Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

> Retouradres Postbus 1 3720 BA Bilthoven

Aan de Directeur-Generaal van de
Volksgezondheid
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
drs. A. Berg
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2 5 0 0 E J 2 0 3 5 0

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

KvK Utrecht 30276683

T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Ons kenmerk
051/2018 LCI AT/CS/MtW/AM

Behandeld door
LCI

T (030) 274 7000
F (030) 274 4455
lci@rivm.nl

Bijlage
Deelnemerslijst OMT

Datum 14 september 2018
Onderwerp Advies aan BAO n.a.v. 55e OMT: Influenza d.d. 4 september 2018

Geachte mevrouw Berg,

Zoals aangekondigd heb ik op 4 september 2018 een 'Outbreak Management Team' (OMT) belegd over influenza. Hieronder volgen een samenvatting van de situatie, de conclusies en adviezen.

A. Samenvatting situatie

Op 4 september 2018 riep het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb) van het RIVM een OMT bijeen om te adviseren over enkele specifieke vragen betreffende seizoensinfluenza (de jaarlijkse griep). Naast de vaste OMT-leden van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCB), de Vereniging voor Infectieziekten (VIZ), de Nederlandse Vereniging van Medische Microbiologie (NVMM), het Landelijk Overleg Infectieziektebestrijding (LOI) en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), waren deskundigen van het Nationaal Influenza Centrum (NIC), de Gezondheidsraad, diverse centra van het RIVM, een huisarts en specialisten (internist-intensivisten, internist-infectioloog, longarts) aanwezig. Voorafgaand aan dit OMT is het Arbo Management Team (AMT) geraadpleegd over de vraag of er maatregelen nodig zijn om de vaccinatiegraad bij zorgverleners te verhogen. Het AMT-advies is in het OMT samengevat.

Aanleiding OMT
In de winter van 2017/18 duurde de griepepidemie 18 weken waarmee deze epidemie veel langer duurde dan het gemiddelde (9 weken) van de afgelopen 20 jaar. Er was sprake van een 'lijn-mismatch' van het circulerend type B influenzavirus (Yamagata-lijn) t.o.v. de in het vaccin aanwezige B-component (Victoria-lijn). Tevens waren er tijdens het intensieve influenzaseizoen signalen van een tekort aan ziekenhuiszorgcapaciteit, mogelijk mede gerelateerd aan uitval van zorgpersoneel. Er bestaat geen 'real-time' monitoringssysteem in de tweede lijn voor de ziektelast (o.a. ziekenhuisopname, complicaties en overlijden) ten gevolge van influenzavirus-infecties Nederland.

Het doel van dit OMT is advies te geven op drie verschillende onderdelen:
1) of het gewenst is de vaccinatiegraad onder zorgverleners te verhogen, 2) of het gewenst is binnen de jaarlijkse griepvaccinatiecampagne gebruik te maken van het quadrivalente vaccin in plaats van het trivalente vaccin waarmee

momenteel gevaccineerd wordt, en 3) het verkennen van mogelijkheden voor een surveillancesysteem in ziekenhuizen om de influenza-epidemiologie en de complicaties van influenzavirus-infecties in kaart te kunnen brengen.

B. Het advies

Vraag 1: Is het gewenst de vaccinatiegraad onder zorgverleners te verhogen?

De vaccinatiegraad onder zorgpersoneel in Nederland is laag. In tegenstelling tot het Nationaal Programma Griepppreventie (NPG), is er geen officieel registratiesysteem voor vaccinatie van zorgpersoneel. Uit (beperkt) onderzoek blijkt dat de spreiding van de vaccinatiegraad van ziekenhuispersoneel 2-33% bedraagt [1]. In een groot academisch ziekenhuis bedraagt deze ongeveer 24%[2]. Onderzoek in 2014 in dit ziekenhuis laat zien dat de belangrijkste motivatie van de groep die zich wel laat vaccineren 'eigen bescherming' en 'bescherming van patiënten' is. De groep die zich niet laat vaccineren noemt als belangrijkste redenen: 'ik ben nooit ziek' en 'ik heb een goede weerstand'. Er zijn daarnaast intrinsieke (zoals beloning of voorlichting voor de zorgverlener zelf) en extrinsieke factoren (zoals richtlijnen, kwaliteitssystemen en toezicht en handhaving) die de vaccinatiebereidheid beïnvloeden. In de betreffende kliniek hebben diverse griepcampagnestrategieën zoals het verbeteren van logistiek rondom het vaccineren, het verbeteren van de communicatie, het beter informeren en het benadrukken van het belang voor de patiënt, geen verhoging van de vaccinatiegraad bewerkstelligd.
In het griepseizoen 2017/18 nam het extra ziekteverzuim ten opzichte van andere jaren in dit academisch ziekenhuis toe met 1,3%; dit komt neer op 300 werkdagen per week[3]. Dit leidt tot hogere uitgaven voor vervangend personeel, en als dat extra personeel niet beschikbaar is, tot opnamestops en uitstel van geplande opnames en electieve operaties.
Overigens staat de uitvoering van griepvaccinatie(campagnes) van zorgmedewerkers los van het NPG.

