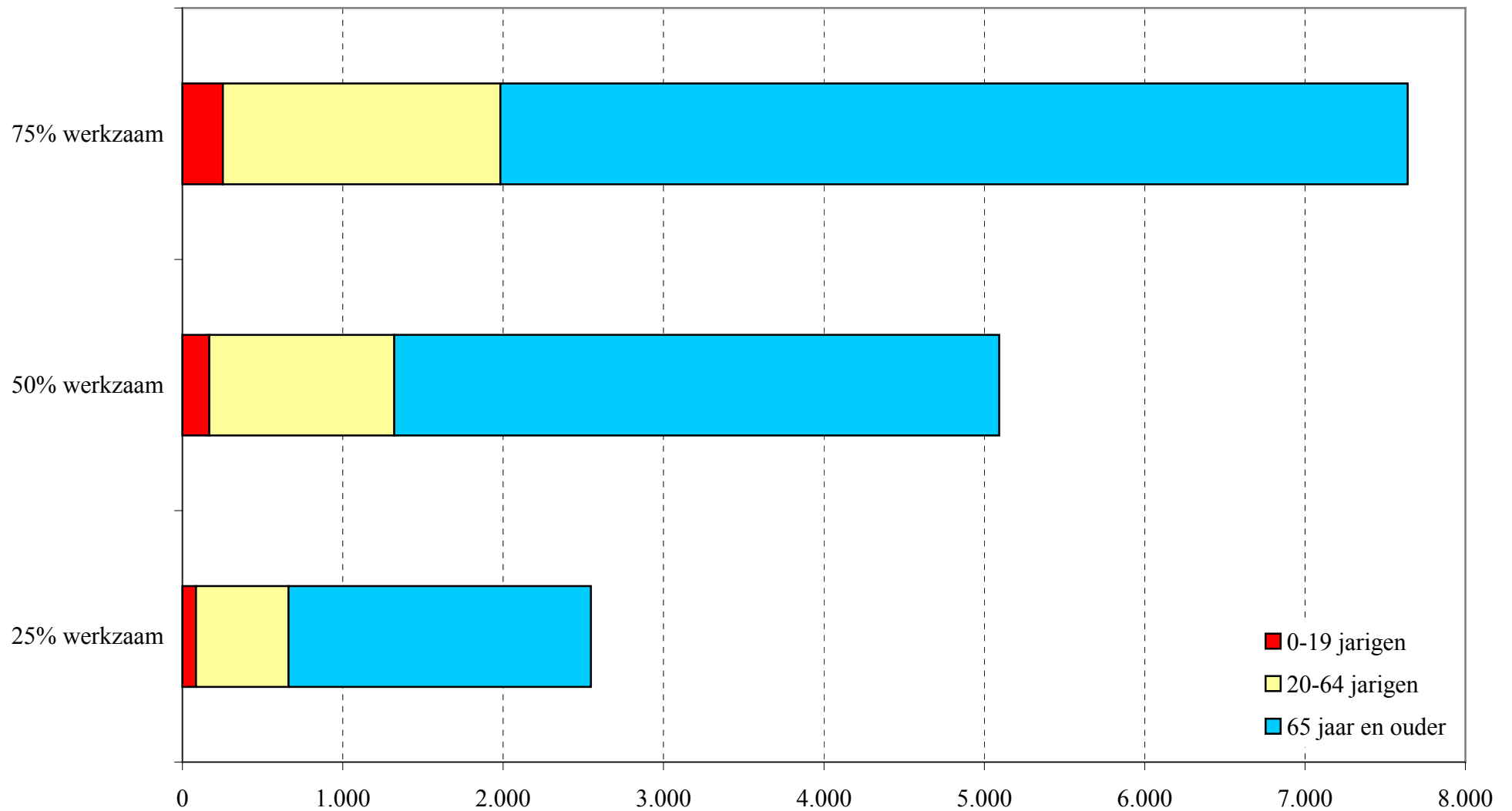
Figuur 9: Aantal sterfgevallen in het niet-interventie scenario



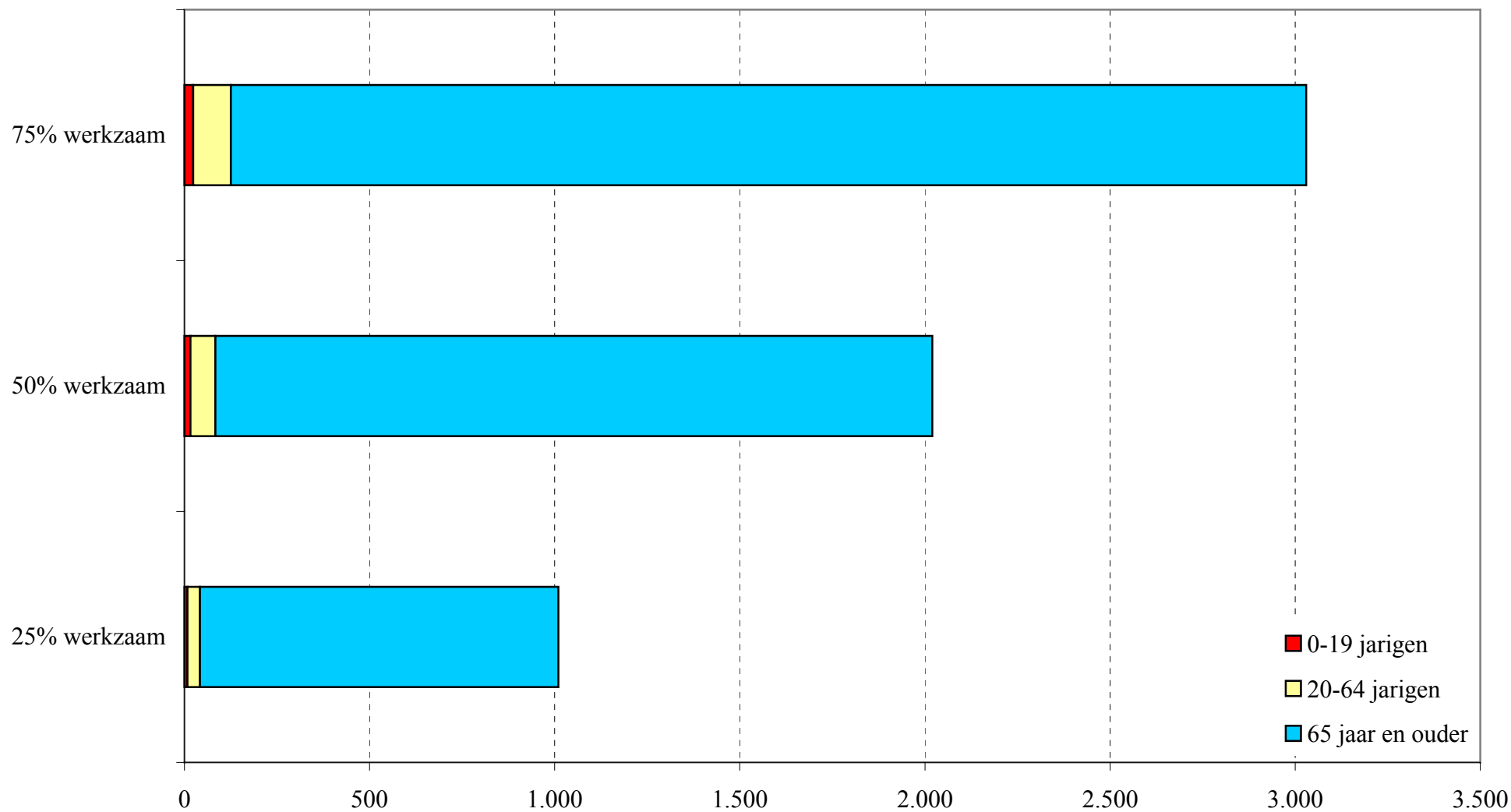
Figuur 10: Aantal voorkómen ziekenhuisopnames door pneumokokkenvaccinatie van de risicogroepen voor influenza (inclusief personen van 65 jaar en ouder)



