

Postprint Version	1.0
Journal website	http://www.ntvg.nl/content/bestrijding-van-de-nieuwe-influenza-h1n1-ii
Pubmed link	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19785810
DOI	

This is a NIVEL certified Post Print, more info at <http://www.nivel.eu>

Bestrijding van de nieuwe influenza A (H1N1). II. Epidemiologie en niet-medicamenteuze maatregelen.

MARIANNE A.B VAN DER SANDE, WIM VAN DER HOEK, MARIËTTE HOOIVELD, GÉ A. DONKER, JIM E. VAN STEENBERGEN, MICHEL VAN BOVEN EN JACCO WALLINGA

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven. Dr. M.A.B van der Sande (tevens: Universitair Medisch Centrum Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Utrecht) en drs. W. van der Hoek, artsen-epidemiologen; dr. J.E. van Steenbergen, arts Maatschappij en Gezondheid en epidemioloog; dr. M. van Boven en dr. J. Wallinga (tevens: Universitair Medisch Centrum Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Utrecht), populatiebiologen. Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg, Utrecht. Dr. M. Hooiveld, epidemioloog; dr. G.A. Donker, huisarts-epidemioloog.
Contactpersoon: dr. M.A.B. van der Sande (marianne.van.der.sande@rivm.nl).

Door intensieve surveillance in Mexico, de VS, Canada, Spanje en het VK zijn inmiddels de eerste gegevens bekend over het nieuwe influenza A(H1N1)-virus.

Het is nog onbekend of en hoe en waar verdere verspreiding naar Nederland plaats heeft. Daarom is het van belang ook in Nederland de surveillance te intensiveren.

Dankzij de meldingsplicht is er informatie over individuele patiënten en hun contacten. Het aantal huisartspraktijken en verpleeghuizen dat deelneemt aan de surveillance via netwerken wordt uitgebreid. Verder maakt men gebruik van sterftestatistieken en internetsurveillance (Grote Griepmeting).

Op basis van studies van eerdere griepepidemieën en wiskundige modellen kan men vooraf het te verwachten effect van niet-medicamenteuze maatregelen inschatten.

Niet-medicamenteuze maatregelen zoals het beperken van sociale contacten, in het bijzonder schoolsluiting, handenwassen en dragen van mond-neusmaskers kunnen, mits goed toegepast, effectief zijn om de verspreiding van het nieuwe influenzavirus te vertragen.

Hoewel inmiddels de eerste beschrijvingen van de verspreiding van het nieuwe influenza A(H1N1)-virus in de VS en in Europa gepubliceerd zijn,¹⁻³ weten we nog te weinig over veel klinische en epidemiologische eigenschappen van deze nieuwe influenza, en zeker niet hoe deze zich de komende maanden zullen ontwikkelen.

Wie wordt het eerst geïnfecteerd, wie wordt ziek en wie verspreidt de infectie? Hoe en hoe snel verspreidt het nieuwe influenzavirus in de Nederlandse bevolking? Zijn er specifieke groepen die meer of minder kans hebben op een ernstig beloop? Voor het beantwoorden van die epidemiologische vragen is een goed surveillancesysteem essentieel. Artsen moeten niet alleen registreren en vastleggen, ze moeten ook weten welke maatregelen effectief zijn. Waardoor wordt verspreiding onder de bevolking afgeremd? De virologische aspecten die relevant zijn voor de verspreiding, komen in deel I van dit tweeluik aan de orde.⁴ In dit artikel bespreken wij de epidemiologische aspecten.

VOLGEN VAN DE TRANSMISSIE

Door middel van dagelijkse updates met kaartjes en tabellen proberen overkoepelende instanties als de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), het Europese Centrum voor ziektebestrijding en -preventie (ECDC) en de Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention (CDC) een actueel inzicht te geven in het vóórkomen in tijd, plaats en persoon van het aantal vermoedelijke of bewezen infecties (zie www.ecdc.europa.eu voor de actueelste data).

