

Översikt över statistiska influensamodeller för pandemiberedskap

Martin Camitz

Förord

Datormodeller för epidemier har internationellt kommit att användas i allt större utsträckning vid framtagandet av nationella pandemiplaner. Statiska modeller som bygger på historisk utbrottsdata är en typ av modeller som åtdragit sig speciellt intresse. Denna rapport ger en överblick över studier baserade på denna typ av modeller. Rapporten syftar till att utgöra en kunskapsbas vid framtagandet av en modell för att skatta sjukvårdsbehovet under en framtida pandemi i Sverige. Rapportens fokus ligger på tre modeller utvecklade i USA, Holland respektive Frankrike. Särskild vikt har lagts vid att belysa hur sjukvårdsbehoven beräknas i de olika hittills publicerade statiska modellerna.

Innehåll

<i>Förord</i>	2
<i>Innehåll</i>	3
<i>Definitioner</i>	4
<i>Inledning</i>	5
<i>Bakgrund</i>	6
<i>Statiska och dynamiska modeller</i>	7
<i>Känslighetsanalys och Monte Carlo-simulering</i>	9
<i>Översikt av statiska modeller för influensapandemier</i>	11
<i>Övriga studier</i>	12
<i>Meltzer, Cox och Fukuda, 1999</i>	12
<i>Van Genugten, Heijnen och Jager, 2003</i>	14
<i>Doyle, Bonmarin, Lévy-Bruhl et al, 2005</i>	15
<i>Extrapolering över tiden</i>	15
<i>FluAid och FluSurge</i>	16
<i>Indata</i>	18
<i>Demografi</i>	18
<i>Sjukhusvårdstal och dödstal</i>	21
<i>Tal för primärvårdbesök</i>	22
<i>Effektivitet av influensavaccin</i>	22
<i>Effektivitet av antivirala medel</i>	23
<i>Pneumokockvaccin</i>	25
<i>Resultat</i>	26
<i>Inga interventioner</i>	27
<i>Vaccinering</i>	28
<i>Antivirala läkemedel</i>	29
<i>Extrapolering över tiden</i>	30
<i>Förslag för framtida studier</i>	31
<i>Referenser</i>	34

Definitioner

Observera att definitioner som används i denna rapport kan skilja sig från den gängse.

Sjukdomsanslag Kliniska sjukdomsfall relativt hela befolkningen i ett land under ett utbrotts hela längd.

Åldersspecifikt sjukdomsanslag Det relativa antalet insjuknade i en *specifik åldersgrupp* i ett land under ett utbrotts hela längd.

Ålderfördelning av sjukdomsanslag Hur det totala antalet insjuknade fördelas på olika åldersgrupper. Skall inte förväxlas med åldersspecifikt sjukdomsanslag.

Sjukhusbeläggning Antal utnyttjade sjukhusplatser vid en given tidpunkt.

Sjukhusvårdade Antalet inlagda vid sjukhus under en given tidsperiod.

Sjukhusvårdstal Andel av en population som läggs in på sjukhus, anges ofta per 1000 individer. I den här rapporten gäller sjukhusvårdstalen sjukhusvårdade med influensaliknande symptom, relativt *alla* individer med influensaliknande symptom.

Dödstal (Letalitet) Den andel som avlider med influensaliknande symptom relativt *alla* med influensaliknande symptom. Begreppet är identiskt med *letalitet* men dödstal används för att visa samhörighet med *sjukhusvårdstalet*.

Epidemi/Pandemi Ett större utbrott av en sjukdom respektive ett världsomspännande utbrott av en sjukdom. När man pratar om en influensaepidemi och epidemisk influensa tillkommer ofta en rad mer precisa kriterier för att särskilja en epidemi från en pandemi (pandemisk influensa). En influensaepidemi kan ha mycket stor utbredning utan att vara en pandemi. Kriterierna varierar något, vanligtvis beträffande morbiditet och mortalitet. En pandemi med låg dödlighet räknas ibland som en pandemi, ibland inte.

Neuraminidashämmare Den modernaste typen av antivirala läkemedel.

Vaccineffektivitet Den procentuella andelen av vaccinerade och insjuknade som genom vaccinet förhindras från att läggas in för sjukhusvård eller avlida. Vanligtvis är vaccineffektiviteten andel av vaccinerade som därigenom förhindras från att insjukna, men här styrs antalet insjuknade av *sjukdomsanslaget*.

Inledning

Vid en influensapandemi kommer den svenska sjukvården utsättas för starka påfrestningar (KBM, 2004; KBM, 2005). Det finns också en stor risk för störningar i andra samhällsviktiga funktioner på grund av sjukskrivningar och att människor stannar från sina arbeten för att vårda sjuka anhöriga. Antagligen går det inte heller att bortse från risken att människors stannar hemma från jobbet av rädsla för att bli smittade. Historiskt sett har pandemierna förekommit med en period på 30-40 år. Den senaste gången världen drabbades av en pandemi var 1968-69. Det går inte att med statistisk säkerhet dra några tillförlitliga slutsatser om intervallet mellan pandemier men forskare varnar för att nästa influensapandemi kan vara nära förestående. Om en världsomfattande pandemi bryter ut kommer man med största sannolikhet inte kunna förhindra att den når Sverige eller att den får fotfäste i den svenska populationen innan ett vaccin finns att tillgå. För att minska effekterna under denna första kritiska period krävs därför att förberedelser görs så att sjukvårdsapparaten är förberedd för att hantera det förhöjda vårdbehovet (WHO, 2005b; Socialstyrelsen, 2005b).

På flera håll i världen har så kallade statistiska simuleringsmodeller tagits fram för att skatta nationella behov av vårdplatser under en pandemi. Denna typ av modeller använder historisk utbrottsdata för att generera prediktioner av antalet sjukhusvårdade och avlidna. Av dessa har de tre studier som uppfattats som centrala valts ut och kommer att utgöra kärnpunkten i denna rapport. Stor vikt har lagts på att belysa hur osäkerheten vad gäller smittsamhet och dödlighet behandlas. Avsikten är att rapporten ska kunna användas som underlag vid utvecklandet av en liknande modell anpassad efter svenska förhållanden.

Bakgrund

Under 1900-talet utbröt tre influensapandemier med hög dödlighet. Den allvarligaste, Spanska sjukan, härjade mellan 1918-19 och orsakade ca 40 miljoner människors död (Potter, 1998). De andra två, Asiaten 1957-58 och Hong Kong-influensan 1968-69, orsakade var och en omkring 1-2 miljoner människors död. Längre tillbaka i tiden är uppgifterna mer osäkra men man vet att åtminstone 3-4 influensapandemier har inträffat per sekel de senaste 300 åren.

Utbrott av epidemisk influensa sker nästan varje år i tempererade klimatzoner och följer ett säsongsbetonat mönster. Trots en relativt god bild av efterverkningarna vid en epidemisk influensaepidemi är motsvarande scenarier för en pandemi bara gissningar. Smittsamheten, virulensen, patogeniteten, effektiviteten av vaccin och behandlingsmetoder mm bestäms helt av slumpmässiga förändringar på virusets protein och är helt oförutsägbar.

Experter anser att den långa utvecklingstiden för vaccin gör det osannolikt att det kommer att ett sådant kommer finnas för att avhjälpa eller lindra en influensapandemi (Webby and Webster, 2003; Stohr and Esveld, 2004), åtminstone under dess första våg. I dagsläget är det främsta vapnet antivirala läkemedel, främst neuraminidashämmare (Gubareva et al., 2000; Hayden et al., 1999a; Uhnoo and Linde, 2005) Tillgången på dessa läkemedel är dock än så länge begränsad och kostnaden är hög.

Idag skiljer sig dessutom situationen från utbrotten under 1900-talet genom det ökade resandet. Det gör att man kan förvänta sig en snabbare geografisk spridning (Grais et al., 2003; Flahault et al., 1994). Det finns tex modeller som skulle kunna tyda på att en pandemi skulle kunna stoppas i sin linda med hjälp av antivirala medel, om man skulle ha möjlighet att agera tillräckligt snabbt och med tillräckligt många doser (Ferguson et al., 2005; Longini et al., 2005).

För mer information generellt och om pandemiberedskapen hänvisas till Socialstyrelsens dokument om den nationella pandemiberedskapsplanen (Socialstyrelsen, 2005b).

Statiska och dynamiska modeller

Att bygga modeller i syfte att förutsägaolika aspekter av smittsamma sjukdomars dynamiska förlopp har en lång tradition. Idag används en mängd olika tekniker, från rent matematiska modeller som går att analysera med hjälp av papper och penna, till stora simuleringsmodeller för superdatorer. I sammanhang där verkliga experiment är dyra, orimliga eller oetiska är bra datormodeller en ovärderlig tillgång.

En datormodell representerar och *simulerar* verkligheten och bygger på förenklingar och rimliga antaganden och kan beskrivas konceptuellt av den schematiska bilden i Figur 1. I denna rapport undersöks en typ av modeller som av författarna själva benämns *statiska modeller*. Motsatsen ges i denna rapport benämningen *dynamiska*. Den mest påfallande skillnaden mot den statiska är att den kan ge information om det dynamiska epidemiologiska förloppet över tid.



Figur 1 Konceptuell bild av en matematisk modell eller datormodell.

I dynamiska modeller modelleras hur sjukdomen sprids i en population över tid. Denna ansats fodrar mer eller mindre explicita antaganden om hur kontaktmönstret ser ut i populationen, hur risken för att sjukdomen överförs vid en kontakt, samt när och hur länge en individ är smittsam. Ofta är tillgången på information om dessa egenskaper hos sjukdomen mycket begränsade vilket medför att precisionen i prediktioner gjorda med dessa modeller blir relativt låg.

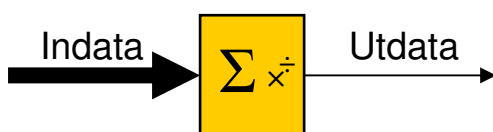
Grunden till ett statiskt synsätt på modellbygganden är att antaganden undviks i så stor utsträckning som möjligt. Modellen måste då göras mindre omfattande och komplex. Kvar blir vad vi redan vet om influensa epidemier dvs den historiska data som finns lagrad om hur många som smittats, hur många som dött etc. Det enda antagandet som nu görs är huruvida denna är applicerbar på en framtida pandemi. Går det att på ett enkelt sätt omvandla datan så att den gör det?

I en statisk modell försöker man med hjälp av historisk data på statistisk väg skatta effekterna av en framtida epidemi. Fördelen med en statisk modell är att man inte behöver göra en mängd antaganden om hur sjukdomen kan förväntas spridas i populationen eftersom denna information redan finns inbakad i den historiska utbrottsdatan. Den bygger endast på samband mellan data på en hög aggregerad nivå och kräver därför inte några sofistikerade modellantaganden. Detta ger denna typ av modeller en hög grad av transparens.



Figur 2 En dynamisk modell är ofta omfattande och komplex. Den har en stor fördel i att den kan göra skattningar i dynamiska förlopp över tiden. Modellen tillför ny kunskap ur indata men resultatet är i allmänhet behäftad med stor osäkerhet.

Skillnaden mellan dynamiska och statiska modeller kan kanske bäst åskådliggöras med en analogi hämtad från meteorologin. En dynamisk vädermodell utgår ifrån vädret vid en viss tidpunkt och simulerar i korta tidssteg förloppet över den önsakade tiden. Ju längre fram i tiden desto osäkrare blir prognosen. Modellen inkorporerar kunskap om atmosfärens fysik och det är modellen som är det viktiga. Detta illustreras i Figur 2. En statisk vädermodell prognostiserar vädret baserat på historiskt väderdata. Ett exempel är en prognos på vädret i maj baserat på vädret i april och historisk väderdata från dessa månader. Man vet att det har regnat i snitt tio dagar i april under 20 år. Man kan då göra förutsägelsen att det kommer regna 5-15 dagar kommande april. Här ges indata större vikt medan modellen är nedskalad till en serie algebraiska beräkningar, se Figur 3.



Figur 3 En statisk modell är bara en omformning eller analys av existerande kunskap. Större tyngdpunkt läggs på indata som överförs till utdatasidan på ett mer direkt sätt, ofta genom enkla matematiska operationer.

Motsvarande jämförelse för modellering av influensapandemier är att den dynamiska modellen simulerar människors kontakter i korta tidssteg utifrån ett antal smittade vid en vald tidpunkt (Rvachev et al, 1985; Camitz et al, 2005). Den statiska predicerar antalet smittade utifrån data från tidigare epidemier och pandemier. Till skillnad från den dynamiska vädermodellen är den inkorporerade kunskapen i motsvarande influensamodell svag eller representeras inte tillräckligt bra.

