

Prioritätenliste und Kontingentberechnung

Pandemievorbereitung in der Schweiz

Eine Studie im Auftrag des Bundesamts für Gesundheit (BAG)

Titel	Prioritätenliste und Kontingentberechnung – Pandemievorbereitung in der Schweiz
Version	2. revidierte Fassung vom Oktober 2018
Autoren	Pius Krütli ¹ , Timo Smieszek ² , Rudolf Füchslin ³ , Patrik Eschle ³
Layout	Sandro Bösch
Auftraggeber	Bundeamt für Gesundheit (BAG)

¹ Transdisciplinarity Lab, Dept. Environmental Systems Science ETH Zürich

² Imperial College London

³ Applied Complex Systems Science, ZHAW

Inhalt

Zusammenfassung	2
1 Einleitung	6
1.1 Ausgangslage	6
1.2 Ziele & Vorgehen	6
1.3 Austausch mit den Kantonen	7
2 Teilprojekte	8
2.1 Ethische Grundlagen	8
2.1.1 Ausgangslage – Influenza-Pandemieplan	8
2.1.2 Vorgehensweise	9
2.1.3 Ethischer Diskurs	9
2.1.4 Empirische Untersuchungen	12
2.1.5 Modellierungsansätze unter Berücksichtigung ethischer Prinzipien	14
2.1.6 Notfallpläne – Ländervergleich	15
2.1.7 Priorisierungskriterien (Zusammenfassung)	16
2.2 Medizinische Grundlagen	18
2.2.1 Hintergrund	18
2.2.2 Vorgehensweise	18
2.2.3 Zeitliche Aspekte	18
2.2.4 Magnitude einer Epidemie	20
2.2.5 Infektionsdynamisch relevante Subpopulationen	22
2.2.6 Gruppen mit überdurchschnittlicher Gefährdung bei Infektion	24
2.2.7 Zusammenfassung	24
2.3 Krankheitsausbreitung – Modell	26
2.3.1 Grundmodell – SIR (Susceptibles – Infectious – Recovered)	26
2.3.2 Gewähltes Modell	28
2.3.3 Modellergebnisse	33
2.3.4 Unsicherheiten – Modell, Parameter, Daten	42
3 Integration Teilprojekte	44
3.1 Generelle Diskussion	44
3.2 Priorisierung: Vergleich Pandemieplan – Modell	48
3.3 Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Krankheiten	49
3.4 Kantonale Kontingente	49
3.5 Bedeutsame offene Fragen	51
3.6 Verfahren zur Implementierung eines Priorisierungsregimes	53
4 Schlussfolgerungen	54
Anhang	56
Anhang 1 – Priorisierungsprinzipien	56
Anhang 2 – Mathematisches Modell	60
Anhang 3 – Literaturliste	65

Zusammenfassung

Ausgangslage und Ziele

Bei der Zuteilung knapper medizinischer Güter und Dienstleistungen stellen sich ethische Fragen: Wem, und gestützt auf welche Kriterien, sollen beispielsweise während einer Influenza Epidemie prioritär Impfdosen zugeordnet werden, wenn es zu Knappheiten kommt und nicht alle Bedürftigen Leistungen erhalten können? Dilemmata rund um die Zuteilung knapper Impfstoffe oder anderweitiger medikamentöser Prävention bzw. Behandlung von Infektionskrankheiten können jedoch nicht isoliert als Problem der Gesundheitsethik betrachtet werden. Vielmehr müssen medizinisch-biologische Faktoren, gesundheitsökonomische Faktoren und ethische Überlegungen aufeinander bezogen werden.

Das Epidemien-gesetz und die -verordnung regeln im Grundsatz die Zuteilung von Heilmitteln; der Pandemieplan

Ethische Grundlagen

Aus der Literatur lassen sich insgesamt 17 Prinzipien isolieren, wie unter Knappheitsbedingungen medizinische Leistungen (fair) verteilt werden können. Die meisten der 17 Prinzipien reflektieren einzelne Zuordnungsmassnahmen wie z.B. Zufall (Lotterie). Sie sind allgemein anwendbar im Medizinbereich und teilweise auch anwendbar im Pandemiefall. Einige Prinzipien wie «Kränkste zuerst» oder «Warteliste» aber auch «Alter» werden in der Literatur kontrovers beurteilt. Es gibt zudem einige Zuordnungssysteme, die bei der Zuordnung von knappen medizinischen Leistungen mehrere Aspekte berücksichtigen. Die Argumentation für bestimmte Priorisierungen wie z.B. die

Schweiz skizziert Priorisierungsrichtlinien. Vorliegende Studie soll mögliche Priorisierungen im Pandemiefall konkretisieren und die Zuteilung auf die Kantone spezifizieren. Ziele sind entsprechend:

- (i) die Erarbeitung einer Prioritätenliste, die anerkannte medizinische und ethische Kriterien erfüllt;
- (ii) sowie die Festlegung der kantonalen Bedarfscharakteristika und Kontingente.

Die Arbeit beinhaltet die Beschreibung: (1) der ethischen und medizinischen Grundlagen; (2) basierend darauf von Pandemie-Szenarien; (3) von Verteilungsalgorithmen mit Input von verschiedenen Priorisierungsprinzipien; sowie (4) der kantonalen Bedarfscharakteristika und Kontingente.

Jüngeren zuerst erfolgt häufig aus der Utilitarismus Perspektive. Diese Perspektive strebt die Maximierung des gesamtgesellschaftlichen Nutzens an.

Gestützt auf die ethische Diskussion sowie auf Überlegungen zur Dynamik der Krankheitsausbreitung/-eindämmung und der Praktikabilität wird eine Einschränkung auf folgende 7 Prinzipien vorgeschlagen: Zufall; Warteliste; Kränkste zuerst (bzw. Risikogruppen); Jüngere zuerst; am meisten Leben retten; wichtige Funktion (z.B. Gesundheitsberufe); sowie Kombination von Kriterien (z.B. Alter, Risikogruppen und wichtige Funktion).

Biologisch-medizinische Faktoren, welche eine Knappheitssituation wesentlich bestimmen können, sind: (1) die Zeitskala, auf welcher sich eine Infektionskrankheit ausbreitet; (2) die zu erwartende Gesamtzahl bzw. Maximalzahl an infizierten Personen; (3) die Bedeutung, welche unterschiedliche Bevölkerungsgruppen für das Ausbreitungsgeschehen haben können; sowie (4) Unterschiede in der Schwere der Infektion und in den Mortalitätsraten für verschiedene Bevölkerungsgruppen. Entsprechend ergeben sich folgende Kenngrößen der Krankheitsdynamik, die relevant sind zur Beurteilung der Gerech-

tigkeitsimplikation eines jeden Zuteilungsregimes: Generationszeit T_G (durchschnittliche Zeit zwischen einem Primärfall und den Sekundärfällen); Basisreproduktionsrate R_0 (durchschnittliche Anzahl an Sekundärfällen, die ein Infizierter in einer vollständig suszeptiblen Population generiert); Verdoppelungszeit T_D (der Fallzahlen); kritische Impfrate q_c (jenseits derer eine Epidemie vollständig eingedämmt wird); infizierter Bevölkerungsanteil P ; Altersgruppen mit erhöhter Infektionsrate (z.B. Schulkinder und Jugendliche); Morbidität/Mortalität in Risikogruppen.

Medizinische Grundlagen

Grundlage für die Krankheitsausbreitungsmodellierung ist ein SIR Modell (S = Ansteckbare; I = Infizierte; R = Gesunde), welches um die Dimension Impfung erweitert wird. Folgende Parameter und Wertebereiche (in Klammern) fließen in das Modell ein: R_0 (1.5; 2.0; 2.5); T_G (2; 4 Tage); *Impfstart* (t_0 = erster Patient erkrankt; $T_{I_{max}}$ = maximal Infizierte; $T_{I_{max}}/2$ = halbe Zeit $t_0 - T_{I_{max}}$); *Altersgruppen* (0-2; 3-9; 10-19; 20-64; 65+); *Kontaktmuster* (unterschiedliche Kontaktmuster für Altersgruppen); *Risikogruppen* (65+; Schwangere; Kinder 0-2); *Pendler* (Berufs- und Ausbildungspendlermatrizen); *Regionen* (7 NUTS-Regionen, Start CH04 Zürich); *Wohnbevölkerung CH 2014*; *Anzahl Impfungen* (2; 1); *Gesamt-Efficacy* (= Impfstoffwirksamkeit: 80%; 60%; 40% für alle Altersgruppen ausser 65+ bzw. 60%; 40%; 20% für Altersgruppe 65+; erste Impfung 10%; 75% der finalen Efficacy); Zeit zw. 1. und 2. Impfung (21 Tage); *Verzögerung Impfwirksamkeit* (7; 14 Tage);

Priorisierung (keine = Basis-Szenario; *Zufall*; *Alter*, d.h., Jüngste zuerst 1. Priorität: 0-19; 2. Priorität: 20-64; 3. Priorität: 65+; *Risikogruppen* Kinder 0-2; Schwangere; Ältere 65+; *wichtige Personen* hier Gesundheitsangestellte; *Vorschlag Pandemieplan, angepasst* 1. Priorität: Kinder/Jugendliche und Gesundheitsangestellte; 2. Priorität: Risikogruppen; 3. Priorität: Übrige; *Verfügbarkeit Impfdosen* (0.8; 1; 1.2 Mio. Dosen/Woche); *Mortalitäten* (Szenario mild/hart).

Krankheitsausbreitungsmodell

Haupteffekte Modellierung: Der Impfeffekt ist generell umso grösser:

- (1) je früher der Impfstart erfolgt ($t_0 > T_{peak}/2 > T_{peak}$);
- (2) je höher die Impfstoff-Efficacy ist (80%/60% > 60%/40% > 40%/20%) bzw. 1. Impfung 75% > 10%;

- (3) je tiefer R_0 ($1.5 > 2.0 > 2.5$);
- (4) je grösser T_0 ist ($4 > 2$ Tage);
- (5) je schneller der Impfstoff im Körper eine Immunantwort erzeugt ($7 > 14$ Tage) und;
- (6) je mehr Impfdosen zur Verfügung stehen ($1'200'000 > 1'000'000 > 800'000$).
- Es gilt weiter:
- (7) Bei Impfstart im Peak (T_{Imax} , Maximum der Infizierten) ist jegliches Impfbegime nahezu wirkungslos;
- (8) Eine «Eine-Impfung»-Strategie erzielt bei hoher Efficacy (75% der Gesamt-Efficacy von 80/60) deutlich bessere Ergebnisse als die Zwei-Impfung Strategie; bei tiefer Efficacy (10% der Gesamt-Efficacy von 80/60) ist die Ein-Impfung Strategie bei frühem Impfbeginn effektvoller; dieser Effekt ändert sich dann zugunsten der Zwei-Impfung-Strategie bei $T_{\text{Imax}}/2$.
- (9) Die Impfstrategien Priorisierung «Jüngste zuerst» und in etwas geringerem Ausmass gemäss «Vorschlag Pandemieplan, angepasst» hat im Vergleich zu den anderen Priorisierungsstrategien «Zufall», «Gesundheitsberufe» (hier Spital und Praxis-Angestellte) sowie «Risiko-gruppen» einen deutlich günstigeren Effekt auf die Ausbreitungsdynamik der Krankheit. Dieser Effekt verliert sich jedoch – wie die Effekte aller anderen Parameter – wenn der Impfstart erst bei T_{Imax} erfolgt.
- Das vorliegende Modell bildet einen breiten Szenarienraum ab. Die Modellergebnisse sind plausibel. Es gibt jedoch Modell und Erreger bezogene Unsicherheiten; letztere sind in der Regel a priori nicht bekannt.

Diskussion

Das Impfbegime «Jüngste zuerst» zeigt den günstigsten Effekt auf die Ausbreitungsdynamik. Dieses Prinzip ist somit aus einer medizinischen Perspektive bedeutsam; ethisch wird dieses Prinzip jedoch kontrovers beurteilt. Das an den Pandemieplan angelehnte Impfbegime zeigt gegenüber dem genannten etwas weniger

günstige Effekte; es erzeugt aber vermutlich mehr Akzeptanz in der Bevölkerung. Die übrigen Priorisierungsprinzipien reflektieren mögliche Impfbegimes, die aber auf der Populationsebene weniger effektiv sind. Letztlich muss hier abgewogen werden, denn jedes Impfbegime hat seine Vor- und Nachteile.

Ein später Impfstart hat kaum einen Effekt auf die Ausbreitungsdynamik. Hingegen muss beachtet werden, dass sich der Impferfolg u.U. in einer Folgewelle zeigt.

Die vorliegende Untersuchung fokussiert auf pandemische Influenza. Die grundsätzlichen ethischen und medizinischen Überlegungen gelten jedoch auch für andere übertragbare Krankheiten mit epidemischem Ausmass.

Aus Sicht dieser Studie muss sich der «tatsächliche Bedarf der Kantone» prinzipiell nach den zur Anwendung kommenden Priorisierungsprinzipien richten, also nach dem gewählten Impfrezime. Der Bedarf der Kantone für eine bestimmte Gruppe (z.B. 65+) ist dann proportional zum kantonalen Anteil dieser Gruppe an der Gesamtbevölkerung. Entsprechend sind die zur Verfügung stehenden Impfdosen gemäss diesem Proportionalitätsprinzip auf die Kantone zu verteilen.

Sieben Prinzipien oder Kombinationen von Prinzipien werden für den Pandemieimpffall prinzipiell als ethisch vertretbar erachtet. Aus einer medizinischen Warte ist die Impfstrategie «Jüngste zuerst» zu favorisieren. Andererseits gibt es sehr gute Gründe auch die für die Bekämpfung der Pandemie «wichtigen Gruppen» wie Gesundheitsangestellte oder andere Gruppen prioritär zu behandeln. Es drängt sich somit eine hierarchisierte Priorisierung auf, wie sie etwa der Pandemieplan vorschlägt. Um dennoch eine möglichst

Es bleiben eine Reihe bedeutsamer offener Fragen wie: Ort der Impfung (Arbeitsort oder Wohnort)? Wie mit Grenzgängern umgehen (im Modell nicht berücksichtigt)? Praktische Umsetzung Impfrezime? Weiterführung Impfvertrag angesichts begrenzter Wirksamkeit insbesondere bei spätem Impfbeginn? Ein- oder Zwei-Impfungen Strategie verfolgen? Alternative Bekämpfungsmethoden vorziehen? etc.

Die vorliegende Studie liefert Grundlagen für ein Verfahren zur Implementierung einer Priorisierungsliste im Ereignisfall. Es wurden verschiedene Priorisierungen benannt und mit epidemiologischen Modellen unterlegt. Welches Prinzip unter welchen Bedingungen zur Anwendung kommen kann und soll, ist damit nicht geregelt. Es müssen verschiedene Ereignisfälle (Szenarien) definiert werden. Diese werden am besten über eine Task Force mit breiter Expertise erstellt.

günstige Wirkung auf die Krankheitsdynamik zu erzielen, sollten medizinische Notwendigkeit und ethische Anforderungen noch besser auf einander abgestimmt werden.

Eine Impfstrategie sollte auf den Bedrohungsstatus und erwarteten Nutzen abgestimmt sein. Ggf. sollte die Impfstrategie komplementär zu anderen Massnahmen der Pandemiebekämpfung sein, was mögliche Anpassungen bei der Priorisierung zur Folge haben kann.

Schlussfolgerung

1 Einleitung

1.1 Ausgangslage

Gestützt auf das Epidemien-gesetz (EpG) vom 28. September 2012 und die Epidemienverordnung (EpV) vom 29. April 2015 (beide in Kraft seit 1. Januar 2016) sind das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und die Kantone beauftragt, Notfallpläne zum Schutz der öffentlichen Gesundheit zu erarbeiten. Dazu kann u.a. die Vorbereitung auf Massenimpfungen und der dazu notwendigen Infrastruktur in den Kantonen gehören. Für einen solchen Fall muss festgelegt werden, wie und nach welchen Kriterien bei einer Epidemie eine Zuteilung von Heilmitteln erfolgen soll, wenn diese nicht in der nachgefragten Menge

verfügbar sind. Die EpV spezifiziert in Art. 61 die Zuteilung der Heilmittel und in Art. 62 die Festlegung der kantonalen Anteile.

In Abstimmung mit den Kantonen ist ein Verfahren zu beschreiben, wie bei einer solchen Situation (Knappheit) Heil- bzw. Präventionsmittel (z.B. Impfungen) fair verteilt werden können, und gestützt darauf, welche Kontingente den Kantonen zugeordnet werden.

Der Fokus der nachfolgend dargestellten Arbeiten liegt auf pandemischer Influenza (Prävention).

1.2 Ziele & Vorgehen

Die vorliegende Studie soll Grundlagen für oben beschriebenes Verfahren liefern.

Ziele des Projekts sind:

- (i) die Erarbeitung einer Prioritätenliste, die «anerkannte medizinische und ethische Kriterien» erfüllt (vgl. EpV, Art. 61) und mit den Kantonen abgestimmt ist;
- (ii) die Festlegung der kantonalen Kontingente nach «tatsächlichem Bedarf», d.h. unter Berücksichtigung der Heilmittelverfügbarkeit und der kantonalen Bedarfs-spezifika (vgl. EpV, Art. 62).

Die Prioritätenliste umfasst die Beschreibung der Kriterien für eine Priorisierung von bestimmten Personengruppen bei einem Pandemieereignis, nach denen die Zuteilung von Präventionsmitteln (Impfstoff) unter Knappheitsbedingungen erfolgen kann.

Dazu werden folgende Unterziele bzw. Projektinhalte definiert:

1. Beschreibung der
 - a. ethischen und;
 - b. medizinischen Grundlagen.

2. Beschreibung von Pandemie-Szenarien (Aufspannung Szenarienraum) und deren Ausbreitungsdynamik (räumlich und zeitlich) basierend auf den zuvor genannten ethischen und medizinischen Grundlagen.
3. Beschreibung von Verteilungsalgorithmen, die den zuvor genannten Projektinhalten entsprechen. Die detaillierte Priorisierung wird als Input für die Algorithmen verwendet, sodass die Effekte verschiedener Priorisierungen abgebildet werden können.
4. Beschreibung der kantonalen Bedarfscharakteristika basierend auf statistischen Grundlagen und der Priorisierung von Personengruppen.

Im Wesentlichen beinhaltet die Arbeit eine Recherche über den Stand der fachlichen Diskussion (vgl. Kap. 2.1 & 2.2). Basierend auf diesen Grundlagen werden verschiedene Krankheitsausbreitungsszenarien modelliert (vgl. Kap. 2.3), welche zusammen mit den erwähnten Grundlagen die Vorschläge für die Impf-Priorisierung und die kantonalen Kontingente begründen helfen (vgl. Kap. 3).

Der vorliegende Bericht reflektiert die Arbeiten bzw. die Projekt-Ergebnisse. Das Projekt erstreckte sich über den Zeitraum 10.2016 bis 7.2017.