Met mathematische modellen kan men schatten hoe snel de verspreiding gaat. Op basis van de weinige data die er zijn, schatte één groep het aantal secundaire gevallen van één patiënt op 1,4.⁵ Deze waarde van het zogenaamde reproductiegetal R_0 is min of meer vergelijkbaar met de schattingen bij de gewone wintergriep. Een andere groep daarentegen schatte het reproductiegetal aanzienlijk hoger en gaf aan dat deze waarde wel op kon lopen tot 3,1 secundaire transmissies per primaire patiënt.⁶

Het verschil in de schattingen is een gevolg van onzekerheid over de tijdsduur tussen opeenvolgende infecties, het zogenaamde generatie-interval. Intensieve surveillance is de komende tijd essentieel om zo snel mogelijk beter inzicht te krijgen in de huidige kenmerken van de verspreiding en in de snelheid en wijze van eventuele veranderingen daarin.

Huidige surveillance

Huisartsen. Net als in vrijwel alle Europese landen registreert een aantal huisartsen in Nederland wekelijks het aantal patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) dat zich bij hen meldt. Bij een steekproef van deze patiënten nemen ze monsters af voor virologisch onderzoek. Deze huisartsenpraktijken vormen de peilstations van de Continue Morbiditeits Registratie (CMR) van het Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL).

De CMR bestaat sinds 1970. Hierin nemen nu 45 huisartsenpraktijken deel met in totaal 61 huisartsen bij wie 135.000 patiënten ingeschreven zijn. Deze groep vertegenwoordigt ongeveer 0,8% van de Nederlandse bevolking en is een representatieve afspiegeling daarvan. Het peilstationsysteem biedt het hele jaar door de mogelijkheid om wekelijks een schatting te maken van de incidentie van IAZ, uitgedrukt als het aantal gerapporteerde IAZ-consulten per 10.000 ingeschreven patiënten in de peilstationpraktijken.^{7,8}

Verpleeghuizen. Sinds 2008 is er ook een Surveillance Netwerk Infectieziekten in Verpleeghuizen (SNIV). Dit is nog in opbouw, waarbij men streeft naar deelname van tenminste 30 verpleeghuizen geografisch verspreid over Nederland. Hiermee kan men in meer detail het epidemiologisch en virologisch beloop bij deze kwetsbare groep inwoners van verpleeghuizen in kaart brengen.

Op internet gebaseerde systemen zijn mogelijk geworden door het toenemende internetgebruik van de bevolking. In Nederland bestaat sinds het griepseizoen 2003-2004 de Grote Griepmeting (GGM), waarbij deelnemers wekelijks zelf hun eventuele klachten rapporteren. Hoewel de deelnemers aan de GGM een geselecteerde groep vormen en er geen virologische bemonstering plaatsvindt, bleek het aantal meldingen van 'griep' via de GGM tijdens de afgelopen reguliere seizoenen goed te correleren met de IAZ-incidentie van de huisartsenpeilstations.⁹

Zijn de surveillancesystemen bestand tegen een pandemie?

De vraag of de bestaande surveillancesystemen voor influenza ook geschikt zijn bij een pandemische situatie is actueel. In sommige landen, zoals het VK, gaat men ervan uit dat het systeem van huisartsenpeilstations niet robuust genoeg is om in een pandemische situatie te blijven functioneren. De Nederlandse overheid gaat er echter van uit dat we ook tijdens een pandemie kunnen blijven vertrouwen op de surveillance in de eerstelijnszorg. De klinische influenzasurveillance blijft gebaseerd op de huisartsenpeilstations.

Vanwege de huidige pandemische dreiging probeert men de dekkingsgraad van de peilstations versneld uit te breiden naar 275 huisartsenpraktijken met circa 800.000 ingeschreven patiënten (5% van de bevolking) in een Surveillance Netwerk Nederland (SuNN). Daarbij streeft men er ook naar om zo nodig dagelijks de IAZ-incidentie naar leeftijd te rapporteren. Dat maakt het mogelijk om snel een explosieve toename van het aantal consulten te detecteren.