Kunskapen om de komplicerade mekanismerna som möjliggör en sjukdomsspridning, bla sociala kontaktmönster, är helt enkelt för liten för att dynamiska modeller ska kunna erbjuda annat än gissningar för de flesta resultat. Detta inkluderar sjukhusbeläggningen. De statiska modellerna framstår därmed som minst lika tilltalande, om inte annat för dess transparens. Genom att alla delar består av enkel matematik som inte kräver datorer¹, kan resultaten lätt härledas till indata. Den

¹ I kommande avsnitt beskrivs en känslighetsanalys av statiska modeller innefattande Monte Carlo-simulering. Att statiska modeller går snabbt att beräkna möjliggör denna känslighetsanalys. Själva känslighetsanalysen med Monte Carlo-simulering kräver dock en dator.

springande punkten är alltså det enda antagandet om resultatens applicerbarhet för framtida pandemier, eller med väderanalogin, till vilken grad är slutsatserna om regn i april giltiga även för maj?

Nackdelen med statistiska modeller är att den inte ger någon information om skeendet över tiden. Den utdata som man får om till exempel antalet dödsfall är ackumulerade summor efter det att pandemin passerat, därav benämningen statistisk. Detta är speciellt viktigt att ha i åtanke för sjukvårdsbehovet. Inte heller kan händelser som påverkar tidsförloppet modelleras. Det gäller till exempel motåtgärder såsom postexpositionsbehandling med antivirala läkemedel. Sådana åtgärder hindrar eller bromsar ett utbrott genom att behandlade individer inte bidrar till spridningen. Därmed kommer ett antal individer utöver de som behandlas inte ådra sig smittan. Indikationer finns att under gynnsamma förutsättningar kan man t o m stoppa ett utbrott (Longini et al, 2005; Ferguson et al, 2005).

Här lämpar sig alltså dynamiska modeller mycket väl². I statistiska modeller får man nöja sig med att endast de som behandlas undviker smittan. Antalet smittade kommer alltså att överskattas.

Känslighetsanalys och Monte Carlo-simulering

Utdata från en modell är aldrig bättre än den indata den förses med och är dessutom per definition behäftad med fel i antaganden som ligger till grund för modellen. I statistiska modeller noterar man att någon slumpfaktor inneboende i modellen inte finns. Detta är ofta fallet för dynamiska modeller³. Resultaten från statistiska modeller är helt och hållet bestämt utifrån indata och antaganden. Ändå måste man ta hänsyn till osäkerhet i indata och i antaganden. Om det inte går att överbrygga osäkerheten måste den åtminstone presenteras i resultaten. Detta görs med olika former av *känslighetsanalys* av vilka två typer är relevanta för jämförda arbeten.

I *traditionell känslighetsanalys* undersöks olika parametrars inverkan på resultatet genom att man låter dem anta några olika värden och jämför resultatet. I synnerhet jämförs scenarier med olika sjukdomsanslag. Dynamiska modeller ger ofta incidens som utdata tillsammans med dödstal och sjukhusvårdade mm. Osäkerheten är stor som beskrivits ovan. De statistiska modeller som används för influensapandemiberedskap och som studeras i denna rapport, utgår alltså från att incidensen flyttas från utdatasidan till indatasidan. Man ansätter att en viss andel av befolkningen insjuknar och utifrån det beräknar man dödstal och belastningen på sjukhus. Man kan nu undersöka extremfall och presentera resultatet av dessa. Sjukdomsanslagen för interpandemiska epidemier kan vara mellan ca 5 och 15 % (Nguyen-Van-Tam, 1998). Ca 25 % insjuknade under Spanska sjukan (Nguyen-Van-Tam, 2003).

Man kan på detta sätt variera en parameter i taget eller flera samtidigt. Av tolkningsskäl är dock antalet begränsat till två eller högst tre, tex sjukdomsanslaget och dödligheten. En vidareutveckling vore om man kunde variera flera parametrar och inte bara i extrempunkterna och ett fåtal punkter däremellan, utan över ett kontinuerligt intervall. Känslighetsanalys med *Monte Carlo-simulering* bygger på denna idé.

² Wallinga et al har i ett hittills uppublicerat arbete utvecklat metodiken i ett av de arbeten som undersöks i rapporten (Wallinga, 2004). Wallinga et al har genom att kalibrera en dynamisk modell mot tidigare resultat och på det sättet bättre ta hänsyn till interventioners dynamiska effekter. Denna ansats får sägas tillhöra de dynamiska modellerna behandlas inte närmare här.

³ Det gäller dock inte alla modeller. Deterministiska modeller exempelvis Rvachev et al, 1985.

Monte Carlo-principen innebär att indataparametrarna väljs slumpmässigt från ett kontinuerligt intervall varefter resultatet genereras och lagras (Critchfield et al, 1986; Doubilet et al 1985). Hur parametrarna väljs på intervall kan man styra genom att ansätta en fördelning som, ofta högst subjektivt, speglar osäkerheten i parametern. Man upprepar detta ett stort antal gånger och får ett utfall för varje val av indataparametrar. Det slutliga resultatet blir även det en fördelning av utfall över ett kontinuerligt intervall ur vilket man kan beräkna medel, kvantiler och annan statistik. På detta sätt propageras osäkerheten i samtliga paramterar genom modellen och återspeglas i resultatet.

Monte Carlo-simulering är möjlig med statistiska modeller eftersom ett utfall tar en bråkdel av en sekund att beräkna. Med en modell som tar flera timmar i anspråk för att ge ett enda utfall kan man bara göra en enkel traditionell känslighetsanalys.

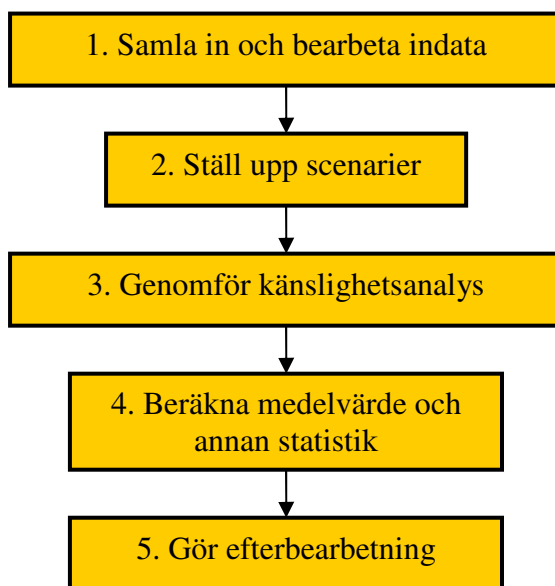
Med en likformig fördelning för parametrarna är alla värden inom ett intervall lika sannolika. Med en triangulär fördelning finns det ett värde som är mest sannolikt och sedan avtar sannolikheten mot intervallets gränser.

Ofta kombinerar man en traditionell känslighetsanalys med en Monte Carlo-simulering dvs man fixerar en eller ett par indataparametrar i ett fåtal värdepunkter och jämför det Monte Carlo-simulerade utfallet från varje scenario. Till exempel fixerar man så gott som alltid sjukdomsanslag i några olika värden för att reflektera olika nivåer av allvarlighet på pandemin.

Översikt av statistiska modeller för influensapandemier

Den första av de statistiska modellerna direkt anpassade för en influensapandemi gjordes av Meltzer, Cox och Fukuda 1999 (Meltzer et al., 1999a) för den amerikanska smittskyddsmyndigheten, CDC. Den var inriktad på att beräkna de ekonomiska aspekterna av influensavaccinering i linje med en rad föregångare av vilka Schoenbaum et al anges som viktigast (Schoenbaum et al, 1976). Flera efterföljare tog dock fasta på användandet av Monte Carlo-simuleringen och det noggranna dataurvalet för att uppskatta antal avlidna och sjukhusvårdade på vilka de ekonomiska kostnaderna baserades. En fransk bearbetning gjordes av Doyle, Bonmarin, Lévy-Bruhl et al 2005 (Doyle et al 2005). Två av författarna, Bonmarin och Lévy-Bruhl, gjorde dessutom en uppföljning med en extrapolering över tiden enligt beskrivningen ovan (Bonmarin et al, 2005). En holländsk version togs fram av van Genugten, Heijnen och Jager för den holländska hälsoinspektionen som inte använder sig av Monte Carlo-simulering men har en del beröringspunkter med Meltzer (van Genugten et al, 2003).

Vi har valt ut dessa tre arbeten för en noggrannare analys och jämförelse som tjänar till att förbereda en dylik studie i Sverige. De utvalda är de mest centrala bland dessa typer av modeller för detta ändamål. Flödesschemat i Figur 4 beskriver arbetsgången som dessa modeller har gemensamt. Inom varje block skiljer det sig däremot åt.



Figur 4 Flödesschema över modellbyggandets gång. Scenarier ställs upp genom att indataparametrar väljs ut att fixeras i olika värden. På övriga parametrar utförs sedan Monte Carlo-simulering, Holland undantaget. Efterbearbetningen kan vara en kostnadskalkyl eller extrapolering över tiden.

Meltzer et als artikel är den som, direkt eller omarbetat, samtliga omnämnda artiklar i detta avsnitt utgår ifrån när det gäller statistiska modeller för influensapandemier, vare

sig man använder Monte Carlo-simulering eller inte. Data hämtade från Meltzers artikel används i olika stor utsträckning. Beskrivningen av metodiken i kapitel som behandlar Meltzers arbete kommer därför utgöra en grund för jämförelsen av övriga.

Av särskild vikt vid jämförelsen är att studera indatans ursprung, framförallt om det gäller ett särskilt land och/eller om det gäller en pandemi eller en interpandemisk period. Detta är avgörande för hur indata och även resultat kan generaliseras till andra länder och pandemier.

Antaganden som görs i modellerna beskriver alltså hur den modellerade pandemin beter sig jämfört med epidemierna som indata härör från. Dessa antaganden sammanfattas i följande punkter.

- Sjukdomsanslag
- Dödlighet och sjukhusvårdade
- Åldersfördelning av sjukdomsanslaget
- Åldersfördelning av dödlighet och komplikationer
- (Utveckling i tiden)

Med *sjukdomsanslag* avses kliniska sjukdomsfall relativt hela befolkningen i ett land under ett utbrotts hela längd. *Åldersfördelning av sjukdomsanslag* är hur det totala antalet insjuknade fördelas på olika åldersgrupper. Detta skall inte förväxlas med åldersspecifikt sjukdomsanslag. *Sjukhusvårdade*, slutligen, är antalet inlagda vid sjukhus under en given tidsperiod.

Övriga studier

Det finns även studier som är efterföljare till Meltzer et al av en mer direkt art. Programmeringsteamet på CDC har nämligen skapat två hjälpmedel, FluAid och FluSurge⁴. FluAid är en nedskalad version av Meltzers originalmodell utan Monte Carlo-simulering och är tänkt att användas på regional nivå i USA. Det finns publicerade studier gjorda med FluAid för delstaten Alberta i Kanada, Nya Zeeland samt Stilla havsöarna (Schopflocher et al, 2004; Wilson et al, 2005a, 2005b). FluSurge är en applikation gjord med Excel och beräknar belastningen på sjukvården. Publicerade studier har gjorts för England (Menon et al, 2005).

Anderson et al har genomfört en anpassad version av Meltzers modell för att beräkna belastningen på intensivvården. I de australiensiska och irländska beredskapsplanerna beskrivs en modell som verkar vara närmast identiska Meltzer et als (Influenza Pandemic Planning Committee..., 2005; The National Influenza Pandemic Planning Committee, 2005).

Meltzer, Cox och Fukuda, 1999

Syftet med Meltzers arbete (Meltzer et al 1999a, 1999b) var att beräkna den ekonomiska inverkan på samhället av en pandemi och därmed beräknades också dödstal och sjukhustal även om fullständiga resultat på dessa inte presenteras. Modellen bygger på en känslighetsanalys med Monte Carlo-simulering enligt ovan.

Mycket arbete har lagts på att samla in uppgifter från artiklar och arbeten och anpassa dessa för modellen. Detta presenteras översiktligt i avsnittet Indata nedan. Indata såsom tal för dödsfall och sjukhusvårdade för olika åldersgrupper och riskgrupper har

⁴ <http://www.cdc.gov>.

hämtats från studier som behandlar både influensaepidemier och pandemier i USA. Ur dessa identifieras ett övre och nedre gränsvärde för varje parameter och i förekommande fall också ett "mest sannolikt" värde. Data från både pandemier och epidemier ligger också till grund för de två scenarierna om åldersfördelningen av sjukdomsanslaget som används. Beräkningar utfördes för fem nivåer av sjukdomsanslag, från 15 till 35 %. Tillsammans med de två scenarierna för åldersfördelningar utgör de tio skilda scenarier. Som åldersgrupper används 0-19 år, 20-65 år och >65 år. Denna indelning verkar förövrigt vara standard för pandemiprognoser. Se kommande avsnitt samt supplementet till Meltzer et al för en mer detaljerad beskrivning av indata och källor (Meltzer et al, 1999b).

Utöver åldergrupper indelas populationen även i riskgrupper, hög och låg risk för komplikationer i samband med sjukdom. Fördelningen över dessa knyts samman med de två åldersdistributionerna.

