



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Severe acute respiratory infections, the missing link in the surveillance pyramid

Marbus, S.D.

### Citation

Marbus, S. D. (2021, September 22). *Severe acute respiratory infections, the missing link in the surveillance pyramid*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3213449>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3213449>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).



# CHAPTER 10

Samenvatting  
Dankwoord  
List of publications  
Curriculum Vitae

## **SAMENVATTING**

Acute respiratoire infecties, zoals infecties door influenzavirus of pneumokokken, hebben wereldwijd een hoge ziektelast. Het verschijnen van nieuwe, opkomende, virale respiratoire infectieziekten, zoals COVID-19, draagt in grote mate bij aan deze ziektelast en vereist een hoge staat van paraatheid om de mondiale gezondheid hiertegen te kunnen beschermen. Surveillance van de volksgezondheid is gebaseerd op het accuraat detecteren, vastleggen en analyseren van het voorkomen van ziekte en kan gebruikt worden als een instrument om data te genereren voor actie. Voor een effectief surveillance systeem is het daarom noodzakelijk dat deze data continu verzameld, geanalyseerd, en geïnterpreteerd worden, zodat er een tijdige planning, evaluatie, of implementatie van gezondheidszorg maatregelen kan plaatsvinden voor degenen die het nodig hebben. Infectieziekten surveillance kan gebruikt worden voor meerdere doeleinden, zoals het tijdig detecteren van uitbraken, het identificeren van nieuwe opkomende infecties, het vaststellen van ziektecijfers bij aanvang, het monitoren van de impact en effectiviteit van vaccins, en het begeleiden van communicatie naar de media en de burgers.

In Nederland is de surveillance van respiratoire infectieziekten goed georganiseerd en kan gevisualiseerd worden als een surveillance piramide, die uit meerdere lagen bestaat. De bovenste laag van deze piramide bestaat uit de monitoring van sterftecijfers door het Rijkinstituut voor Volksgezondheid en het Milieu (RIVM) op basis van gegevens van het Centraal Bureau voor Statistiek (CBS). De onderste laag bestaat uit de registraties van influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) en klinisch gediagnosticeerde pneumonie door huisartsen. Echter, de surveillance van ernstige acute luchtweginfecties die leiden tot een ziekenhuisopname (SARI) is tot nu toe een belangrijke ontbrekende bouwsteen in de respiratoire surveillance piramide in Nederland. Pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis is een voorbeeld van een typische presentatie van SARI. Het ontbreken van een robuust, real-time SARI surveillance systeem in Nederland kan ertoe leiden dat verheffingen van SARI en potentiële uitbraken initieel niet herkend worden, waardoor gezondheidszorg maatregelen niet tijdig genomen kunnen worden.

In dit proefschrift geven we een wetenschappelijke basis voor het opzetten van een SARI surveillance systeem in Nederland. Met behulp van pilotstudies onderzochten we de essentiële voorwaarden voor een duurzaam SARI surveillance systeem in Nederland.

In Nederland bestaat op dit moment geen gouden standaard voor SARI surveillance. In **hoofdstuk 2**, gaven we daarom een evaluatie van zeven beschikbare surveillance systemen of datasets in Nederland, die potentieel gebruikt konden worden voor real-time SARI surveillance. Op basis van deze evaluatie, concludeerden wij dat een volledig of semi-geautomatiseerd, passief, surveillance systeem op basis van peilstations het meest geschikt zou zijn voor een SARI surveillance systeem. De volgende observaties

voor het opzetten van een robuust SARI surveillance system lagen daaraan ten grondslag:

- i) het bijna real-time (wekelijks) rapporteren van SARI data om tijdigheid te garanderen;
- ii) gebruik maken van een dataset met een beperkt aantal SARI variabelen om dataverzameling eenvoudig en efficiënt te houden;
- iii) het zoveel mogelijk reduceren van administratieve lasten voor medisch personeel, die geassocieerd zijn met surveillance taken;
- iv) het integreren van SARI surveillance in bestaande ziekenhuis programma's om de duurzaamheid van het surveillance systeem te verbeteren.

