

Modelmatige analyse van vaccinatie tegen Nieuw Influenza A (H1N1) bij een pandemie in Nederland

Michiel van Boven & Jacco Wallinga

**Centrum Infectieziektebestrijding (CIb)
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)**

**Vertrouwelijk
niet verder verspreiden**

Inleiding

In deze notitie worden twee opties voor vaccinatie tegen het Nieuw Influenza A(H1N1) virus geëvalueerd:

- (1) een batch van 17 miljoen vaccin doses beschikbaar op 31 oktober 2009;
- (2) een gefaseerde beschikbaarheid van 1 miljoen vaccin doses per week voor 17 weken lang, geleverd vanaf 31 oktober 2009.

We gebruiken een modelmatige scenarioanalyse om deze opties te evalueren. Cruciaal is het moment van de beschikbaarheid van vaccin doses op 31 oktober 2009 ten opzichte van het beloop van de pandemie met het Nieuw Influenza A(H1N1) virus. We gebruiken historische gegevens van influenzapandemieën in Nederland om in te schatten wanneer een pandemie haar hoogtepunt zou kunnen bereiken. De meest betrouwbare gegevens zijn beschikbaar voor de "Aziatische" griepandemie in 1957.

Het gebruikte wiskundige model is gelijk aan het model dat is ingezet voor advies van de gezondheidsraadcommissie "vaccinatie griepandemie", waarvan het advies wordt verwacht in 2009.

Historische gegevens

Beloop van de Spaanse griepandemie 1918

Over deze pandemie zijn relatief weinig harde gegevens over het verloop van de incidentie in de tijd in Nederland. De eerste waargenomen introductie van het influenza AH1N1 virus in Nederland was in juni 1918, en de eerste golf van de pandemie bereikte haar hoogtepunt met betrekking tot het aantal sterftegevallen in de week van 3 november 1918 in Zuid-Holland.

Beloop van de Aziatische griepandemie 1957

De eerste waargenomen introductie van het influenza A(H2N2) virus in Nederland was op 4 juni 1957. Deze eerste introductie werd snel gevolgd door meer introducties. De eerste golf van de pandemie bereikte een hoogtepunt in de week rond woensdag 2 oktober 1957. (volgens CBS gegevens heeft deze week de hoogste influenza-gerelateerde sterfte; volgens rapporten van huisartsen in Middelburg en Zelhem, zoals gepubliceerd in het NTvG, had deze week en de daaropvolgende week het hoogste aantal nieuwe ziektegevallen). De duur van de eerste golf van de pandemie was 8 weken (gemeten als aantal weken met meer dan 1 nieuwe infectie per 100 personen per week).



Figuur 1. Beloop aantal nieuwe influenza infecties per persoon per week tijdens de "Aziatische" influenza A(H2N2) pandemie in Nederland, 1957-58.

Beloop van de Hong Kong griepandemie 1968

Van deze pandemie zijn weinig betrouwbare gegevens over het verloop in Nederland.

Model

Uitgangspunt van de analyses in deze notitie is een modelanalyse van Hagenaars et al. (2004) en Mylius et al. (2008)(Bijlage 3) waarin de dynamica van het pandemische virus met behulp van (honderden) gekoppelde differentiaalvergelijkingen wordt beschreven. Voor zover relevant zijn de parameterwaarden gebaseerd op het artikel van Mylius et al. (2008) en het rapport van Genugten et al. (2002). In het model worden individuen geclassificeerd als vatbaar, geïnfecteerd maar nog niet infectieus, geïnfecteerd en infectieus, ziek maar niet meer infectieus, en hersteld van de ziekte. De populatie is verder gestratificeerd naar leeftijd (zes leeftijdsklassen) en naar risico voor complicaties (twee risicogroepen, laag en hoog). De contactstructuur van de populatie is specifiek voor de Nederlandse populatie bepaald (Wallinga et al. 2006).