Inmiddels is het in samenwerking met het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) al mogelijk om dagelijks over totale sterftedata te beschikken, uitgesplitst naar leeftijd, geslacht en regio. Daardoor kan

men dan de sterfte en de IAZ-incidentie gezamenlijk analyseren tijdens een vroeg-pandemische fase, waarin de morbiditeit en/of mortaliteit mogelijk snel veranderen.

Sinds 27 april 2009 geldt voor deze nieuwe influenza A (H1N1) reeds bij vermoeden een meldplicht aan de GGD. Daardoor ontstaat een tweede surveillancesysteem waarmee men beginnende verspreiding in de bevolking op de voet kan volgen. De GGD's geven namelijk niet alleen informatie over de patiënt door aan het Centrum voor Infectieziektenbestrijding (CIb) van het RIVM, maar ook over hun contacten.

HOE HOUDEN WE DE VERSPREIDING TEGEN?

Het registreren van nieuwe gevallen en het volgen van het verloop van de epidemie in Nederland zijn dus goed voorbereid. We hebben echter niet alleen beschrijvende epidemiologische data nodig, er is ook dringend behoefte aan kennis over veel andere aspecten die de transmissie beïnvloeden, zoals de effectiviteit van niet-farmaceutische interventies. Wat is het effect van het dragen van mond-neusmaskers, het sluiten van grenzen of het sluiten van scholen? We kunnen dat redelijk schatten op basis van kennis over de reguliere influenza-epidemieën.

Mond-neusmaskers en handenwassen

Experimentele studies en mathematische modellen hebben aangetoond dat het dragen van mond-neusmaskers de transmissie van influenza vertraagt en het risico op infectie vermindert van degenen die een mond-neusmasker consequent en op correcte wijze dragen.

In een cochrane review naar het effect van niet-farmaceutische maatregelen op de transmissie van SARS concludeerde men eveneens dat het dragen van een mond-neusmasker het risico met 68% reduceerde ('number needed to treat' (NNT) = 6).¹⁰ Voor het dragen van professionele FFP2-mond-neusmaskers (figuur 1) vond men een reductie van 91% (NNT = 3). De reductie door veelvuldig handenwassen (> 10 x per dag) werd geschat op 55% (NNT = 4), van het dragen van handschoenen op 57% (NNT = 7), van beschermende kleding op 77% (NNT = 5) en van een combinatie van dit alles op 91% (NNT = 3).

Echter, niet in alle praktijkstudies kon men aantonen dat het dragen van mond-neusmaskers hielp om nieuwe infecties te voorkomen. Dit lijkt samen te hangen met het feit dat in de praktijk veel mensen niet voldoende gemotiveerd zijn om deze consequent op een goede manier te dragen. Daarom is het effect van mond-neusmaskers in de bevolking onzeker.

Sluiten van grenzen

Met het verminderen van reizigersverkeer wil men de introductie van een infectie uit een ander land uitstellen of voorkomen. Zolang de epidemie blijft groeien in een ander land, geeft het verminderen van reizigersverkeer van en naar dat land slechts uitstel tot introductie van infectie.

De gewonnen tijd tot introductie hangt van maar twee dingen af.¹¹ Ten eerste, de verdubbelingstijd van een epidemie in het andere land. Hoe sneller de epidemie zich verspreidt, hoe korter de verdubbelingstijd en hoe korter de gewonnen tijd door grenssluiting. Ten tweede, de fractie van reizigers die tóch de grens oversteken. Elke halvering van deze fractie geeft een extra tijdswinst die gelijk is aan de verdubbelingstijd van de epidemie.