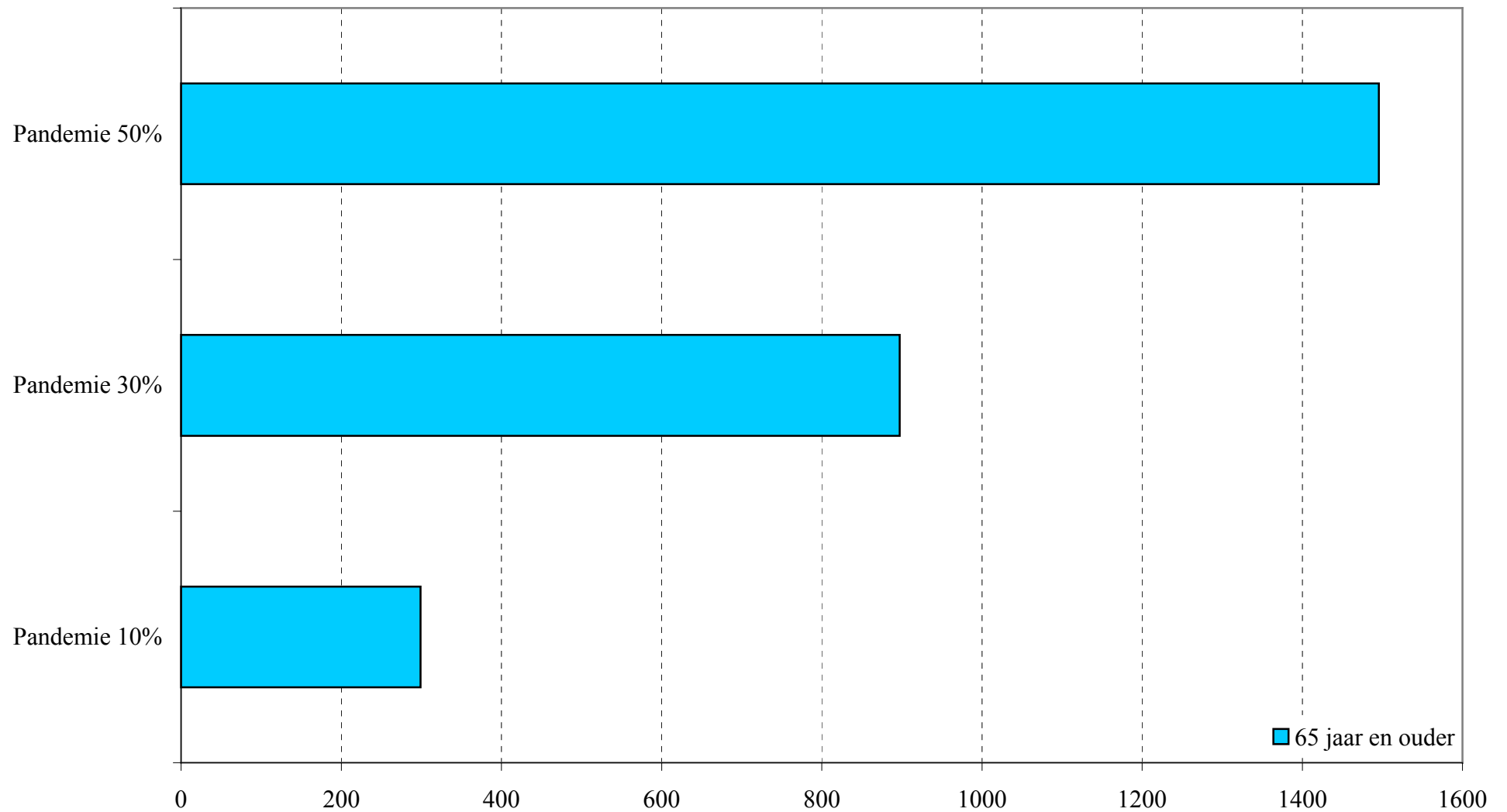
Figuur 11: Aantal voorkómen sterfgevallen door pneumokokkenvaccinatie van de risicogroepen voor influenza (inclusief personen van 65 jaar en ouder)



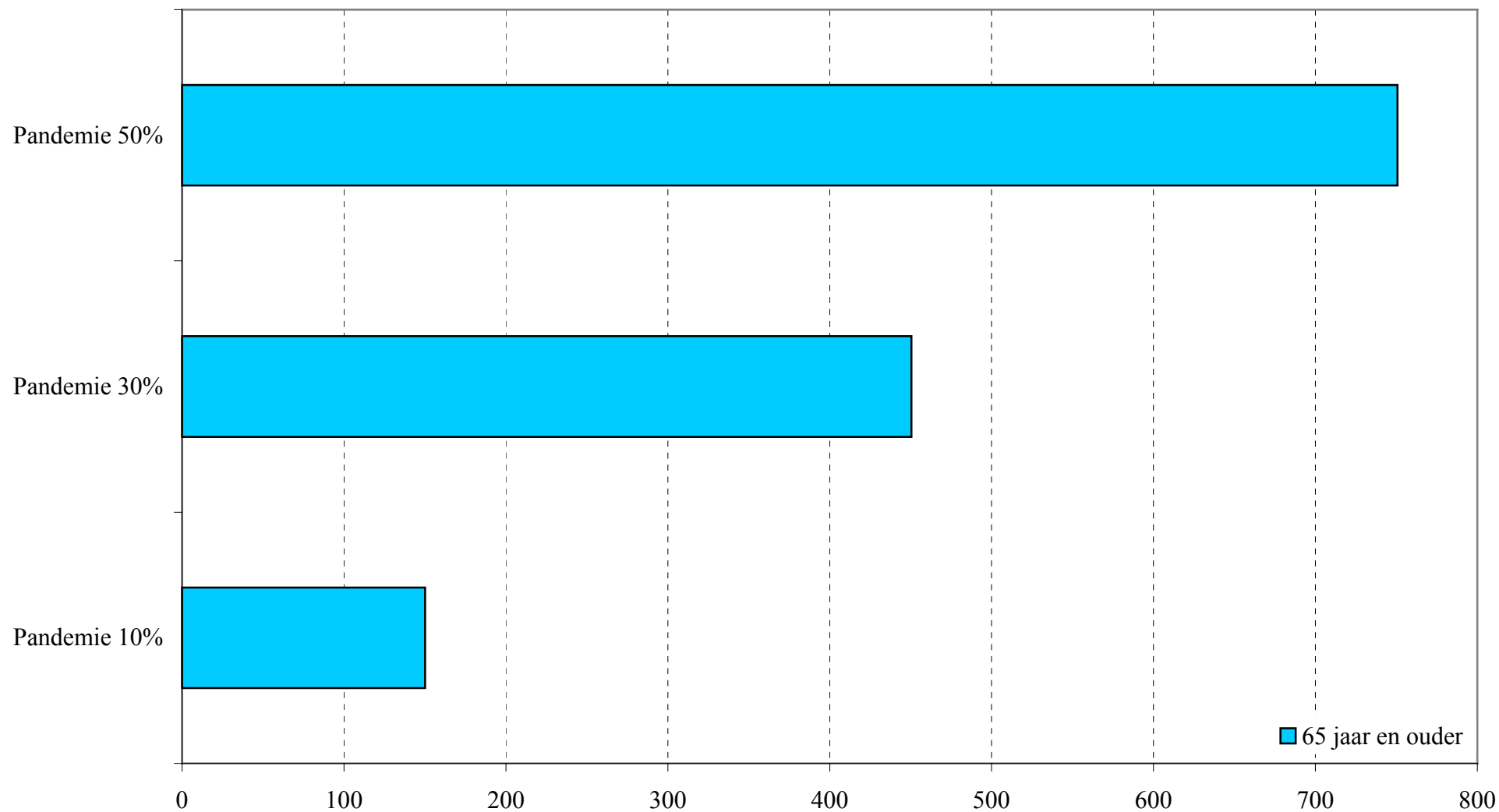
Figuur 12: Aantal voorkómen ziekenhuisopnames bij therapeutische inzet van neuraminidase-remmers voor iedere