Erstellung der Prioritätenliste und Kontingentberechnung erfolgten in Abstimmung mit den Kantonen. Die Kantone wurden wie folgt einbezogen:

- Vorstand der Vereinigung der Kantonsärzte¹ (VKS): Projektpräsentation;
- Schriftliche Konsultation aller Kantonsärzte/-apotheker. Projektinformation und konkrete Fragen zur H1N1

Pandemie 2009 bzw. zur Strategie bei künftigen Pandemieereignissen (Rückmeldung v. 22/26 Kantonen);

- Konsultation von drei Kantonen (Kantonsärzte/-apotheker) zum Schlussbericht (ZH, LU, AR).

Zusätzlich wurde das Projektvorhaben ausführlich mit der Eidgenössischen Kommission für Pandemievorbereitung und -bewältigung (EKP) diskutiert.

1.3 Austausch mit den Kantonen

¹ Im Bericht wird für Personen und Berufsbezeichnungen nach Möglichkeit die geschlechtsneutrale Formulierung, falls nicht anders möglich, einfachheitshalber die männliche Form gewählt.

2 Teilprojekte

Es werden drei Teilprojekte unterschieden, die nachfolgend dargestellt sind: (1) ethische Grundlagen; (2) medizinische Grundlagen; (3) Modellierung der Krankheitsausbreitungsdynamik.

2.1 Ethische Grundlagen

In diesem Teilprojekt wird der ethische Diskurs in der wissenschaftlichen Literatur zur Zuordnung von medizinischen Leistungen unter Knappheitsbedingungen im Allgemeinen und für pandemische Influenza im Speziellen untersucht. Ziel ist u.a. die für den Pandemiefall (Fokus: Influenza) anwendbaren Priorisierungsprinzipien zu identifizieren und zu diskutieren.

2.1.1 Ausgangslage: Influenza-Pandemieplan

Das EpG und die EpV regeln im Grundsatz die Zuteilung von Heilmitteln.

Der Influenza-Pandemieplan Schweiz (Version 12.2016) diskutiert u.a. ethische Fragen und spezifiziert «Prinzipien der Zuteilung knapper Präventionsmittel» [S. 92f]. Es wird skizziert, wer zu priorisieren sei. Als Ausgangsposition gilt dabei, dass «alle Betroffenen die gleichen Zugangschancen erhalten.» [S. 95]. Dies kann als «equality of opportunity», also als Gleichheitsprinzip interpretiert werden; Zufall (Lotterie) wäre eine mögliche Ausprägung dieses ethischen Prinzips. Die Autoren schränken aber dieses Prinzip dahingehend ein, indem sie argumentieren, dass die Pandemie als eine Ausnahmesituation zu betrachten ist, und folglich es aus einer ethischen Perspektive erlaubt

ist, den grössten Kollektivnutzen (z.B. Minimierung der Anzahl Neuerkrankungen) zu erzielen (= Utilitarismus Prinzip). Hier stehen somit das Bedürfnis des Individuums und der Kollektivnutzen möglicherweise in Konflikt zueinander. Dem Utilitarismus Prinzip folgend schlagen die Autoren bei einer Situation der Knappheit vor, diejenigen auszuschliessen, «die dadurch keinen oder einen geringen Nachteil erleiden» [ibid.]. Des Weiteren soll die «Rationierung vernünftigen Kriterien folgen, die den ethischen Charakter der getroffenen Entscheidungen garantieren.» [ibid.]. Aus einer ethischen Perspektive ergibt sich gemäss den Autoren folgende Priorisierung: (1) *Häufigkeit der Kontakte*, d.h., es sollen diejenigen zuerst Leistungen erhalten, die durch ihre Kontakthäufigkeit einem erhöhten Ansteckungsrisiko ausgesetzt sind bzw. durch ihre Kontaktmuster besonders stark zur Ausbreitung der Pandemie beitragen. Als mögliche Zielgruppen werden Berufsgruppen im Gesundheitsbereich und Kindergarten-/Schulpflichtige Kinder genannt; (2) *Risikogruppen berücksichtigen*, also Personen, deren gesundheitliche Disposition (z.B. Menschen mit schwerwiegenden Komorbiditäten) sie möglicherweise an den Folgen der Epidemie eher schwer erkranken oder sterben lässt im Vergleich zu ande-

ren Gruppen; (3) *Personengruppen, die für die Aufrechterhaltung des Service Public notwendig sind*. Hier spezifiziert der Pandemieplan nicht weiter. (4) Letzte Priorität hat die übrige Bevölkerung.

2.1.2 Vorgehensweise

Basis bildet ein nicht-systematischer Review der relevanten Literatur (Fokus auf Pandemie und Zuteilungsprinzipien). Die Suche erfolgte in den Datenbanken von Web of Science und ergänzend in Google Scholar. Suchzeitraum: 1990–2016. Die Suchabfrage beinhaltete Begriffe wie *ethics / fair allocation / pandemic / scarce medical allocation / ressources / vaccine*. Eine Triage der Abfragen erfolgte anhand der Titel bzw. der Abstracts. Die für die vorliegende Arbeit selektierten Studien wurden (meist anhand der Abstracts) weiter untersucht gemäss Kriterien wie: Ziele der Studie; Datenform (z.B. empirische Untersuchung); Land, auf die sich die Untersuchung bezieht; die zu verteilende Ressource (z.B. Impfung bei einer Pandemie); Empfänger (wem soll die Leistung zuerkannt werden); Priorisierungs-/Zuordnungsprinzip. In die Analyse miteinbezogen wurden Notfallpläne von anderen Ländern, wobei auch hier der Fokus die Priorisierungsstrategien waren. Die verwendete Literatur wurde wie folgt kategorisiert: ethischer Diskurs (Abschnitt 2.1.3); empirische Untersuchungen (2.1.4); Modellierungsansätze unter Berücksichtigung ethischer Prinzipien (2.1.5). Zur besseren Übersicht werden Notfallpläne als eigene Kategorie ausgewiesen (2.1.6).

2.1.3 Ethischer Diskurs

Die Ethik unterscheidet zwischen der deontologischen und der konsequentialistischen Ethik. Erstere besagt im Kern, dass bestimmte Handlungen ungeachtet der daraus resultierenden Konsequenzen als moralisch gerechtfertigt oder gar als moralische Pflicht gelten. Die zweite Theorie fokussiert auf die Konsequenz der Handlungen [1]. Diese Diskussion wird in der verwendeten Literatur nicht ausdrücklich geführt und hier auch nicht weiter ausgeführt. Es lässt sich aber beobachten, dass bei der Verteilung knapper medizinischer Ressourcen eher von der konsequentialistischen Position ausgegangen wird. Eine spezielle Form dieser Theorie ist das Utilitarismus Prinzip. Dieses Prinzip beinhaltet die ethische Position, dass Handlungen zur Maximierung des gesellschaftlichen Wohlbefindens, der Gesundheit und des Glücks beitragen sollen [2].

Die Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zum Gebrauch von Impfstoff und antiviralen Heilmitteln während einer Influenzapandemie geht denn auch vom Utilitarismus-Prinzip aus. Sie schlägt als Ziele Reduktion der Mortalität und Morbidität, Minimierung sozialer Zerrüttung, Sicherung des Funktionierens des Gesundheitssystems und Integrität der gesellschaftlichen Infrastruktur sowie Minimierung ökonomischer Kosten vor. Um diese Ziele zu erreichen, muss eine Priorisierung vorgenommen werden. Eine mögliche Priorisierung beinhaltet gemäss WHO Personen, die wesentliche

Dienstleistungen erbringen inkl. Gesundheitsdienst. Als zweite Gruppe benennt die Richtlinie Risikogruppen, d.h. Personen, die ein erhöhtes Sterberisiko haben oder wegen schwerer Komplikationen hospitalisiert werden müssen. In dritter Ordnung kommen Personen ohne Risikofaktoren für Komplikationen [3].

Diese Priorisierungsvorschläge wurden von vielen Ländern wie z.B. den USA, UK, Kanada, oder Australien übernommen (s.u.); sie sind jedoch nicht unumstritten. So argumentiert Peterson [2], ein britischer Philosoph, dass eine Reihe dieser Priorisierungsprinzipien für Influenza Pandemieimpfungen moralisch nicht zu rechtfertigen sind, da sie zu stark auf das Nutzen-Prinzip (Utilitarismus) bauen. Insbesondere bemängelt Peterson, dass die WHO keine Begründung gibt, warum medizinisches Personal, Notfalldienste oder Entscheidungsträger priorisiert werden sollten. Obwohl, auf den ersten Blick plausibel, wie der Autor meint, fehlt die Evidenz, dass dieser «utilitaristische Ansatz» zu einem «better overall health or well-being» [ibid., S. 322] führt als andere Ansätze. Insgesamt sieht er es als «ethically unacceptable» [ibid., S. 324], bestimmte Personengruppen gegenüber anderen zu priorisieren. Er schlägt daher vor, dass das Zufallsprinzip («Lottery») angewendet werden sollte, dem Gleichheitsprinzip folgend. Allerdings sollten bestimmte Gruppen wie Ärzte oder Krankenschwestern, da sie einer Ansteckung vermehrt ausgesetzt sind, «a larger number of lottery

tickets» [ibid., S. 324] erhalten als andere Berufsgruppen. Der Autor gibt jedoch keine Evidenz dafür, dass mit dem Lotteriansatz mehr Gesamt-Gesundheit oder Wohlbefinden erzeugt wird.

Verweij [4], holländischer Philosoph, verglich das Utilitarismus Prinzip mit dem Equity Prinzip. Während beim einen der gesamtgesellschaftliche Nutzen im Vordergrund steht, ist beim anderen das Individuum im Zentrum. Der Autor argumentiert, dass im Pandemiefall das utilitaristische Prinzip aus einer moralischen Perspektive vertretbar ist und ergo bestimmte Gruppen wie Gesundheitsangestellte priorisiert werden können. Dies gilt allerdings nur unter der Voraussetzung, dass der medizinische Nutzen im Fokus steht (z.B. durch möglichst viele gerettete Leben). Er erklärt dies mit der Situation, dass eine Pandemie potenziell viele Personen treffen kann. In einer solchen Situation darf vom allgemein anerkannten medizinischen Ethos, die Bedürftigsten (= Kränkste) zu priorisieren, abgewichen werden (vgl. auch [5]). Allerdings kann dieses gesellschaftliche Nutzenmaximierungsprinzip mit dem Gleichheitsprinzip («equal rights to equal claims», [4] S. 163) konfliktieren. Insbesondere besteht die Gefahr, dass das Utilitarismus Prinzip missbraucht wird, um bestimmte Personen gegenüber anderen zu bevorzugen und somit gegen das Gleichheitsprinzip verstösst. Ebenfalls priorisiert werden können jüngere Personen, jedoch aus einer «Equity» Perspektive. Der Autor begründet

das mit John Rawls' «favoring the worst-off»-Prinzip [6]. Jüngere gehören zu den «worst-off», weil sie gegenüber Älteren noch nicht gleich viel Lebenszeit verbracht haben. Gleichermassen gilt, dass aus Fairnessgründen Personen, die ein erhöhtes Risiko auf sich genommen haben, um bestimmte Aufgaben der Gesellschaft zu erfüllen, kompensiert werden sollen.

Emanuel & Wertheimer [7] vergleichen drei Zuordnungsprinzipien für die Verteilung von Impfungen bei einer Influenza Pandemie: Die Empfehlungen des (US) National Vaccine Advisory Committee (NVAC) und des Advisory Committee on Immunization Policy (ACIP), das Lebenszyklus Prinzip (Möglichkeit durch alle Lebensphasen zu gehen) und das Investment Refinement (angepasstes Lebenszyklus Prinzip) in Kombination mit dem Public Order Prinzip (IRPOP). Das erste (NVAC/ACIP) Prinzip schlägt in erster Ordnung die Priorisierung von Personen vor, die bei Produktion und Verteilung von Impfstoff tätig sind sowie unmittelbar im Gesundheitsbereich Tätige und weitere (dazu gehören u.a. auch Kranke, Schwangere und wichtige Regierungsvertreter). In zweiter Ordnung sind u.a. über 65-jährige und Kinder zw. 6–23 Monaten. In dritter Ordnung kommen weitere Entscheidungsträger im Gesundheitsbereich. Im vierter Ordnung befinden sich Gesunde zw. 2–64 Jahren. Das Lebenszyklus Prinzip sieht Priorisierung erster Ordnung ebenfalls bei Personen, die im Bereich Produktion und Verteilung von Impfstoff tätig sind so-

wie Personen, die an vorderster Front im Gesundheitsbereich arbeiten. In zweiter Ordnung kommen gesunde Kinder ab 6 Monaten, gefolgt von Kindern ab 12 Monaten, etc. In dritter Ordnung folgen Kranke mit lebenslimitierenden Krankheiten, priorisiert gemäss Lebenserwartung. Die IRPOP schliesslich sieht in erster Ordnung die gleiche Priorisierung wie das Lebenszyklus Prinzip vor. Für die US Situation schlagen die Autoren das Lebenszyklus Prinzip vor.

Persad et al. [8] untersuchten eine Reihe von einzelnen moralischen Prinzipien bei der Zuteilung von knappen medizinischen Ressourcen (Lotterie; Warteliste; Kränkste zuerst; Jüngste zuerst; Anzahl geretteter Leben; Prognose bzw. vermehrter Lebensjahre; wichtige Funktion; Dienste in der Vergangenheit) sowie Mehr-Prinzipien Systeme (Qualitätsbereinigte Lebensjahre, QALY; Behinderungsbereinigte Lebensjahre, DALY; United Network for Sharing Organs, UNOS, Punktesystem, welches drei Prinzipien beinhaltet: Kränkste zuerst, Warteliste und Prognose). Die Autoren beziehen sich explizit auf Organe und Impfungen im Pandemiefall. Grundsätzlich gehen die Autoren davon aus, dass keines der genannten einzelnen Kriterien für sich allein einer Knappheitssituation Genüge trägt, obschon teilweise moralisch rechtfertigbar (s.u.). Ebenfalls die drei genannten Mehr-Prinzipien Systeme haben gemäss den Autoren Schwächen, und sie schlagen alternativ das «Complete Lives System» vor, welches fünf Zuord-

nungsprinzipien inkorporiert: Alter (d.h. Jüngste zuerst), Prognose (= Überlebenswahrscheinlichkeit), Zufall (Lotterie), Maximierung der Anzahl geretteter Leben, und im Pandemiefall auch Wichtige Funktion (= instrumental value).

Kerstein & Bogner [9] kritisieren das von Persad et al. vorgeschlagene System. Sie argumentieren, dass ein akzeptables System von Grundsätzen mindestens die folgenden zwei Bedingungen erfüllen muss: Erstens müssen seine Komponentenprinzipien auf sicheren moralischen Grundlagen beruhen, und zweitens muss es in der Lage sein, praktische Leitlinien zu geben – vor allem in Fällen, in denen unterschiedliche Prinzipien in Konflikt stehen und gegeneinander austariert werden müssen. Sie bemängeln, dass bei Persad et al.'s «Complete Lives System» genau das fehlt, also weder auf adäquaten moralischen Grundlagen fusst noch sinnvolle praktische Anleitung bietet, da es eben kein Verfahren angibt, wie konfligierende Prinzipien auszugleichen sind. Kerstein & Bogner schlagen daher eine Methode (Gewichtungsalgorithmus) vor, um die Prinzipien «Maximierung der Geretteten» («saving the most lives») und «Maximierung der Lebensjahre» («Maximizing life-years» als Proxi für Prognose) auszugleichen. Allerdings löst auch eine unterschiedliche Gewichtung der beiden genannten Prinzipien das ethische Dilemma nicht auf.

2.1.4 Empirische Untersuchungen

In der Gerechtigkeitsliteratur der sozialpsychologischen / soziologischen Wissenschafts-Community², die in der Regel empirisch arbeitet, werden allgemeine Verteilungsprinzipien wie Bedürfnis («need»), Beitrag («equity») und Gleichheit («equality») sehr häufig diskutiert [10–11]. Diese drei Prinzipien sind empirisch gut untersucht, jedoch eher allgemein und nicht spezifisch auf die Verteilung von medizinischen Gütern und Dienstleistungen (für ein Bsp. im Medizinbereich vgl. [12]). Die meisten der von Persad et al. vorgeschlagenen Allokationsprinzipien können auf diese drei Prinzipien zurückgeführt werden (vgl. Tab. 1 & Anhang 1).

Insgesamt gibt es eher wenige empirische Untersuchungen, wie bestimmte knappe medizinische Leistungen fair verteilt werden sollen. Die meisten beziehen sich auf Organverteilung oder antivirale Medikation [12–15], fokussieren auf den Vergleich von Gruppen [16–17], individuelle Empfänger-Charakteristiken wie Geschlecht, Alter, Lebensstil oder Gesundheitsstatus und weitere Priorisierungsprinzipien [18–24]. Nur wenige Artikel diskutieren und vergleichen verschiedene Allokationsprinzipien bezogen

² Dieser Strang der Gerechtigkeitsforschung grenzt sich deutlich von der ethisch-philosophischen Perspektive ab. Letztere untersucht die Voraussetzungen und Normen einer gerechten Verteilung; ihre Methode ist die Argumentation. Die sozialpsychologische Linie basiert auf Beobachtungen und Experimenten und untersucht, wie Individuen die Verteilung von Gütern unter einer Gerechtigkeitsperspektive beurteilen.

auf eine Pandemie-Situation [7, 25–26, 8]. Aus den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten empirischen Studien lassen sich folgende Gerechtigkeit-relevanten Verteilungs-Prinzipien herausdestillieren: Alter, Kränkste zuerst, Warteliste, Prognose (life-years saved), Finanzieller Beitrag, Lotterie, Wichtige Funktion (instrumental value), Leistung für Gesellschaft in Vergangenheit (reciprocity), Verhalten.

Der Rest dieses Abschnitts konzentriert sich auf die Arbeiten von Persad et al. und Krütli et al. [8, 25]. Die beiden Studien dokumentieren ein breites Set von Zuordnungsprinzipien bzw. fokussieren auf die Schweiz. Persad et al. halten die beiden Prinzipien «Kränkste zuerst» und «Warteliste» («first-come, first-served») für moralisch nicht rechtfertigbar. Sie argumentieren, dass zwar die Warteliste aus einer praktischen Sicht Vorteile hat, da es wenig Information über die potentiellen Empfänger braucht, jedoch dieses Prinzip die gutsituierten, gut vernetzten und starken Individuen bevorteilt. Bei den Kränksten wird argumentiert, dass dies einer Momentbeurteilung gleichkommt, und es folglich andere Individuen geben kann, deren Situation aktuell noch besser ist, die möglicherweise aber bald viel schlechter dran sind. Bei allen anderen Prinzipien wird argumentiert, dass andere wichtige Prinzipien nicht berücksichtigt werden, sie jedoch aus einer moralischen

Perspektive rechtfertigbar sind. Krütli et al. zeigten in einer Befragung von Ärzten, Medizinstudenten, medizinischem Personal und medizinischen Laien in der Schweiz, dass die von Persad et al. als moralisch nicht rechtfertigbar eingestuft Prinzipien bezogen auf die Verteilung von Spitalbetten im Pandemiefall zu den am meisten favorisierten Prinzipien gehören. So wird das Prinzip «Kränkste zuerst» für diese Situation von allen Gruppen mit Ausnahme der Ärzte klar als fairestes der genannten Prinzipien beurteilt. Die Ärzte beurteilen das Prinzip «Prognose» im Vergleich zum zuvor genannten leicht fairer. Als zweitfairestes Prinzip beurteilen Laien und med. Personal die «Warteliste», bei den Medizinstudenten ist das die «Prognose». Die Warteliste ist bei dieser Gruppe umstritten, bei den Ärzten wird dieses Prinzip in dieser Situation eher als unfair beurteilt. Die «Kombination von Prinzipien» (hier: Alter, Prognose & Zufall) beurteilen Ärzte und Medizinstudenten als fair; bei med. Laien und med. Personal ist das Bild nicht eindeutig, also ein umstrittenes Prinzip. «Wichtige Funktion» (z.B. Personengruppen wie Gesundheitsangestellte, die in einer Pandemiesituation von besonderer Bedeutung sind) ist bei allen Gruppen umstritten, und «Jüngste zuerst» wird bei allen Gruppen als eher unfair, alle weiteren wie «Zufall», «Kostenbeteiligung» und «Leistungen für die Gesellschaft in der Vergangenheit» als sehr unfair beurteilt.