De insjuknade i Meltzers modell hamnar i fyra *hälsoutgångar*: avlidna, sjukhusvårdade, vårdade på primärvård samt insjuknade men utan behov av vård. Gränsen för den sista hälsoutgången dras vid en halv förlorad arbetsdag till följd av sjukdom. För varje åldersgrupp och riskgrupp beräknas alltså ett antal för alla ovanstående hälsoutgångar.

Indata består alltså av tal som anger hur många som faller i respektive hälsoutgång. I källorna anges dessa per 1000 *invånare* vid den aktuella epidemin. Sjukdomsanslaget gäller dock per 1000 *insjuknade* och därför måste indata omvandlas till att även det gälla per 1000 insjuknade. Det naturliga valet för en omvandlingsfaktor vore ett sjukdomsanslag för de aktuella influensaepidemierna. Detta tal måste dock vara mycket tillförlitligt vilket förutsätter omfattande intervjuundersökningar samt labbtester av ett slumpmässigt urval av populationen under de aktuella epidemierna från vilket indata hämtas. Något sådant har dock inte genomförts. Istället har omvandlingsfaktorn har istället hämtats från två undersökningar av mindre epidemier som ligger *nära* i tiden och geografi till de aktuella källorna för indata.

Omvandlingsfaktorn framstår som högst oskyldigt i Meltzer et als framställning och omnämns inte alls i de artiklar som använder deras data. Faktorn är dock avgörande faktorn som avgör modellens giltighet för framtida pandemier. Detta tal fortplantas också till alla modeller som använder Meltzers indata. Ingen känslighetsanalys eller diskussion görs av omvandlingsfaktorn.

Till varje parameter anges en fördelning av möjliga/sannolika värden. Enligt Monte Carlo-metoden väljs en uppsättning parametervärden slumpmässigt ur de angivna fördelningarna. En utkomst bestående av antal primärvårdsbesök, sjukhusvårdade och dödsfall beräknas och lagras. Detta upprepas ett stort antal gånger. Slutresultatet är en fördelning av möjliga utkomster där det tydligt framgår vilka utfall som är mer eller mindre sannolika. Statistik, tex medelvärde och varians, kan sedan skattas. Meltzer et al presenterar medelvärde och 90 %-iga simuleringsintervall.

I Meltzers arbete är fördelningarna triangulära eller likformiga om vart annat. I fallet triangulär fördelning anges en övre och undre gräns samt det mest sannolika värdet. För likformig fördelning anges bara gränser. Meltzer motiverar dock inte varför den ena fördelningen används framför den andra. Detta är viktigt. Om fallet är att likformig fördelning används då ingen gissning på mest sannolika värde finns är det olyckligt eftersom stor vikt läggs på extremvärdena vilket framförallt påverkar varians och simuleringsintervall. Ett konsekvent val hade varit att föredra. För sjukhusvårdstal och dödstal för 0-19 åringar har Meltzer en från början en triangulär fördelning och

således ett mest sannolikt värde. De har dock gjorts om till en likformig fördelning vid omvandlingen beskriven ovan, möjligtvis för att inte avvika från de fördelningarna för de äldre åldersgrupperna.

Även omvandlingsfaktorerna för med sig en likformig fördelning. Gränserna och mest sannolika värdena transformeras linjärt med denna fördelning till att gälla relativt insjuknade. Parametrarnas fördelningar redovisas i Tabell 2 i avsnittet Indata.

Ett tusen slumpmässiga val av indata gjordes för var och en av de tio scenarierna. Som resultat redovisades medelvärde samt 90-procentiga simuleringsintervall. Resultaten presenteras i avsnittet Resultat nedan. Författarna understryker dock att målet med resultaten *inte* är att tillhandahålla den slutgiltiga skattningen av belastningen på samhället utan snarare att undersöka genomslaget av olika policyåtgärder samt hur osäkerheten slår igenom i resultaten.

Som enda intervention undersöks vaccinering. Vaccinering modelleras genom att i olika grad förhindra hälsoutgångarna för de kliniskt sjuka. Dessvärre redovisas inte resultaten i form av lägre antal dödsfall och sjukhusvårdade, utan endast som ekonomiska besparingar. Se vidare avsnitten behandlande vaccin och resultat.

Van Genugten, Heijnen och Jager, 2003

Den holländska modellen presenterades fyra år efter den amerikanska (van Genugten et al, 2003). Man valde då att frångå Monte Carlo-simuleringen. Käsnlighetsanalys görs på traditionellt sätt, se avsnittet om käsnlighetsanalys. Man har med hjälp av en expertpanel sammanställt en lista med frågeställningar och gjort en utforskning av scenarier aktuella för en pandemi. I sex scenarier undersöks dödsfall och sjukhusvårdade utifrån tillgång på vaccin etc. Modellen använder sig alltså inte av Monte Carlo-simulering och man får därmed inte samma bild av möjliga utfall som hos Meltzer. Fördelen är att en noggrann genomläsning ger en bättre förståelse för indatas betydelse för utfallet och en bättre överblick över både resultat och problematik.

Van Genugten har nästan uteslutande använt sig av nationell data från influensaepidemier i närtid justerade för vaccineringsgraden. Det är en skillnad i utgångspunkt. Hur denna data kan generaliseras till att gälla en pandemi styrs av sjukdomsanslaget och naturligtvis även åldersfördelningen av densamma⁵. Meltzer et al har, i jämförelse inbäddat både epidemi- och pandemidata i modellen. Sjukdomsanslaget styr då enbart utbrottets storlek medan Monte Carlo-simuleringen åskådliggör osäkerheten i hur data ska generaliseras till en pandemi.

Osäkerheten i indata är liten då statistiken anses vara tillförlitlig eftersom den är hämtad från den kontinuerliga influensa övervakningen i Holland. Därmed ter sig valet av traditionell käsnlighetsanalys mer motiverad. Rent konceptuellt är van Genugten et als synsätt tilltalande. Utfallen uttryckt i antalet dödsfall och sjukhusvårdade är direkt beroende av sjukdomsanslaget och åldersfördelningen. Nackdelen är just att dödsfall och sjukhusvårdade inte kan varieras med annat än att man "fuskar" och varierar sjukdomsanslaget istället. Sjukdomsanslaget förlorar då något av sin innebörd. För att få med scenarier med hög dödlighet/morbiditet höjs sjukdomsanslaget och det förklarar troligtvis varför van Genugten har med det största

⁵ Även antagandet att pandemin skiljer sig från epidemin genom åldersfördelningen av komplikationer undersöks av van Genugten et al.

extremvärdet för sjukdomsanslag av de tre jämförda arbetena, 50 %. Vid samma sjukdomsanslag är van Genugtens resultat lägre än jämförda arbeten.

När effekten av vaccinering och antivirala läkemedel (Oseltamivir) undersöks är antagandet återigen att åldersfördelningen liknar en "normal" epidemi. Man missar här de tidigare pandemiernas påvisade åldersmönster men gör en förtjänst i tydlighet.

Precis som Meltzer räknar van Genugten med en högriskgrupp som löper högre risk av att drabbas av komplikationer.

Doyle, Bonmarin, Lévy-Bruhl et al, 2005

Den franska modellen liknar Meltzers original i större utsträckning än van Genugten (Doyle et al, 2005). Fokus har flyttats från ekonomi till dödsfall och sjukhusvård även om kostnader för vaccin och antivirala läkemedel beräknas. Författarna hävdar att modellen bygger på Meltzer et als modell och data i denna men det är inte alltid klart hur detta hänger ihop. Man har i Doyle et al även tagit med användandet av antivirala läkemedel samt gjort en extrapolering över tiden, se kommande avsnitt.

Uppdelningen liknar van Genugten i det att man i ett första avsnitt behandlar pandemin utan intervention och sedan fixerar de flesta parametrar och beaktar olika interventioner med vaccin och antivirala läkemedel. I det första skedet varieras mortalitet och morbiditet med Monte Carlo-simulering för sjukdomsanslag på mellan 15 och 35 %. En åldersfördelning av sjukdomsanslaget används som liknar Meltzers men som pga skillnader i demografi slår annorlunda. I nästa skede fixeras mortalitet och morbiditet vid sina mest sannolika värden och sjukdomsanslaget vid 25 %. Monte Carlo-simulering görs nu för fördelningar av vaccineffektivitet och effektiviteten av antivirala medel.

Doyles högriskgrupp verkar inkludera fler grupper än de övrigas, bla barn under 2 år. Dessutom undersöks vissa interventioner på en prioriterad grupp som innefattar medicinsk personal och andra samhällsviktiga funktioner.

Jämfört med de övriga modellerna ger Doyles modell väldigt höga resultat i form av dödstal och sjukhusvårdade.

Extrapolering över tiden

De statistiska modeller som diskuteras här, ger inte någon information om skeendet i tiden. Resultaten är totalsummor som gäller för hela pandemin. Det förväntade beteendet är annars att antalet smittade utvecklas i tiden i en eller flera vågor, först ökande mot en kulmen och sedan avtagande mot noll.

För att få en uppfattning utvecklingen i tiden kan man i efterhand försöka portionera ut fallen i tiden enligt en någon fördelning. Detta är synnerligen viktigt vid beräkning av sjukhusbelastningen: det totala antalet sjukhusvårdade skrivs inte in samtidigt under en pandemi. Patienter kommer att anlända med varierande intensitet under pandemins varaktighet. Det förväntade utseendet på en sådan fördelning är enkel: ökande mot en kulmen och sedan avtagande mot slutet av pandemin. Försök till extrapolering över tiden är – och det skall understrykas –spekulativa och resultaten känsliga. Pandemier kan komma i en till tre vågor, kanske fler (Potter 1998; Nguyen-Van-Tam, 1998). Längden på varje våg kan vara allt från sex veckor till tre månader, och om varaktigheten för pandemin halveras, fördubblas höjden på kulmen.

Efterbehandlingen är ändå användbar i syfte att illustrera innebörden av det givna resultatet. Metoden kan utvecklas genom att man, med information om

behandlingstiden för influensafall, kan få en högre upplösning på behovet av vårdplatser.

I en uppföljare till Doyle et al gör två av medförfattarna en sammanvägning av statistik från influensa epidemier i Frankrike för att uppskatta en tidsfördelning där gränsen anses ligga vid 100 000 insjuknade per vecka (Bonmarin, 2005). Man antar här att fördelningen vid en pandemi skulle ha samma form som en genomsnittlig epidemi men komma i två vågor à tio veckor, antingen lika stora eller med en andra våg dubbelt så stor som den första från totala antalet fall sett⁶. Man använder de genomsnittliga sjukhusvårdstalen från huvudartikeln på 5 % och fördelar fallen enligt den uppskattade fördelningen. Man gör också beräkningar på sjukhusdagar per vecka⁷ baserat på hypoteser om den genomsnittliga varaktigheten av sjukhusvistelsen. Hänsyn till användningen av antivirala medel tas ej i denna analys. Man gör heller ingen uppdelning i åldersgrupper eller på olika typer av vårdplatser.

Det är tveksamt hur mycket man vinner på att använda en fördelning baserad på tidigare epidemier gentemot att använda en vanlig normalfördelning eller rentav en triangulär fördelning, särskilt med tanke på den avsedda användningen av uppskattningen. Dels är det oklart huruvida ett genomsnitt för en mängd epidemier är giltigt för en pandemi. Dels försvinner den precision man vinner genom noggrann extrapolering genast i antaganden om epidemins varaktighet och antalet vågor. Risken med en överarbetad analys är att resultatens noggrannhet överskattas. Slutligen är det möjligen ur tolkningssynpunkt för sjukvården varken användbart eller önskvärd med en överdriven precision i tidsförloppet.

Bonmarin visar att fördelningen av sjukhusvårdade över tiden till följd av en influensa liknar en normalfördelning och möjligen är det bättre att använda en sådan då den allmänt tolkas som ett ”standardverktyg” att ta till när ingen bra skattning finns att tillgå. Van Genugten använder en normalfördelning för att fördela de uppskattade sjukhusdagarna. Resultat presenteras för en längd på sjukhusvistelse om 8 dagar och en längd på den enda vågen, tre månader. Återigen är metoden något oklar. Van Genugten har inte trunkerat fördelningen såsom Bonmarin och som därför får långa svansar åt båda hållen. Av detta skäl är en jämförelse svår även om tidsintervallet vore lika.

Extrapolering över tiden finns även hos CDC i form av applikationen FluSurge som beskrivs i nästa avsnitt.

FluAid och FluSurge

Baserad på Meltzers modell finns en programvara för Windows tillgänglig på CDCs hemsida, avsedd att användas på regional nivå. Det är en nedskalad version av originalet. Den största skillnaden och även den största nackdelen är att Monte Carlo-metodik inte används men FluAid kan ändå ge värdefulla resultat om bara medelvärdet önskas. Applikationen ger det ”mest sannolika” resultatet samt max- och min-värden. Det mest sannolika är teoretiskt sett identiskt med medelvärdet av en full Monte Carlo-simuleringen, med max- och min-värden är så osannolika att det knappast skulle förekomma.