IAZ-patiënt, pandemie met een omvang van 30%



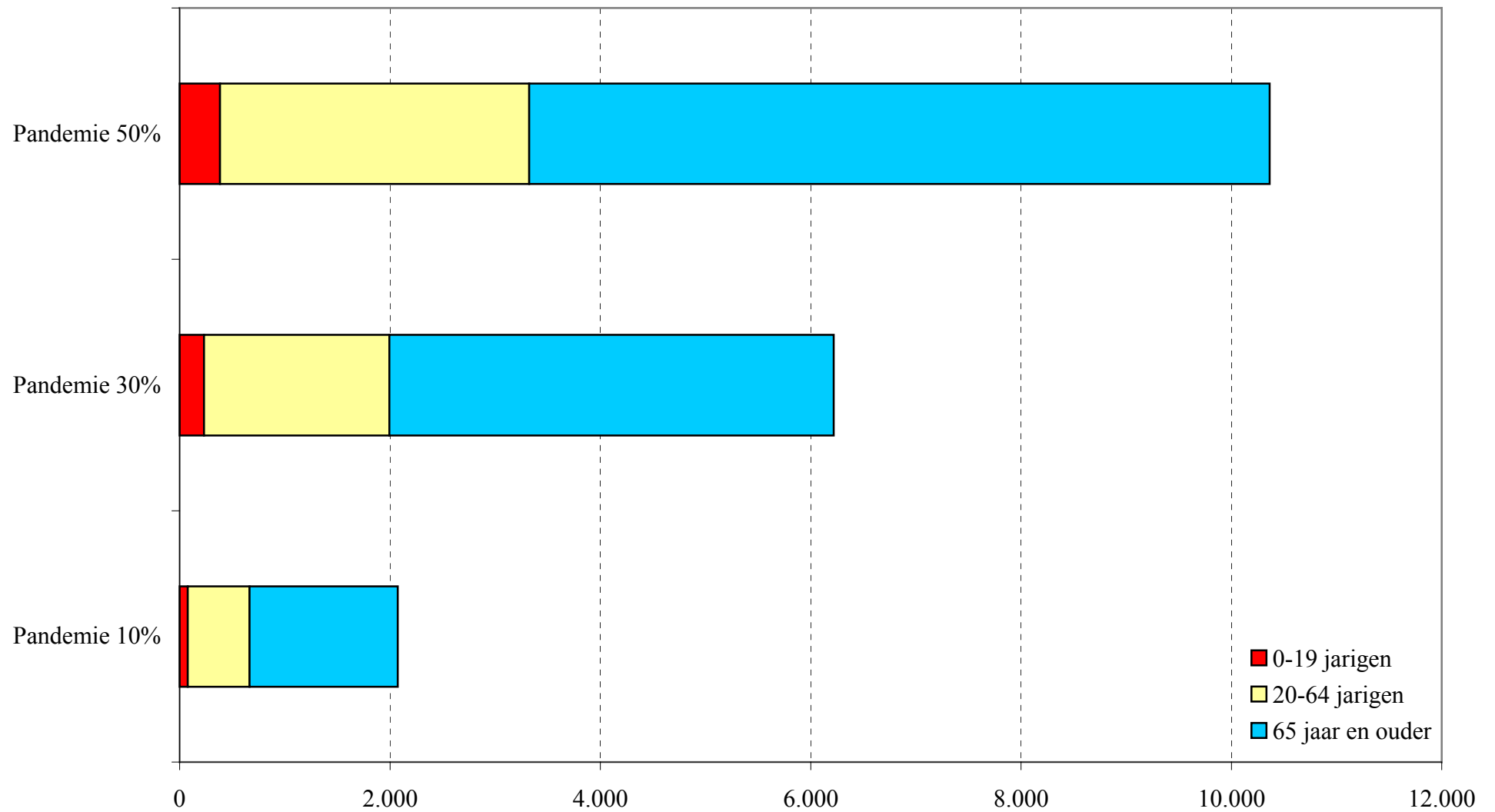
Figuur 13: Aantal voorkómen sterfgevallen bij therapeutische inzet van neuraminidase-remmers voor iedere IAZ-patiënt, pandemie met een omvang van 30%



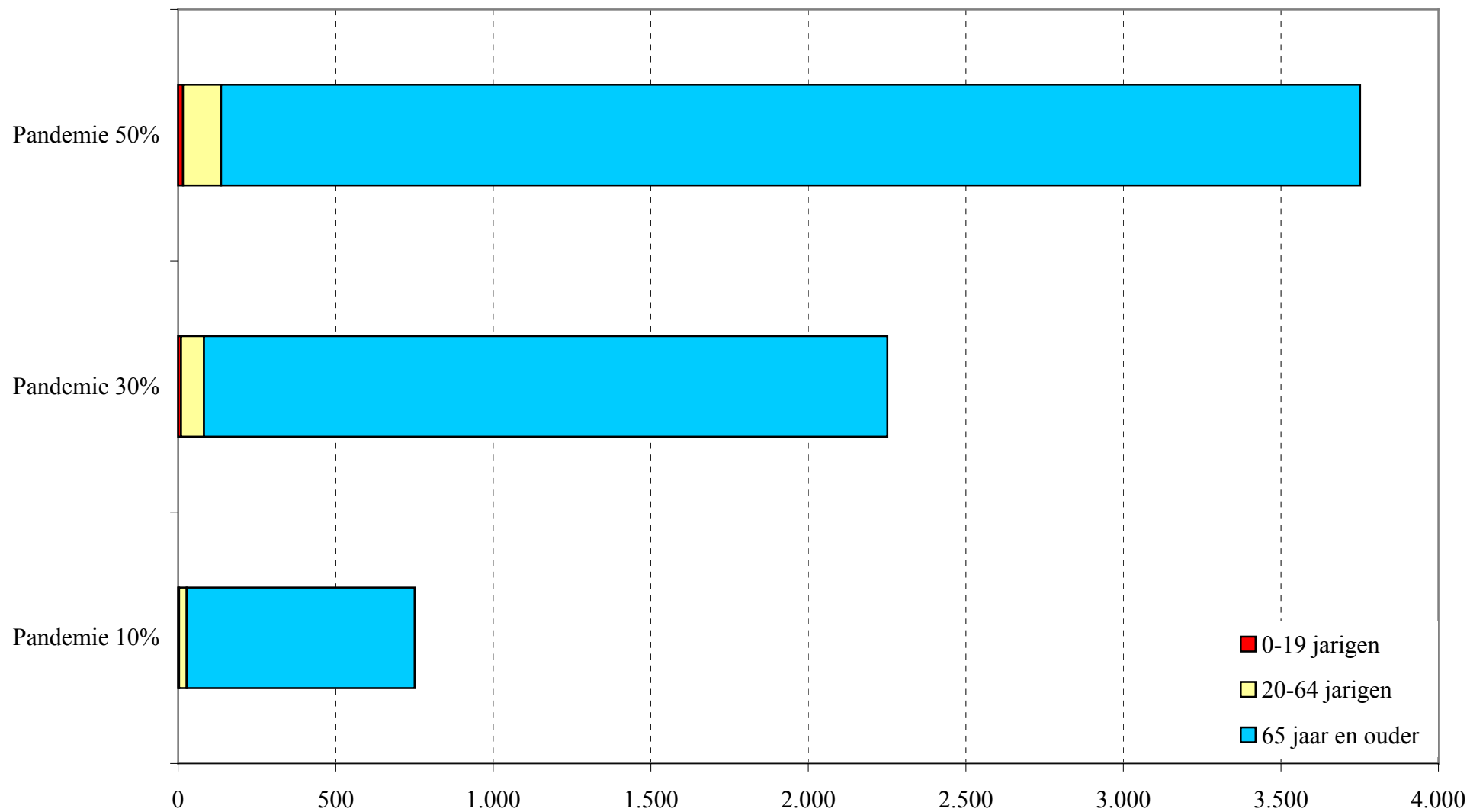