Parameterschattingen voor de effectiviteit van antivirale middelen (met betrekking tot het verminderen van infectiviteit en ziekte/sterfte) zijn gebaseerd op conservatieve schattingen van Jefferson et al. (2006) en Yang et al. (2006). We gaan ervan uit dat antivirale drugs alleen therapeutisch (dus niet profylactisch) ingezet. Het gevolg is dat deze een marginale rol spelen in de dynamiek van de epidemie. De mitigerende effecten van antivirale middelen op het verminderen van het aantal ziekenhuisopnames en sterftegevallen zijn verder niet in de analyses betrokken. Het is echter een eenvoudige exercitie om, zodra gegevens bekend worden over de effectiviteit van antivirale middelen in het verlagen van de kansen op hospitalisatie en sterfte, de onderstaande resultaten te schalen met de verminderde kans op sterfte/ziekenhuisopname.

Wat betreft de epidemiologische effectiviteit van vaccinatie gaan wij ervan uit dat de relatieve vaccineffectiviteit voor het verminderen van de vatbaarheid en infectiviteit beide $\sim 0.163\%$ zijn ($VE_s=0.163$ en $VE_i=0.163$). De overall vaccineffectiviteit is gerelateerd met de effectiviteit voor het verminderen van vatbaarheid en infectie via $VE=1-(1-VE_s)(1-VE_i)$. In onze simulaties in de onderstaande Tabellen 1 en 2 is de overall vaccineffectiviteit dus $VE=0.30$. Deze waarde komt overeen met de in waarde die wordt genoemd in het rapport van de Gezondheidsraad na een enkele vaccindosis. Omdat het mogelijk is dat vaccineffectiviteit van geadjuveerde vaccins hoger is, of omdat het wellicht mogelijk is om twee doses aan elk persoon toe te dienen, hebben we ook een scenario bestudeerd met hogere vaccineffectiviteit ($VE=0.70$, Tabel 3).

Uitgangspunt van onze analyses is de scenariostudie zoals die in het rapport van de Gezondheidsraad is opgenomen. Het onderstaande overzicht geeft additionele de scenario's zoals wij die in deze notitie hebben gehanteerd:

Tabel 1: Eenmalige vaccinatie van de gehele Nederlandse bevolking met een matig werkend vaccin ($VE=0.30$). Binnen dit scenario wordt verder onderscheid gemaakt naar gelang de timing van vaccinatie ten opzichte van het moment van introductie. Zonder interventie maatregelen zou de piek worden bereikt op dag 69 (d.w.z. ongeveer twee maanden) na introductie. De scenario's gaan dus uit van vaccinatie voor introductie, één maand voor de piek als geen maatregelen worden genomen, op de piek als geen maatregelen worden genomen, en één maand na de piek als geen maatregelen worden genomen.

Tabel 2: Eenmalige vaccinatie (at random) van één miljoen Nederlanders bevolking met een matig werkend vaccin ($VE=0.30$). Binnen dit scenario wordt verder onderscheid gemaakt naar gelang de timing van vaccinatie ten opzichte van het moment van introductie.

Tabel 3: Eenmalige vaccinatie van de gehele Nederlandse bevolking met een effectiever vaccin dan in Tabel 1 ($VE=0.70$). Binnen dit scenario wordt verder onderscheid gemaakt naar gelang de timing van vaccinatie ten opzichte van het moment van introductie.

Resultaten

Een overzicht van de resultaten van de analyses is weergegeven in onderstaande Tabellen. Zonder interventie maatregelen zou de epidemische piek ruim twee maanden na introductie worden bereikt (dag 69). Onderstaande scenario's gaan er dus van uit dat de populatie wordt gevaccineerd voor introductie, één maand voor de piek, op de piek, of één maand na de piek.

Tabel 1. Overzicht van de resultaten van de scenario's waarin de gehele Nederlandse bevolking eenmalig wordt gevaccineerd met een vaccin met matige effectiviteit. ^aattack rate=de fractie van de populatie die gedurende de epidemie wordt besmet; ^bILI=influenza-like illness; ^cdeze getallen worden sterk bepaald door de veronderstelde rates van ziekenhuisopname en sterfte, en laten de mitigerende effecten van antivirale middelen buiten beschouwing; basis reproductiegetal: 1.7; overall vaccineffectiviteit: 0.30.