Het cruciale epidemiologische kenmerk van een griepandemie is dus de verdubbelingstijd. De verdubbelingstijd voor de Spaanse griep in de VS was 3,5 dagen.¹² Voor de nieuwe Mexicaanse griep lijkt de verdubbelingstijd korter te zijn: het aantal virologisch bevestigde gevallen in de EU neemt toe met een verdubbelingstijd van 2,5 dagen (zie ook <http://ecdc.europa.eu/>).⁶

Als we uitgaan van het gunstigste geval, een verdubbelingstijd van 3,5 dagen, dan geldt het volgende: we winnen 3,5 dagen door het reizigersverkeer te halveren tot 50% van normaal, we winnen 7 dagen door het reizigersverkeer te verminderen tot 25% van normaal, we winnen 14 dagen door het reizigersverkeer te verminderen tot 6% van normaal, we winnen 28 dagen door het reizigersverkeer te verminderen tot 0,4% van normaal (figuur 2). Dus als we een maand extra tijd willen hebben, moeten we de grenzen zodanig afsluiten dat we 99,6 % van het normale reizigersverkeer tegenhouden.

Hieruit kunnen we dus concluderen dat het sluiten van grenzen de introductie van een nieuwe griepvariant uitstelt voor een heel korte periode en bovendien praktisch niet haalbaar is.

[FIGURE 1]

Verminderen van sociale contacten

De epidemie wordt gevoed door nieuwe infecties die ontstaan doordat vatbare personen in contact komen met besmettelijke personen. Als men het aantal contacten tussen vatbaren en besmettelijken vermindert, neemt ook het aantal nieuwe infecties af. Doel van het afgelasten van bijeenkomsten en het sluiten van scholen is een verlaging van het aantal nieuwe infecties op de korte termijn. De epidemie wordt zo over langere tijd uitgerekt. Een groot voordeel daarvan is dat medische voorzieningen ook meer gespreid belast worden. Vooral schoolsluiting wordt als een effectieve maatregel gezien, omdat de leeftijdsgroep tussen 6 en 20 jaar tijdens vroegere pandemieën vaak het meeste bijdroeg aan nieuwe infecties.

Maatregelen die het aantal contacten verminderen, zijn het effectiefst als er relatief veel contacten zijn tussen besmettelijken en vatbaren ten opzichte van het totale aantal contacten tussen personen. Naar verhouding zijn de meeste contacten tussen besmettelijken en vatbaren enkele dagen voor de piek van de epidemie, want tijdens de piek hebben we per definitie het hoogste aantal nieuwe infecties per dag. Het rendement van maatregelen om infecties te voorkomen, is dan ook het hoogst als de maatregelen worden genomen vlak voor de piek van een epidemie.

Empirische onderzoek naar de verspreiding van de Spaanse griep van 1918 in steden in de VS liet zien dat dergelijke maatregelen wel degelijk effect zullen hebben, mits men ze op tijd neemt.¹³

BELEID

Als Nederland in een pandemische fase met algemene transmissie belandt, zal men niet langer elke patiënt met IAZ kunnen bemonsteren om de diagnose te bevestigen. De afgelopen jaren zijn richtlijnen ontwikkeld, onder andere door het CIb voor de openbare gezondheidszorg en door het NHG voor de eerste lijn. Daarin is in grote lijnen het beleid bij een pandemie uitgewerkt voor medische interventies (behandelen met virusremmers en vaccins) en niet-medische (handenwassen, maskers dragen, scholen sluiten, uitstellen van grote bijeenkomsten en verminderen van personenverkeer). Bij het opstellen van deze richtlijnen is rekening gehouden met een 'worst-case'-scenario van een pandemie met hoge mortaliteit. Deze richtlijnen zullen geactualiseerd en geoperationaliseerd worden op basis van de werkelijke karakteristieken van pandemische verspreiding en het klinische beeld, zoals we die vanaf nu verzamelen en analyseren.

In Nederland adviseert het Outbreak Management Team (OMT) aan de minister van Volksgezondheid welke maatregelen men wanneer in zou moeten zetten om effectief te zijn. Dit team, waarvan de directeur van het CIb voorzitter is, bestaat uit landelijke experts op het gebied van virologie, epidemiologie en interventies. Het OMT gebruikt voor zijn adviezen actuele data, aangeleverd door de behandelaars, en aangepaste modellen. De minister bepaalt wat er gaat gebeuren. Het CIb coördineert vervolgens de bestrijding die de GGD's in opdracht van de minister uitvoeren.