Advies:

Het OMT is van mening dat zorginstellingen dienen te streven naar een zo hoog mogelijke, liefst 100% vaccinatiegraad onder zorgpersoneel. Hiervoor zijn meerdere redenen, zoals, naast eigen bescherming en indirect bescherming van familie en collegae, het meehelpen om de continuïteit van ziekenhuiszorg te borgen in tijden dat daar een hoge druk op ligt (ziekte van personeel en groter patiëntenaanbod), en de patiëntveiligheid, m.a.w. het voorkómen van nosocomiale infecties. Het OMT meent dat de circa 60% effectiviteit van een griepvaccinatie, zoals gerapporteerd wordt door de Cochrane systematische

[1] Van Gageldonk-Lafeber AB, Dijkstra F, van 't Veen H, Orchudesch M, van der Hoek W. Lage influenzavaccinatiegraad onder ziekenhuismedewerkers. NTvG 2014; 158: A7650.

[2] Maas JJ, Frijstein G, Overmars PJFG. De jaarlijkse griepcampagne: lessen uit het Academisch Medisch Centrum. Quintesse 2016, 4: 51-5.

[3] Gepresenteerde cijfers tijdens het OMT op 4-9-2018.

reviews[4,5], een belangrijke, gunstige invloed op alle bovengenoemde parameters kan hebben; daarbij, de geïnactiveerde influenzavirusvaccins zijn veilig. Het advies van het AMT volgend, ondersteunt het OMT het idee dat een paradigmaverandering nodig is om griepvaccinatie niet langer vrijblijvend te beschouwen vanuit arbodenken, maar dat 'hazard' en veiligheidsbeheersing leidend worden.
Het OMT verwacht dat een hoge vaccinatiegraad onder medische professionals en zorgpersoneel ook kan bijdragen aan de vaccinatie-acceptatie van de overige doelgroepen die volgens de Gezondheidsraad in aanmerking komen voor de jaarlijkse griepvaccinatiecampagne (voorbeeldgedrag vanuit de zorgsector). Dit advies geldt overigens voor alle gezondheidszorgmedewerkers met patiëntcontact en niet alleen voor medewerkers in de intramurale setting.

Vraag 2: Is het gewenst binnen de jaarlijkse griepvaccinatiecampagne (NPG) gebruik te maken van het quadrivalente vaccin (QIV) in plaats van het trivalente vaccin (TIV) waarmee momenteel gevaccineerd wordt?

In het TIV zijn 2 influenza A-stammen en één stam van de twee B-lijnen aanwezig; in het QIV zijn twee influenza A-stammen en stammen van beide B-lijnen aanwezig. In 1940 werd het influenzavirus type B voor het eerst beschreven. Eind jaren 70/begin jaren 80 van de vorige eeuw zijn door één splitsing twee lijnen van het influenza B-virus ontstaan: respectievelijk de Yamagata- en Victoria-lijn. Sinds die splitsing is sprake van grote fluctuaties in het circuleren van de twee lijnen.
Vaccineren met één van de twee B-lijnen in een TIV leverde in het verleden voldoende kruisbescherming op tegen de andere lijn. Sinds hun ontstaan zijn beide lijnen influenza B virus steeds meer van elkaar gaan verschillen, waardoor de kruisbescherming afgenomen is. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) bepaalde in 2012 dat de kruisbescherming inmiddels dermate gedaald was, dat zij naast aanbevelingen voor de samenstelling van TIV's ook aanbevelingen deed voor de samenstelling van QIV's waarin beide B-lijnen zijn opgenomen.
Nederland gebruikt TIV in haar Nationaal Programma Grieppreventie (NPG). Verschillende Europese landen zijn al overgestapt op QIV.
Regelmatig is er een 'lijn-mismatch' tussen het type B-influenzavirus in het vaccin en het circulerende type B-influenzavirus, maar omdat anders dan afgelopen seizoen in de meeste influenzaseizoenen de A-virussen overheersen is de invloed hiervan beperkt geweest. Vanaf het seizoen 2003/04 was er in 9 van de 15 influenzaseizoenen een dergelijke 'lijn-mismatch' in de circulerende B-virussen. Wanneer het aandeel van influenzavirus type B onder circulerende griepstammen hierbij betrokken wordt, blijkt dat in 4 van de 6 seizoenen waarin de ziektelast door influenza B-virus meer dan 20% van de circulerende griepvirussen betrof, er sprake was van een 'lijn-mismatch'. Deze situatie kwam om de 3 à 4 jaar voor. De epidemie van 2017/18 werd naast een 'lijn-mismatch' ook gekenmerkt door