Daarnaast, werden de belangrijkste drie uitdagingen beschreven voor het opzetten van een SARI surveillance systeem, die wij tegenkwamen gedurende onze pilotstudies. De eerste uitdaging betrof het bepalen welke pathogenen toegevoegd moesten worden aan SARI syndroom surveillance. Vanwege kostenbeperking en afhankelijkheid van de beschikbaarheid van respiratoire monsters uit de routine patiëntenzorg, werd gekozen voor influenzavirus, *Streptococcus pneumoniae*, respiratory syncytial virus (RSV), en severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Dit zijn veel voorkomende pathogenen met een hoge ziektelast. Een tweede uitdaging betrof het omgaan met verschillende microbiologisch test strategieën. Microbiologische diagnostiek wordt vaak aangevraagd op basis van differentiaal diagnostische overwegingen van de behandeld arts, wat kan leiden tot onsystematische verzameling van monsters en potentieel test bias. Voor SARI surveillance doeleinden is het echter van belang om deze potentiële test bias zoveel mogelijk te minimaliseren. Het ontwikkelen van ziekenhuis en/of nationale richtlijnen voor aanvragen van microbiologische diagnostiek kan helpen om een meer gestandaardiseerd diagnostisch testbeleid te vormen voor deze SARI patiënten. De laatste uitdaging had te maken met informatie communicatie technologie (ICT) problemen bij het samenvoegen van datastromen in ziekenhuizen. Elk ziekenhuis beschikte over een eigen elektronisch patiëntendossier en laboratoriumsysteem voor het rapporteren van microbiologische testresultaten, wat het lastig maakte om eenvoudig data te extraheren op nationaal niveau en tegelijkertijd aan de wet Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) voldeed. Het bouwen van SARI dashboard, waarin microbiologische data samen met SARI syndroom data overzichtelijk gepresenteerd konden worden, bleek niet haalbaar binnen het tijdsspanne van de huidige studies en kan hopelijk in de toekomst worden gerealiseerd.

In **hoofdstuk 3**, werd de waarde van routinematig verkregen data van respiratoire infecties in ziekenhuizen onderzocht en de toegevoegde waarde van SARI surveillance. Hiervoor werden tijdtrends van SARI vergeleken met data van ILI, acute



respiratoire infecties (ARI) en pneumonie in de eerste lijn, en sterftcijfers, op basis van vijf historische datasets (2008-2016). Voor deze studie werd gebruik gemaakt van financiële codes, die gerelateerd waren aan luchtweginfecties en gebruikt worden door alle ziekenhuizen in Nederland. De SARI incidentie werd berekend door het totaal aantal SARI patiënten die het ziekenhuis bezochten per week op basis van financiële codes, te delen door het aantal personen in het verzorgingsgebied van het ziekenhuis, en uit te drukken per 10,000 personen. We vonden duidelijke pieken in de SARI incidentie gedurende acht respiratoire seizoenen. Daarnaast, bevestigden we dat routinematig verkregen financiële data gebruikt kunnen worden voor het beschrijven van SARI trends en mogelijk geschikt kunnen zijn voor real-time SARI surveillance. Onze studie toonde verder aan dat in de meeste influenza seizoenen de SARI incidentie piek voorafging aan de incidentie piek van ILI, ARI en pneumonie in de eerste lijn, met een mediane tijdsvertraging van respectievelijk 6.5 week, 7 weken en 1 week. De sterfte incidentie piek kwam met een mediaan van 5 weken na de SARI incidentie piek. We concludeerden dat de incidentie pieken van pneumonie in de eerste lijn de kortste tijdsvertraging (1 week) had ten opzichte van de SARI incidentie pieken en daarom beschouwd kon worden als de beste proxy voor SARI.

In **hoofdstuk 4**, werd de incidentie van ziekenhuisopnames door laboratorium-bevestigde influenzavirus infecties en de gemiddelde ziekenhuiskosten per volwassen influenza patiënt gedurende twee opeenvolgende respiratoire seizoenen berekend. De cumulatieve incidentie van volwassen influenza patiënten, die opgenomen waren in het ziekenhuis, betrof 1.8 -3.5 patiënt per 10,000 personen. De gemiddelde kosten voor ziekenhuisopname per influenza patiënt bedroeg €6,128 (95% CI €4,934–€7,737) per patiënt in 2014–2015 en €8,280 (95% CI €6,254–€10,665) in 2015–2016. Door deze resultaten te extrapoleren naar nationaal niveau, schatten we dat de kosten van deze ziekenhuisopnames potentieel €20-28 miljoen per jaar zou kunnen bedragen in Nederland. De hoogste gemiddelde ziekenhuiskosten per patiënt werd gevonden in de leeftijdsgroep van 45-64 jaar.