2.1.5 Modellierungsansätze unter Berücksichtigung ethischer Prinzipien

Es gibt ein paar wenige Untersuchungen, in denen die Effekte bestimmter Priorisierungsprinzipien für die Zuordnung von Impfstoff im (Influenza) während einer Pandemie modelliert wurden. Die wichtigsten Ergebnisse werden nachfolgend kurz dargestellt.

Lotterie und Warteliste gehören zu den am meisten verbreiteten Zuteilungsmechanismen [27], wobei Lotterie aus einer ökonomischen Perspektive effizienter ist als die Warteliste [28]. Traditionelle Lotterie gibt jeder Person die gleiche Erfolgchance, und sie ist daher als ein sehr faires Verfahren einzustufen. Jedoch ist die Wahrscheinlichkeit gering, dass durch diesen Mechanismus eine Familie als gesamtes geimpft wird. Um dem «Familienbedürfnis» zu entsprechen, schlagen Chen et al. [27] einen «kollektiven Lotterie Mechanismus» vor. Dieser verspricht, Impfpakete genauso fair und effizient zuzuteilen, wie das eine traditionelle Lotterie tut, der jedoch gleichzeitig für die Familie dieselbe Erfolgswahrscheinlichkeit verspricht und gegenüber der traditionellen und Familienlotterie ein verbessertes Pareto Optimum sichert. Die Lotterie würde gemäss den Autoren aber erst bei der Gruppe der vierten Priorität («breite Bevölkerung») zur Anwendung kommen, wenn keine weitere Priorisierung aufgrund medizinischer oder ethischer Überlegungen sich aufdrängt.

Eine Simulations-Studie von Yi & Marathe [29] schlägt für die Zuteilung von Impfstoff im Pandemiefall eine Kombination aus Haushaltsgrösse («largest first») und Alter («youngest first») vor. Diese Prinzipien maximieren gleichzeitig «Equity» und «Effizienz» (Utilitarismus Prinzip), was das Ziel des Ansatzes war. Während die Haushaltsgrösse als Proxy für Vernetzung dient und daher ein Effizienz-Prinzip ist, steht «youngest first» für Fairness indem es die am schlechtest-Gestellten bezogen auf die Gesamtzahl Lebensjahre bevorzugt.

Andere Studien haben verschiedene Zuordnungsstrategien verglichen. Cao et al. [30] z.B. untersuchten vier verschiedene Rationierungs-Prinzipien bezüglich Effizienz (Warteliste, Lotterie, Kränkste zuerst, Gesundere zuerst). Die Studie zeigt allgemein, dass die Priorisierung der «least serious» (Gesündere zuerst) den grössten Nutzen bzgl. «Anzahl geretteter Leben» hat, und das Prinzip der «Kränksten zuerst» schneidet hier am schlechtesten ab. Grundsätzlich hängt aber das Ergebnis von der Höhe der Ressourcenknappheit ab. Die genannten Ergebnisse gelten für hohe Knappheit. Allerdings bewahrt das Ergebnis nicht von der ethischen Entscheidung, hat doch das am besten abschneidende Prinzip diesbezüglich Nachteile, wie die Autoren schreiben.

Lee et al. [31] koppelten ein mathematisches Krankheitsausbreitungsmodell mit einem Impfstoff-Warteschlangenmodell und einem Optimierungsverfahren zur Bestimmung der optimalen Prioritätsabdeckung in einer gemischten Impfstrategie. Dadurch sollte die Wirksamkeit der priorisierten Impfung während eines Pandemie-Verlaufs überprüft werden. Die Autoren schlussfolgern, dass die Influenza-Infektion und -Mortalität auf der Grundlage dieser Kopplung minimiert wird. Die Autoren diskutieren drei Strategien: (1) vollständige nicht-priorisierende Strategie (d.h. es erfolgt keine Unterscheidung der Risikofaktoren in der Bevölkerung); (2) voll priorisierende Strategie (d.h. der Impfstoff wird zuerst an alle hochgefährdeten Individuen abgegeben); (3) gemischte Strategie. Diese bezieht sich auf eine Situation, in der ein bestimmter Prozentsatz des Impfstoffs zuerst verwendet wird, um die Gruppe mit hohem Risiko zu impfen; die verbleibende Impfung wird danach verwendet, um die breite Öffentlichkeit zu impfen. Die Hochrisikogruppen sind Kinder im Alter von 10 Jahren und jünger, im Gesundheitsbereich Beschäftigte und Freiwillige, schwangere Frauen und Patienten mit Grunderkrankungen. Die Studie zeigt, dass bei einer optimalen Priorisierung der Hochrisikogruppen die tiefste Ansteckungs- und Mortalitätsrate zu erreichen ist.

Dieser Forschungs-Strang wird in Abschnitt 2.3 wiederaufgenommen.

2.1.6 Notfallpläne – Ländervergleich

Mounier-Jack et al. [32] untersuchten die Pandemieplanung von 25 EU-Ländern, zwei weiteren Beitrittsländern und drei Nicht-EU-Ländern inkl. die Schweiz. Alle Länder, mit einer Ausnahme, hatten Pläne für Pandemieimpfungen. Im Großen und Ganzen beinhalteten die Pläne Einzelheiten über die Impfstoffbeschaffung sowie Bestimmungen zur Verteilung und Verabreichung von Impfstoff an die Bevölkerung.

In 18 Ländern gibt es explizite Planung, die gesamte Bevölkerung zu impfen; nur drei Länder setzten keine Gruppen fest, die priorisiert werden, wenn es zu wenig Impfstoff gibt. «Essential workers» erhielten Priorität in 23 Ländern, und 19 Länder priorisierten ältere Menschen und Bevölkerungen mit Risiken schwerer Komplikationen. Insgesamt wurden in 16 Ländern Arbeitnehmern im Gesundheitswesen, «wesentlichen» Arbeitskräften in vier Ländern, und Personen mit einem Risiko für schwere Komplikationen in drei Ländern, Priorität gegeben. Acht Länder, die prioritäre Gruppen für die Impfung definierten, machten nicht explizit Angaben über die Priorisierung dieser Gruppen. In einigen Plänen wurde die Impfung von Kindern, Arbeitnehmern und Personen, die für gefährdete Gruppen ein Risiko darstellen, besonders priorisiert. Die meisten Pläne haben die Gruppen explizit priorisiert, um Gesundheitsdienste und gesellschaftliche Funktionen aufrechtzuerhalten und diejenigen mit dem höchsten Sterberisiko zu schützen, doch die ethische Argumentation für die Prioritätensetzung war selten explizit.

2.1.7 Priorisierungskriterien (Zusammenfassung)

Aus der Literatur konnten insgesamt 17 Kriterien/Prinzipien (vgl. Tab. 1) isoliert werden, wie unter Knappheitsbedingungen medizinische Leistungen (fair) verteilt werden können. Diese Kriterien lassen sich in fünf Klassen einteilen: Gleichheitsprinzip (Equality-Prinzip); die am schlechtest-Gestellten favorisieren (Need Prinzip); Maximierung des Gesamtnutzens (Utilitarismus Prinzip); Förderung des gesellschaftlichen Nutzens; mehrere Kriterien im Verbund. Für eine vollständige Tabelle mit Begründungen und Literaturreferenzen vgl. Anhang 1.

Die meisten der 17 Kriterien/Prinzipien reflektieren einzelne Zuordnungsmassnahmen wie z.B. Zufall (Lotterie) und haben ihre Vor- und Nachteile. Sie sind allgemein anwendbar im Medizinbereich und teilweise auch anwendbar im Pandemiefall. Einige Prinzipien wie «Kränkste zuerst» oder «Warteliste» aber auch «Alter» werden in der Literatur kontrovers beurteilt. Es gibt zudem einige Zuordnungssysteme, die bei der Zuordnung von knappen medizinischen Leistungen mehrere Aspekte berücksichtigen. Auch diese haben ihre Stärken und Schwächen.

Zudem muss beachtet werden, dass die Zuordnung unter unterschiedlichen (ethischen) Annahmen erfolgen kann. Dies kann z.B. die Fairnessperspektive sein, welche Fairness (Gleichheit) zwischen den Individuen als oberste Maxime hat. Dies schränkt den Raum für bestimmte Zuordnungsprinzipien ein. Eine andere Sicht ist die Utilitarismus Perspektive, welche die Maximierung des gesamtgesellschaftlichen Nutzens anstrebt. Beide Ansätze werden in der Literatur für den Pandemiefall diskutiert, jedoch gibt es deutlich mehr Argumentation für die Anwendung des Utilitarismus Prinzips. Dies besagt, dass im Pandemiefall unter bestimmten Annahmen (z.B. Knappheit von Impfstoff) bestimmte Gruppen priorisiert werden dürfen.

Basierend darauf kann nun eine erste Einschränkung der genannten 17 Kriterien vorgenommen werden, welche bei Präventionsmassnahmen während einer Pandemie zur Anwendung kommen können (vgl. Tab. 1, grün hinterlegt). Es sind dies: Zufall (Lotterie); Warteliste; die Kränksten zuerst; die Jüngeren zuerst; die meisten Leben retten; wichtige Funktion; Kombination von Kriterien. Diese Selektion ist nicht aus einer rein ethischen Optik begründet. Überlegungen zur Dynamik der Krankheitsausbreitung- bzw. -eindämmung sowie Praktikabilität waren mitbestimmend (vgl. 3.1 & Anhang 1).

Tabelle 1

Übersicht der in der Literatur diskutierten Prinzipien für die Priorisierung. Grün hinterlegt: Kriterium geeignet für Pandemiefall (Prävention). Quelle: in Anlehnung an [8].

Grundprinzipien / Klassifizierung	Priorisierungskriterium	Beschreibung / beteiligte Kriterien
Gleichheitsprinzip (equality principle)	Lotterie (lottery); (Familienlotterie)	Kriterium teilt medizinische Leistung unter den Bedürftigen zufällig zu
	Warteliste (first-come, first-served)	Teilt med. Leistung nach der Position des Individuums in der Warteliste zu
Die am schlechtest-Gestellten bevorzugen (favoring the worst-off, need principle)	Die Kränksten zuerst (sickest first; the most vulnerable)	Priorisiert die Kränksten, also diejenigen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt das grösste Bedürfnis haben. Darunter können auch ‚Risikogruppen‘ verstanden werden
	Die Jüngsten zuerst (youngest first; life-cycle principle)	Die Jüngeren gegenüber den Älteren bevorzugen
	Haushaltsgrösse (household size)	Priorisiert die grösseren Haushalte (= Proxy für Vernetzung bzw. Anzahl Kontakte)
	Stigmatisierte Gruppen zuerst	Stigmatisierte Gruppen (z.B. Gefangene; Übergewichtige; Obdachlose, Migranten)
Maximierung des Gesamtnutzens (maximizing total benefit)	Am meisten Leben retten (saving the most lives)	Priorisiert diejenigen Gruppen, die als Konsequenz möglichst viele gerettete Leben erwarten lassen
	Maximierung beschwerdefreier Lebensjahre (save the most quality-life years)	Priorisierung derjenigen, die möglichst viel beschwerdefreie Lebens-Jahre erzeugen
	Prognose (life-years saved; save those most likely to fully recover)	Diejenigen mit günstiger Prognose bevorzugen
Förderung des gesellschaftlichen Nutzens (promoting social usefulness)	Verhalten (behavior)	Diejenigen bevorzugen, die sich nicht durch Selbstverschulden in die med. Notsituation gebracht haben
	Wichtige Funktion (instrumental value)	Diejenigen priorisieren, die eine wichtige gesellschaftliche Aufgabe erbringen
	Gesellschaftliche Leistung (in der Vergangenheit) (reciprocity)	Diejenigen favorisieren, die in der Vergangenheit Leistung für die Gesellschaft erbracht haben
Kombination von Kriterien	Finanzieller Beitrag für bessere Leistungen (monetary contribution; taxpayer)	Die bevorzugen, die sich wesentlich an den Kosten beteiligen
	Gesamtlebensbetrachtung (complete lives system)	Eingeschlossene Kriterien: Jüngste zuerst; Prognose; am meisten Leben gerettet; Lotterie; wichtige Funktion
	Qualitätsbereinigte Lebensjahre (QALY)	Eingeschlossene Kriterien: Prognose
	Gesundheitszustand-korrigierte Lebensjahre (DALY)	Eingeschlossene Kriterien: Prognose; wichtige Funktion
	United Nations Network for Organ Sharing (UNOS)	Eingeschlossene Kriterien: Warteliste; Kränkste; Prognose

2.2 Medizinische Grundlagen

2.2.1 Hintergrund

Dilemmata rund um die Zuteilung knapper Impfstoffe oder anderweitiger medikamentöser Prävention bzw. Behandlung von Infektionskrankheiten können nicht isoliert als Problem der Gesundheitsethik betrachtet werden. Vielmehr müssen medizinisch-biologische Faktoren, gesundheitsökonomische Faktoren und ethische Überlegungen aufeinander bezogen werden.

Biologisch-medizinische Faktoren, welche eine Knappheitssituation wesentlich bestimmen können sind:

- die Zeitskala, auf welcher sich eine Infektionskrankheit ausbreitet;
- die zu erwartende Gesamtzahl bzw. Maximalzahl an infizierten Personen;
- die Bedeutung, welche unterschiedliche Bevölkerungsgruppen für das Ausbreitungsgeschehen haben können;
- sowie Unterschiede in der (durchschnittlichen) Schwere der Infektion und in den Mortalitätsraten für verschiedene Bevölkerungsgruppen.

2.2.2 Vorgehensweise

Es wurde ein nicht-systematischer Review der Literatur vorgenommen, um Arbeiten zu identifizieren, welche Erkenntnisse zu oben genannten Faktoren erbringen können. Die Suche im Web of Knowledge ergänzt durch Google Scholar

erfolgte für den Zeitraum der 2005–2016. Wiederum aufgrund der Titel und der Abstracts wurde eine Anzahl relevanter Artikel identifiziert. Die selektierten Manuskripte wurden mit folgenden Kriterien grob analysiert: Ziele, Krankheit, Generationszeit, Reproduktionszeit, Übertragungspotential, Infektionsrisiko.

2.2.3 Zeitliche Aspekte

Infektionskrankheiten breiten sich unterschiedlich schnell aus. Die Bedeutung der zugehörigen Parameter in Knappheitssituationen liegt darin, dass sich langsam ausbreitende Krankheiten einem Gesundheitssystem und einer Gesellschaft mehr Zeit geben, sich auf die Ausbruchssituation einzustellen und – falls möglich – Massnahmen zu ergreifen, die Knappheitssituation zu beseitigen. Gleichzeitig tritt bei sich langsam ausbreitenden Krankheiten der zeitliche Aspekt der Gerechtigkeitsfrage deutlich zu Tage: kann eine Knappheitssituation nicht behoben werden, so werden knappe medizinische Ressourcen möglicherweise vollständig in einer frühen Phase einer Epidemie verbraucht und stehen späteren Bedürftigen gänzlich nicht mehr zur Verfügung.

Klinisch relevant ist in diesem Kontext die Inkubationszeit (vgl. Abb. 1), also die Zeit, die durchschnittlich zwischen Exposition und ersten klinischen Symptomen vergeht. Die (durchschnittliche) Zeit zwischen dem Auftreten von Symptomen eines Primärfalles und dem Auftreten von Symptomen im Sekundärfall wird Generationszeit (engl. generation time oder serial

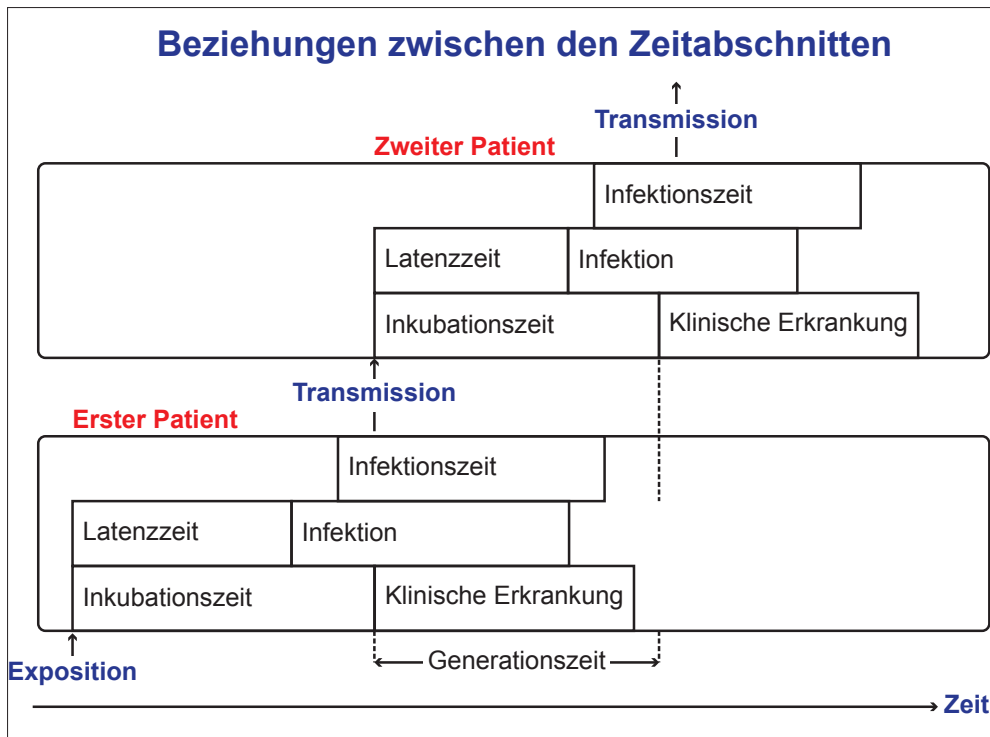


Abbildung 1

Zeitverläufe Exposition-Transmission Erreger (Quelle: <https://wiki.ecdc.europa.eu/fem/wiki/incubation-period-latent-period-and-generation-time>). Erklärung s. Text.

interval) genannt und bestimmt die Zeitskala einer Epidemie. Eine kurze Generationszeit bedeutet ein schnelles Anwachsen von Fällen und damit ein rasches Epidemiegeschehen, eine lange Generationszeit bedeutet entsprechend ein langsames Anwachsen. Die Generationszeit hat dabei keinen direkten Zusammenhang mit der letztlichen Größe (kumulierte Fallzahl) einer Epidemie oder der Infektiosität eines Erregers. So hat Varizella, beispielsweise, eine recht lange Generationszeit, obschon es hochansteckend ist.