⁶ Historiskt sett har pandemier kommit i vågor där den andra är starkare (Glezen, 1996).

⁷ Strikt taget är detta en oriktig storhet då den är dimensionslös. Antalet sjukdagar under en vecka ger dessutom inte direkt information om hur många patienter det rör sig om. Ju längre sjukhusvistelsen är desto högre är beläggningen men det går alltså inte att uttolla här.

Alla indataparametrar är förinställda på samma värden som används i den ovan beskrivna studien men de flesta kan ändras fritt. Det gör verktyget användbart oavsett kunskapsnivå.

Det är framförallt de demografiska inställningarna man har behov av att ändra. Den intressantaste informationen får man om man jämför med Meltzers resultat gällande hela USA och sedan diskuterar giltigheten. Därför bör man undvika att justera övriga parametrar. Som mest användbart är verktyget på delstatsnivå i USA. Även om publicerade resultat finns för andra länder är det antagligen nödvändigt att det hanteras med en högre kunskapsnivå i modellering och då uppstår genast ett behov av vidare anpassning vilket renderar FluAid oanvändbart.

FluSurge är en excel-applikation och kräver således en dator med Windows och Excel installerat. Dess uppgift är att beräkna den över tiden extrapolerade sjukhusbelastning utifrån ett givet sjukdomsanslag och varaktighet. Fördelningen är som i van Genugten en normalfördelning men en trunkerad sådan. Det totala antalet sjukhusvårdade beräknas med Meltzers ursprungliga modell utan att några parametrar förutom demografin kan ändras. Precis som med FluAid är FluSurge därför troligen mest användbart i USA. Däremot kan flera andra parametrar ändras, såsom vårdtyp.

Indata

Meltzer et al har gjort en mycket noggrann genomgång av tillgänglig data avseende tal för hälsoutgångar för olika risk- och åldersgrupper. Anpassningen och urvalet är väldokumenterat och bereder vägen för efterföljarna. Endast i de fall där uppdaterad data funnits som ersatt eller kompletterat Meltzers källor eller då nya aspekter på modellen kommit, med effekten av antivirala läkemedel som viktigaste exempel, har källorna bytts ut. I många fall hänvisas direkt till Meltzer et als artikel.

Här diskuteras några av Meltzers siffror, vilka källor som används samt skillnader gentemot de två andra jämförda artiklarna.

Demografi

Åldern har en avgörande betydelse för om en patient drabbas av komplikationer i samband med influensa. Äldre drabbas i regel hårdare. Troligtvis en av de avgörande skillnaderna mellan pandemisk influensa och epidemisk influensa är hur de slagit mot olika åldersgrupper (Simonsen, 1996; Nguyen-Van-Tam, 1998). Influensapandemierna under 1900-talet har genomgående uppvisat högre dödlighet i de yngre åldersgrupperna än normalfallet. Åldersdistributionen av dödsfallen återställs successivt under kommande epidemierna efter en pandemi. Orsakerna till detta är oklara men det visar att antaganden om åldersdistributionen av sjukdomsfallen är avgörande för en pandemisimulering.

Samtliga jämförda modeller använder sig av samma tre åldersgrupper, 0-19, 20-64 och över 65 år. Risker att drabbas av komplikationer skiljer sig mellan åldersgrupperna, vilket kommer att analyseras i kommande avsnitt, men även risken att smittas är åldersberoende dvs man har ett *åldersspecifikt sjukdomsanslag*. Tillgången till data god både beträffande åldersstatistik från pandemier och epidemier och naturligtvis även befolkningsstatistik.

Meltzer et al jämför två åldersfördelningar av insjuknade enligt Tabell 1. Fördelningarna motsvarar de övre och nedre uppskattade värdena för åldersspecifika sjukdomsanslag under Spanska sjukan och Asiaten samt från influensaepidemin 1928-29. Dessa uppgifter återfinns i (Glezen, 1996). Doyle et al använder ett "ungefärligt genomsnitt" av Meltzers båda fördelningar. Van Genugten har valt att jämföra fem fördelningar av vilka fyra är baserade på fördefinierade förhållanden mellan de åldersspecifika sjukdomsanslagen. Förhållandena, betecknade som kvoter, yngst till äldst, 1:1:1, 1:1:2, 1:2:1, 2:1:1⁸. De återstående två åldersfördelningarna motsvarar en "normal" interpandemisk epidemi i Holland resp Meltzers första fördelning tagen rakt av. Data för den vanliga epidemin hämtas från holländska källor för primärvårdsbesök under interpandemiska epidemier och förutsätter att 25 % insjuknade patienter besöker en primärvårdsmottagning oberoende av åldersgrupp. Detta motsvarar ett sjukdomsanslag på 10 %.

Vid en jämförelse av fördelningarna är det viktigt att ta hänsyn till skillnader i demografin för det aktuella landet. Om man jämför förhållandet mellan

⁸ 1:2:3 skulle innebära att individer 65 och över löper tre gånger så hög risk att insjukna som 0-19-åringar. Mellan gruppen löper dubbelt så stor risk att drabbas. Det är förhållandet mellan *risken* som anges, inte antalet.

åldersspecifikt sjukdomsanslag istället för åldersfördelningen av sjukdomsanslaget dvs man jämför risken att insjukna som är oberoende av demografin (Tabell 1), ser man att Meltzers fördelning i ett holländskt kontext ger en betydligt högre sjukdomsrisk för yngre eftersom denna grupp är relativt sett mindre i Holland än i USA. Doyles enda åldersfördelning underskattar risken för den mellersta åldersgruppen i jämförelse med Meltzer. Liknande iakttagelser kan göras för andra jämförelser.

Ålder	Meltzer		Doyle	"Normal" epidemi	van Genugten Ansatta förhållanden mellan åldersspecifika sjukdomsanslag				
	A	B			1:1:1	1:1:2	1:2:1	2:1:1	Mlz
Fördelning av insjuknade									
0-19	40,0%	46,0%	40,0%	30,5%	24,3%	21,5%	15,0%	39,2%	40,0%
20-64	53,1%	46,7%	50,0%	59,2%	62,2%	54,9%	76,7%	50,1%	53,1%
64+	6,8%	7,3%	10,0%	10,4%	13,4%	23,7%	8,3%	10,8%	6,8%
Totalt	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Förhållande mellan åldersspecifikt sjukdomsanslag									
0-19	2,6	2,8	2,6	1,6	1	1	1	2	3,3
20-64	1,7	1,4	1,4	1,2	1	1	2	1	1,7
64+	1	1	1	1	1	2	1	1	1
Andel högriskgrupp									
0-19	6,4%	11,1%	14,0%			0,9%			
20-64	14,4%	25,0%	5,0%			6,2%			
64+	40,0%	55,0%	50,0%			35,0%			
Alla	15,4%	24,8%	15,0%			9,1%			

Tabell 1 Åldersfördelning av det totala sjukdomsanslaget, förhållande mellan åldersspecifika sjukdomsanslag samt andelar högriskindivider i respektive åldersgrupp. Det åldersspecifika sjukdomsanslaget beror på åldersfördelningen och naturligtvis demografin i respektive land. Förhållandena beräknas utifrån angivna åldersfördelningar av det totala sjukdomsanslaget och storleken på åldersgrupperna. För fyra av van Genugtens scenarier görs tvärt om, dvs ett förhållande mellan åldersspecifika sjukdomsanslag ansätts och ur dessa tillsammans med åldersgruppernas storlek beräknas åldersfördelningen av det totala sjukdomsanslaget. Meltzer kopplar samman två föreslagna indelningar i riskgrupper med åldersfördelning. Van Genugten och Doyle har bara en riskgruppsindelning.

Samtliga studier tar hänsyn till riskgrupper dvs personer som pga olika medicinska eller andra skäl löper större risk att drabbas av komplikationer. Dessa personer är överrepresenterade i antalet dödsfall och sjukhusvårdade. I Meltzers simulering ingår 15 % av befolkningen i högriskgruppen i det första scenariet (25 % i den andra) men väntas utgöra 85 % (90 %) av dödsfallen vid en pandemi.

Andelen i riskgrupperna, säkerligen pga definitionsskillnader, skiljer sig åt mellan studierna. Även sättet som riskgruppen tas in i beräkningarna skiljer sig åt på ett avgörande sätt. Där Meltzer har två uppsättningar av högriskgruppsandelar har Doyle et al en. Meltzers båda uppsättningar knyts samman med de två åldersfördelningarna. Kopplingen mellan åldersfördelning och högriskgrupperna beskrivs inte närmare och möjligen hade det varit lämpligare att skilja scenarierna åt, men med detta val av

Hälsoutgång		Nedre gräns	Mest sannolika	Övre gräns	Fördelning
Risk	Ålder				
Primärvårdsbesök					
Låg	0-19	471		548	Likformig
	20-64	333		370	Likformig
	65+	375		389	Likformig
Hög	0-19	825		958	Likformig
	20-64	583		647	Likformig
	65+	656		682	Likformig
Sjukhusvårdade					
Låg	0-19	0,57		6,9	Likformig
	20-64	1,5		12	Likformig
	65+	12,5		15,8	Likformig
Hög	0-19	6		21,4	Likformig
	20-64	6,9		22,3	Likformig
	65+	33,3		68,4	Likformig
Dödsfall					
Låg	0-19	0,041	0,07	0,3	Triangulär
	20-64	0,21	0,31	0,41	Triangulär
	65+	2,3	3,51	4,52	Triangulär
Hög	0-19	0,4	0,6	21,9	Triangulär
	20-64	0,8		24,9	Likformig
	65+	23		29,6	Likformig

Tabell 2 Dödstal, sjukhusvårdstal och tal för primärvård för Meltzer et al i fall per 1000 insjuknade.

scenarier visas åtminstone extremerna. Doyles siffra för 0-19 åringar är högre än båda Meltzers scenarier möjligen beroende på att alla under 2 år räknas som högriskindivider. För 20-64 åringar är Meltzers siffror 3 resp 5 gånger högre än Doyles trots att gravida kvinnor tas med. (Det framgår inte om Meltzer räknar in gravida kvinnor och barn i definitionen "befintligt medicinskt tillstånd".) Siffrorna är hämtade från statistik från rådgivande myndigheter i respektive land. Doyle inkluderar även patienter boende på institutioner. I båda fallen kommer siffrorna för äldre från expertis och är snarlika, kring 50 %.

Van Genugten et al har genomgående mycket lägre siffror för högriskgruppen, speciellt för den yngsta åldersgruppen. Där är värdet mycket längre än Frankrikes även om man bara räknar med de långvarigt sjuka i Frankrike. Samma andelar används i samtliga scenarier.

I Doyles modell beaktas prioriterade yrkesgrupper inom sjukvård, säkerhet, transport och industri samt viktiga funktioner inom den offentliga sektorn för profylaktisk behandling med neuraminidashämmare. Totalt 6 % av befolkningen uppskattas tillhöra gruppen prioriterade individer. Gruppen överlappar hög risk gruppen med ungefär 10 %. Den prioriterade gruppen används vid olika vaccinations- och läkemedelsscenarioer.

Sjukhusvårdstal och dödstal

För att bestämma övre och nedre gränser för sjukhusvårdstal, använder Meltzer et al en kombination av data från tre olika källor (Barker et al, 1980, 1982; Schoenbaum, 1976). Samma källor används för både hög- och lågriskgruppen. För dödsfall används Serfling et al som källa för lågriskgruppen och Mullooly & Barker, 1982, för högriskgruppen (Serfling et al, 1967; Barker 1982).

Van Genugtens källor är Baltussen och Sprenger som mäter sjukhusvårdade respektive dödsfall till följd av influensa epidemier i Holland. Dessa värden korrigeras sedan för vaccineringsgrad och vaccineffektivitet för att gälla en oskyddad befolkning. Exakt vilka tal som används presenteras inte uppdelat på riskgrupper och metodbeskrivningen är inte komplett varför en reproduktion av resultaten inte är möjliga.

Hälsoutgång		Nedre gräns	Mest sannolika	Övre gräns
Risk	Ålder			
Sjukhusvårdade				
Låg				
	0-19	1	20	80
	20-64	2	30	80
	65+	10	50	80
Hög				
	0-19	5	100	300
	20-64	5	125	300
	65+	50	150	300
Dödsfall				
Låg				
	0-19	0,1	5	20
	20-64	0,2	7,5	20
	65+	3	15	20
Hög				
	0-19	1	10	30
	20-64	1	15	30
	65+	15	20	30

Tabell 3 Dödstal och sjukhusvårdstal för Doyle et al i fall per 1000 insjuknade.