Figuur 14: Aantal voorkómen ziekenhuisopnames bij profylactische inzet van neuraminidase-remmers in verpleeg- en verzorgingshuizen



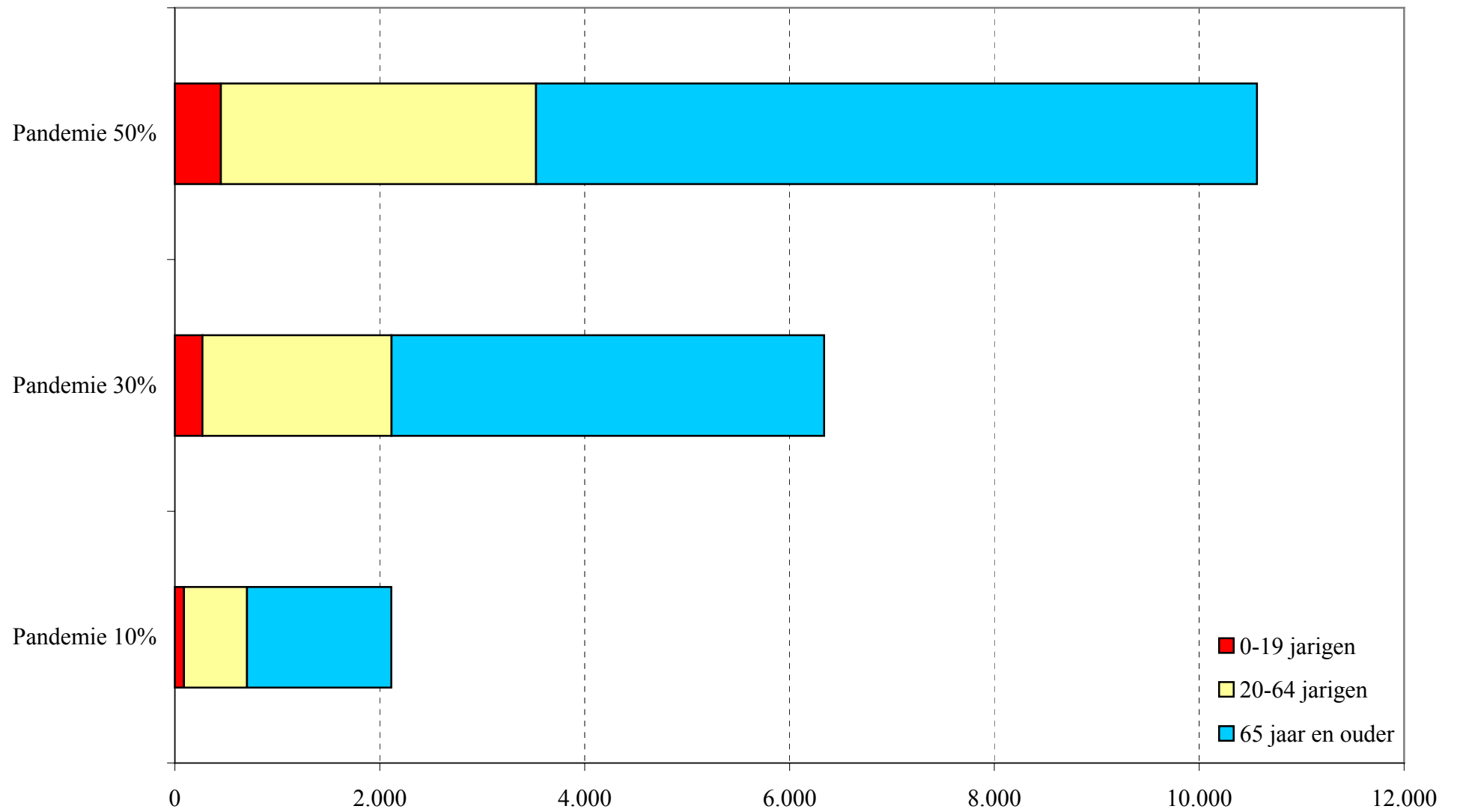
Figuur 15: Aantal voorkómen sterfgevallen bij profylactische inzet van neuraminidase-remmers in verpleeg- en verzorgingshuizen



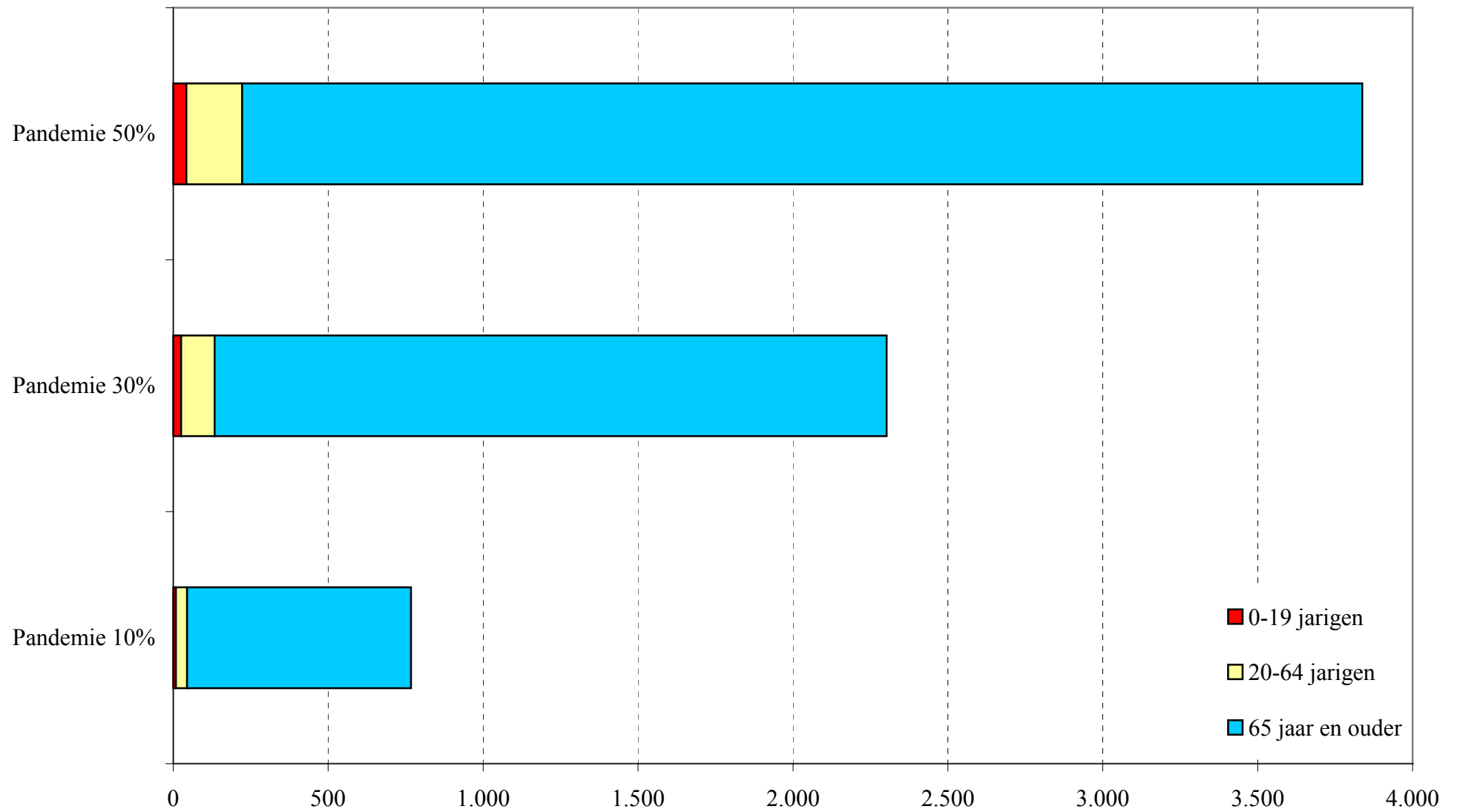