Die Generationszeit kann näherungsweise auch aus Latenzzeit³ und der Zeitdauer, während derer eine erkrankte Person ansteckend ist, bestimmt werden. Unter der Annahme, die erkrankte Person sei während dieses Zeitraums stets gleich ansteckend, bestimmt man die Genera-

³ Latenzzeit ist der Zeitraum zwischen Ansteckung und dem Zeitpunkt, zu welchem die infizierte Person infektiös wird. Die Latenzzeit kann gleichbedeutend mit der Inkubationszeit sein; oftmals treten jedoch klinische Symptome erst nach Eintritt der Infektiosität auf und damit ist die Inkubationszeit länger als die Latenzzeit.

tionszeit aus der Summe von Latenzzeit und halber Infektionszeit. Diese Näherung überschätzt die Generationszeit tendenziell, da üblicherweise die Virus- bzw. Bakterienlast zu Beginn der Infektionsdauer am höchsten ist – und diese ist üblicherweise mit der Infektiosität korreliert – und dann bis zur Gesundung abnimmt.

Influenza z.B. hat eine recht kurze Generationszeit von zwei bis maximal vier Tagen [33-38]. Es bestehen keine substantiellen Unterschiede in der Generationszeit zwischen verschiedenen Influenzastämmen bzw. zwischen pandemischer und saisonaler Grippe⁴.

2.2.4 Magnitude einer Epidemie

Sowohl für die Prävention als auch für die Therapie von Infektionskrankheiten spielt die Magnitude (Gesamtfallzahl) einer Epidemie unter Knappheitsbedingungen eine wesentliche Rolle.

Sind therapeutische Mittel begrenzt, so ist die Bedeutung der Gesamtfallzahl unmittelbar offensichtlich: übersteigt die Gesamtzahl an Infektionen die Zahl an zur Verfügung stehenden Therapiemitteln, herrscht Knappheit, und es müssen zur Verfügung stehende Einheiten einem Teil der Betroffenen zugesprochen, einem anderen hingegen vorenthalten werden.

⁴ Die offizielle Definition einer Pandemie im Gegensatz zu einer Epidemie ist, dass eine Pandemie weltweit stattfindet, eine Epidemie hingegen örtlich begrenzt ist. Im Falle der Grippe geht man bei der Pandemie zusätzlich davon aus, dass die Pandemie Gesellschaften schwerwiegender trifft (mehr Erkrankungen) als die saisonale Grippe.

Jedoch auch bei (potentiell) knappen Präventionsmitteln ist eine Abschätzung der zu erwartenden Gesamtfallzahl hilfreich. In Abhängigkeit von der Infektiosität eines Erregers lässt sich, auch wenn keine vollständige Durchimpfung erreicht wird, mittels Herdenimmunität die gesamte Bevölkerung schützen. Ist dies nicht möglich, können Impfdosen (oder andere Präventivmittel) zumindest so zugeteilt werden, dass eine maximale Schutzwirkung für weite Teile der Bevölkerung gegeben ist.

Eine wesentliche epidemiologische Kenngrösse ist hierbei die Basisreproduktionsrate R_0 , welche gegeben ist durch die durchschnittliche Anzahl an Sekundärfällen, welcher ein Primärfall in einer vollständig suszeptiblen (potentiell ansteckbar) Population generiert – was näherungsweise den Bedingungen zu Beginn einer Pandemie entspricht. Hochansteckende Infektionskrankheiten haben hierbei üblicherweise ein hohes R_0 , schwer übertragbare Krankheiten ein eher geringes.

Schätzungen der Basisreproduktionsrate R_0 für saisonale Grippe liegen meist bei 1.2 bis 1.3 [34, 36, 39-44]. Schwere Grippepandemien sind äusserst selten und potentiell recht variabel bezüglich deren Basisreproduktionsraten und werden üblicherweise, basierend auf den wenigen historischen Beispielen, höher als saisonale Grippe mit R_0 bis etwa 3.0 eingeschätzt [34, 37, 40, 41, 43, 45, 46].

Es ist von Bedeutung, dass die (Basis-)Reproduktionsrate keine biologische Konstante ist, nicht einmal für einen spezifischen Influenzastamm. Vielmehr ist die (Basis-)Reproduktionsrate bestimmt durch ein Zusammenspiel biologischer und sozialer Faktoren. Eine stärkere Infektiosität eines spezifischen Erregerstamms erhöht die zu erwartende Basisreproduktionsrate. Gleichermassen wird dies jedoch auch durch eine Erhöhung der Kontaktrate zwischen Menschen der betroffenen Population erreicht (vgl. Gleichung unten). So kann ein identisches Virus in unterschiedlichen Gesellschaften (mit unterschiedlichen Kontaktstrukturen) in unterschiedlichen Basisreproduktionsraten resultieren.

$$R_0 = \frac{\text{Transmissions-}}{\text{Kontakt}} \cdot \frac{\text{Kontakte}}{\text{Infektions-}} \cdot \frac{\text{Infektions-}}{\text{dauer}}$$

Die effektive Reproduktionsrate kann sich zudem schon zu Beginn einer Epidemie/Pandemie von der Basisreproduktionsrate unterscheiden, wenn ein relevanter Anteil der Population vollständig oder teilweise immun gegen den Erregerstamm ist.

Die Basisreproduktionsrate zusammen mit der Generationszeit erlaubt eine Schätzung, wie schnell sich eine Epidemie entfaltet, z.B. wie schnell sich die Fallzahlen verdoppeln, nämlich

$$T_D \approx \frac{T_G \ln 2}{R_0 - 1}$$

mit T_D als Verdopplungszeit, T_G als Generationszeit und der Basisreproduktions-

rate R_0 . Unter Annahme einer eher langen Generationszeit von vier Tagen und einer Basisreproduktionsrate von 1.2 (typische saisonale Grippe) verdoppelt sich die Fallzahl näherungsweise alle 14 Tage. Bei einer kurzen Generationszeit von nur zwei Tagen findet die Verdopplung innerhalb einer Woche statt. Unterstellt man hingegen eine pandemische Grippe, bei der R_0 bei 1.8 liegt, und die T_G betrage drei Tage, so ist mit einer Verdopplung der Fallzahl ca. alle zweieinhalb Tage zu rechnen.

Weiter erlaubt die Basisreproduktionsrate zu schätzen, welcher Prozentanteil einer Bevölkerung (meist ohne Annahme von Interventionen) von einer Epidemie betroffen sein wird. Unter stark vereinfachenden Annahmen ist dies eine Lösung der Gleichung

$$R_0 + P^{-1} \log(1-P) = 0$$

wobei P der relative Anteil der Bevölkerung ist, der im Laufe eine Epidemie betroffen sein wird. Die Lösung dieser Gleichung wird in Abb. 2 mittels durchgezogener Linie visualisiert. Die Symbole stehen für Resultate von realistischeren Simulationen pandemischer Influenza und sind nahezu alle <optimistischer> bezüglich des betroffenen Bevölkerungsanteils, da die Lösung obiger Gleichung einer <worst-case> Betrachtung entspricht. Dieser einfachen Formel zufolge ist bei saisonaler Grippe mit 10–20% betroffener Bevölkerung zu rechnen, wohingegen der Bevölkerungsanteil, der sich während einer nichteingedämmten Influenzapanemie anstecken wird, bei etwa 60–80% liegen dürfte.

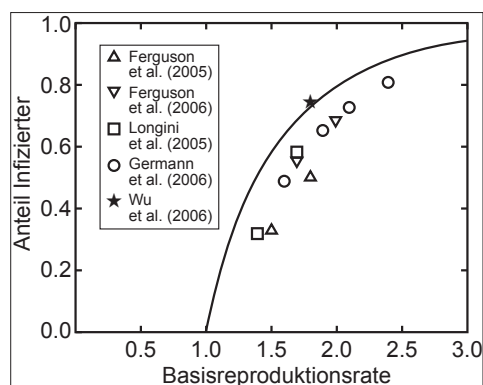


Abbildung 2

Reproduktions- vs. Infektionsraten am Beispiel von Influenza (Quelle: adaptiert von [47], Fig. 2). Erklärung s. Text.

Auch lässt sich mit Hilfe von R_0 schätzen, welcher Anteil einer Population immun sein muss (d.h. geimpft oder durch vorherige Erkrankung immun), um Krankheitsausbreitung mittels Herdenimmunität in dieser Population zu unterbinden. Die kritische Impfquote q_c , welche überschritten werden muss, ist hierbei

$$q_c = 1 - R_0^{-1}$$

Folglich würden, unter diesen vereinfachenden Annahmen, schon etwas weniger als ein Viertel geimpfte Bevölkerung ausreichen, um die Ausbreitung einer saisonalen Grippe erfolgreich zu unterbinden. Der notwendig zu impfende Bevölkerungsanteil im Falle einer pandemischen Grippe läge bei zwischen einem Drittel ($R_0 = 1.5$) und zwei Dritteln ($R_0 = 3.0$).

2.2.5 Infektionsdynamisch relevante Subpopulationen

Bisher genannte Kenngrößen gingen zumeist von Durchschnittswerten sowie von einer gleichmässigen, homogen gemischten Population aus. Das entspricht nicht der Realität. So ist beispielsweise zu erwarten, dass Bevölkerungsgruppen mit mehr Kontakten eher an einer übertragbaren Krankheit erkranken und diese auch schneller sowie an mehr susceptible Kontaktpartner übertragen als kontaktarmer Gruppen.

Konsistent über eine Vielzahl europäischer Länder hat die empirische Kontaktforschung gezeigt, dass (i) Kontakte vermehrt zwischen Menschen vergleichbaren Alters stattfinden, (ii) Schulkinder und Jugendliche durchschnittlich um ein Vielfaches mehr Kontakte haben als andere Altersgruppen, (iii) Senioren durchschnittlich deutlich weniger Kontakte haben als andere Altersgruppen sowie (iv) Kinderbetreuung durch Eltern und professionelle Betreuer eine wichtige «Kontaktbrücke» zwischen Generationen darstellt (vgl. Abb. 3) [48]. Die Transmissionswahrscheinlichkeit einer Infektionskrankheit steigt mit der Expositionsdauer an [30, 36]. Deshalb geht eine lange (akkumulierte) Kontaktdauer zwischen Bevölkerungsgruppen durchschnittlich mit einer höheren Zahl an Neuinfektionen einher. Folglich ist, rein aufgrund der Kontaktraten, damit zu rechnen, dass Kinder und Jugendliche prozen-

tual häufiger an Influenza erkranken als Erwachsene und Senioren seltener als alle anderen Bevölkerungsgruppen. Auch ist davon auszugehen, dass Kinder und Jugendliche durchschnittlich eine wichtigere Rolle beim Ausbreitungsgeschehen spielen als andere Altersgruppen.

Ein weiterer Faktor, welcher es wahrscheinlich macht, dass Kinder häufiger an Influenza erkranken als andere Altersgruppen, ist die fehlende Exposition in früheren Jahren. Eine überstandene Infektion verleiht Immunität gegen eine erneute Ansteckung mit dem überstandenen Erregerstamm sowie Kreuzimmunität gegen andere Erregerstämme (welche mehr oder weniger effektiv gegen Infektion schützen kann). Eine deutsche Studie fand, dass mit 12 Jahren alle getesteten Kinder erhöhte Level an Antikörpern gegen Influenza A hatten, 18-Jährige hatten hingegen nur zu 25% Antikörper gegen Influenza B gebildet [49].

Die Konsequenzen dieser Mechanismen bilden sich in den Ergebnissen empirischer Literatur sowie in Modellierungsstudien ab. Cauchemez et al. [33] berichten in ihrer Studie, dass Minderjährige doppelt so suszeptibel gewesen seien wie 19–50-Jährige. Personen älter als 50 waren hingegen weniger suszeptibel. Nicholson et al. [51] schätzen, dass (bei saisonaler Influenza) 20% aller Kinder, jedoch nur 5% aller Erwachsenen betroffen seien. Towers und Feng [52] berichten,

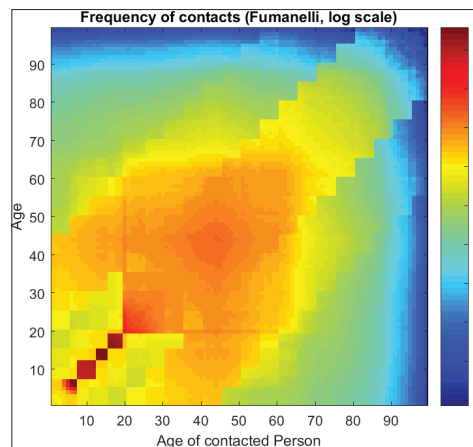


Abbildung 3

Kontaktmatrix nach Altersgruppen. Blaue Areale zeigen an, dass die entsprechenden Altersgruppen durchschnittlich wenige Kontakte mit gleichen oder anderen Gruppen haben; rote Areale signalisieren entsprechend viele Kontakte (logarithmische Darstellung) (Quelle: Von [50], Table S1 übernommen).

dass Infektionsraten bei Senioren um 60% gesenkt werden könnten, wenn während einer Epidemie Kontakte zwischen Kindern und Senioren deutlich verringert würden. Verschiedene Autoren empfehlen (knapp) Impfdosen verstärkt bei Kindern und Jugendlichen einzusetzen, um das Ausbreitungsgeschehen für die Gesamtbevölkerung abzumildern [46, 53-54].

Es gilt jedoch zu beachten, dass mit zunehmender Basisreproduktionsrate (R_0), die relative Bedeutung unterschiedlicher Altersgruppen für das Ausbreitungsgeschehen abnimmt: ist ein pandemischer Erregerstamm sehr ansteckend, so wer-

den alle Altersgruppen – auch kontaktarme – substantiell zur Ausbreitung beitragen und der relative Schutz durch Herdenimmunität nimmt unter Knappheitsbedingungen (hocheffektiver Impfstoff für weniger als 60–70% der Bevölkerung) spürbar ab.

Auch gilt zu beachten, dass unübliche Immunitätsmuster auftreten können, wenn ein Erreger auftritt, der sehr ähnlich ist wie ein bereits früher zirkulierender. Dann können bestimmte Alterskohorten deutlich besser gegen Ansteckung geschützt sein als andere.

2.2.6 Gruppen mit überdurchschnittlicher Gefährdung bei Infektion

Für saisonale Grippe ist die Mortalität in älteren Bevölkerungsgruppen am grössten [53, 55–57]. Schwere Verlauf und höhere Mortalität bei Älteren geht zu einem Teil auf Komorbiditäten zurück, wie beispielsweise chronische Erkrankungen der Atemwege, von Herz, Niere, Leber oder des Nervensystems, Diabetes mellitus, oder Immunsuppression (vgl. [58]), welche den Verlauf einer Influenzaerkrankung (oder auch anderer Infektionskrankheiten) schwerwiegender machen können. Auch Schwangerschaft ist verbunden mit poten-

tiell unvorteilhaftem Verlauf einer Influenzainfektion. Letztlich wird auch bei Kleinkindern von einem erhöhten Risiko eines schwerwiegenden Verlaufs ausgegangen.

Vor diesem Hintergrund kann es geboten scheinen, Risikogruppen bevorzugt zu schützen. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass Impfungen bei Senioren weniger wirksam sind als bei Menschen jüngerer Alters [59], und dass indirekter Schutz durch das Impfen von Kindern und Jugendlichen durchaus auch einen substantiellen Beitrag zum Schutz von Risikogruppen leisten kann [53].

Auch ist es wichtig zu berücksichtigen, dass während vergangenen Pandemien das Risikoprofil schon umgekehrt war und junge, gesunde Erwachsene das höchste Risiko eines schweren Verlaufs und erhöhter Mortalität hatten [55–56, 60–61].

2.2.7 Zusammenfassung

Sind Impfstoffe oder therapeutische Medikamente im Falle einer Epidemie/Pandemie einer Infektionskrankheit knapp, so sind folgende Kenngrössen der Krankheitsdynamik relevant zur Beurteilung der Gerechtigkeitsimplikation eines jeden Zuteilungsregimes (Tab. 2).

Tabelle 2

Übersicht medizinische Parameter.

Parameter	Variable	Beschreibung
Generationszeit	T_G	Die Generationszeit bestimmt die durchschnittliche Zeit zwischen einem Primärfall und den Sekundärfällen. Sie hilft einzuschätzen, wie schnell sich eine Epidemie/Pandemie entfaltet. Im Falle von Influenza: $T_G = 2-4$ Tage
Basisreproduktionsrate	R_0	Die Basisreproduktionsrate steht für die durchschnittliche Anzahl an Sekundärfällen, die ein Infizierter in einer vollständig suszeptiblen Population generiert. Saisonale Influenza: $R_0 = 1.2-1.3$ Pandemische Influenza: $R_0 < 3.0$ (eher weniger)
Verdopplungszeit	T_D	Lässt sich bei bekannter T_G und R_0 schätzen und erlaubt eine Planung, in welchen Zeiträumen welche Behandlungskapazitäten zur Verfügung stehen sollten. Saisonale Influenza: $T_D \sim 14$ Tage Pandemische Influenza: $T_D < 3$ Tage
Kritische Impfrate	q_c	Impfrate, jenseits derer eine Epidemie vollständig eingedämmt wird (hier: unter den Annahmen homogener Durchmischung und eines hypothetischen, perfekten Impfstoffs, der zuverlässig vor Infektion schützt). Saisonale Influenza: $q_c < 0.25$ Pandemische Influenza: $0.33 < q_c < 0.66$
Infizierter Bevölkerungsanteil	P	Anteil der Bevölkerung, der (ohne Intervention) infiziert werden wird. Saisonale Influenza: $P = 10-20\%$ Pandemische Influenza: $P = 60-80\%$
Altersgruppen mit erhöhter Infektionsrate		Schulkinder und Jugendliche haben durchschnittlich substantiell erhöhte Kontaktraten verglichen mit Erwachsenen und vor allem verglichen mit Senioren. Kinder haben auch seltener erworbene Immunität als Erwachsene. Folglich ist zu erwarten, dass Kinder und Jugendliche häufiger erkranken und auch vermehrt zum Ausbruchsgeschehen beitragen. Für H1N1 im Jahr 2009 wurde geschätzt, dass Kinder doppelt so empfänglich für Grippe waren wie Erwachsene. Bei stärker ansteckenden Pandemien können diese Zahlen jedoch substantiell anders aussehen.
Morbidität/Mortalität in Risikogruppen		Bei saisonaler Grippe sind Risikogruppen, wie Senioren, Schwangere und Menschen mit Komorbiditäten einem höheren Risiko schwerer Verläufe beziehungsweise einem erhöhten Sterberisiko ausgesetzt. In vergangenen Pandemien (wie der von 1918/19) kam es jedoch schon zu Anomalien, wie erhöhter Morbidität unter jungen, erwachsenen Männern.