Scenario	attack rate ^a (*10 ⁶)	peak prevalence (*10 ⁶)	overall ILI ^b (*10 ⁶)	hospitalizations ^c	mortality ^c
no vaccination	10.4	3.6	6.2	~14,000	~5,500
early vaccination (before the epidemic)	4.5	0.57	2.7	~5,300	~2,000
vaccination effective one month into the epidemic	4.5	0.58	2.7	~5,300	~2,000
vaccination effective two months into the epidemic	7.6	2.9	4.5	~9,400	~3,600
vaccination effective three months into the epidemic	10.4	3.6	6.2	~13,800	~5,400

Tabel 2. Overzicht van de resultaten van de scenario's waarin 1 miljoen Nederlanders eenmalig wordt gevaccineerd. ^aattack rate=de fractie van de populatie die gedurende de epidemie wordt besmet; ^bILI=influenza-like illness; ^cdeze getallen worden sterk bepaald door de veronderstelde rates van ziekenhuisopname en sterfte, en laten de mitigerende effecten van antivirale middelen buiten beschouwing; basis reproductiegetal: 1.7; overall vaccineffectiviteit: 0.30.

Scenario	attack rate ^a (*10 ⁶)	peak prevalence (*10 ⁶)	overall ILI ^b (*10 ⁶)	hospitalizations ^c	mortality ^c
no vaccination	10.4	3.6	6.2	~14,000	~5,500
early vaccination (before the epidemic)	10.2	3.4	6.1	~13,400	~5,200
vaccination effective one month into the epidemic	10.2	3.4	6.1	~13,400	~5,300
vaccination effective two months into the epidemic	10.3	3.5	6.1	~13,500	~5,300
vaccination effective three months into the epidemic	10.4	3.6	6.2	~13,800	~5,400

Tabel 3. Overzicht van de resultaten van de verschillende modelscenario's waarin de gehele Nederlandse bevolking wordt gevaccineerd met een relatief effectief vaccin (vgl Tabel 1). ^aattack rate=de fractie van de populatie die gedurende de epidemie wordt besmet; ^bILI=influenza-like illness; ^cdeze getallen worden sterk bepaald door de veronderstelde rates van ziekenhuisopname en sterfte, en laten de mitigerende effecten van antivirale middelen buiten beschouwing; basis reproductiegetal: 2.5; reproductiegetal na vaccinatie: 0.84; overall vaccineffectiviteit: 0.70.

Scenario	attack rate ^a (*10 ⁶)	peak prevalence (*10 ⁶)	overall ILI ^b (*10 ⁶)	hospitalizations ^c	mortality ^c
no vaccination	10.4	3.6	6.2	~14,000	~5,500
early vaccination (before the epidemic)	0	very low	very low	very low	very low
vaccination effective one month into the epidemic	0.03	0.014	0.017	low (<100)	low (<100)
vaccination effective two months into the epidemic	5.2	2.6	3.1	~6,000	~2,300
vaccination effective three months into the epidemic	10.3	3.6	6.2	~13,700	~5,400

Discussie/Conclusie

De analyse van historische gegevens laat zien dat de pandemie een piek in aantal nieuwe infecties en aantal sterftegevallen kan bereiken in oktober. De duur van de eerste golf is in de orde van 8 weken, zodat de meeste gevallen vallen in de maanden september en oktober.

Een vaccin dat beschikbaar is op 31 oktober, en waarvan werkzame immuniteit te verwachten is rond eind november zal dan laat in de eerste golf komen. Als het vaccin gefaseerd geleverd wordt, is de verwachte beschermende werking dan ook zeer gering.

De uitkomsten zijn in het algemeen zeer gevoelig voor het tijdstip waarop het vaccin beschikbaar komt ten opzichte van de introductie en piek van de pandemie.