[4] Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(2):CD001269.
[5] Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database Syst rev 2018;(2):CD004876.

de bijzondere situatie dat influenzavirus B de dominante, circulerende virusstam was. In hoeverre dit heeft bijgedragen tot de waargenomen oversterfte en in welke mate dit mogelijk te voorkomen was met QIV is niet bekend.
Het is niet met zekerheid te voorspellen of, en zo ja welke B-lijn het volgend influenzaseizoen zal gaan circuleren. Omdat de meeste ouderen tijdens hun leven regelmatig zijn blootgesteld aan circulerende type B-virussen en dus een zekere mate van immuniteit hebben opgebouwd, is de impact van een 'B-lijn-mismatch' bij ouderen over het algemeen minder dan bij kinderen. Daaruit volgt dat vooral kinderen die niet eerder blootgesteld zijn aan influenza type B-virussen het meeste voordeel hebben bij een QIV boven een TIV.

Ter voorbereiding op het OMT is door het RIVM een relatief eenvoudige kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) gedaan met gegevens van de afgelopen 8 influenzaseizoenen. Uitgaande van een circa 5% hogere vaccineffectiviteit van QIV wordt voor één 'gemiddeld' influenzaseizoen verwacht dat de totale ziektelast met 4.562 (-0,7%) ziektegevallen, 348 ziekenhuisopnames (-4,4%) en 116 doden (-5,4%) zal afnemen, waardoor 631 verloren 'quality-adjusted life years' (QALYs) en € 1,8 miljoen aan maatschappelijke kosten zullen worden voorkomen. Uitgaande van een geschatte 75% hogere aankoopprijs van QIV dan TIV, nemen de overall kosten van het Nationaal Programma Griepppreventie - bij gelijkblijvende participatie - met circa € 9.8 miljoen toe, en zou de incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) € 12.600 per gewonnen QALY bedragen. Dit zou kosteneffectief zijn wanneer de gebruikelijke grenswaarde van € 20.000 per gewonnen QALY aangehouden wordt.
De kosteneffectiviteit wordt voornamelijk gedreven door de afname van mortaliteit onder ouderen (veel gewonnen QALY's, IKER € 11.000 per gewonnen QALY), terwijl voor kinderen de IKER hoger ligt omdat kinderen wel ziek worden maar vrijwel niet overlijden aan influenza (minder gewonnen QALY's, IKER € 80.000 per QALY). Omdat er in de literatuur beperkte 'evidence' over de effectiviteit van QIV beschikbaar is, zijn er in de kosteneffectiviteitsanalyse verschillende aannames gedaan. Gevoeligheidsanalyses tonen aan dat indien minder circulatie van influenza B en een hogere kruisbescherming van TIV onder ouderen werd aangenomen, de IKER tot ruim boven de € 100.000 per QALY zou kunnen stijgen. Indien meer circulatie van Influenza B en een lagere kruisbescherming van TIV onder kinderen werd aangenomen, nam de IKER bij kinderen (0 tot 15-jarigen) juist af tot € 30.000 per gewonnen QALY.

Advies:
Het OMT is in haar advies op drie scenario's uitgekomen voor het NPG, rekening houdend met de volgende aspecten: a) onderzoeken die een hogere effectiviteit van QIV ten opzichte van TIV aantonen zijn vooral onder jeugdigen uitgevoerd, beide vaccins zijn veilig; b) het is onduidelijk in hoeverre de ziektelast en oversterfte tijdens het afgelopen griepseizoen voorkomen zouden zijn bij gebruik van QIV in plaats van TIV; c) er is alleen een voorlopige, beperkte kosteneffectiviteitsanalyse voor de Nederlandse situatie beschikbaar. Bij kinderen zal QIV waarschijnlijk eerder kosteneffectief zijn dan bij volwassenen en ouderen; d) de toegevoegde waarde van het QIV is gelegen in influenzaseizoenen met een hoog percentage ziektegevallen door een B-lijn die niet is opgenomen in het vaccin. Echter, het is niet mogelijk met zekerheid te voorspellen of en wanneer de situatie van het afgelopen influenzaseizoen, met een B-'lijn-mismatch' door B-

Victoria in het vaccin en influenza B-Yamagata als dominant circulerend virus, of vice versa, zich opnieuw zal voordoen; e) tenslotte zal de Gezondheidsraad volgend jaar starten met de advisering over de tegen influenza te vaccineren doelgroepen en de eventuele inzet van QIV.