Figuur 16: Aantal voorkómen ziekenhuisopnames bij influenzavaccinatie van de risicogroepen (inclusief 65-plussers) en personen werkzaam in de zorgsector



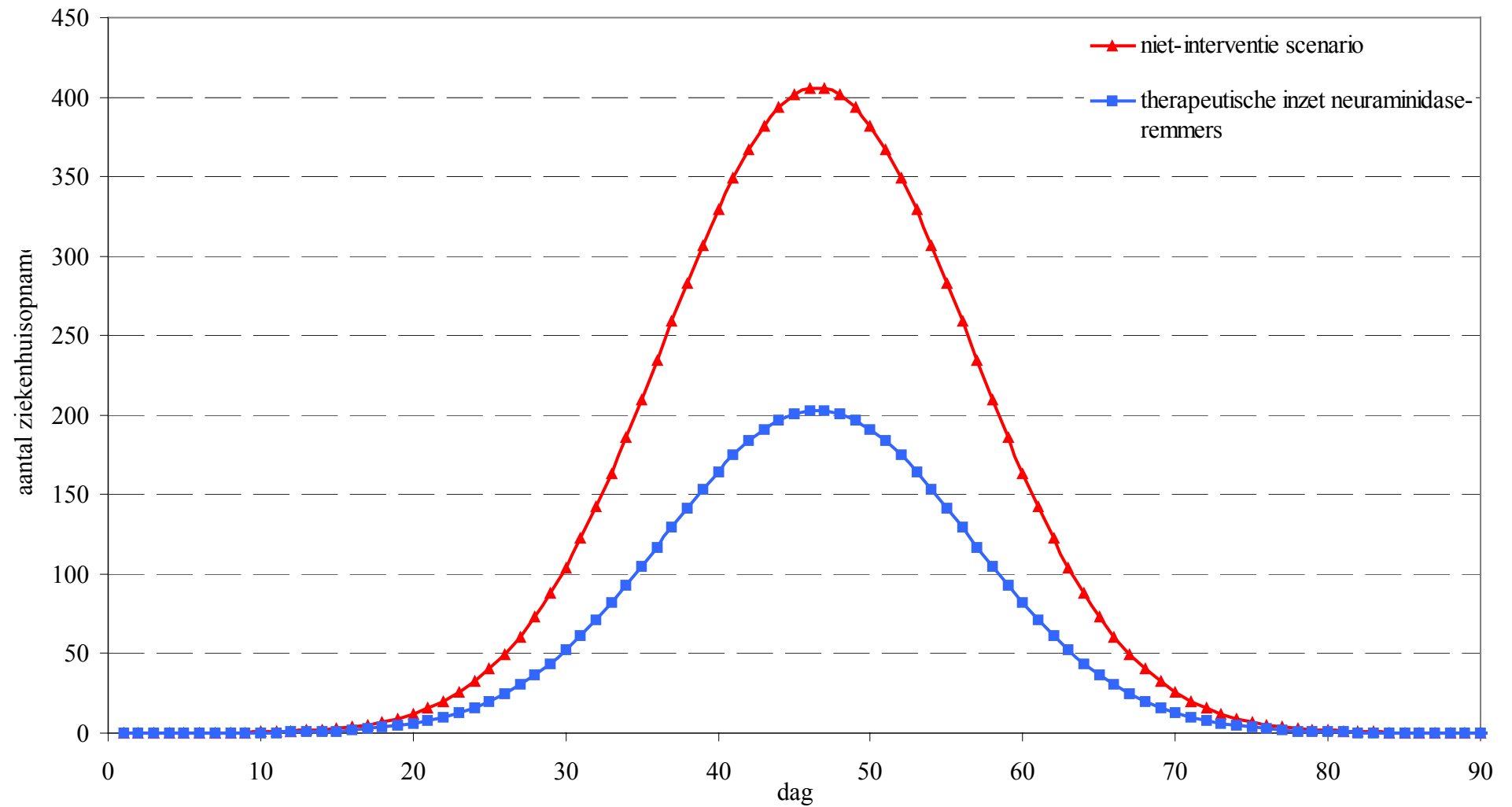
Figuur 17: Aantal voorkómen sterfgevallen door influenzavaccinatie van de risicogroepen voor influenza (inclusief 65-plussers) en personen werkzaam in de zorgsector