In **hoofdstuk 5**, toonde wij de invloed aan van een klinisch zorgtraject, met een PCR-gebaseerde influenza point-of-care test (POCT), op de ziekenhuiskosten van patiënten, die werden verdacht van een influenzavirus infectie. Deze studie werd verricht in patiënten, die zich presenteerden op de spoedeisende hulp van het Jeroen Bosch Ziekenhuis gedurende twee opeenvolgende influenza epidemieën. Het klinische zorgtraject bestond uit i) klinische regel voor influenza diagnostiek op de spoedeisende hulp; ii) influenza POCT test; en iii) influenza afdeling voor cohort isolatie. Vergeleken met de gemiddelde kosten per patiënt van €3,661 in 2016-2017, was er sprake na een afname van gemiddelde ziekenhuiskosten na de implementatie van het klinisch zorgtraject met influenza POCT in 2017-2018 (€2,495, Mann-Whitney U test;  $p=0.3$ ). Al

hoewel de verschillen in ziekenhuiskosten niet significant verschilden tussen de twee influenza epidemieën, meest waarschijnlijk door kleine aantallen, suggereerden onze resultaten een dalende trend van deze ziekenhuiskosten.

In **hoofdstuk 6**, onderzochten wij in een multicenter, retrospectief cohortonderzoek het potentiële klinische voordeel van oseltamivir behandeling in volwassen influenza patiënten, waarvoor ziekenhuisopname nodig was. Voor deze studie werden er 88 influenza patiënten behandeld met oseltamivir binnen 48 uur na ziekenhuisopname vergeleken met 88 influenza patiënten zonder oseltamivir behandeling met behulp van propensity score matching. Dertig dagen mortaliteit en het samengesteld eindpunt (30-dagen mortaliteit en/of intensive care opname >48 uur na ziekenhuisopname) waren significant lager in influenza patiënten die behandeld werden met oseltamivir binnen 48 uur na ziekenhuisopname. Dit resultaat onderbouwde het klinische voordeel voor influenza patiënten, die behandeld waren met oseltamivir binnen 48 uur na ziekenhuisopname, zelfs als ze symptomen hadden gehad voor meer dan 48 uur.

In **hoofdstuk 7**, werd geanalyseerd of media berichten relevante informatie verschaffen voor het schatten van de impact van influenza op ziekenhuizen. Dit werd geanalyseerd door het verzamelen van gepubliceerde nieuwsberichten over influenza en ziekenhuisopname gedurende influenza seizoen 2017-2018. Er vond een inhoudsanalyse van een selectie van deze nieuwsberichten plaats en trends werden vergeleken met vijf beschikbare influenza surveillance systemen in Nederland. Onze resultaten lieten zien dat wekelijkse nieuwsberichten significant gecorreleerd waren met trends van ILI, pneumonie in de eerste lijn, SARI, sterftcijfers, virologische weekstaten. Echter, de piek van alle vijf surveillance systemen ging vooraf aan de piek van de nieuwsberichten, waaruit geconcludeerd kon worden dat nieuwsberichten niet geschikt zijn voor tijdige surveillance. Desondanks, retrospectieve analyse van nieuwsberichten over influenza, zoals capaciteits- en personeelstekorten, ziekenhuisopname stop, en uitstellen van niet-spoedeisende chirurgie, zou relevante informatie kunnen opleveren over de impact van influenza op ziekenhuizen.

In **hoofdstuk 8**, rapporteerden wij over een European Respiratory Society masterclass in 2017 over paraatheid voor acute respiratoire pandemieën. Gedurende een driedagen durende trainingsprogramma werden verschillende aspecten van de paraatheid voor pandemieën behandeld, zoals effectieve controle van infectieziekten-uitbraken volgens een One Health benadering, adequate communicatie tussen stakeholders en de burgers, en ethische aspecten van pandemieën. Nadruk werd gelegd op het integreren van onderzoek in paraatheidsplannen gedurende en na de pandemie, omdat dit essentieel is om real-time bewijs voor klinische beslisvorming te kunnen leveren en tijdig gezondheidszorgmaatregelen te kunnen nemen.



In de generale discussie van **hoofdstuk 9**, wordt eerst een kort overzicht gegeven van de verschillende hoofdstukken in dit proefschrift. Om de ontbrekende bouwsteen in de Nederlandse respiratoire surveillance piramide beter te kunnen onderzoeken, wordt vervolgens SARI surveillance vanuit verschillende perspectieven besproken, namelijk het ziekenhuis, de volksgezondheid, de rol van diagnostiek, gebruik van media voor surveillance, kosten, en de voorbereiding en reacties in noodsituaties. Voor elk perspectief worden de geleerde lessen besproken en in een breder kader geplaatst door vergelijkingen met beschikbare literatuur.