Het eerste scenario is om het TIV te blijven gebruiken in afwachting van het advies van de Gezondheidsraad. De Gezondheidsraad kan een onderbouwd advies geven, mede op basis van een meer uitgebreide kosteneffectiviteitsanalyse waarbij ook de oversterfte van het afgelopen influenzaseizoen kan worden betrokken. Een nadeel hiervan is dat op zijn vroegst pas voor seizoen 2020/21 de eventuele implementatie van QIV kan plaatsvinden.

Het tweede scenario is over te gaan naar QIV, maar voor alleen de groep die er het meeste baat bij zal hebben: kinderen met een medische indicatie voor de influenzavaccinatie. Dit betreft ongeveer 6% van de kinderen in Nederland. In de leeftijdsgroep van 0- tot 18-jarigen komt dit neer op circa 200.000 kinderen. Voordelen hiervan zijn dat dit kosteneffectief is indien de relatieve prijstoename van QIV zou dalen tot 50% en dat de kostenverhoging van de jaarlijkse griepvaccinatiecampagne maar beperkt is. Ook staat de Gezondheidsraad dan niet voor een voldongen feit als QIV al is ingevoerd, en kan er al wel effect verwacht worden bij een eventuele ‘lijn-mismatch’ in de komende jaren, bij deze kwetsbare jeugdige doelgroep.

Het derde scenario houdt in over te gaan op QIV voor alle doelgroepen. Dit scenario is gestoeld op het argument dat elk voorkomen influenzageval er één is en bijdraagt aan minder ziektelast en daarmee ook aan vermindering van druk op de gezondheidszorg tijdens een influenzaseizoen. Het belang van dit argument wordt vooral door de curatieve sector ondersteund. Andere argumenten zijn gebaseerd op de mogelijkheid dat in de toekomst TIV niet langer beschikbaar zal zijn, en dat de interventie waarschijnlijk kosteneffectief is, zij het met alle aangegeven onzekerheden.
Opgemerkt wordt dat verschillende omringende landen al overgestapt zijn op QIV. Tevens is de verwachting dat de acceptatie waarmee de vaccinatiebereidheid en –graad mogelijk kunnen toenemen bij invoering van het ‘best’ beschikbare influenzavaccin, te weten QIV.

Tijdens de bespreking in het OMT bleken er voorstanders van elk van de drie scenario’s aanwezig, en was er voor geen van de drie scenario’s een uitgesproken voorkeur. Omdat wetenschappelijke argumenten hier niet tot een eenduidig beeld leiden, kosteneffectiviteitsanalyses nog preliminair zijn uitgevoerd en een deel van de afwegingen ook van bestuurlijke aard zijn, volstaat het OMT met presentatie van de mogelijke scenario’s aan het BAO.

Het OMT adviseert om zorgverleners bij voorkeur met QIV te vaccineren omdat hier - buiten directe bescherming van de persoon - meer argumenten nadrukkelijk een rol spelen, zoals het meehelpen om de continuïteit van ziekenhuiszorg te borgen in tijden dat daar een hoge druk op ligt, en patiëntveiligheid, m.a.w. het voorkómen van nosocomiale infecties. Het is onduidelijk wat dit betekent voor het draagvlak van TIV voor de overige doelgroepen van het NPG.

Vraag 3: Het verkennen van mogelijkheden voor een surveillancesysteem in ziekenhuizen om de influenza-epidemiologie en de complicaties van influenza-infecties beter in kaart te brengen.

Tijdens de langdurige influenza-epidemie van 2017/18 verschenen in de media veel berichten over ziekenhuizen die overbelast waren door het grote aantal grieppatiënten. Landelijk representatieve gegevens om dergelijke berichten te verifiëren waren echter niet beschikbaar. De behoefte aan 'real-time' data blijkt ook uit de vragen aan de 24-uurs consultatieservice van het CIb/RIVM (LCI) over het beloop van de epidemie, de complicaties en ziektelast bij patiënten, en benodigde aanpassingen in het preventie- en bestrijdingsbeleid.
Er is behoefte aan actuele gegevens over ernstig verlopende luchtweginfecties t.g.v. influenza (ziektelast, risicogroepen, complicaties) van patiënten opgenomen in ziekenhuizen zodat de ernst van het influenzaseizoen tijdig kan worden ingeschat en eventuele maatregelen genomen kunnen worden t.b.v. bijvoorbeeld vroegbehandeling van risicogroepen en planning van de beddencapaciteit in ziekenhuizen.