2.3 Krankheitsausbreitung – Modell

Modelle können verschiedenen Zwecken dienen, z.B. der:

1. Nachbildung vergangener Ereignisse (Beantwortung der Frage: Sind alle relevanten Mechanismen verstanden und korrekt abgebildet?);
2. Echtzeitanalyse eines aktuell laufenden Vorgangs, möglichst mit Prognose der zukünftigen Entwicklung (Beantwortung der Frage, welche operative Handlungsalternative im konkreten Fall zu wählen ist);
3. Analyse des Szenarienraums, d.h. Analyse einer breiten Palette möglicher zukünftiger Ereignisverläufe (Beantwortung der Frage, wie Strategien und Prozessabläufe zu planen sind, um möglichst viele Szenarien abdecken zu können). Hierbei ist zu beachten, dass Szenarien gewichtet werden können.

Das in diesem Bericht verwendete Modell dient dem dritten Zweck in dieser Liste. Konkret beschreibt dieses Kapitel den Szenarien-Raum, wie sich eine mögliche (Influenza) Pandemie in der Schweiz räumlich und zeitlich basierend auf den zuvor genannten ethischen Kriterien (vgl. 2.1) und medizinischen Grundlagen (vgl. 2.2) sowie unter bestimmten weiteren Modellannahmen ausbreiten könnte. Ziel des nachfolgend dargestellten mathematischen Modells ist somit, die Entscheidung für die Priorisierung bestimmter Popula-

tionsgruppen aus medizinischer und aus ethischer Perspektive mit zu begründen.

Mit Hilfe des Modells können Grössen wie die Anzahl Erkrankungen oder die Mortalität als Funktion verschiedener Parameter geschätzt werden. Einige dieser Parameter (z.B. Infektiosität) sind durch die Eigenschaften des Erregers bestimmt, andere (z.B. die Anzahl verfügbare Impfdosen pro Woche oder das Priorisierungskonzept) können beeinflusst werden. Ziel des Modells ist es, den Einfluss dieser verschiedenen Grössen zu schätzen und durch den Vergleich verschiedener Szenarien den Strategiebildungsprozess zu unterstützen.

Es sei an dieser Stelle betont, dass ein Modell kein vollständiges Abbild der Realität darstellt. Vielmehr muss die Anzahl der Parameter limitiert bleiben; es müssen strukturelle Annahmen getroffen werden, und es herrscht meist Unsicherheit bezüglich der genauen Werte bestimmter Parameter. Der Prozess der Modellierung zwingt zur Reflexion und Begründung der Annahmen; er hilft Unsicherheiten und Muster zu erkennen, Entscheidungen zu begründen. Es lässt sich aus den Daten nicht herauslesen, welche Priorisierung die «Beste» ist, sondern welches Impfrezime die Pandemiedynamik bezogen auf bestimmte Ziele wie Minimierung der Zahl der Erkrankungen oder der Mortalitäten günstiger oder weniger günstig beeinflusst.

2.3.1 Grundmodell – SIR (Susceptibles – Infectious – Recovered)

Das für vorliegende Arbeit zugrundeliegende Modell ist ein SIR-Modell (Abb. 4), welches um einige Zusatzkomponenten erweitert wurde.

Das Grundmodell gibt Auskunft über die Dynamik eines epidemischen Krankheitsverlaufs und wurde im frühen 20. Jh. entwickelt [62]. Ein SIR-Modell umfasst drei Kompartimente: potentiell Ansteckbare (Susceptibles), Infizierte (Infectious) und Gesunde bzw. Immunisierte (Recovered). Da sich hinter den drei Dimensionen S-I-R zeitbezogene Änderungsraten verbergen,

$$\frac{dS}{dt} = -pS \frac{I}{N}; \quad \frac{dI}{dt} = +pS \frac{I}{N} - \mu I; \quad \frac{dR}{dt} = +\mu I$$

$dS, dI, dR/dt$ = Änderungsraten von S, I, R; N = Gesamtbevölkerung; p = Übertragungswahrscheinlichkeit; μ = Infektionsdauer

verläuft eine Epidemie klassischerweise ab der Ausbreitung t_0 , also wenn der erste Infektionsfall erfolgt, zuerst exponentiell und dann in einer Sättigungsdynamik bis zum Höchstwert, um danach abzuklingen (vgl. Abb. 5). Infizierte Personen gesunden laufend. Das hier verwendete Grundmodell ignoriert demografische Prozesse (Geburten und Todesfälle), wird jedoch durch die Dimension Impfung V (für Vaccination, Impfung) erweitert.



Abbildung 4
SIR Modell. S = Reservoir Ansteckbare (Susceptibles); I = Infizierte (Infectious); R = Gesunde (Recovered). Erklärung s. Text.

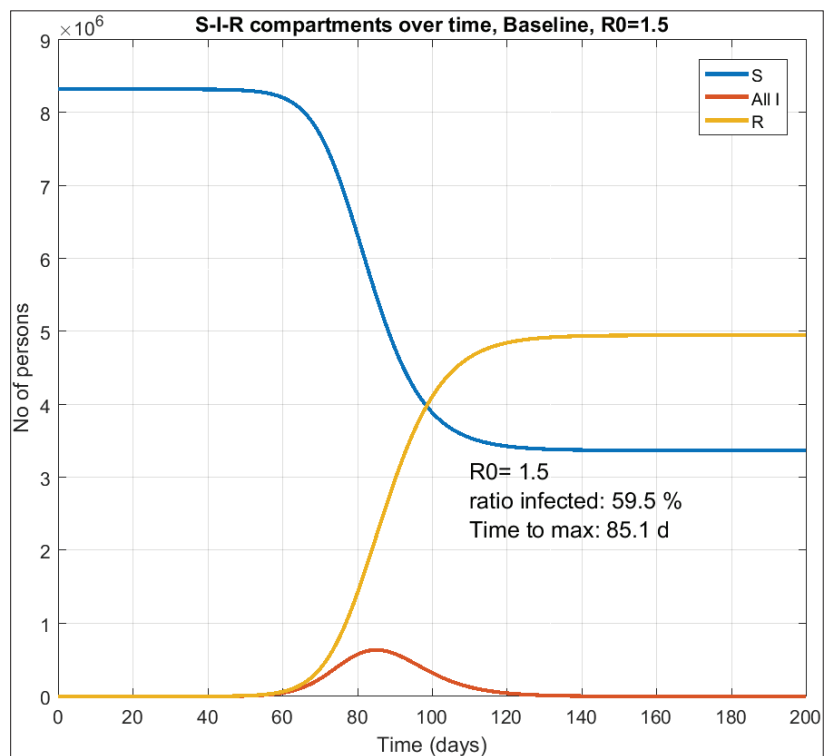


Abbildung 5
Änderung der Reservoir von S, I, R über den zeitlichen Verlauf. S = Reservoir Ansteckbare (Susceptibles); I = Infizierte (Infectious); R = Gesunde (Recovered). Erklärung s. Text.

2.3.2 Gewähltes Modell

2.3.2.1 Basismodell ohne Impfung

In einem ersten Schritt wird das erwähnte Basis-Modell bei der Dimension I erweitert auf zwei mögliche Zustände: I_{clin} und I_{subc} . Eine infizierte Person kann somit (i) klinische Symptome zeigen oder (ii) keine solchen entwickeln, also subklinisch bleiben. Das vorliegende Modell ordnet je die Hälfte der Personen die vom Zustand S in den Zustand I gehen, den Subgruppen I_{clin} und I_{subc} zu (vgl. [36]). Beide Gruppen

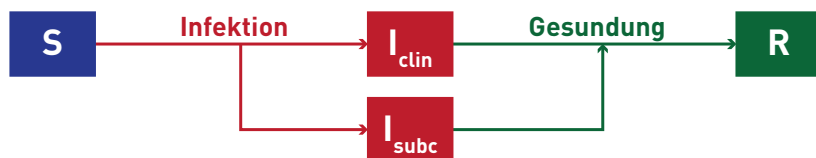


Abbildung 6
Erweitertes SIR Modell. I_{clin} = Infizierte, mit Symptomen; I_{subc} = Infizierte, ohne Symptome.

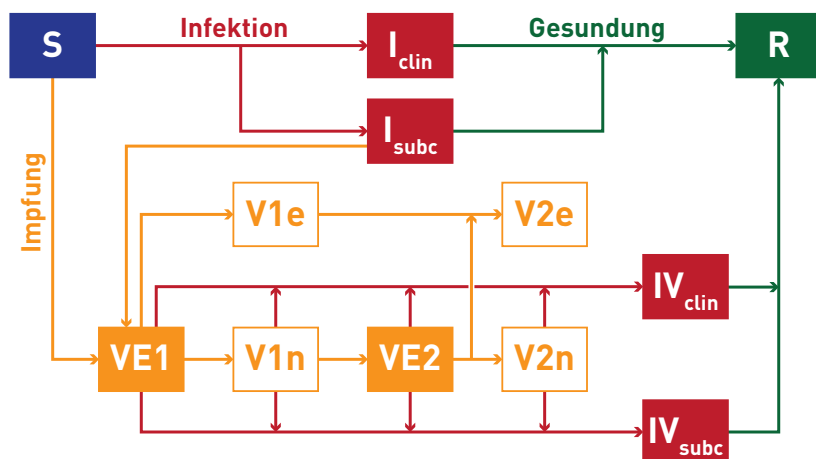


Abbildung 7
Impf-Modell basierend auf SIR Modell. Erklärung s. Text.

führen zum Kompartiment R (vgl. Abb. 6). Diese Unterscheidung wird gemacht, um den Impfprozess realistischer abbilden zu können (vgl. 2.3.2.2).

2.3.2.2 Modell mit Impfung

Das Modell wird nun um die Dimension Impfung V (für vaccination) erweitert. Das Modell sieht zwei Impfgregimes vor, (i) eine Impfung, (ii) zwei Impfungen (vgl. Abb. 7).

Das Modell geht von einer vollständigen Durchimpfung gemäss Priorisierungsplan (s.u.) aus, d.h. die Impfungen, die für die jeweiligen Personengruppen vorgesehen sind, werden auch appliziert. Impfverweigerung wird im Modell nicht abgebildet.

Personen aus S und aus I_{subc} werden einer ersten Impfung ausgesetzt (VE1, vaccination exposed). Dabei sind I_{subc} als <verlorene> Impfungen zu betrachten; dies ist in der Realität nicht vermeidbar, da Personen, die infiziert sind, jedoch keine oder nur milde klinischen Symptome zeigen, in der Praxis nicht von Suszeptiblen zu unterscheiden sind und somit geimpft werden. Es vergeht eine bestimmte Zeit, bis bei den Geimpften eine Immunantwort erzeugt wird. Im Modell wird dabei mit 7 und 14 Tagen (Eff. delay) gerechnet, um das Spektrum abzudecken. Eine Impfung kann dabei mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit p_1 erfolgreich sein (VE1 \rightarrow V1e) oder $1-p_1$ nicht erfolgreich (VE1 \rightarrow V1n) sein.

Die zweite Impfung (VE2) erfolgt (falls sie durchgeführt wird) 21 Tage nach der ersten. Im Prinzip heisst das, dass wäh-

rend den ersten drei Wochen der Impfkampagne das Reservoir der Geimpften (VE1) erweitert werden kann. Danach müssen diese Personen ein zweites Mal geimpft (VE2) werden, und es können somit während drei Wochen keine neuen Personen geimpft werden. Eine erfolgreiche Erstimpfung führt automatisch zu einer Zweitimpfung, diese wird wiederum als erfolgreich ausgewiesen (V1e \rightarrow V2e). Die Impfung VE2 wird wiederum mit Wahrscheinlichkeit p_2 erfolgreich sein (VE2 \rightarrow V2e) oder mit $1-p_2$ nicht erfolgreich (VE2 \rightarrow V2n) sein. Infizierte bzw. nicht erfolgreich Geimpfte aus VE1/VE2 bzw. V1n/V2n werden IV_{clin} und IV_{subc} zugeordnet, wiederum je zu 50%.

2.3.2.3 Variablen und Dateninput

Das oben dargestellte Modell beinhaltet eine Reihe weiterer Parameter, welche den Modelloutput zusätzlich zu den schon erwähnten Variablen mitbestimmen.

2.3.2.3.1 Ausbreitung

Die **Generationszeit** T_G und die **Basisreproduktionsrate** R_0 sind Kennzahlen zur Abschätzung der Ausbreitungsgeschwindigkeit. Für T_G werden zwei Werte (2; 4 Tage) gewählt. Für R_0 werden drei verschiedene Szenarien angenommen: 1.5; 2.0; 2.5. Es wird darauf hingewiesen, dass R_0 aus Systemparametern (vgl. 2.2.4) bestimmt wird.

Der **Impfstart** ist entscheidend für die Wirksamkeit der Impfkampagne. Es werden folgende Zeitpunkte modelliert: t_0 , $T_{I_{max}}/2$, $T_{I_{max}}$. Dabei bedeutet t_0 den Zeitpunkt der Erkrankung des ersten Patienten

in der Schweiz; $T_{I_{max}}$ bezeichnet den Zeitpunkt, bei dem die Epidemie ohne Impfung eine Maximalzahl Infizierter erreichen würde; $T_{I_{max}}/2$ reflektiert die halbe Zeit t_0 bis $T_{I_{max}}$.

Für die Ausbreitung einer Krankheit spielt das **Kontaktmuster** eine zentrale Rolle, d.h. die Anzahl und Art der Kontakte. Es ist bekannt, dass z.B. Kinder und Jugendliche deutlich mehr Kontakte haben als Erwachsene. Die vorliegende Arbeit basiert auf den Kontaktmatrizen von Fumanelli et al. [50]. Diese Mehrländerstudie umfasst auch spezifische Kontaktdaten für die Schweiz.

Es werden **fünf Altersgruppen** unterschieden: 0–2; 3–9; 10–19; 20–64; 65+. Hinzu kommen **Schwangere** (Teil der Risikogruppen, s.u.) sowie **Spital- und Arztpraxisangestellte** (3.25% der Altersgruppe 20–64; diese Gruppe hat eine um 50% erhöhte passive Ansteckungswahrscheinlichkeit) die im Modell als eigene Gruppen abgebildet werden.

Eine weitere ausbreitungsrelevante Variable sind die Pendlerströme. Es gibt Gemeindebezogene Pendlerdaten. Es werden **Berufs- und Ausbildungspendler** unterschieden. Die berufstätigen Pendler werden der Altersgruppe 20–64j. zugezählt. Bei den Ausbildungspendlern dürfte es sich um die Altersgruppe 15–25j. handeln. Damit überschneiden sie sich mit den im Modell verwendeten Altersgruppen. Die Ausbildungspendler werden folglich je hälftig auf die Altersgruppen 10–19j. und 20–64j. verteilt.

Wichtig: **Grenzgänger**, obschon für ein kleines, wirtschaftsstarkes Land wie die Schweiz epidemiologisch relevant, werden im Modell nicht berücksichtigt.

Für die räumliche Ausbreitung wird auf die vom Bundesamt für Statistik (BfS) definierten sieben **Grossregionen** der Schweiz zurückgegriffen. Diese entsprechen der Nomenklatur der NUTS⁵-2 Ebene der Europäischen Union. **Start der Ausbreitung: Kanton Zürich** (vgl. Abb. 8).

Für das Modell werden die **Bevölkerungsdaten des BfS 2014** verwendet, getrennt nach Kanton, Geschlecht, Alter (5-Jahresschritte).

⁵ Nomenclature des unités territoriales statistiques

2.3.2.3.2 Impfung

Eine bezogen auf die Impfung relevante Variable ist die **Efficacy** (Impfwirksamkeit). Diese hängt vom Erreger und vom Grad der (Vor-)Immunsierung bzw. vom Alter ab. Da zwei Impfszenarien modelliert werden (zwei Impfungen; nur eine Impfung), sind entsprechend zwei Fälle zu berücksichtigen. Es werden folgende Szenarien modelliert (wobei für Personen 65+ mit einem gegenüber den übrigen Altersgruppen jeweils 20% tieferen Wert gerechnet wird), d.h.: 80%; 60%; 40% (Altersgruppen ausser 65+) bzw. 60%; 40%; 20% für ältere Personen 65+. Diese Werte entsprechen den finalen Efficacy-Werten über beide Impfungen. Für die erste Impf-Dosis wird dabei mit zwei Werten, 10% und 75%, der finalen Efficacy gerechnet. Bei der Ein-Impfung Lösung werden die gleichen Werte angenommen mit dem Unterschied, dass die 2. Impfung nicht stattfindet und daher die finale Efficacy auch nicht erreicht wird.

Beim Basisszenario findet wie erwähnt keine Impfung statt. Demgegenüber werden **fünf Impfszenarien gerechnet, wobei jedes davon ein unterschiedliches Priorisierungsregime repräsentiert: Zufall; Alter** (Jüngste zuerst, d.h. zuerst Altersgruppe 0–19 mit den zusammengefassten Gruppen 0–2 & 3–9 & 10–19; dann 20–64; dann 65+); **Risikogruppen**⁶ (d.h. Kinder 0–2;

⁶ Hier gehörten Personen mit Komorbiditäten dazu; dazu fehlen Daten. Die Altersgruppe 65+ stellt aber ein gutes Proxi dafür dar.

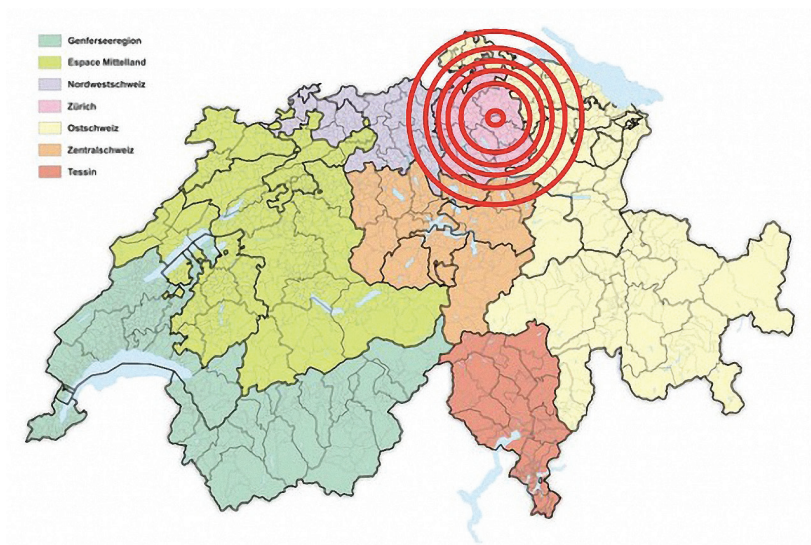


Abbildung 8

NUTS-definierte Grossregionen der Schweiz (Quelle: https://www.atlas.bfs.admin.ch/maps/13/de/237_236_235_227/135.html). Rote Kreise bedeuten örtlicher Beginn der Krankheitsausbreitung, Zürich. Vgl. dazu auch Abb. 9, Beispiel-SIR-Verlauf in den dargestellten Regionen.

Schwangere; Ältere 65+); *wichtige Personen* (hier: Gesundheitsangestellte, konkret Angestellte von allg. Krankenhäusern und Spezialkliniken sowie von Arztpraxen für Allgemeinmedizin und Facharztpraxen); *Vorschlag Pandemieplan, angepasst* (1. Priorität: Kinder/Jugendliche und Gesundheitsangestellte; 2. Priorität: Risikogruppen; 3. Priorität: Übrige).