De verantwoordelijkheid voor de continuïteit in de zorg ligt bij de Geneeskundige Hulpverlening bij Ongevallen en Rampen (GHOR). Nederland kent 25 veiligheidsregio's en in iedere regio heeft de GHOR zich naar eigen wens en omstandigheden voorbereid op schaarste in zorg, in dit geval vooral eerstelijnszorg. In de meeste regio's gebeurde dat door afspraken te maken met de verschillende partners in de zorgketen. Er is geen uniforme aanpak die voor heel Nederland geldt. Tijdens de epidemie krijgen behandelaars van de GHOR te horen wat de aanpak in hun regio is.

CONCLUSIE

Nederland is goed voorbereid, maar grote alertheid blijft de komende maanden nodig. Door surveillance en aanvullend onderzoek zal men de ontwikkelingen goed volgen en duiden, om zo nodig het beleid en de influenzabestrijding daar op aan te passen. Als de epidemie in Nederland doorzet, zullen ook niet-medicamenteuze maatregelen de verspreiding van de epidemie kunnen vertragen.

D. de Bakker, M. van Ballegooijen, R. Coutinho, R. van Gageldonk-Lafèber, F. Dijkstra, M. Koopmans, A. Meijer, M. Robert-du Ry Beest van Holle, F. Schellevis, P. Teunis en J. IJzermans leverden gegevens voor dit artikel.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

LITERATUUR

- 1 Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009; doi 10.1056/NEJMoa0903810.
- 2 Health Protection Agency and Health Protection Scotland new influenza A(H1N1) investigation teams. Epidemiology of new influenza A(H1N1) in the United Kingdom, April-May 2009. *Euro Surveill*. 2009;14:pii=19213.
- 3 Surveillance group for new influenza A(H1N1) virus investigation and control in Spain. New influenza A(H1N1) virus infections in Spain, April-May 2009. *Euro Surveill*. 2009;14:pii=19209.
- 4 Koopmans M, Meijer A, van der Lubben M, Boucher C, Fouchier R, Osterhaus A, et al. Bestrijding van de nieuwe influenza A (H1N1). I. Overzicht van de relevante virologische aspecten. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2009;153:A770.
- 5 Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A(H1N1): early findings. *Science*. 2009; doi 10.1126/science.1176062.
- 6 Boelle PY, Bernillon, Desenclos JC. A preliminary estimation of the reproduction ratio for new influenza A(H1N1) from the outbreak in Mexico, March-April 2009. *Euro Surveill*. 2009;14:pii=19205
- 7 Dijkstra F, Donker GA, Wilbrink B, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Sande MAB. Long-time trends in influenza-like illness and associated determinants in the Netherlands. *Epidemiol Infect*. 2009;137:473-9.
- 8 Donker GA. Jaarverslag Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland 2007. Utrecht: NIVEL; 2008.
- 9 Friesema IHM, Koppeschaar CE, Donker GA, Dijkstra F, van Noort SP, Smalenburg R, et al. Internet-based monitoring of influenza-like illness in the general population: experience of five influenza seasons in the Netherlands. *Vaccine*. [ter perse].
- 10 Jefferson T, Foxlee R, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E, Hewak B, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review. *BMJ*. 2008;336:77-80.
- 11 Scalia-Tomba G, Wallinga J. A simple explanation for the low impact of border control as a countermeasure to the spread of an infectious disease. *Math Biosci*. 2008;214:70-2.
- 12 Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature*. 2004;432:904-6.
- 13 Hatchett RJ, Mecher CE, Lipsitch M. Public health interventions and epidemic intensity during the 1918 influenza pandemic. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:7582-7.

FIGUUR

Figuur 1: Men kan de introductie van een infectie maar zeer beperkte tijd uitstellen, zelfs als het mogelijk zou zijn de grenzen vrijwel totaal te sluiten voor reizigersverkeer. Het effect van die maatregel is hier grafisch weergegeven voor een infectieziekte met een verdubbelingstijd van 3,5 dagen.