Er bestaat in Nederland al vele jaren een goede eerstelijns-influenzasurveillance (met informatie over incidentie van het aantal huisartsconsulten en circulerende influenzavirussen) van het Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (Nivel) in samenwerking met het RIVM en het ErasmusMC. Op basis van deze surveillance wordt besloten of er in Nederland sprake van een 'epidemische verheffing' is, door welke virussen deze wordt veroorzaakt, of het vaccin passend is bij de circulerende virussen en of de circulerende virussen gevoelig zijn voor beschikbare antivirale middelen. Voor ziekenhuizen is deze surveillance er niet.
Na de influenzapandemie in 2009 hebben zowel de WHO als het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) de aanbeveling gedaan om een monitoringssysteem voor 'severe acute respiratory infections' (SARI-surveillance) op te zetten. Sinds 2015 is daarom als pilot in drie Nederlandse ziekenhuizen een SARI-surveillance opgezet. Deze toont aan dat 'real-time', geautomatiseerd monitoren van respiratoire infecties binnen ziekenhuizen haalbaar is. Het is daarbij essentieel een goede dataset te verzamelen die de gewenste informatie levert. De microbiologische diagnose en maten voor de ernst van de ziekte zijn hiervan belangrijke onderdelen; hoe deze geautomatiseerd aan de huidige syndroomsurveillance toegevoegd kan worden, dient verder nagegaan te worden. Daarbij is het belangrijk gebruik te kunnen maken van direct beschikbare routinematig verzamelde informatie uit elektronische documentatie systemen (EPD), zodat zorgverleners wat betreft data-invoer geen extra handelingen hoeven te verrichten. Voor de publieke gezondheid wordt het verder ontwikkelen van deze pilot naar 5-10 peilziekenhuizen belangrijk geacht om een meer landelijk representatief beeld te krijgen.

Advies:
Het OMT constateert na bespreking dat de meerwaarde van SARI-surveillance voor vertegenwoordigers van de curatieve zorg verschilt van die voor de publieke gezondheidszorg. Eerstgenoemden zien voor hun dagelijks werk, behandeling van patiënten, weinig toegevoegde waarde van kennis uit een 'real-time' SARI-

surveillance. Clinici geven aan dat zij voldoende hebben aan de bestaande influenza-surveillance (wekelijkse nieuwsbrief van het National Influenza Centrum en de virologische weekstaten). Voor de publieke gezondheidszorg is de meerwaarde er duidelijk wel, gezien de (inter-)nationale vragen over influenza met betrekking tot 'real time' informatie over de ziektelast, oversterfte door influenza, specifieke risicogroepen en complicaties bij de seizoensinfluenza-epidemie. Ook is het van belang voor het signaleren van 'emerging respiratory infections' en ten behoeve van 'pandemic influenza preparedness', waarbij het bij een nieuw influenzavirus extra belangrijk is inzicht te krijgen in de ziektelast, risicogroepen, complicaties en beloop van de uitbraak zowel voor het bepalen van benodigde maatregelen als voor (inter)nationale communicatie met (zorg)professionals, publiek en media.

Samenvattend adviseert het OMT aan het BAO:

1. te streven naar een zo hoog mogelijke, liefst 100% vaccinatiegraad voor alle werknemers in de zorg, daarbij gebruik te maken van QIV, en tevens adviseert het OMT de belangrijke rol van bestuurders van zorginstellingen en Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) binnen het BAO verder te bespreken;
2. om wat betreft de eventuele vervanging van het TIV door het QIV binnen het Nationaal Programma Grieppreventie een keuze te maken uit de drie geschetste scenario's;
3. een uitspraak te doen over het verder ontwikkelen van 'real-time' SARI-surveillance in ziekenhuizen. Vanuit het perspectief van de curatieve zorg is het belang hiervan beperkt omdat het geen directe meerwaarde heeft voor de behandeling van influenzapatiënten, maar de meerwaarde is er duidelijk wel vanuit volksgezondheidsoogpunt.

Hoogachtend,

Prof. dr. J.T. van Dissel
Directeur CIb