Nebst der aktuell vertraglich zugesicherten **Impfdosenverfügbarkeit** von 800'000/Woche wird zusätzlich mit weiteren Szenarien gerechnet: 1'000'000/W und 1'200'000/W.

2.3.2.3.3 Mortalitäten

Exzess-Mortalitäten sind ein Mass für die Darstellung der Impfeffekte. Es wurden zwei Szenarien modelliert: (a) mild und (b) hart.

Szenario (a) mild stützt sich auf die H1N1 Pandemie 2009 bzw. auf einen Review-Artikel von Wong et al. [63] → für alle Altersgruppen < 65 = 10/100'000 Infizierte (symptomatisch) bzw. Senioren (65+) = 1'000/100'000 Infizierte (symptomatisch).

Szenario (b) hart lässt sich u.a. mit der Influenza Pandemie 1918 begründen (vgl. Taubenberger und Morens [64] → für alle Altersgruppen < 65 = 5'000/100'000 Infizierte (symptomatisch) bzw. Senioren (65+) = 10'000/100'000 Infizierte (symptomatisch).

2.3.2.4 Zusammenfassung

Das gewählte Modell entspricht einem um die Dimension Impfung erweiterten SIR-Modell (mit expliziter geografischer sowie Altersstruktur). Die verwendeten Parameter und Ausprägungen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Abbildung 9 zeigt die Ausbreitungsdynamik in den 7 Grossregionen. Startpunkt Zürich (NUTS-Region CH04). Für eine Übersicht des mathematisch formulierten Modells (vgl. Anhang).

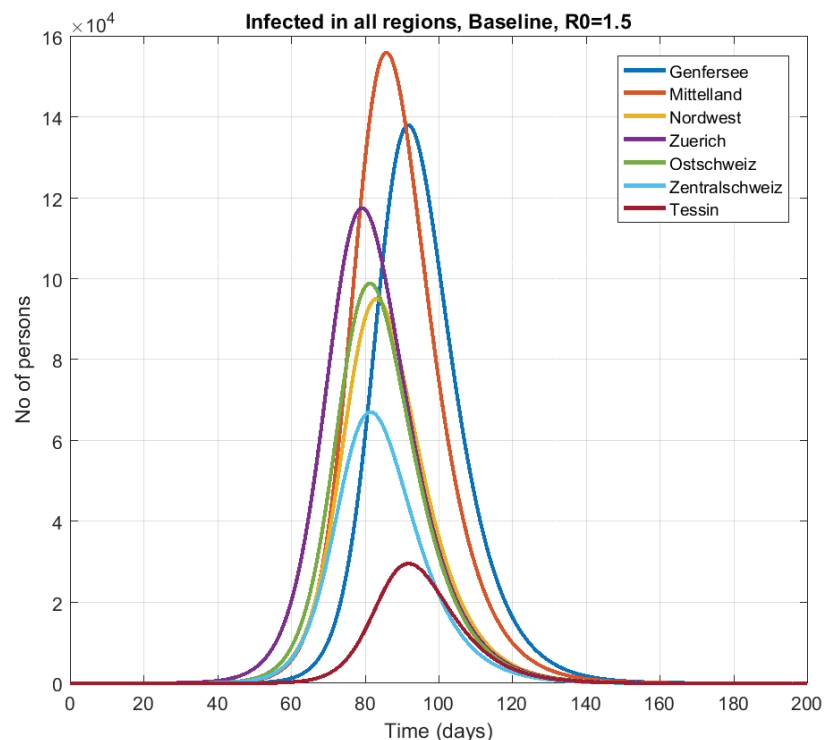


Abbildung 9

Basisszenario (keine Impfung) der Ausbreitungsdynamik über die 7 Grossregionen in der Schweiz ausgehend von Zürich als Startort der Krankheitsausbreitung und $R_0 = 1.5$; N = Zahl der Infizierten über die Zeit in 20'000er Schritten.

Tabelle 3
Übersicht Modell-Parameter und Parameterausprägungen.

Parameter	Modell-Ausprägung
Generationszeit T_G	2; 4 Tage
Basisreproduktionsrate R_0	1.5; 2.0; 2.5
Impfstart	t_0 = Beginn Infektionsausbreitung; T_{lmax} = Zeitpunkt max. Zahl Infizierter; $T_{lmax}/2$ = halbe Zeit $t_0 - T_{lmax}$
Kontaktmuster	Unterschiedliche Kontaktmuster für Altersgruppen 0–2; 3–9; 10–19; 20–64; 65+ (gemäss [50])
(Alters-)Gruppen	0–2; 3–9; 10–19; 20–64; 65+; sowie Schwangere (1.2%) und Spital- und Arztpraxisangestellte (3.25%) als eigene Gruppen
Pendler	Gemeinde-/Kantonsbezogene Berufs- und Ausbildungspendlermatrizen; Beachte: Grenzgänger sind im vorliegenden Modell nicht abgebildet
Grossregionen	Sieben Grossregionen nach BfS (entsprechen NUTS-2 Ebene EU)
Ort Ausbreitungsstart	NUTS Region CH04 (Zürich)
Bevölkerungsdaten	Wohnbevölkerung Schweiz, 2014
Efficacy	Zwei Impfungen: Gesamt-Efficacy \rightarrow 80%; 60%; 40% (alle Altersgruppen ausser 65+) bzw. 60%; 40%; 20% für Altersgruppe 65+; erste Impfung 10%; 75% der finalen Efficacy Eine Impfung: dito oben, jedoch 2. Impfung wird nicht appliziert und daher finale Efficacy nicht erreicht
Anzahl Impfungen	2 bzw. 1 (d.h. 2. Impfung zeitlich ausserhalb Krankheitsgeschehen)
Zeit zw. 1. & 2. Impfung	21 Tage
Verzögerung Impfwirksamkeit	7; 14 Tage
Priorisierung	Keine: Basis-Szenario (Referenz) Impfung: <ul style="list-style-type: none"> • Zufall • Alter (Jüngste zuerst, d.h. 1. Priorität: 0–19; 2. Priorität: 20–64; 3. Priorität: 65+) • Risikogruppen (Kinder 0–2; Schwangere; Ältere 65+) • Wichtige Personen (hier: Gesundheitsangestellte, d.h. Angestellte von allg. Krankenhäusern und Spezialkliniken sowie von Arztpraxen für Allgemeinmedizin und Facharztpraxen) • Vorschlag Pandemieplan, angepasst (1. Priorität: Kinder/Jugendliche und Gesundheitsangestellte; 2. Priorität: Risikogruppen; 3. Priorität: Übrige)
Verfügbarkeit Impfdosen	800'000; 1'000'000; 1'200'000 pro Woche verteilt über 7 Tage
Mortalitäten	Szenario mild: alle Altersgruppen < 65 = 10/100'000 Infizierte; Altersgruppe 65+ = 1'000/100'000 Infizierte Szenario hart: alle Altersgruppen < 65 = 5'000/100'000 Infizierte; Altersgruppe 65+ = 10'000/100'000 Infizierte

2.3.3 Modellergebnisse

Mit dem vorliegenden Modell werden drei verschiedene Formen von Ergebnissen erzeugt: Anzahl Erkrankte / Todesfälle / Gerettete.

Die Zahl Erkrankter unter den verschiedenen Priorisierungsregimes und unter Berücksichtigung der zuvor genannten Parameterwerte werden als Verhältniszahlen (Ratio) in Bezug auf das Basis-Szenario ohne Impfung ausgewiesen. Z.B. bedeutet ein Wert von 45%, dass eine spezifische Priorisierung bezogen auf das Basis-Szenario nur 45% Erkrankte erzeugt. Oder anders ausgedrückt, je tiefer der Prozentwert ist, umso effektvoller das Impf-Regime bzw. die zugrundeliegenden Parameterwerte; umgekehrt, je höher der Prozentsatz desto geringer der Impfeffekt. 100% bedeutet somit kein Effekt (vgl. Tabellen. 4a-c & separate Excel-Datei).

Die Zahl der Todesfälle (Mortality) ist selbsterklärend, und sie bezieht sich auf die oben aufgeführten Todesfallraten (excess mortality); es wird zwischen einem <milden> und einem <harten> Szenario unterschieden (vgl. separate Excel-Datei).

Der letztgenannte Wert bezieht sich auf die Zahl geretteter Leben (<lives saved>). Diese Zahl ist eine Verhältniszahl in Prozent und bezieht sich auf das Ba-

sis-Szenario. Es gibt eine <mildes> und ein <hartes> Szenario (vgl. 2.3.2.3.3). Hier gilt jedoch anders als bei den Erkrankten, je höher der Prozentsatz, umso mehr Leben werden gerettet (vgl. Tab. 6 & separate Excel-Datei).

Die vollständigen Daten sind in einer separaten Excel-Datei abgelegt.

2.3.3.1 Haupteffekte

Es lassen sich folgende Muster erkennen (vgl. Tabellen 4a-c; 5; 6 & separate Excel-Datei):

Der Impfeffekt ist generell umso grösser:

- (1) je früher der Impfstart erfolgt ($t_0 > T_{\text{peak}}/2 > T_{\text{peak}}$);
- (2) je höher die Impfstoff-Efficacy ist (80%/60% > 60%/40% > 40%/20%) bzw. 1. Impfung 75% > 10%;
- (3) je tiefer R_0 (1.5 > 2.0 > 2.5);
- (4) je grösser T_6 (4 > 2 Tage);
- (5) je schneller der Impfstoff im Körper eine Immunantwort erzeugt (7 > 14 Tage) und;
- (6) je mehr Impfdosen zur Verfügung stehen (1'200'000 > 1'000'000 > 800'000).

Es gilt weiter:

- (7) Bei Impfstart im Peak ($T_{I_{max}}$, Maximum der Infizierten) ist jegliches Impfregime nahezu wirkungslos (vgl. Tabellen 4a–c & separate Excel-Datei);
- (8) Eine «Eine-Impfung»-Strategie erzielt bei hoher Efficacy (75% der Gesamt-Efficacy von 80/60) deutlich bessere Ergebnisse als die Zwei-Impfungsstrategie (vgl. Tab. 5); bei tiefer Efficacy (10% der Gesamt-Efficacy von 80/60) ist die Ein-Impfungsstrategie bei frühem Impfbeginn effektvoller; dieser Effekt ändert sich dann zugunsten der Zwei-Impfungsstrategie bei $T_{I_{max}}/2$;
- (9) Die Impfstrategien Priorisierung «Jüngste zuerst» und in etwas geringerem Ausmass gemäss «Vorschlag Pandemieplan, angepasst» hat im Vergleich zu den anderen Priorisierungsstrategien «Zufall», «Gesundheitsberufe» (hier Spital und Praxis-Ange-

stellte) sowie «Risikogruppen» einen deutlich günstigeren Effekt auf die Ausbreitungsdynamik der Krankheit (vgl. Tab. 4a–c). Dieser Effekt verliert sich jedoch – wie die Effekte aller anderen Parameter – wenn der Impfstart erst bei $T_{I_{max}}$ erfolgt.

Die nachfolgenden Tabellen 4a–c zeigen exemplarisch die Ratio-Werte der 5 Impfstrategien gegenüber dem Basis-Szenario für die Szenarien: Finale Efficacy 1. Impfung = 10%; Zeit zwischen 1./2. Impfung = 21 Tage; Impfdosen pro Woche 800'000; 1Mio; 1.2Mio; $T_G = 2$ Tage (vgl. auch separate Excel-Datei). Das Farbmuster verläuft linear von dunkelgrün (hoher Effekt = tiefe Prozente) zu dunkelrot (kein Effekt = hohe Prozente).

Für weitere Efficacy-Werte der Erst-Impfung (75%) sowie für das Ein-Impfdosen Modell und Generationszeit $T_G = 4$ Tage vgl. separate Excel-Datei.

Tabelle 5

Ratio-Szenario 800'000 Impfdosen/Woche; $R_0 = 1.5$, $T_6 = 2$ Tage; Efficacy 1. Impfung: 10%; 75% der finalen Efficacy, Zwei-Impfdosen-Modell 1./2. Impfung: 21 Tage sowie das Ein-Impfdosenmodell.

Impfdosen			800'000/Woche								
01v1d1_ratio	Impfstart		t_0			$T_{\text{Imax}}/2$			T_{Imax}		
	Finale Efficacy (%)		80/60	60/40	40/20	80/60	60/40	40/20	80/60	60/40	40/20
R_0	Eff. Delay Impf.	Strategie	Zwei Impfungen, Eff. 1. Impf. 10%								
1.5	7	Zufall	4%	21%	52%	62%	71%	81%	98%	98%	99%
		Risikogruppen	14%	33%	58%	76%	82%	88%	98%	99%	99%
		Jüngste zuerst	0%	3%	35%	44%	58%	73%	98%	98%	99%
		Gesundheitsberufe	4%	22%	53%	61%	70%	81%	98%	98%	99%
		Pandemieplan	1%	10%	47%	53%	66%	79%	98%	98%	99%
	14	Zufall	14%	36%	60%	71%	78%	85%	99%	99%	100%
		Risikogruppen	29%	46%	65%	83%	87%	92%	99%	100%	100%
		Jüngste zuerst	0%	1%	21%	61%	69%	79%	99%	99%	99%
		Gesundheitsberufe	12%	33%	58%	70%	77%	84%	99%	99%	100%
		Pandemieplan	0%	2%	27%	62%	70%	80%	99%	99%	100%
07v1d2_ratio		Eine Impfung, Eff. 1. Impf. 10%									
1.5	7	Zufall	1%	16%	48%	70%	78%	86%	99%	99%	99%
		Risikogruppen	4%	23%	51%	81%	86%	91%	99%	99%	100%
		Jüngste zuerst	0%	3%	41%	55%	68%	80%	99%	99%	99%
		Gesundheitsberufe	1%	15%	47%	68%	76%	84%	99%	99%	99%
		Pandemieplan	0%	5%	42%	58%	71%	82%	99%	99%	99%
	14	Zufall	4%	21%	51%	79%	84%	90%	99%	100%	100%
		Risikogruppen	11%	30%	55%	87%	91%	94%	100%	100%	100%
		Jüngste zuerst	0%	0%	16%	75%	82%	88%	99%	100%	100%
		Gesundheitsberufe	3%	20%	50%	78%	84%	89%	99%	100%	100%
		Pandemieplan	0%	1%	17%	75%	82%	88%	99%	100%	100%

Tabelle 5
Fortsetzung.

13v2d1_ratio		Zwei Impfungen, Eff. 1. Impf. 75%								
7	Zufall	0%	1%	8%	36%	48%	63%	95%	96%	97%
	Risikogruppen	2%	6%	24%	62%	69%	79%	97%	97%	98%
	Jüngste zuerst	0%	0%	0%	16%	25%	45%	95%	96%	97%
	Gesundheitsberufe	0%	1%	9%	36%	47%	63%	95%	96%	97%
	Pandemieplan	0%	0%	1%	22%	34%	55%	95%	96%	97%
1.5	Zufall	0%	2%	19%	51%	60%	72%	98%	98%	99%
	Risikogruppen	7%	15%	36%	72%	78%	85%	98%	99%	99%
	Jüngste zuerst	0%	0%	0%	33%	43%	58%	98%	98%	99%
	Gesundheitsberufe	0%	2%	18%	50%	59%	71%	98%	98%	99%
	Pandemieplan	0%	0%	1%	37%	47%	63%	98%	98%	99%
19v2d2_ratio		Eine Impfung, Eff. 1. Impf. 75%								
7	Zufall	0%	0%	1%	25%	38%	57%	95%	96%	97%
	Risikogruppen	0%	0%	3%	47%	57%	71%	97%	97%	98%
	Jüngste zuerst	0%	0%	0%	11%	19%	38%	95%	96%	97%
	Gesundheitsberufe	0%	0%	1%	25%	37%	56%	95%	96%	97%
	Pandemieplan	0%	0%	0%	14%	24%	45%	95%	96%	97%
1.5	Zufall	0%	0%	3%	45%	56%	70%	98%	98%	99%
	Risikogruppen	0%	1%	8%	64%	72%	81%	98%	99%	99%
	Jüngste zuerst	0%	0%	0%	29%	40%	58%	98%	98%	99%
	Gesundheitsberufe	0%	0%	3%	45%	55%	69%	98%	98%	99%
	Pandemieplan	0%	0%	0%	33%	44%	62%	98%	98%	99%

Tabelle 5 zeigt exemplarisch die Ratio-Werte der 5 Impfstrategien gegenüber dem Basis-Szenario für das Zwei- und das Ein-Impfdosenmodell sowie für die Efficacy der Erstimpfung = 10% und 75% (der finalen Efficacy) und $R_0 = 1.5$ sowie $T_G = 2$ Tage.

Für weitere Ergebnisse (R_0 ; T_G , Impfdosen/Woche) vgl. separate Excel-Datei.

Nachfolgende Tabelle 6 zeigt exemplarisch die Ratio für Gerettete der 5 Impfstrategien gegenüber dem Basis-Szenario für das Zwei- und das Ein-Impfdosenmodell sowie für die Efficacy der Erstimpfung = 10% und 75% der finalen Efficacy und $R_0 = 1.5$ sowie $T_G = 2$ Tage und Startzeiten t_0 und $T_{\text{Imax}}/2$.

Tabelle 6

Gerettete-Szenario hart/mild mit 800'000 Impfdosen/Woche; $R_0 = 1.5$, $T_G = 2$ Tage; Efficacy 1. Impfung: 10%; 75% der finalen Efficacy, Zeit 1./2. Impfung: 21 Tage sowie Ein-Impfdosenmodell. Startzeiten: t_0 ; $T_{Imax}/2$.

Impfdosen		800'000/Woche												
Impfstart		t_0						T_{Imax}						
05v1d1_savedmild	06v1d1_savedhard	Finale Efficacy (%)	80/60 mild	80/60 hart	60/40 mild	60/40 hart	40/20 mild	40/20 hart	80/60 mild	80/60 hart	60/40 mild	60/40 hart	40/20 mild	40/20 hart
R_0	Eff. Delay Impf.	Strategie	Zwei Impfungen, Eff. 1. Impf. 10%											
1.5	7	Zufall	97%	96%	81%	79%	49%	48%	43%	39%	32%	29%	20%	19%
		Risikogruppen	90%	86%	72%	68%	46%	43%	48%	27%	35%	20%	21%	13%
		Jüngste zuerst	100%	100%	97%	97%	65%	65%	50%	56%	35%	41%	22%	26%
		Gesundheitsberufe	97%	96%	80%	78%	48%	47%	43%	40%	32%	30%	20%	19%
		Pandemieplan	100%	99%	93%	90%	58%	54%	61%	49%	44%	35%	26%	22%
	14	Zufall	88%	86%	68%	65%	41%	40%	32%	29%	24%	22%	16%	15%
		Risikogruppen	85%	72%	68%	56%	44%	36%	50%	20%	37%	15%	21%	9%
		Jüngste zuerst	100%	100%	99%	99%	77%	79%	32%	38%	24%	30%	16%	21%
		Gesundheitsberufe	90%	88%	70%	67%	43%	42%	33%	31%	25%	24%	16%	16%
		Pandemieplan	100%	100%	98%	98%	75%	73%	41%	38%	32%	30%	20%	20%
11v1d2_savedmild	12v1d2_savedhard	Eine Impfung, Eff. 1. Impf. 10%												
1.5	7	Zufall	99%	99%	86%	84%	53%	52%	35%	30%	25%	22%	16%	14%
		Risikogruppen	97%	96%	81%	77%	51%	49%	43%	21%	31%	16%	18%	10%
		Jüngste zuerst	100%	100%	97%	97%	60%	59%	41%	45%	28%	31%	16%	19%
		Gesundheitsberufe	99%	99%	87%	85%	54%	53%	37%	33%	27%	24%	16%	16%
		Pandemieplan	100%	100%	96%	95%	59%	58%	49%	43%	35%	30%	20%	18%
	14	Zufall	97%	96%	81%	79%	50%	49%	25%	21%	19%	16%	12%	10%
		Risikogruppen	95%	90%	80%	71%	53%	46%	41%	16%	29%	12%	16%	7%
		Jüngste zuerst	100%	100%	100%	100%	85%	84%	20%	24%	15%	18%	9%	12%
		Gesundheitsberufe	97%	97%	83%	81%	51%	50%	25%	22%	19%	17%	12%	11%
		Pandemieplan	100%	100%	100%	99%	84%	83%	29%	25%	21%	19%	12%	12%

Tabelle 6
Fortsetzung.