Stora frågetecken finns om ursprunget till Doyles siffror. Författarna anger Meltzer och van Genugtens artiklar som källor till de nedre gränserna⁹. Siffrorna är dock i de

⁹ Kontakt har inte kunnat etableras med författarna.

flesta fall mycket större än dessa. Källan till de övre gränserna för dödsfall är Nguyen-Van-Tam (Nguyen-Van-Tam, 1998). Siffrorna gäller spanska sjukan 1918-19 men i Nguyen-Van-Tam anges generella tal och inte differentierade på låg- och högriskgrupper. För högriskgrupper ligger gränserna i linje med Meltzer men är högre för lågriskgruppen.

Valet på det mest sannolika värde är i Doyle godtyckligt och alla distributionerna är triangulära. Det medges att det finns vissa meriter för detta val (Clark, 1997).

Även om det inte skrivs uttryckligen tyder det mesta på att författarna avser hälsoutgångarna överlappande dvs att de avlidnas behov av sjukhusvård innan dödsfallet är representerade i resultaten för sjukhusvårdade. Meltzer verkar dock ha lagt på kostnaden för de avlidnas sjukhusvård till kostnaden för dödsfall varför den totala kostnaden blir överskattad, om än försumbart i jämförelse med osäkerheten.

Tal för primärvårdsbesök

Meltzer et al är ensamma om att göra beräkningar på primärvårdsbesök. Van Genugten et al tom utgår ifrån statistik för primärvårdsbesök för att beräkna åldersfördelningen under en normal epidemi. Källorna för Meltzer är Glezen, 1996, för åldrar 0-19 och Mullooly och Barker, 1982, för övriga åldersgrupper (Glezen, 1996; Mullooly och Barker, 1982). För högriskgruppen har man godtyckligt multiplicerat talen med 1,75 i brist på data.

Hälsoutgång	
Risk	
Ålder	
Primärvårdsbesök	
0-19	311,6758
20-64	237,8721
65+	192,483
Sjukhusvårdade	
0-19	0,163072
20-64	0,355948
65+	7,193486
Dödsfall	
0-19	0,023672
20-64	0,028805
65+	3,735079

Tabell 4 Dödstal, sjukhusvårdstal och tal för primärvård för van Genugten et al i fall per 1000 insjuknade.

Det här är kanske den mest spekulativa siffran av alla uppskattningar eftersom den i mångt och mycket beror på sociala beteendefaktorer och är dessutom starkt nationsberoende. Det relativa antalet besök hos primärvården kan både gå upp eller ner under en pandemi jämfört med en epidemi.

Effektivitet av influensavaccin

Meltzer et al använder följande värden (Tabell 5) för vaccineffektivitet för att hindra olika hälsoutgångar. De är hämtade från expertis. De tal som presenteras verkar gälla för vanligt influensavaccin och inte ett specifikt för det aktuella viruset. Man ställer

upp fyra scenarier för tillgång och/eller distribution av vaccin. Även lågriskgruppen vaccineras, som lägst med 20 % täckning. Som högst är täckningen i den äldre åldersgruppen, 70 %.

Riskgrupp Ålder	Hög			Låg		
	0-19	20-64	65+	0-19	20-64	65+
Dödsfall	75%	70%	60%	49%	40%	30%
Sjukhusvårdade	55%	55%	50%	55%	55%	50%
Primärvårdsbesök	40%	40%	40%	40%	40%	40%
Insjuknade	40%	40%	40%	40%	40%	40%

Tabell 5 Vaccineffektivitet för Meltzer et al för olika åldersgrupper och riskgrupper.

Värdena är naturligtvis spekulativa av skäl som diskuterats tidigare. Dessutom finns indikationer i hittills opublicerade undersökningar som tyder på att siffrorna är för höga även för ett specifikt vaccin.

För att studera effekten av vaccinbehandling i den franska modellen används triangulära distributioner för vaccineffektiviteten och Monte Carlo-metoden. Sjukvårdstal och dödstal har fixerats vid det mest sannolika värdet från tidigare och här sker alltså ingen Monte Carlo-simulering. Sjukdomsanslaget fixeras vid 25 %. Effektiviteten är något högre än hos Meltzer men Doyle et al räknar med att ett specifikt influensavaccin finns tillgängligt. Meltzers värden är dock inkluderade i intervallen. Man ställer upp tre scenarier för om hela populationen vaccineras, endast högrisk individer samt endast prioriterade individer som alltså Doyle är ensam om att räkna på. Scenarierna motsvarar vaccinationsgrader på 100 %, 15 % och 6 % av befolkningen.

Även van Genugten et al räknar på ett scenario där ett specifikt vaccin anses finnas och att den ges till riskgrupper, till alla över 65 år samt alla inom sjukvårdssektorn. Den sistnämnda gruppen antas alla tillhöra lågriskgruppen. Totalt ca 22 % vaccineras. Effektiviteten antas vara lika god som vid en vanlig epidemi, 56 % för åldrar över 65 och 80 % för övriga, oavsett hälsoutgång. Här hänvisas till studier av Cox et al, Crouch et al och Gross et al (Couch, 2000; Cox och Subbarao, 1999; Gross et al., 1995). Också ett scenario där hela befolkningen har tillgång till vaccin presenteras.

Någon skillnad i effektivitet mellan olika riskgrupper antas inte i någon av modellerna.

Effektivitet av antivirala medel

Idag anses bruket av antivirala medel som det viktigaste vapnet mot en influensapandemi tidigare skede fram till då ett effektivt vaccin inte beräknas finnas tillgängligt tillräckligt snabbt (Gubareva et al., 2000; Hayden et al., 1999a, 1999b, 2000; Monto et al., 1999; Uhnou and Linde, 2005; Welliver et al., 2001). De strategier som är användbara är (WHO, 2005a; Socialstyrelsen, 2005b):

- Säsongsprefylaktisk användning för hela befolkningen alternativt prioriterade grupper och/eller högriskgrupper.
- Postexpositionsprefylaktiskt under kort tid efter exposition i familjer eller andra sociala miljöer.
- Terapeutiskt vid influensa liknande symptom, hela befolkningen, prioriterade grupper eller riskgrupper.

- Om vaccin finns tillgängligt, som profylax tills vaccinet uppnått full verkningsgrad.

Varken effekten eller kostnaden av antivirala medel behandlades dock av Meltzer et al och finns inte med som kontrollåtgärd i vare sig FluAid tm eller FluSurge. Däremot undersöker både Doyle et al och Van Genugten et al neuraminidashämmare i sina studier enligt.

Det ska åter understrykas att det i statistiska modeller inte finns någon funktion för att uppskatta hur dynamiken, alltså smittbildningen, påverkas av kontrollåtgärder. Modellerna räknar med att samma antal människor smittas i båda fallen men minskar antalet i de olika utgångarna då antivirala läkemedel används. Därför är resultaten alltid en överskattning. Påverkan på dynamiken kan däremot finnas med indirekt om data hämtas från källor där läkemedlen har använts profylaktiskt.

Varken van Genugten eller Doyle behandlar scenarier där hela befolkningen behandlas profylaktiskt med neuraminidashämmare då detta betraktas som orimligt. Van Genugten ser säsongprofylaktisk användning till individer boende på institutioner såsom vårdhem och psykvårdshem som ett rimligt alternativ. Man antar en effektivitet av 70 % för att förhindra sjukhusvård och dödsfall. Man hänvisar till studier av Monto et al, Hayden et al, van Elden et al och Welliver et al som påvisar mellan 60 och 90 % effektivitet i att förhindra laboratoriebekräftade fall av influensa (Hayden et al., 1999a; Hayden et al., 2000; Monto et al., 1999; van Elden et al., 2000; Welliver et al., 2001).

Doyle et al undersöker säsongprofylaktisk användning för prioriterade befolkningsgrupper samt postexpositionsprofylaktiskt för riskgrupper. Effektiviteten är snarlik van Genugtens. Triangulära fördelningar används för effektiviteten i Monte Carlo simuleringarna. Dessa skiljer sig åt beroende på vad som förhindras: insjuknande, inläggning eller dödsfall. Man har också antagit 10 procentenheter lägre effektivitet för postexpositionsprofylaktisk användning jämfört med för säsongprofylaktisk användning. Man stödjer sig på bla en metaanalys av publicerade studier gjord av Cooper et al samt på Hayden et al (Cooper et al., 2003; Hayden et al., 2004).

Att hitta data för terapeutisk behandling med neuraminidashämmare är betydligt svårare delvis beroende på att komplikationer för lågriskgrupper är sällsynta under epidemier. Att göra kontrollerade försök är svårt. Det finns indikationer på att komplikationer kan förhindras (Hedrick 2000, Kaiser 2000b, Mäkelä 2000, Treanor 2000, Lalezari 2001, Whitley 2001) samt att längden på sjukdomen reduceras med mellan 1-2.5 dagar, med källa i Stivers et al och Cooper et al (Cooper et al., 2003; Stiver, 2003). För en översikt av källor med uppskattning om effektiviteten hos antivirala läkemedels, se McCullers et al (McCullers, 2005).

Genugten antar i olika scenarier 25 % respektive 75 % effektivitet för förhindrandet av sjukhusvårdade och dödsfall.

Doyles intervall är betydligt snävare och antar en likformig fördelning på mellan 25 % och 30 % för sjukhusvårdade och 30 % till 35 % för dödsfall. De stödjer sig på Cooper et al (Cooper et al., 2003).

Van Genugten hävdar att det är rimligt att anta samma effektivitet för ett pandemiskt virus och hänvisar till van Elden et al och Gubareva et al (van Elden et al, 2000; Gubareva et al, 2000). Oseltamivir har också visats vara verksamt mot H5N1 och H9N2 virus hos möss (Govorkova et al., 2001; Leneva et al., 2000). Möjligtvis behövs en högre dos än vad som använts hittills (Linde, 2005).

Ingen åldersrelaterad skillnad antas för effektiviteten i någon av nämnda fall och inte heller någon skillnad beroende på riskgrupp.

Longini undersökte i sin välkända dynamiska simulering den kombinerade verkan av ett lågeffektivt vaccin och antivirala läkemedel. Däremot finns inga modeller som behandlar användningen av antivirala läkemedel som profylax tills ett vaccin nått full verkningsgrad som är den fjärde punkten ovan.

I inte i någon av modellerna antas någon skillnad i effektivitet mellan olika riskgrupper.

Pneumokockvaccin

En vanlig komplikation vid influensa är sekundär bakteriell lunginflammation, ofta orsakad av *Streptococcus pneumoniae* (Nicholson, 1998). Att ge pneumokockvaccin till högriskgrupper kan var ett sätt att reducera komplikationsgrader och dödligheten vid ett utbrott (Leese and Tamblyn, 1998; Postma et al., 2001).

Van Genugten et al räknar med att hälften av alla sjukhusvårdade pga lunginflammation associerad med influensa kan förhindras med 64 % effektivitet, baserat på studier av Postma som gäller för Nederländerna. Detsamma gäller för dödsfall pga lunginflammation. Detta motsvarar ungefär en tredjedel av de sjukhusvårdade men bara drygt 3 % av dödsfallen pga av att en lägre andel av dödsfallen orsakas av bakteriell lunginflammation.

Doyle et al räknar på ett liknande sätt men kommer till slutsatsen att 5 % av både sjukhusvårdade och dödsfallen förhindras. Båda räknar med att hela högriskgruppen vaccinerar.

Resultat

De resultat som presenteras här är ett urval av originalens. Valet på vad som presenteras här har i huvudsak avgjorts av huruvida de går att jämföra¹⁰. Siffrorna har omvandlats till relativa belopp så att dom är oberoende av sjukdomsanslag och befolkningens storlek och därför går att jämföra. Pga skillnader i vad de olika författarna presenterat finns ändå svårigheter med att jämföra resultaten rakt av.

Återigen ska det poängteras att de statistiska modellerna underskattar effekten av vaccin och antivirala läkemedel efter som dynamiska aspekter inte modelleras.

Modell/Scenario Hälsoutgång/Ålder	Meltzer		van Genugten			Doyle
	A	B	Mlz	"Normal" 1:1:2		
Primärvårdsbesök						
0-19	23,57	47,41	-	-	-	-
20-64	24,15	36,52	-	-	-	-
65+	42,53	62,57	-	-	-	-
Ospecifierad*	379,94	355,09	-	-	-	-
Primärvårdsbesök totalt	470,19	501,59	-	-	-	-
Sjukhusvårdade						
0-19	0,38	0,74	0,13	0,10	0,06	22,56
20-64	0,60	0,88	0,21	0,24	0,21	15,00
65+	3,39	4,90	2,41	3,60	8,23	19,55
Ospecifierad*	5,13	4,43				
Sjukhusvårdade totalt	9,50	10,95	2,75	3,93	8,51	57,11
Dödsfall						
0-19	0,27	0,48	0,01	0,01	0,01	6,14
20-64	0,54	0,76	0,01	0,01	0,01	1,69
65+	2,16	2,95	1,24	1,84	4,22	3,09
Dödsfall Totalt	2,97	4,19	1,26	1,87	4,24	10,92

Tabell 6 Primärvårdsbesök, sjukhusvårdade och dödsfall per 1000 insjuknade. Antalet insjuknade specificeras med sjukdomsanslaget. Tre av van Genugtens åldersfördelningsscenarier visas här: den som liknar en "normal" epidemi, den som liknar Meltzers åldersfördelning A och den med sjukdomsanslagsförhållande 1:1:2, se Demografi. Det sistmända scenariet intar här rollen som ett extremfall. Endast Meltzer presenterar primärvårdsbesök. Ur Meltzers resultat är det möjligt att extrahera alla dödsfall uppdelat på åldersgrupper medan detta är möjligt för sjukhusvårdade och primärvårdade endast för högriskgruppen. Lågriskgruppen kategoriseras under "Ospecifierad" ålder.