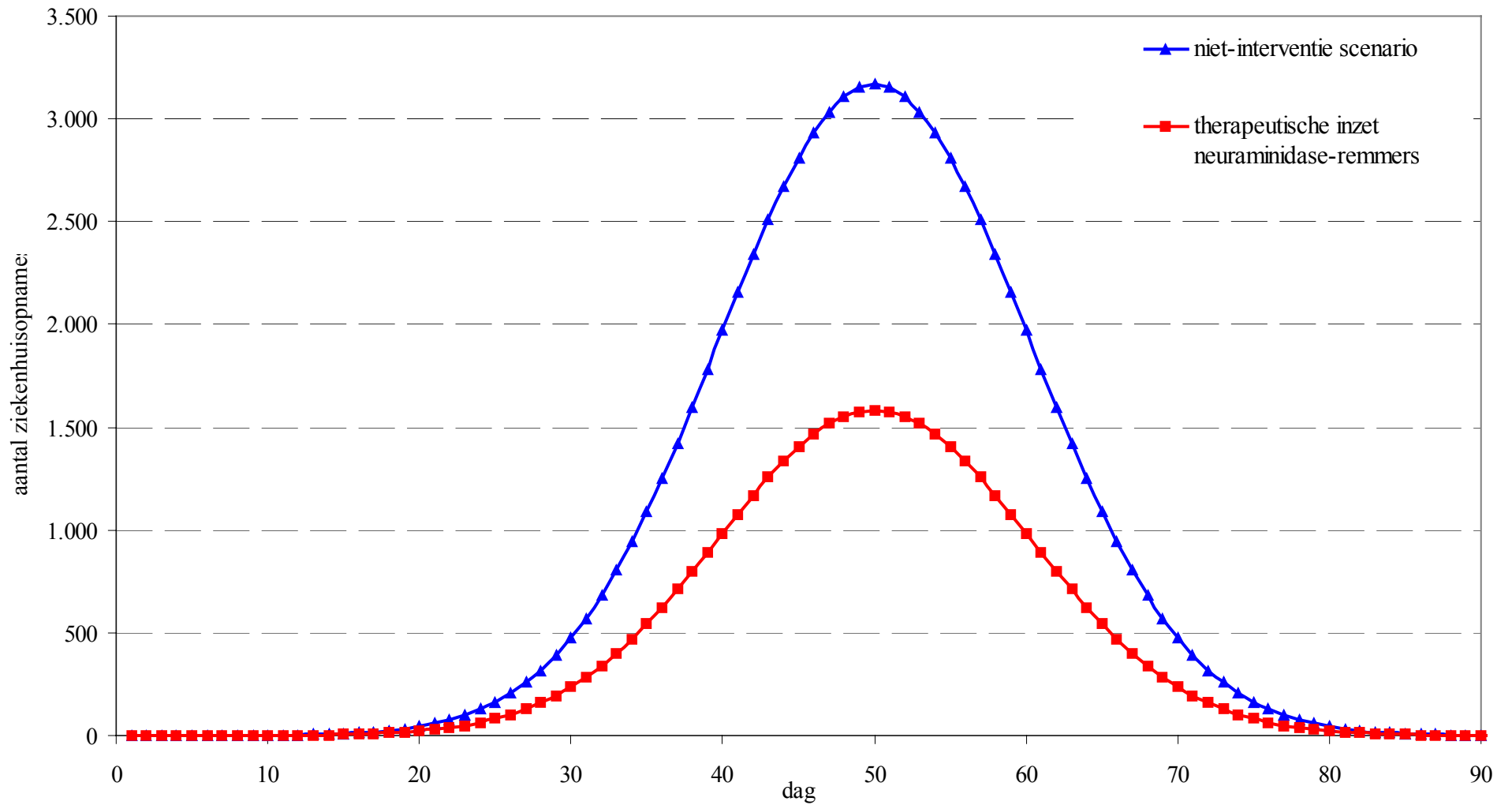
Figuur 18: Aantal voorkómen ziekenhuisopnames bij influenzavaccinatie van de hele Nederlandse bevolking



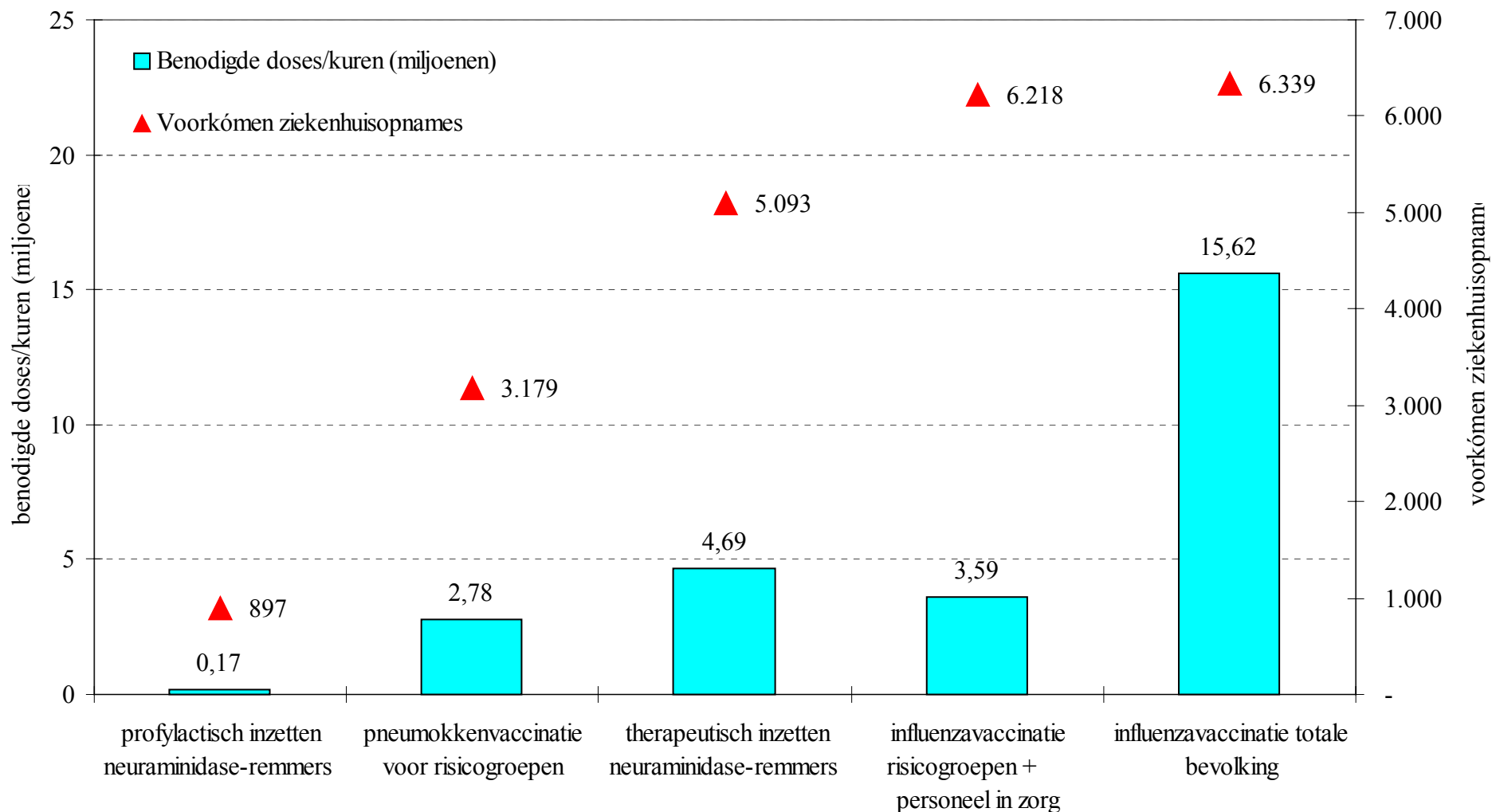
Figuur 19: Aantal voorkómen sterfgevallen bij influenzavaccinatie van de hele Nederlandse bevolking