Impfdosen		800'000/Woche											
17v2d1_savedmild 18v2d1_savedhard		Zwei Impfungen, Eff. 1. Impf. 75%											
7	Zufall	100%	100%	100%	100%	92%	92%	69%	64%	56%	53%	38%	37%
	Risikogruppen	99%	98%	96%	94%	80%	77%	72%	41%	58%	34%	37%	23%
	Jüngste zuerst	100%	100%	100%	100%	100%	100%	80%	83%	69%	74%	48%	54%
	Gesundheitsberufe	100%	100%	100%	99%	92%	91%	69%	65%	56%	53%	39%	37%
1.5	Pandemieplan	100%	100%	100%	100%	99%	99%	85%	79%	74%	67%	50%	46%
	Zufall	100%	100%	98%	98%	83%	81%	54%	49%	44%	40%	30%	28%
	Risikogruppen	98%	94%	92%	86%	71%	64%	70%	32%	55%	26%	34%	17%
	Jüngste zuerst	100%	100%	100%	100%	99%	100%	60%	66%	50%	56%	35%	41%
14	Gesundheitsberufe	100%	100%	98%	98%	83%	82%	54%	50%	44%	41%	30%	29%
	Pandemieplan	100%	100%	100%	100%	99%	99%	69%	64%	58%	53%	39%	38%
	Zufall	100%	100%	100%	100%	99%	99%	78%	75%	66%	63%	45%	44%
	Risikogruppen	100%	100%	100%	100%	97%	97%	78%	56%	64%	45%	42%	31%
7	Jüngste zuerst	100%	100%	100%	100%	100%	100%	86%	88%	78%	81%	57%	61%
	Gesundheitsberufe	100%	100%	100%	100%	99%	99%	79%	76%	67%	63%	46%	45%
	Pandemieplan	100%	100%	100%	100%	100%	100%	90%	86%	81%	77%	58%	55%
	Zufall	100%	100%	100%	100%	97%	97%	60%	55%	48%	44%	32%	30%
1.5	Risikogruppen	100%	100%	99%	99%	93%	92%	69%	40%	55%	31%	35%	21%
	Jüngste zuerst	100%	100%	100%	100%	100%	100%	65%	70%	54%	59%	37%	42%
	Gesundheitsberufe	100%	100%	100%	100%	97%	97%	60%	56%	49%	45%	33%	31%
	Pandemieplan	100%	100%	100%	100%	100%	100%	74%	68%	62%	56%	41%	38%
23v2d2_savedmild 24v2d2_savedhard		Eine Impfung, Eff. 1. Impf. 75%											

2.3.4 Unsicherheiten – Modell, Parameter, Daten

Vorab: Das vorliegende Modell reflektiert hypothetische Pandemie-Ereignisse in der Zukunft. Das impliziert Unsicherheiten, da a priori nicht bekannt sein wird, welche Parameter aus dem plausiblen Szenarioraum sich bei der nächsten Pandemie materialisieren werden.

Das Modell beinhaltet die wichtigsten Parameter, anhand derer sich die Ausbreitung einer pandemischen Influenza beschreiben lässt. Die Parameter-Ausprägungen wurden dabei so gewählt, dass die plausibelsten und wahrscheinlichsten Szenarien abgebildet sind. Das Modell vergleicht zudem fünf verschiedene, mögliche – und wahrscheinlich auch praktikable – Impfgregimes (Priorisierung) gegenüber dem Referenzzustand «Keine Impfung» (Basis-Szenario).

Das Modell wurde iterativ verfeinert; es wurde einer Reihe von Tests unterzogen, um mögliche Fehler und Inkonsistenzen zu entdecken und zu beseitigen. Der Modell-Code wurde kritisch geprüft.

Das Modell läuft stabil und erzeugt plausible Ergebnisse. Zusätzliche Konsistenztests (Verhalten in Grenzfällen, tatsächliche Konstanz von Erhaltungsgrößen) wurden durchgeführt. Es sei jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass das Modell im vorliegenden Projekt keiner standardisierten Qualitätsprüfung unterzogen wurde.

Es ist davon auszugehen, dass die Modellergebnisse valide sind und somit als zusätzliche Grundlage dienen können für die Wahl des Impfgregimes.

Mit:

- drei Ausprägungen für den Interventionsstart (t_0 ; $T_{I_{max}}/2$; $T_{I_{max}}$);
- drei Ausprägungen der Basisreproduktionsrate R_0 (1.5; 2.0; 3.0);
- mit zwei verschiedenen Generationszeiten T_G (2; 4 Tage);
- drei Ausprägungen für die Impfstoffwirksamkeit (finale Efficacy 80%; 60%; 40% für Personen < 65 bzw. 60%; 40%; 20% für Personen 65+) bzw. zwei Raten für die Efficacy der 1. Impfung (10%; 75%);
- zwei unterschiedlichen Zeiten bis die Impfung wirkt (7; 14 Tage);
- einem Zwei-Impfdosen und Ein-Impfdosen Modell sowie;
- drei verschiedenen Impfliefmengen (800'000; 1'000'000; 1'200'000/Woche);

wurde ein breiter Szenarienraum aufgespannt, mit dem die Sensitivität der Modellergebnisse bezüglich dieser Parameter abgeschätzt werden kann.

Im vorliegenden Modell gibt es keinen Sensitivitätscheck für die Kontaktmuster und das Pendlerverhalten. Die Häufigkeit der Kontakte wird aufgrund von Daten, die unter ‹Normalbedingungen› erhoben wurden, abgeschätzt. Die Qualität der Kontakte (z.B. Länge, Körperkontakte, Pendlerkontakte etc.) ist nicht enthalten. Die Pendlerdaten sind reale Daten, widerspiegeln aber auch ‹Normalbedingungen›. Solche Kontakt- und Pendlermuster können sich unter ‹Pandemie-Bedingungen› wesentlich ändern. Das gilt insbesondere auch bei Kindern und Jugendlichen (ein anderes Kontaktmuster dieser Gruppen im Pandemiefall kann die Modellergebnisse wesentlich verändern). Es gibt hier allerdings keine Daten. Zudem ist im vorliegenden Modell das Freizeitpendlerverhalten nicht abgebildet. Im Extremfall ist allerdings davon auszugehen, dass sich die Zahl der Kontakte als auch der Pendlerbewegungen in einem Pandemiefall verringert. Die Modellannahmen sind somit als konservativ einzuschätzen.

Das Modell ordnet 50% der Suszeptiblen (S) bzw. der Geimpften (V) den Infizierten ohne klinische Ausprägung (I_{subc}) zu.

Das Modell geht weiter davon aus, dass die Personen, denen eine Impfung zugeordnet wird, diese auch wahrnehmen. In

der Realität wird das, wenn nicht Impfzwang besteht, anders sein. Damit wird ein, bezogen auf den Effekt auf die Krankheitsdynamik, günstiger Zustand abgebildet. In der Realität dürfte sich der Impfeffekt entsprechend vermindern, je höher die Zahl der ‹Impfverweigerer› ist.

Das vorliegende Modell bildet keine Anomalien ab, wie sie z.B. bei der Pandemie 1918/19 gegeben war, wenn also Erkrankungs- oder Todesfallrisiko für bestimmte Gruppen deutlich anders sind, als im vorliegenden Modell angenommen.

R_0 und T_G sowie die Efficacy lassen sich nicht a priori bestimmen, insbesondere dann nicht, wenn ein Erreger sehr verschieden von bekannten Varianten ist, schnell mutiert oder es sich um einen bisher nicht bekannten Erreger handelt. Zudem ist nicht bekannt, wo der wahre Wert für die Dauer, bis eine Impfung durchschnittlich eine Immunantwort erzeugt (Eff. Delay Impf.), liegt, vermutlich irgendwo zwischen den modellierten 7 und 14 Tagen.

Zusammengefasst heisst das, das vorliegende Modell bildet einen breiten Szenarienraum ab. Die Modellergebnisse sind plausibel. Es gibt Modell bezogene Unsicherheiten und es gibt Unsicherheiten der Parameter eines Erregers, die nicht a priori bekannt sind.

3 Integration Teilprojekte

3.1 Generelle Diskussion

Dieser Abschnitt fasst die Ergebnisse der Teilprojekte zusammen und integriert sie zu einer Gesamtsicht.

Basierend auf den in Kap. 2.1 dargestellten ethischen Grundlagen wurden sieben mögliche Priorisierungsprinzipien selektiert, die für den (Influenza)Pandemiefall bzw. die Impfung ethisch rechtfertigbar sind: Lotterie (Zufall); Warteliste (first-served, first-come); Kränkste zuerst (hier: Risikogruppen = most vulnerable); Jüngste zuerst; am meisten Leben retten (saving the most lives); wichtige Funktion (instrumental value); mehrere Kriterien (hier: Vorschlag Pandemieplan, angepasst). Fünf davon flossen in die Modellierung ein (vgl. Tab. 7). «Saving the most lives» und «Warteliste» wurden nicht weiter verfolgt bzw. werden von den anderen Impfrezimen abgebildet. Ersteres wird vom Modell als Ergebnis geliefert (vgl. 2.3.3); letzteres entspricht in erster Näherung dem Zufallsprinzip und lässt daher gleiche Modellergebnisse erwarten.

Aus einer ethischen Sicht lässt sich aus dem Set der genannten nicht das beste Priorisierungskriterium ableiten – eine Abwägung ist nötig. Das Problem besteht darin, dass je nach Ziel (möglichst wenig Tote insgesamt, möglichst wenig tote Babys, möglichst wenig Krankheitstage, etc.) sich unterschiedliche Priorisierungen ergeben. Somit kommen medizinische Anforderungen – und praktische

Überlegungen – ins Spiel. Die auf den fünf verbleibenden Priorisierungsprinzipien basierenden Impfrezime zeigen, insbesondere bei einem frühen Impfstart, unterschiedliche Effekte. Dabei stechen die beiden Impfstrategien, welche die Jüngeren priorisieren bzw. dem Priorisierungsvorschlag des Pandemieplans folgen, gegenüber den anderen drei Prinzipien (Zufall; Risikogruppen; wichtige Funktion – hier Angestellte von Spitälern und Arztpraxen) klar hervor, indem sie auf den Krankheitsverlauf einen positiveren Effekt haben. Dabei ist zu beachten, dass das Prinzip «Jüngste zuerst» aus ethischer Sicht nicht unumstritten ist. Hingegen sind Kinder und Jugendliche, bedingt durch ihr spezielles Kontaktmuster, für die Ausbreitung der Krankheit bzw. der Eindämmung von besonderer Bedeutung. Aus einer praktischen Perspektive hat diese Priorisierung zudem den Vorteil, dass sich Kinder und Jugendliche leicht «isolieren» lassen und beispielsweise durch Massimpfungen an den Schulen effizient schützen liessen; und als Nebeneffekt schützen geimpfte Kinder und Jugendliche indirekt auch ältere Menschen. Eine an den Pandemieplan angelehnte Strategie (1. Priorität: Kinder und Jugendliche, 3–19j. sowie Spital- und Arztpraxisangestellte, stellvertretend für «wichtige Funktion» bzw. erhöhte Ansteckungsgefahr; 2. Priorität Risikogruppen, Ältere 65+ als Proxi für Personen mit Komorbiditäten, Schwangere, Kinder 0–2; 3. Priorität: Übrige) hätte den Vorteil, dass

sie mehrere Gruppen mit einschließt. Ein solches Regime lässt sich ethisch rechtfertigen, obschon der Effekt auf die Krankheitsdynamik kleiner ist, als wenn man nur Kinder und Jugendliche priorisiert und dann die restlichen Impfdosen zufällig verteilt. Ein solches Regime mit mehreren Gruppen ist jedoch logistisch schwieriger zu realisieren – punkto Akzeptanz in der Bevölkerung dürfte es aber vermutlich besser dastehen.

Das Zufallsprinzip (Lotterie) entspricht dem Gleichheitsprinzip, welches ein leitendes ethisches Prinzip ist. Würden die verfügbaren Impfdosen nach diesem Prinzip verteilt, hätte das zwar gegenüber den beiden zuvor genannten Impfgregimes einen deutlich geringeren, gegenüber dem Referenzzustand «keine Impfung» (Basis-Szenario) aber immer noch sehr deutlichen Vorteil (immer jedoch mit der Einschränkung der unter 2.3.3 genannten generellen Beobachtungen). Das Zufallsprinzip hat aus medizinischer Warte zudem den Vorteil, dass es zur Verminderung von Clustern nicht geimpfter Personengruppen und somit zur Herdenimmunität beiträgt. Das Zufallsprinzip liesse sich theoretisch realisieren, indem man jeder Person der Schweizer Bevölkerung eine Zufallszahl zuordnet, die mit der zur Verfügung stehenden Wochen-Dosen-Ration gekoppelt ist. Diese Information müsste dann allen Personen individuell mitgeteilt werden, was mit erheblichem Administrativaufwand verbunden ist.

Die Risikogruppen, also Personen, die durch das Influenzavirus einem erhöhten Erkrankungs- und Sterberisiko ausgesetzt sind (hier: ältere Personen 65+ als Proxi für Personen mit Komorbiditäten z.B. chronisch Kranke – Herz, Lungen, Nieren, Leber, Immunsupprimierte, etc. –, Schwangere, Kinder 0–2), als einzige Gruppe zu priorisieren, lässt sich aus einer ethischen Perspektive rechtfertigen; jedoch ist der Effekt auf die Krankheitsdynamik von allen fünf Prinzipien am geringsten und daher aus dieser Warte fraglich. Zudem müssten Risikogruppen, insbesondere Personen mit Komorbiditäten genau definiert – und identifiziert werden. Letztere Gruppe ist aktuell aus Mangel an Daten nicht abgebildet, dafür wurden alle Personen 65+ als Proxi in das Modell aufgenommen. Ältere Menschen sind häufig multikomorbid. Hingegen ist bei dieser Gruppe mit einer gegenüber den anderen Gruppen deutlich geringeren Impfwirksamkeit zu rechnen.

Priorisierung «wichtiger Personen» («instrumental value») ist ein in der Literatur häufig diskutiertes Kriterium. Das Problem hier ist: wer sind diese Personen; nach welchen Kriterien werden Sie selektiert; wer setzt die Kriterien fest? Die Palette möglicher Personen(gruppen) ist breit: Personen (i) für die direkte Bewältigung einer Pandemiesituation (z.B. Gesundheitsangestellte, Impfstoffproduzenten; Logistiker. etc.), (ii) für die indirekte Bewältigung oder für die Aufrechterhaltung des Service Public dienen (z.B. Polizei, Feuerwehr, Kommunikation, Transport, Politik, etc.).

Tabelle 7

Priorisierungsliste. Grün hinterlegt: in Ausbreitungsmodell abgebildet.

Priorisierungsprinzip	Ethische Rechtfertigung	Medizinischer Effekt
Zufall (Lotterie) → <i>in Modell abgebildet</i>	Jede Person hat die gleiche Chance; entspricht dem Gleichheitsprinzip und ist daher ethisch gerechtfertigt.	Fraglich, da nicht a priori auf Risikogruppen und Gruppen fokussiert, die für die Ausbreitung der Pandemieausbreitung von Bedeutung sind. Hingegen vermeidet echte Zufallszuteilung Cluster nicht-geimpfter Personen in der Bevölkerung und erzielt somit eine bessere Herdenimmunität als Zuteilungsverfahren, die zu Clustern nicht geimpfter Personen führen.
Warteliste	Im Prinzip entspricht dies dem Gleichheitsprinzip. Allerdings werden sich gut Informierte schneller auf die Warteliste setzen können, d.h. das Prinzip ist nicht frei vor Missbrauch.	Fraglich (dito oben) Auch hier gilt die Gefahr von Clusterbildung, welche die Herdenimmunität absenkt.
Kränkste zuerst (Risikogruppen) → <i>in Modell abgebildet</i>	Dieses Prinzip favorisiert die am schlechtest-Gestellten bzgl. der Chance eine Pandemie ohne Impfschutz zu überleben.	Aus medizinischer Sicht macht dieses Prinzip Sinn, da es dem Ziel «saving the most lives» dient. Wenn man die Kränksten / Schwächsten bevorzugt, dann verhindert man vielleicht die meisten unmittelbaren Todesfälle aber man gewinnt kaum die «meisten Lebensjahre». Wer schon so stark vorerkrankt ist, dass er als Risikogruppe gilt, hat mit höherer Wahrscheinlichkeit ohnehin und auch ohne Influenza eine geringere Lebenserwartung.
Alter (jüngere vor älteren) → <i>in Modell abgebildet</i>	Dieses Prinzip favorisiert ebenfalls die am schlechtest-Gestellten im Sinne des Gesamtlebenszyklus (jüngere haben noch nicht die volle Lebensspanne erreicht). Das Prinzip ist aber nicht unumstritten und wird kontrovers diskutiert.	Aus medizinischer Sicht ist dieses Prinzip sinnhaft, da die jüngeren durch die häufigeren Kontakte wesentlich für die Pandemieentwicklung sind; sie schützen gleichzeitig Ältere, wenn sie immunisiert sind. Je nach Annahmen über altersspezifische Mortalität können mit der Strategie auch die meisten Lebensjahre gewonnen werden. Alte Personen müssen eine sehr stark erhöhte Mortalität haben, um die ganzen verlorenen Lebensjahre bei den Jüngeren wieder wett zu machen.
Prognose	Dieses Prinzip ist ethisch umstritten, da eine monetäre Perspektive darin steckt. Das Prinzip könnte ggf. auf «life years saved» limitiert werden.	Dieses Prinzip kommt bei jeder Triage zur Anwendung und entspricht somit medizinischer Praxis.
Saving the most lives	Dieses Prinzip ist effizient; es gibt den am schlechtest-Gestellten Priorität; es macht Vergleiche von Qualität und anderen Lebensaspekten unnötig. Allerdings schliesst dieses Prinzip Individuen aus, die aus anderen Gründen favorisiert werden sollten.	Aus einer medizinischen Perspektive sicher problemlos vertretbar, da das Gebot ist, Kranke zu schützen (Prävention) und frühzeitige Todesfälle zu vermeiden. Fokus: Personen mit erhöhter krankheitsbedingter Mortalität sowie Personen mit hohem Beitrag zur Transmissionsdynamik.
Wichtige Funktion → <i>in Modell abgebildet</i>	Dieses Prinzip lässt sich in einer Ausnahme-situation, wie sie die Pandemie darstellt, ethisch grundsätzlich rechtfertigen. Allerdings müssen die sich daraus ergebenden Gruppen spezifiziert werden. Das heisst, die Wichtigkeit der Funktion muss geklärt werden.	Aus medizin-praktischer Perspektive kann argumentiert werden, dass all diejenigen Personen, die für die (i) Eindämmung der Pandemie relevant sind, priorisiert werden müssen; und (ii) diejenigen Personen, die für Versorgung von med. Notfällen notwendig sind, ebenfalls prioritär Impfschutz erhalten sollen.
Kombination von Prinzipien. Hier Vorschlag Pandemieplan, jedoch angepasst → <i>in Modell abgebildet</i>	Persad et. al sehen folgende lexikalische Priorisierungskette vor: «youngest first»; «prognosis»; «save the most lives»; «lottery»; «instrumental value»	Aus einer med. Perspektive ist fraglich, ob Prognose und Lotterie Sinn machen.