¹⁰ Särskilt i van Genugtens arbete finns ytterligare intressanta resultat som inte återfinns i de andra artiklarna. Meltzers ekonomiska kalkyl kan också vara av intresse.

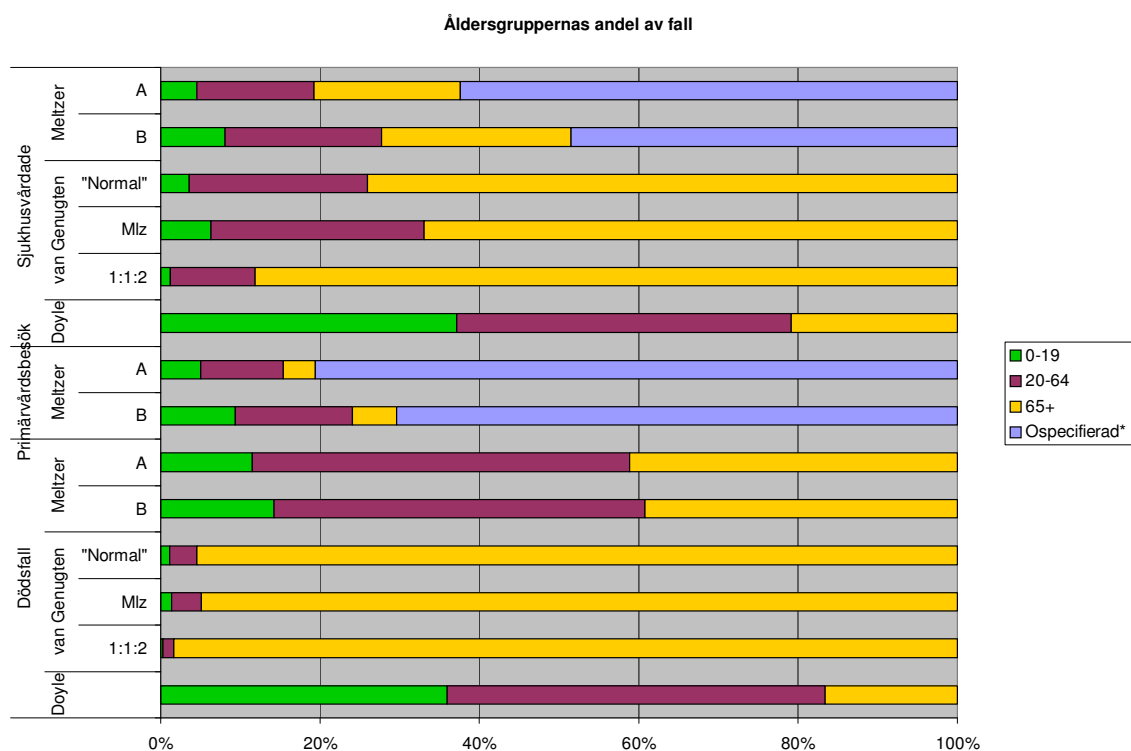
Inga interventioner

I Tabell 6 presenteras ett urval av resultaten som ges i artiklarna och dess supplement. För att kunna jämföras har siffrorna har omvandlats till per 1000 insjuknade och är alltså oberoende av befolkningsstorlek och sjukdomsanslag.

Man kan konstatera att Meltzers båda scenarier är snarlika. De är båda jämförbara med van Genugtens extrema scenario där sjukdomsanslaget hos åldersgrupperna förhåller till varandra, från låg till hög, som 1:1:2. Van Genugtens övriga scenarierna ter sig mer måttfulla. Doyles resultat sticker ut med mångfalt högre siffror beroende främst naturligtvis på de höga talen i indata för dödsfall och sjukhusvårdade.

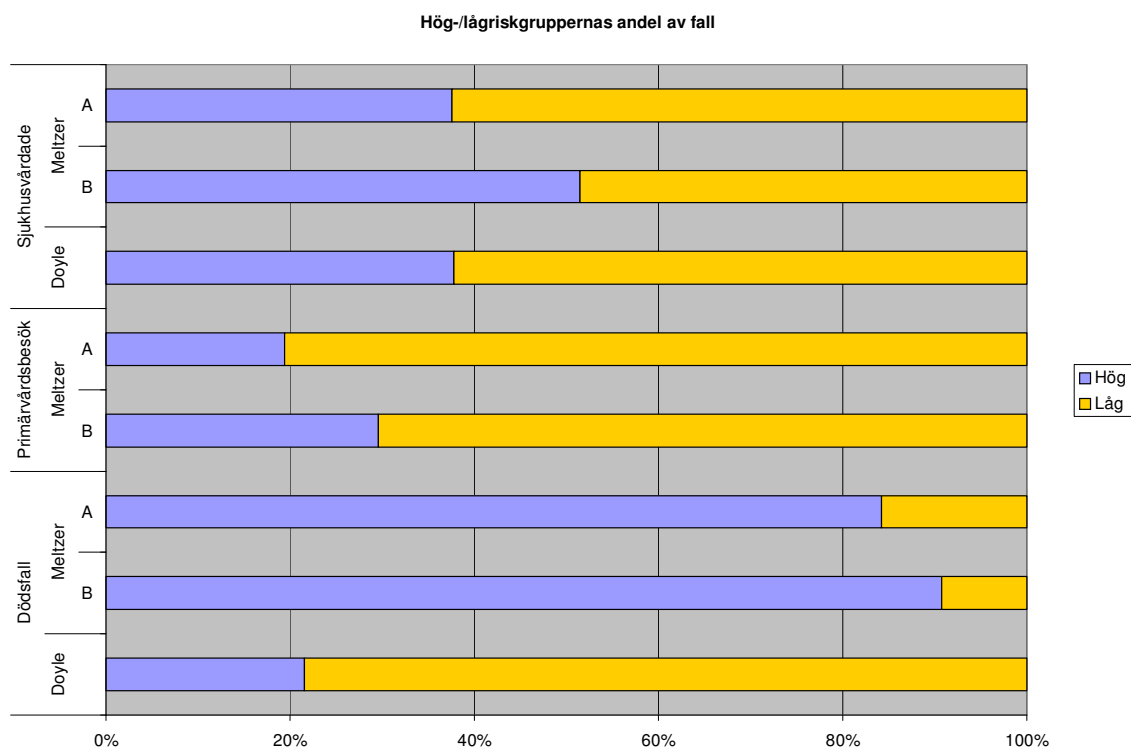
De spretiga resultaten ger ingen fingervisning om den bästa modellen eller scenariet. Det är även svårt att få en bild över vilka resultat som betraktas som extremvärden och vilka som är rent orimliga värden. Skillnaderna mellan van Genugten och Meltzer, givet att deras anspråk på korrekthet godtas, förklaras i inriktning mellan pandemi och epidemi. Meltzer antar att en kommande pandemi kommer likna de tidigare medan van Genugten antar mönstret är som en epidemi. För samma sjukdomsanslag är graden av komplikationer, alltså dödligheten, högre i data hämtad från pandemierna än epidemier.

Med denna enkla analys verkar sannolikt att Doyles resultat är tilltagna i överkant. I Figur 5 och 6 visas hur dödsfall och sjukhusvårdade fördelar sig över åldersgrupper och riskgrupper. Dessa resultatet låter sig jämföras oberoende av den antagna graden av komplikationer. I den första figuren märks även där inriktning och valet av indata. Hos Meltzer och i ännu högre grad Doyle, slår influensan mot de yngre åldersgrupperna, ett mönster som känns igen från pandemierna. Hos van Genugten är det nästan uteslutande äldre som drabbas.



Figur 5 Sjukhusvårdade och dödsfall fördelade över ålder. Ur Meltzers resultat är det möjligt att extrahera alla dödsfall uppdelat på åldersgrupper medan detta är möjligt för sjukhusvårdade och primärvårdade endast för högriskgruppen. Lågriskgruppen kategoriseras för sjukhusvårdade och primärvårdsbesök under "Ospecifierad" ålder.

Inga uppgifter finns från van Genugten om sjukdomens fördelning över hög- och lågriskgrupperna. Anmärkningsvärt är att en mycket mindre andel av dödsfallen återfinns i högriskgruppen hos Doyle jämfört med Meltzer. Förklaringen kan inte finnas i urvalet av högriskgruppen, se Demografi. Doyle anger högriskgruppen andel av befolkningen till 15 %. Meltzer anger ca 15 resp 25 %. Istället måste det vara de allmänt höga dödstalerna hos Doyle som ger den låga andelen.



Figur 6 Sjukhusvårdade och dödsfall fördelade över riskgrupper. Van Genugten's resultat härvidlag presenteras inte i deras artikel.

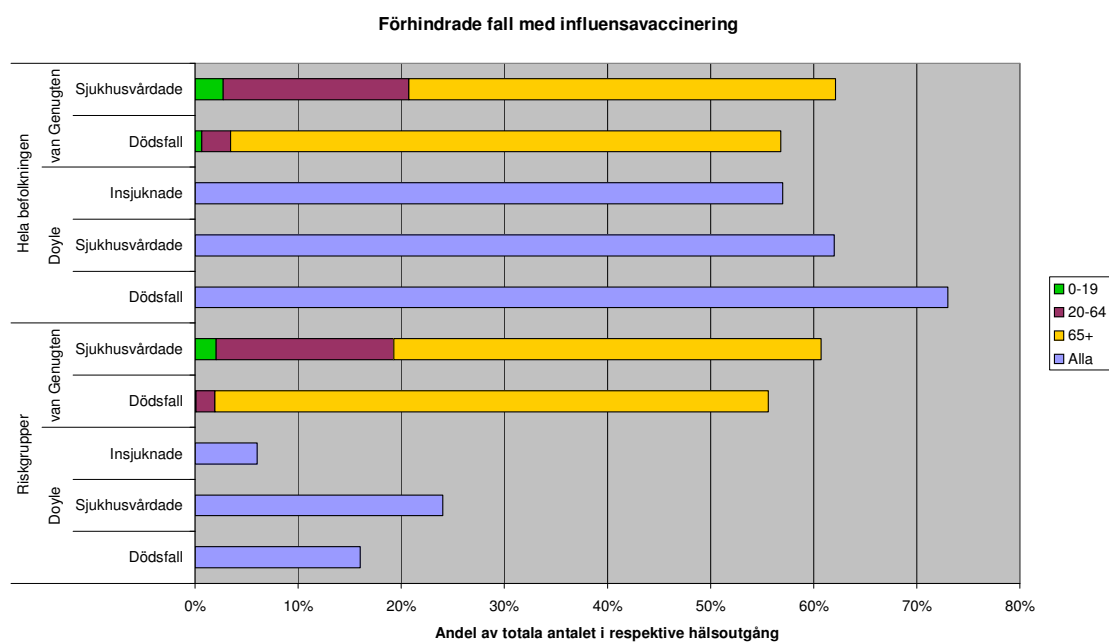
Vaccinering

I Figur 7 visas förhindrade dödsfall och sjukhusfall vid influensa vaccinering. För Doyle finns även sjukdomsfall med. Resultaten presenteras här i procent av det totala antalet dödsfall, sjukhusvårdade respektive sjukdomsfall. Siffror från Meltzer finns inte med eftersom de endast presenterar ekonomiska vinster med vaccinering. Siffrorna är oberoende av sjukdomsanslag och befolkningsstorlek. Uppdelningen i ålder som finns för van Genugten gäller dock för scenariot "normal epidemi".

Resultaten för vaccinering av hela befolkningen motsvarar valda vaccineffektiviteter som alltså är snarlika. Resultaten för riskgrupperna beror givetvis på storleken på dessa i förhållande till hela befolkningens storlek. En jämförelse oberoende av denna är inte möjlig eftersom inga resultat ges av van Genugten uppdelad på riskgrupper. Förhindrade dödsfall och sjukhusvårdade hos Doyle i procent av antalet fall i *högriskgruppen* uppgår till 58 % respektive 68 %.

Hos Doyle vaccineras hela högriskgruppen vilket motsvarar ca 15 % av befolkningen. Detta inkluderar hälften av alla 65 år och över. Van Genugten vaccinerar hela högriskgruppen, alla 65 år och över samt medicinsk personal vilket totalt motsvara 22 % av befolkningen. Den stora skillnaden i resultat torde bero på att alla äldre vaccineras.