We bekijken alleen de effecten tijdens de eerste golf van een pandemie. Er zou echter ook een tweede golf kunnen komen (zie Figuur 1). Het vaccin komt wel op tijd voor deze tweede golf. Hier kan het nog vele sterftegevallen en ziekenhuisopnamen voorkomen.

De in deze notitie gekozen kansen op ziekenhuisopname en sterfte zijn gebaseerd op een mild scenario vergelijkbaar met sterfte na de jaarlijkse seizoensgriep (van Genugten et al. 2002, Mylius et al. 2008). Deze analyses komen uit op kansen op sterfte na infectie die variëren van 0,0015% voor kinderen in laagrisicogroepen tot 1,7% voor 65-plussers in hoogrisicogroepen. Retrospectieve analyses van de pandemie van 1957-1958 liggen in deze range.

Retrospectieve analyses van de pandemie van 1918-1919 toen er hongersnood heerste en nog geen antibiotica beschikbaar waren komen doorgaans op beduidend hogere mortaliteitscijfers uit. Voor Nederland is de gemiddelde sterfte na infectie tijdens de pandemie van 1918-1919 op ongeveer de 0,24% geschat. Om een worst case scenario te berekenen kunnen de getallen voor ziekenhuisopnamen en sterftegevallen in tabel 1 met een conversiefactor worden vermenigvuldigd.

Gefaseerd vaccineren met 1 miljoen doses per week zou goed kunnen werken als al met 1 miljoen vaccinaties de transmissie grotendeels stil zou kunnen worden gelegd, zodat het exacte tijdstip van de volgende vaccinaties minder belangrijk wordt. Simulaties in tabel 2 laten echter zien dat 1 miljoen vaccindoses niet toereikend zijn om transmissie te effectief te vertragen.

Vaccinatie met 17 miljoen doses kan een groot aantal sterftegevallen en ziekenhuisopnamen voorkomen. Het verwachte effect van vaccinatie met 17 miljoen doses is het grootst als gevaccineerd wordt voordat de epidemie op gang komt.

Het effect van vaccinatie hangt verder sterk af van de verwachte vaccineffectiviteit. Als het vaccin matig effectief is (bijvoorbeeld doordat maar eenmalig wordt gevaccineerd) ($VE=0.30$), dan is het niet waarschijnlijk dat de epidemie volledig kan worden gestopt. Als het vaccin effectiever is ($VE=0.70$), hetzij door het adjuvans of door tweemaal vaccineren, dan is het wel waarschijnlijk dat de epidemie volledig kan worden gestopt.

Het is zeer onwaarschijnlijk dat gevaccineerd kan worden voordat de epidemie goed op gang komt als de 17 miljoen vaccins gefaseerd geleverd worden met 1 miljoen doses per week.

Referenties

Ferguson NM, DAT Cummings, C Fraser, JC Cajka, PC Cooley et al. (2006) Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 442, 448-452

Genugten MLL, MLA Heijnen, JC Jager (2002) Scenario-analysis of expected number of hospitalisations and deaths due to pandemic influenza in the Netherlands. RIVM Report 282701002, Bilthoven

Hagenaars TJ, MLL van Genugten, J Wallinga (2004) Pandemic influenza and healthcare demand: dynamic modelling. *International Congress Series* 1263, 235-238

Jefferson T, V Demicheli, D Rivetti, M Jones, C Di Pietrantonj C, et al (2006) Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 367, 303-313

Longini IM, A Nizam, S Xu, K Ungusak, W Hanshaworakul et al. (2005) Containing pandemic influenza at the source. *Science* 309, 1083-1087

Mylius SD, TJ Hagenaars, AK Luginer, J Wallinga (2008) Optimal allocation of pandemic influenza virus depends on age, risk, and timing. *Vaccine*, in press (Bijlage 3)

Yang Y, IM Longini, ME Halloran (2006) Design and evaluation of prophylactic interventions using infectious disease incidence data from close contact groups. *Applied Statistics* 55, 317-330