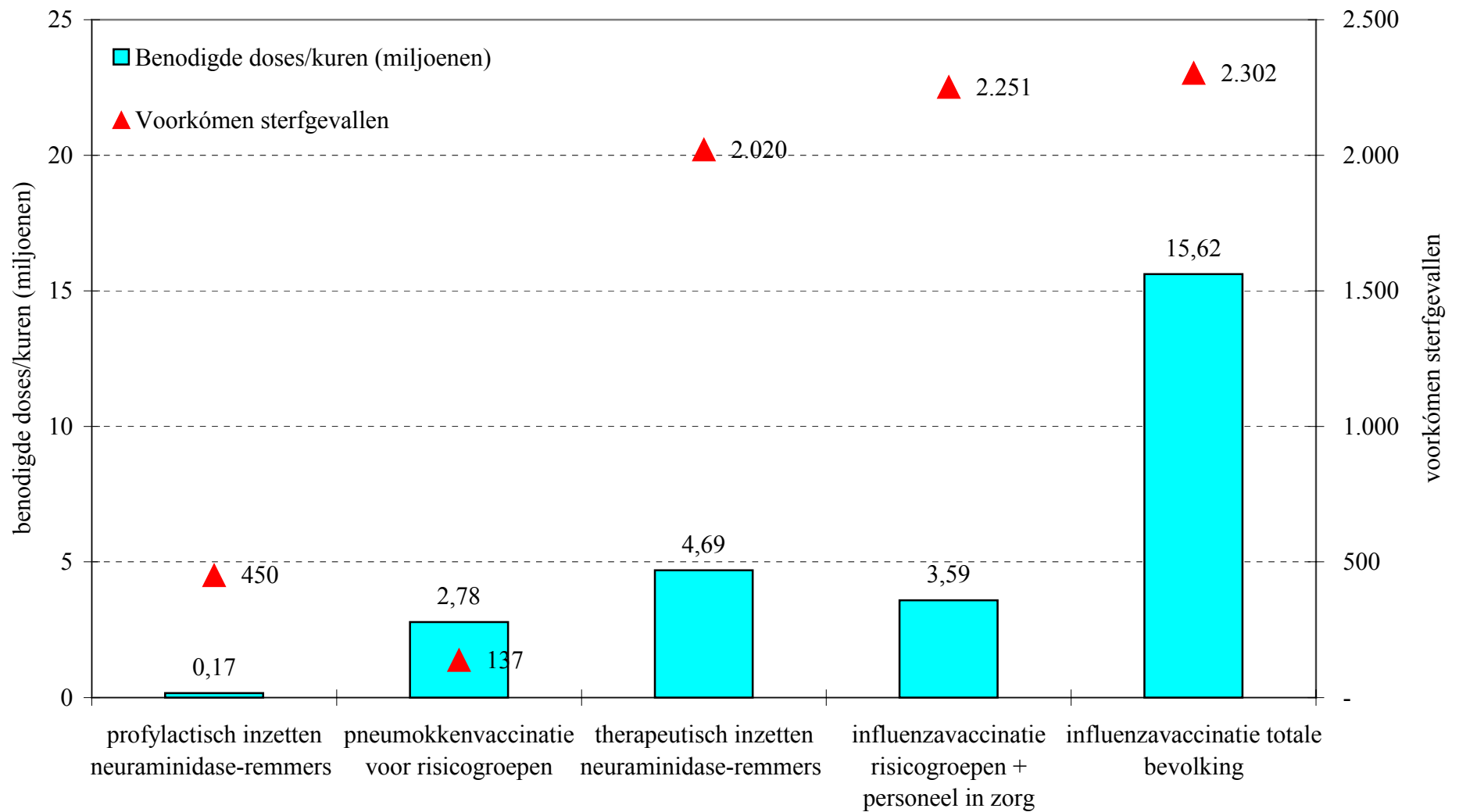
Figuur 20: Aantal gewenste ziekenhuisopnames per dag normaal verdeeld over een periode van 3 maanden bij een pandemie met een omvang van 30%



Figuur 21: Aantal benodigde ziekenhuisbedden over een periode van 3 maanden bij een pandemie met een omvang van 30% en een opnameduur van 8 dagen



Figuur 22: Aantal voorkómen ziekenhuisopnames uitgezet tegen het aantal benodigde doses/kuren vaccins of neuraminidase-remmers bij een pandemie van omvang 30%



Figuur 23: Aantal voorkómen sterfgevallen uitgezet tegen het aantal benodigde doses/kuren vaccins of neuraminidase-remmers bij een pandemie van omvang 30%