Doyle inkluderar även ett scenario för vaccinering av prioriterade individer. Förhindrade dödsfall och sjukhusvårdade i procent av antalet fall i denna grupp uppgår till 65 % respektive 73 %.

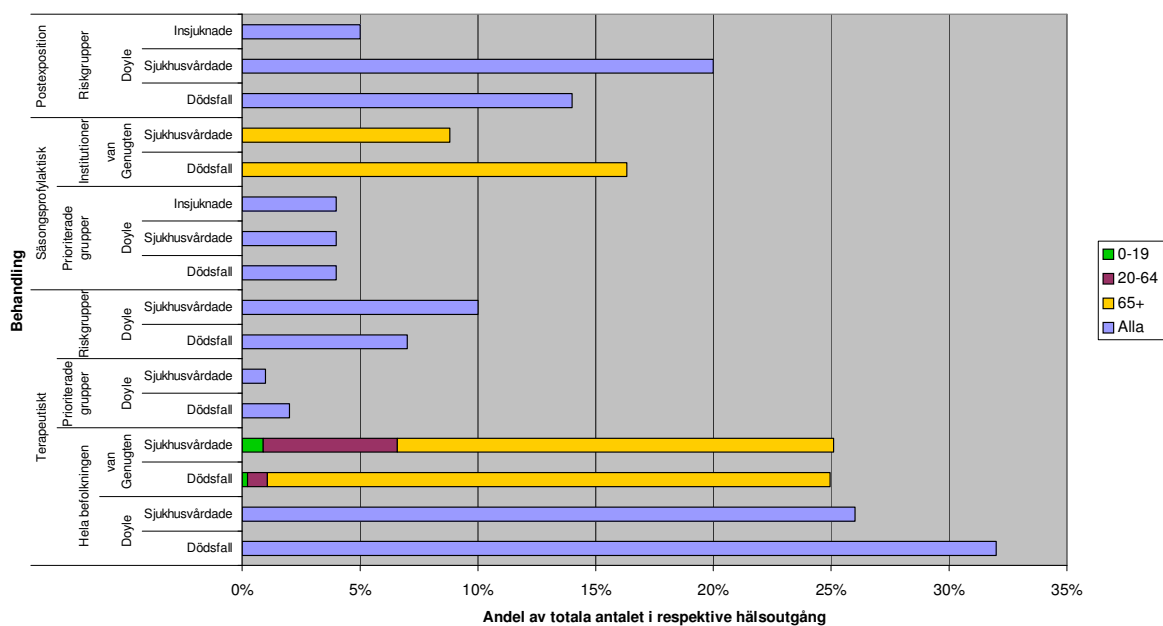


Figur 7 Förhindrade dödsfall, sjukhusfall och, i Doyles fall, sjukdomsfall i procent av det totala antalet fall, genom av vaccinering av olika befolkningsgrupper. Med riskgrupper avser van Genugten även medicinsk personal samt alla 65 år och över motsvarande ca 22% av befolkningen. "Institutioner" inkluderar äldreomsorg och mentalvårdshem, ca 1% av befolkningen. Samtliga dessa betraktas även som högriskindivider. Högriskgruppen för Doyle motsvarar ca 15% av befolkningen och den prioriterade gruppen 6%. Uppdelningen i ålder finns inte i Doyles artikel. För van Genugten gäller åldersfördelningen för "normal" epidemi. I Meltzers artikel presenteras endast de ekonomiska vinsterna av vaccinering.

Antivirala läkemedel

I Figur 8 visas förhindrade dödsfall och sjukhusvårdade vid användning av neuraminidashämmare i procent av det totala antalet i respektive hälsoutgång. Resultaten är från Doyle och van Genugten. Meltzers artikel behandlar inte antivirala läkemedel. En jämförelse är svår eftersom olika strategier används för olika befolkningsgrupper i respektive land. Endast en beröringspunkt finns: terapeutiskt behandling för hela befolkningen. Vi har valt att presentera van Genugtens scenarie med 25 % effektivitet för både dödsfall och sjukhusvårdade vilket bäst överensstämmer med Doyles val.

Förhindrade fall med neuraminidashämmare



Figur 8 Förhindrade dödsfall, sjukhusfall och, i Doyles fall, sjukdomsfall i procent av det totala antalet fall, genom användandet av neuraminidashämmare. Med riskgrupper avser van Genugten även medicinsk personal samt alla 65 år och över motsvarande, ca 22% av befolkningen. "Institutioner" inkluderar äldreomsorg och psykiatri ca 1% av befolkningen. Samtliga dessa betraktas även som högriskindivider.

Högriskgruppen för Doyle motsvarar ca 15% av befolkningen och den prioriterade gruppen 6%. Uppdelningen i ålder finns inte i Doyles artikel. För van Genugten gäller åldersfördelningen för "normal" epidemi. I Meltzers artikel presenteras endast de ekonomiska vinsterna av vaccinering.

Extrapolering över tiden

Både Doyle och van Genugten gör försök att fördela sjukhusvårdade och sjukhusplatser över en tidsrymd enligt avsnittet Extrapolering över tiden. Som nämnts finns det inget skäl att välja ett tidsintervall över ett annat och just detta val ger upphov till en stor variation i vågens topp. För ett extremvärde väljs korta intervall. Ändå är toppvärdet intressant eftersom det ger insikt om det sanna sjukvårdsbehovet. Det givna värdet från modellen är det ackumulerade slutliga värdet.

Doyle har valt två vågor à 10 veckor medan van Genugten valt tre månader. Därför blir en jämförelse lidande. Doyle ställer upp ett scenario med två identiska vågor och ett scenario med en första våg hälften så stor som den andra. Det maximala antalet inläggningar per vecka nås efter 5 veckor in i varje våg. Om vågorna är identiska är toppen 10,5 % av de sjukhusvårdade. Om den andra är dubbelt så hög ligger topparna på 7 % resp 14 %. I början och slutet av vågorna ligger värdena på några enstaka procent.

Doyle har givit ett mått på sjukhusbeläggningen men resultatet är svårtolkat varför de inte återges här.

Van Genugtens topp hamnar på den 45:e dagen på 4 % av de totala antalet sjukhusvårdade. Om längden på sjukhusvistelsen är 8 dagar ger detta en maximal beläggning, mätt i procent av det totala antalet sjukhusvårdade, på 31 %.

Förslag för framtida studier

Analysen av de tre huvudartiklarna har gett insikter om möjliga spår för utveckling och förbättringar. En del svagheter kan korrigeras i en omarbetad modell. Fördelar tillvaratas. En statisk modell rekommenderas alljämt pga dess enkelhet och transparens. Med en Monte Carlo-simulering likt Meltzers och Doyles ges möjlighet att studera osäkerheten i resultaten. En av de viktigaste insikterna är nödvändigheten av medicinsk kompetens i alla skeden i modelleringen, från behandlingen av indata till tolkning av utdata.

De resultat som kanske är viktigast och de vi koncentrerat oss kring i denna rapport är antalet sjukhusvårdade och dödsfall. Möjligtvis den största invändningen vi har mot de jämförda modellerna är hur de resultaten behandlas och illustreras även om Meltzer et al delvis slipper undan kritiken eftersom målet för den artikeln är ekonomisk vinst av vaccinering. Resultaten är visserligen lättolkade men svåra att använda eftersom olika scenarier ger helt olika svar. Sinsemellan ger modellerna också olika resultat beroende på olika indata och antaganden. De spretiga resultaten inom en och samma artikel gör det svårt att få grepp om vad resultaten vill visa. Vi efterlyser en ännu bättre illustration och genomlysning på resultatsidan.

Av de två huvudresultaten, är antalet sjukhusvårdade mycket mer mångfacetterad och svårtolkad. Information som sjukhusvistelsens längd och typ av vårdbehov är nära anknutna till antalet sjukhusvårdade. Det skulle vara en fördel att ha antal sjukhusvårdade som utgångspunkt i modellbyggandet. Vi ställer då två frågor:

- Vad innebär antalet sjukhusvårdade i fråga om sjukvårdsbehovet och hur ska resultatet användas för att förbättra pandemiberedskapen?
- Hur påverkas antalet sjukhusvårdade av modell och indata?

När man försöker svara på den första frågan inser man att detta tal inte direkt kan användas till att dimensionera sjukvården vid en pandemi eftersom det inte är ett mått på sjukhusbeläggning från dag till dag. Det kan rentav vara missvisande. Det centrala i modellen borde alltså vara sjukhusbeläggningen som en funktion av tiden. Van Genugten och Bonmarins genomförande av det vi kallat extrapolering över tiden har hamnat väldigt perifert i de artiklarna. De går inte att jämföra med varandra och är även för sig svåra att tolka av skäl som angivits tidigare, se Extrapolering över tiden.

Pandemins varaktighet är en parameter som, i alla fall intuitivt, tillsammans med sjukdomsanslaget intar en särställning gentemot övriga indata. De har avgörande betydelse för sjukhusbeläggningen men kunskapen om dem är bristfällig till den grad att de är att betrakta som gissningar. Dessa två parametrar bör därför tillsammans användas för att ställa upp skilda scenarier. Stor vikt bör läggas på att illustrera hur dessa gemensamt påverkar resultatet, gärna med grafik.

Vilken form tidsutvecklingen har bör nog övervägas. I van Genugten används en normalfördelning och i Doyle en hembakad variant från epidemidata. Det är viktigt att formen är enkel och väldefinierad för att vinna allmän acceptans. Det ska naturligtvis undvikas kurvans form blir en tredje huvudparameter att hantera utöver varaktigheten och sjukdomsanslaget.

Både hos Bonmarin (Doyle) och van Genugten är sjukhusbeläggningen och extrapoleringen över tid en efterbehandling av resultaten och ingår som sådan inte i

den egentliga modellen. Detta steg kan infogas i huvudmodellen och så bör kanske inte annat pga dess konceptuellt centrala roll i modellen. Sjukhusvistelsen längd är en lämplig kandidat för Monte Carlo-simulering vilket öppnar för möjligheter. Annars kan kanske en Monte Carlo-metod kunna tillämpas på tidsutvecklingens form.

Ovanstående förslag anser vi vara den viktigaste öppningen för utveckling av en svensk statisk pandemimodell. Utöver detta bör följande punkter beaktas.

- Mer avancerade metoder för känslighetsanalys bör undersökas. Olika parametrars inverkan på resultaten kan åskådliggöras bättre. Eventuellt kan mer kunskap på detta område användas för att förbättra modellen på indata sidan. Särskilt valet av fördelning för parametrarnas osäkerhet bör studeras och utvecklas. Målet är att valet av fördelningen, för det första, ska påverka resultatet så lite som möjligt och för det andra, väl avspegla den ofta subjektiva uppfattningen vi har om parametrarnas värde.
- I Doyles och Meltzers modeller kombineras traditionell känslighetsanalys med Monte Carlo-simulering. Det råder uppenbarligen delade meningar om användandet av dessa. Vissa parametrar varieras separat i scenarier exempelvis sjukdomsanslaget. Andra, exempelvis dödstal, inlemmas i Monte Carlo-simuleringen. Valet är en nyansskillnad i vårt synsätt gentemot den kunskap/osäkerhet som finns kring parametrarna. Ett mer tveksamt fall är vaccineffektiviteten. Bör värdet utgöra olika scenarier eller inlemmas i Monte Carlo-simuleringen? Det är också en balansgång mellan genomskinlighet och överskådlighet. För många scenarier ger ett oöverskådligt resultat. Ibland önskar författarna åskådliggöra direkt hur en parameter påverkar (känslighetsanalys) då den annars försvinner tillsammans med övriga Monte Carlo-parametrar. Det är viktigt att diskutera synsättet på detta val och i varje fall klart motivera vilken metod som används.
- För en svensk modell bör svenska data så långt som möjligt användas. Detta gäller både pandemi- och epidemidata, i den mån sådan finns och är tillräckligt bra. Detta gäller särskilt sjukhustalen som förmodligen är starkt nationsberoende. Annars kan Meltzers gedigna arbete med indata med fördel utnyttjas, så länge de granskas och anpassas för användning i Sverige och i nutid. Detta är en arbetskrävande fas i modellbyggnadet som inte får nonchaleras. Resultaten bör delas upp på landsting, både pga av skillnad i demografi och för att landsting lättare ska kunna tillgodogöra sig resultaten.
- Det inte bara sjukhusbeläggningen som är viktig utan även vilken vårdtyp som krävs. Detta hänger naturligtvis ihop med sjukhusvistelsen längd. Det antas att kunskapsläget på det här området är gott.
- Omvandlingsfaktorn som beskrivs i avsnittet om Meltzer et als arbeten är av avgörande vikt. Denna bör betraktas som en indataparameter och infogas i modellen på ett statistiskt riktigt sätt.
- En fara med Monte Carlo-simulering är att medelvärdet av utfallen tolkas som det viktigaste resultatet. Frekvensen av alla utfall är lika viktigt, alltså histogrammet. Man får inte underlåta att understryka detta.
- Vår kunskap om vaccinering, antivirala läkemedel och deras effektivitet har ökat. Opublicerade resultat av Åke Örtkvist och Lone Simonsen bör beaktas. Doyle et al använder Monte Carlo-simulering för effektiviteten av vaccin och

antivirala läkemedel. Meltzer och givetvis van Genugten använder olika scenarier. Valet beror på hur vi betraktar vår kunskap inom dessa områden.

- Dödsfallens inverkan på sjukhusbelastningen bör klarare definieras och resultatet åskådliggöras.
- Analysen i avsnittet om demografi gör det klart att ställningstaganden härkring inte är självklara. Det gäller bland annat anpassning av Meltzers åldersspecifika data till andra nationers demografi. Noggranna övervägningar krävs.
- En lika stor osäkerhet som sjukdomsanslaget och varaktigheten är antalet vågor. Det förefaller naturligt att denna parameter förenklas bort genom att man ser vågorna som separata utbrott. Sjukdomsanslaget är antagligen olika och även vaccineringsläget. Ut modellsynpunkt är flera simuleringar eller fördelning av resultatet på flera vågor ekvivalenta.
- Van Genugten antyder att frågan om åldersberoende av risk för sjukdom eller risk för komplikationer till följd av sjukdom inte är oväsentlig. Detta bör diskuteras.
- Frågan om interventioner inklusive vaccin och antivirala läkemedel är en svaghet hos statistiska modeller pga att interventionernas gynnsamma dynamiska effekter inte medtages. I de behandlade modellerna införs interventionerna genom att komplikationer förhindras. Detta kan vara ett bra sätt att modellera terapeutisk behandling med antivirala läkemedel. Övriga preventiva åtgärder, vaccinering och profylaktisk behandling föreslår vi istället ska antas sänka sjukdomsanslaget. Viss forskning finns som stöd för detta. Det blir alltså snarare en fråga om en analys av scenarier med olika sjukdomsanslag än ett direkt resultat av modellen. Hypotetiskt, om en pandemi antas slå med sjukdomsanslag på 30 % kanske man med behandling av riskgrupper profylaktiskt med neuraminidashämmare få ner detta till 20 %.

Referenser

Särskilt tack till Fredrik Liljeros för hans ihärdiga arbete med denna rapport. Tack också till Lisa Brouwers och Annika Linde för korrekturläsning och mängder med förslag. Författaren är medlem av S-GEM, Stockholm Group for Epidemic Modeling.

- Anderson, T. A., Hart, G. K., and Kainer, M. A. (2003). Pandemic influenza-implications for critical care resources in Australia and New Zealand. *Journal of Critical Care* **18**, 173-180.
- Barker, W. H., and Mullooly, J. P. (1980a). Impact of epidemic Type A influenza on in a defined adult population. *Am J Epidemiology* **112**, 789-813.
- Barker, W. H., and Mullooly, J. P. (1980b). Pneumonia and influenza deaths during epidemics: Implications for prevention. *Archives of Internal Medicine* **142**, 85-89.
- Bonmarin, I., and Lévy-Bruhl, D. (2005). Estimation du nombre hebdomadaire d'admissions et de journées d'hospitalisation lors d'une pandémie grippale.
- Clark, D. E. (1997). Computational methods for probabilistic decision trees. *Comput Biomed Res* **30**, 19-33.
- Cox, N. J., and Subbarao, K. (1999). Influenza. *Lancet* **354**, 1277-1282.
- Doyle, A., Bonmarin, I., Lévy-Bruhl, D., Strat, Y. L., and Desenclos, J.-C. (2005). Estimation de l'impact d'une pandémie grippale et analyse de stratégies
- Critchfield, G. C., and Willard, K. E. (1986). Probabilistic Analysis of Decision Trees Using Monte-Carlo Simulation. *Medical Decision Making* **6**, 85-92.
- Doubilet, P., Begg, C. B., Weinstein, M. C., Braun, P., and McNeil, B. J. (1985). Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation. A practical approach. *Med Decis Making* **5**, 157-77.
- Ferguson, N. M., Cummings, D. A. T., Cauchemez, S., Fraser, C., Riley, S., Meeyai, A., Iamsirithaworn, S., and Burke, D. S. (2005). Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* **437**, 209-214.
- Flahault, A., Deguen, S., and Valleron, A. J. (1994). A mathematical model for the European spread of influenza. *Eur J Epidemiol* **10**, 471-4.
- Glezen, W. P. (1996). Emerging infections: Pandemic influenza. *Epidemiologic Reviews* **18**, 64-76.
- Govorkova, E. A., Leneva, I. A., Goloubeva, O. G., Bush, K., and Webster, R. G. (2001). Comparison of efficacies of RWJ-270201, zanamivir, and oseltamivir against H5N1, H9N2, and other avian influenza viruses. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **45**, 2723-2732.
- Grais, R. F., Ellis, J. H., and Glass, G. E. (2003). Assessing the impact of airline travel on the geographic spread of pandemic influenza. *Eur J Epidemiol* **18**, 1065-72.
- Gubareva, L. V., Kaiser, L., and Hayden, F. G. (2000). Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* **355**, 827-35.
- Hayden, F. G., Atmar, R. L., Schilling, M., Johnson, C., Poretz, D., Paar, D., Huson, L., Ward, P., and Mills, R. G. (1999a). Use of the selective oral neuraminidase

- inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *New England Journal of Medicine* **341**, 1336-1343.
- Hayden, F. G., Gubareva, L. V., Monto, A. S., Klein, T. C., Elliott, M. J., Hammond, J. M., Sharp, S. J., and Ossi, M. J. (2000). Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *New England Journal of Medicine* **343**, 1282-1289.
- Hayden, F. G., Treanor, J. J., Fritz, R. S., Lobo, M., Betts, R. F., Miller, M., Kinnersley, N., Mills, R. G., Ward, P., and Straus, S. E. (1999b). Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *Jama* **282**, 1240-6.
- Hayden, F. G., Sutton, A. J., Villanueva, C., Lanno, R., Hughes, C., Small, I., and al, e. (2004). Management of influenza in households> a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without portexposure prophylaxis. *J Infect Dis* **189**, 440-449.
- Hedrick, J. A., Barzilai, A., Behre, U., Henderson, F. W., Hammond, J., Reilly, L., and Keene, O. (2000). Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatric Infectious Disease Journal* **19**, 410-417.
- Influenza Pandemic Planning Committee of the Communicable Diseases Network Australia and New Zealand (2005). "A framework for an australian influenza pandemic plan, Rep. No. 1-179. 1999. NDSC
- KBM (2004). "Hot- och riskrapport 2004 - Gränsöverskridande sårbarheter," Rep. No. 91-85053-64-3. Krisberedskapsmyndigheten (KBM).
- KBM (2005). KBM:s arbete med beredskapsplanen för världsomfattande influensa. Krisberedskapsmyndigheten.
- Lalezari, J., Campion, K., Keene, O., and Silagy, C. (2001). Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients - A pooled analysis of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine* **161**, 212-217.
- Leese, J., and Tamblyn, S. E. (1998). Pandemic planning. In "Textbook of influenza" (K. Nicholson, R. Webster and A. Hay, eds.), pp. 551-60. Blackwell Science, Oxford.
- Leneva, I. A., Roberts, N., Govorkova, E. A., Goloubeva, O. G., and Webster, R. G. (2000). 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* **48**, 101-115.
- Linde, A. (2005). Muntlig konversation.
- Longini, I. M., Nizam, A., Xu, S. F., Ungchusak, K., Hanshaoworakul, W., Cummings, D. A. T., and Halloran, M. E. (2005). Containing pandemic influenza at the source. *Science* **309**, 1083-1087.
- Makela, M. J., Pauksens, K., Rostila, T., Fleming, D. M., Man, C. Y., Keene, O. N., and Webster, A. (2000). 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* **40**, 42-48.

- McCullers, J. A. (2005). Antiviral therapy of influenza. *Expert Opinion on Investigational Drugs* **14**, 305-312.
- Menon, D. K., Taylor, B. L., and Ridley, S. A. (2005). Modelling the impact of an influenza pandemic on critical care services in England. *Anaesthesia* **60**, 952-954.
- Meltzer, M. I., Cox, N. J., and Fukuda, K. (1999a). The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerg Infect Dis* **5**, 659-71.
- Meltzer, M. I., Cox, N. J., and Fukuda, K. (1999b). Modeling the economic impact of pandemic influenza in the United States: Implications for setting priorities for intervention *Emerg Infect Dis*.
- Barker WH, Mullooly JP (1980). Impact of epidemic Type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol* **112(6)**,798-813.
- Mullooly, J. P., and Barker, W. H. (1982). Impact of Type A influenza on children: A retrospective study. *Am J Public Health* **72**, 1008-1016.
- Nguyen-Van-Tam, J. S. (1998). Epidemiology of influenza. In "Textbook of influenza" (K. Nicholson, R. Webster and A. Hay, eds.), pp. 181-206. Blackwell Science, Oxford.
- Nguyen-Van-Tam, J. S., and Hampson, A. W. (2003). The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine* **21**, 1762-1768.
- Nicholson, K. (1998). Human influenza. In "Textbook of influenza" (K. Nicholson, R. Webster and A. Hay, eds.), pp. 219-266. Blackwell Science, Oxford.
- Postma, M. J., Heijnen, M. L. A., and Jager, J. C. (2001). Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination for elderly individuals in the Netherlands. *Pharmacoeconomics* **19**, 215-222.
- Potter, C. (1998). Chronicle of influenza pandemics. In "Textbook of influenza" (K. Nicholson, R. Webster and A. Hay, eds.), pp. 3-18. Blackwell Science, Oxford.
- Uhnoo, I., and Linde, A. (2005). Antivirala läkemedel vid influensa - aktuella rekommendationer. Influensaläkemedel ersätter inte vaccination men är ett bra komplement. *Läkartidningen* **102**, 3802-8.
- Rvachev, L. A., and Longini, I. M. (1985). A Mathematical-Model for the Global Spread of Influenza. *Mathematical Biosciences* **75**, 1-1.
- Schoenbaum, S. C., McNeil, B. J., and Kavet, J. (1976). Swine-Influenza Decision. *New England Journal of Medicine* **295**, 759-765.
- Schopfloch, D. P., Russell, M. L., Svenson, L. W., Nguyen, T. H., and Mazurenko, I. (2004). Pandemic influenza planning: Using the US centers for disease control FluAid software for small area estimation in the Canadian context. *Annals of Epidemiology* **14**, 73-76.
- Socialstyrelsen (2005a). "Beredskapsplanering för en pandemisk influensa - Kunskapsunderlag om antivirala läkemedel mot influensa," Rep. No. 2005-130-5. Socialstyrelsen.
- Socialstyrelsen (2005b). "Beredskapsplanering för en pandemisk influensa, Nationella insatser," Rep. No. 2005-130-1. Socialstyrelsen.

- Stohr, K., and Esveld, M. (2004). Will vaccines be available for the next influenza pandemic? *Science* **306**, 2195-2196.
- The National Influenza Pandemic Planning Committee (2005). "A Model Plan for Influenza Pandemic Preparedness" Rep. No. 1-119. 2001. 4-5-2004. NDSC
- Wallinga, J., Hagenaars, T., and van Genugten, M. (2004). Scenario analysis - estimating the effect of different interventions during an influenza pandemic. (E. weekly, ed.). *Eurosurveillance* Webby, R. J., and Webster, R. G. (2003). Are we ready for pandemic influenza? *Science* **302**, 1519-1522.
- Whitley, R. J., Hayden, F. G., Reisinger, K. S., Young, N., Dutkowski, R., Ipe, D., Mills, R. G., and Ward, P. (2001). Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* **20**, 127-133.
- WHO (2005a). WHO checklist for influenza pandemic preparedness planning (Department of Communicable Disease Surveillance and Response and G. I. Programme, eds.). World Health Organization.
- WHO (2005b). WHO Global Influenza Preparedness Plan
- van Elden, L., van Essen, G., Boucher, G., Nijhuis, M., Hoepelman, I., and van Loon, A. (2000). Nieuwe antivirale middelen voor de preventie en behandeling van influenza. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* **8**, 124-8.
- Welliver, R., Monto, A. S., Carewicz, O., Schatteman, E., Hassman, M., Hedrick, J., Jackson, H. C., Huson, L., Ward, P., and Oxford, J. S. (2001). Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts - A randomized controlled trial. *Jama-Journal of the American Medical Association* **285**, 748-754.
- Wilson, N., Mansoor, O., and Baker, M. (2005a). Estimating the impact of the next influenza pandemic on population health and health sector capacity in New Zealand. *N Z Med J* **118**, U1346.
- Wilson, N., Mansoor, O., Lush, D., and Kiedrzyński, T. (2005b). Modeling the impact of pandemic influenza on Pacific Islands. *Emerging Infectious Diseases* **11**, 347-349.