Praxistauglichkeit	Operationalisierung
<p>Es braucht kaum Wissen über die Personen. Jeder Person kann eine Zufallszahl zugeordnet werden. Die Zufallszahl wird gekoppelt mit den verfügbaren Impfdosen. Echte Zufallszuteilung ist bei Impfungen jedoch praktisch nicht erzielbar. Man kann aber in nullter Näherung annehmen, dass «first-come, first-served» dem Zufall nahekommt (das ist eine sehr grobe Näherung! Vor allem wird es Clusterbildung innerhalb von Familien geben – alle gehen zur Impfung oder keiner – aber das kann das vorliegende Modell nicht darstellen).</p>	<p>Die Impfdosen werden proportional auf die im Modell definierten Bevölkerungsgruppen verteilt</p>
<p>Es braucht kaum Wissen über die Personen. Hier ist zu fragen: (i) Gibt es eine zentrale Warteliste und (ii), wer führt die? Denkbar sind auch kantonale Wartelisten. Wer wäre zugelassen, auf die Warteliste zu kommen? Hier wäre zu überlegen, ob überhaupt eine Warteliste angelegt würde oder ob gleich nach dem Prinzip «first-come, first served» verfahren wird. Ein Zuwarten mit der Verteilung wäre hier geboten, um einen Ansturm zu Beginn auffangen zu können. Dieses Prinzip setzt voraus, dass in allen Kantonen gleichzeitiger Impfbeginn gegeben ist.</p>	<p>First-come, first-served Prinzip bedingt Annahme, welche Personengruppen sich als erste melden. Die Pandemie 2009 gibt möglicherweise Hinweise dazu. Infos dazu liegen nicht vor. <i>Falls diese Information nicht vorhanden ist, proportionale Verteilung auf definierte Bevölkerungsgruppen wie oben</i></p>
<p>Es stellt sich hier die Frage, wer sind die Kränksten bzw. die Risikogruppen, und wie stellt man das fest? Grundsätzlich gehören Kleinkinder mit einem noch nicht ausdifferenzierten Immunsystem, Personen mit Komorbiditäten und ältere Menschen in diese Gruppe. Je nach Pandemie kann das aber verschieden sein, vgl. Situation 1918/19. Dort waren v.a. junge Männer betroffen. Es ist davon auszugehen, dass die zur Verfügung stehende Impfdosenmenge grösser ist, als diese Population; dieses Prinzip müsste daher in Kombination mit anderen Prinzipien zur Anwendung kommen.</p>	<p>Risikogruppen: Kinder 0–2; Schwangere; Ältere (65+); Personen mit Komorbiditäten. Daten zu letzteren liegen nicht vor. In erster Näherung Ältere 65+ als Proxi sowie Kleinkinder 0–2 und Schwangere</p>
<p>Dieses Prinzip wäre simpel anzuwenden, da nur das Alter der Personen bekannt sein muss. Um effizient zu sein, sollte die Impfkampagne direkt über die Schulen erfolgen (Massenimpfungen). Kinder gehen in der Regel nicht selber zum Arzt und sind daher auf die Impfbereitschaft ihrer Eltern angewiesen. Es ist anzunehmen, dass dieses Prinzip hohe Akzeptanz hätte, da es leicht vermittelbar ist, dass Kinder/Jugendliche zu den «effizientesten» Krankheitsverbreitern gehören.</p>	<p>(1) # Alter 0–2; 3–9; 10–19 (alle gleich behandeln) (2) # 20–64 (alle gleich behandeln) (3) # 65+ (alle gleich behandeln)</p>
<p>Das Prinzip erfordert viel Wissen und letztlich auch eine Abschätzung. Als solches ist es wenig praxistauglich. Stellvertretend sollten das Prinzip «Kränkste zuerst» bzw. «Risikogruppen» angewendet werden</p>	<p>Wird nicht modelliert</p>
<p>Dies ist ein Leitprinzip und muss entsprechend operationalisiert werden, da dieses Prinzip über verschiedene Wege erfüllt werden kann. Es impliziert daher mehrere der aufgeführten Verteilprinzipien: «jüngere zuerst»; «Ältere»; «Kränkste»; «wichtige Funktion». Grundsätzlich bei gesundem Pragmatismus anwendbar.</p>	<p>Wird über andere Prinzipien, die diesem Ziel dienen, modelliert</p>
<p>Das Prinzip kann für folgende Gruppen gelten: Medizinisches Personal in Spitälern (falls Impfungen dort erfolgen), in Arztpraxen (allg. Medizin), Verteilzentren bei Massenimpfungen; Impfstoff-Hersteller; Logistik/Verteilung. Ob weitere Personengruppen priorisiert werden sollen ist fraglich, da ja nicht von einer lange andauernden Impfstoffknappheit auszugehen ist und das primäre Ziel sein sollte, vorzeitige Todesfälle zu vermeiden. Es ist aber denkbar hier auch Personal der öffentlichen Ordnung wie Polizei, Feuerwehr, etc. aufzunehmen.</p>	<p>Einfachheitshalber werden hier nur Angestellte von Spitälern und Arztpraxen ins Modell aufgenommen (Allgemeine Krankenhäuser; Spezialkliniken; Arztpraxen für Allgemeinmedizin; Facharztpraxen)</p>
<p>Reduziert auf «Jüngste zuerst», «save the most lives», und «wichtige Funktion» und ggf. in anderer Priorisierungsordnung macht diese Kombination Sinn und scheint auch bei pragmatischer Operationalisierung praktikabel.</p>	<p>Das Modell folgt hier dem Vorschlag des Pandemieplans, ist jedoch vereinfacht (1) Jüngere (0–19) & Angestellte von Spitälern und Praxen (2) Risikogruppen (s. oben) (3) Übrige</p>

Aus zwei Gründen wurden nur Spitalangestellte (allg. Krankenhäuser & Spezialkliniken) und Angestellte von Arztpraxen (allg. Medizin & Facharzt) dieser Gruppe zugeordnet: Zum einen erfüllen diese Personen einen unmittelbaren Beitrag bei der allgemeinen und Pandemie-bedingten Krankheitsbewältigung; zum anderen sind sie einem erhöhten Risiko ausgesetzt, durch die Ausübung ihres Berufs angesteckt zu werden. Auf einer Populations-ebene ist der Effekt durch diese Priorisierung ähnlich wie beim Zufallsprinzip (das ist plausibel, da in der Schweiz etwas über 200'000 Personen dieser Berufsgruppe angehören). Die Zahlen im Modell reflektieren jedoch nicht den möglichen Effekt des krankheitsbedingten Ausfalls eines Teils dieser Gruppe, d.h. indirekt könnte der Effekt bei Nicht-Impfung dieser Gruppe durch Unterversorgung von Kranken

eine erhöhte Sterberate zur Folge haben. Aus einer Praxisperspektive ist diese Lösung «Gesundheitsangestellte zuerst» einfach und könnte sehr schnell am Arbeitsort realisiert werden.

Zusammengefasst (vgl. Tab. 4a–c) lässt sich festhalten, dass das Impfre-gime «Jüngste zuerst» den günstigsten Effekt auf die Ausbreitungsdynamik hat, wogegen das diesbezüglich etwas schlechter abschneidende Priorisierungsregime, das an den Pandemieplan angelehnt ist, vermutlich mehr Akzeptanz in der Bevölkerung erzeugt; die übrigen Priorisierungsprinzipien reflektieren mögliche Impfre-gimes, die aber auf der Populationsebene weniger effektiv sind. Letztlich muss auch hier abgewogen werden, denn jedes Impfre-gime hat seine Vor- und Nachteile.

3.2 Priorisierung: Vergleich Pandemieplan – Modell

Der Influenza-Pandemieplan schlägt für die Impfdosenzuteilung 1. Priorität diejenigen Personen vor, «die häufig in Kontakt mit anderen Menschen stehen [...] andererseits die Krankheit besonders stark weiterverbreiten» [S. 95]. Damit sind im wesentlichen Kinder und Gesundheitsangestellte gemeint. In Abweichung vom Pandemieplan [vgl. S. 96] beinhaltet das vorliegende Modell in der 1. Priorität keine weiteren Personengruppen. Das heisst aber nicht, dass nicht auch andere Gruppen in die 1. Priorität aufgenommen wer-

den können, so wie es der Pandemieplan vorschlägt (z.B. Personen mit bestimmten Schlüsselfunktionen, wie Teile der Polizei). Aus einer epidemiologischen Perspektive sind diese Gruppen jedoch von untergeordneter Bedeutung. Der Pandemieplan sieht in 2. Priorität «Risikogruppen» vor, was im Modell ebenfalls abgebildet ist (Kinder <2; Schwangere; Personen 65+ als Proxi für Personengruppe mit Komorbiditäten). In 3. Priorität schlägt der Pandemieplan Personen vor, die für die «Aufrechterhaltung des «Service Public»

unverzichtbar sind» und in 4. Priorität Übrige [S. 96]. Hier weicht das oben dargestellte Modell (vgl. 2.3.2.3.2) am meisten ab vom Pandemieplan. Abgesehen davon, dass es schwierig ist zu definieren, was der Service Public alles umfasst, und welche Personen diesbezüglich unverzichtbar sind, spielen diese Personen aus einer infektionsdynamischen Sicht ebenfalls eine untergeordnete Rolle. Vereinfacht wurden daher alle übrigen Personen der dritten Priorität zugeordnet, d.h. die in 1. & 2. Pri-

orität nicht erfassten Personen der Altersgruppe der 20–64jährige.

Die fünf oben dargestellten Priorisierungsprinzipien stehen somit in Einklang mit den Vorschlägen des Pandemieplans und bilden diesen weitgehend ab. Jedoch orientieren sich die vorgeschlagenen Prinzipien und deren Spezifizierungen nicht nur an ethischen, sondern deutlicher als im Pandemieplan auch an epidemiologischen Grundsätzen.

Die vorliegende Untersuchung fokussiert auf pandemische Influenza, und die medizinischen Annahmen und Modellrechnungen beziehen sich explizit auf diesen Fall. Die grundsätzlichen ethischen und medizinischen Überlegungen gelten jedoch auch für andere übertragbare Krankheiten mit epidemischem Ausmass. Jedoch können in diesen Fällen die medizinischen Parameter

fundamental verschieden sein; entsprechend sind möglicherweise auch andere Priorisierungsprinzipien in Erwägung zu ziehen. Gepaart kann dies entsprechend zu anderen Modellergebnissen führen. Sind die epidemiologischen Charakteristika jedoch bekannt (z.B. R_0 , T_0), kann das Ausbreitungsmodell ggf. auch auf andere übertragbare Krankheiten angewendet werden.

Ausschlaggebend für die Bestimmung der kantonalen Kontingente ist gemäss EpV Art. 62 der «tatsächliche Bedarf der Kantone». Die Frage, die sich hier unmittelbar stellt: Was ist der tatsächliche Bedarf der Kantone; wie wird er bestimmt und von wem? Diese Frage lässt sich im Rahmen dieser Arbeit nur eingeschränkt beantworten. Es ist zu erwarten, dass je-

der Kanton, den tatsächlichen Bedarf nach eigenen Kriterien ausweist. Der tatsächliche Bedarf in diesem Sinn kann im Rahmen dieser Studie nicht bestimmt werden.

Aus Sicht dieser Studie muss sich der «tatsächliche Bedarf der Kantone» prinzipiell nach den zur Anwendung kommenden Priorisierungsprinzipien richten, also

3.3 Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Krankheiten

3.4 Kantonale Kontingente

nach dem gewählten Impfregime. Der Bedarf der Kantone für eine bestimmte Gruppe (z.B. 65+) ist dann proportional zum kantonalen Anteil dieser Gruppe an der Gesamtbevölkerung. Dieses «proportionale Gleichheitsprinzip» ist aus einer ethischen Perspektive zwingend, und es entspricht auch dem föderalen Prinzip der Schweiz. Im Kern heisst das, dass jeder Kanton denjenigen Anteil an den zur Verfügung stehenden Mitteln erhalten soll, der seinem Anteil an der Gesamtbevölkerung der Schweiz entspricht. Wenn nun also ein Kanton mehr ältere Menschen (65+) hat als der schweizerische Durchschnitt, erhält er auch entsprechend mehr Dosen, wenn diese Gruppe priorisiert wird. Z.B. weist der Kanton Freiburg gemessen an der kantonalen Bevölkerung 14.7% der Altersgruppe 65+ aus, während es im Kanton Tessin 21.4% sind. Diesem Umstand wird im vorgeschlagenen Zuordnungs-Algorithmus Rechnung getragen. Das heisst, die verfügbaren Impfdosen werden für jedes der dargestellten Impfregimes (priorisierte Gruppen) entsprechend der Gruppenstärke proportional auf die Kantone verteilt (vgl. separate Excel-Datei).

Ein Beispiel: Kommt das Impfregime «Jüngste zuerst» zur Anwendung, wird z.B. der Kanton Aargau von den 800'000 Dosen, die pro Woche zur Verfügung stehen,

63'280 erhalten. Die Bevölkerungsstatistik der Schweiz (2014) weist 1'675'228 Kinder und Jugendliche (0–19) aus. Davon entfallen auf den Kanton Aargau 132'510 (= 7.9% CH gesamt). Entsprechend diesem Impfregime gehen somit all die dem Kanton zur Verfügung stehenden Dosen (63'280 = 7.9% von 800'000) an diese Gruppe. (1. Priorität). Diese Zuordnung kann nur generell gemacht werden bzw. auf die erste Impfwoche bezogen. Eine dynamisierte Zuordnung der Impfdosen, d.h. für jeden beliebigen Zeitpunkt während des Krankheitsverlaufs, ist im Rahmen des verwendeten Modells nicht möglich. Dies liegt insbesondere auch daran, dass Parameter wie R_0 während der Pandemie meist noch gar nicht bekannt sind und erst a posteriori mit letztgültiger Sicherheit bestimmt werden können.

Insgesamt heisst das, dass die Unterschiede zwischen den Kantonen bezüglich des «tatsächlichen Bedarfs» aus dieser Logik in absoluten Zahlen gross sein mögen (bedingt durch die Bevölkerungsgrösse); proportional wird es jedoch nur dort grosse Unterschiede geben, wo die Bevölkerungsgruppen (Altersgruppen) grosse Abweichungen vom schweizerischen Durchschnitt aufweisen, wie am Beispiel Altersgruppe 65+ und Tessin/Freiburg dargestellt.

Nachdem nun die ethischen und medizinischen Grundlagen offengelegt und die notwendigen Berechnungen durchgeführt wurden, um abzuschätzen, welches Impfregime welchen Effekt auf die Eindämmung der Pandemie theoretisch haben kann, bleiben eine Reihe von **bedeutsamen Fragen**.

- **Wo wird geimpft, am Arbeitsplatz oder am Wohnort?** Das spielt für die kantonalen Kontingente eine Rolle. Aktuell würde die Zuordnung gemäss Wohnort erfolgen mit Ausnahme der Gesundheitsangestellten, die sich buchhalterisch auf den Arbeitsplatz beziehen. Es ist davon auszugehen, dass es sich hierbei auch um Zupendler – und teilweise Grenzgänger – handelt.
- Die **Grenzgänger** sind aktuell weder im Modell noch bei den Kontingenten berücksichtigt (Ausnahme: s.o.). Es pendeln aber insgesamt mehr als 260'000 (Mittelwert 2011–2013, Quelle BfS) ausländische Grenzgänger in die Schweiz. Das hat nicht für alle Kantone die gleiche Bedeutung, spielt aber für Grenzkantone wie z.B. Genf, Tessin oder Basel eine besondere Rolle. **Wie ist mit diesen Personen umzugehen?**
- **Wie wird ein wie auch immer geartetes Impfregime praktisch umgesetzt?** Muss es ggf. mit Sicherheitskräften durchgesetzt werden? In diesem Zusammenhang ist zu überlegen, mit dem Impfstart ggf. solange zuzuwarten, bis eine bestimmte Menge Impfdosen vorrätig ist, um den möglichen Ansturm zu Beginn bewältigen zu können.
- Lässt sich ein **Impfvertrag, also eine <Impfversicherung>**, wie sie aktuell besteht, rechtfertigen im Wissen, dass wenn der Impfstart eher spät, das heisst gegen den Kulminationspunkt der Krankheitsausbreitung (T_{max}) erfolgt, der Impferfolg gegen Null tendiert? In diesem Zusammenhang muss jedoch beachtet werden, dass bei einer späten Impfkation u. U. ein Impferfolg in einer Folgewelle eintreten kann.
- In Bezug auf den vorgenannten Punkt ist zu fragen: **Soll eine Ein-Impfungsstrategie oder eine Zwei-Impfungsstrategie verfolgt werden** bzw. wann ist eine Ein-Impfungsstrategie einer Zwei-Impfungsstrategie vorzuziehen?
- In Bezug auf Impfversicherung und Ein-/Zwei-Impfungsstrategie muss die Frage gestellt werden, wie stün-

3.5 Bedeutsame offene Fragen

de der (ökonomische) Nutzen zum möglichen Gesundheitseffekt? Oder anders gefragt, **wie viel ist der Gesellschaft ein vermiedener frühzeitiger Tod wert** (und bei wem)?

- Es zeigt sich, dass insbesondere bei einem «späten» Impfstart, die Impfwirkung nahezu null und die Impfung obsolet ist. Es stellt sich daher die Frage nach **alternativen Bekämpfungsmethoden**. Können z.B. Schulschliessungen ins Auge gefasst werden? Oder generell: Welche anderen Massnahmen drängen sich auf, wenn mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, dass eine Impfkampagne keine, ausser ggf. psychologische, Wirkung auf die Bevölkerung zu erzielen vermag?
- In Zusammenhang mit dem Impfstart spielen die Unterschiede zwischen den Kantonen eine Rolle, da die grösseren Kantone logistisch vor einer grösseren Herausforderung stehen als kleine Kantone. **Soll ein gleichzeitiger Impfstart in allen Kantonen angestrebt werden** (z.B. um möglicher Unruhe in der Bevölkerung zu begegnen), auch wenn ein gestaffelter Impfstart möglich und vielleicht auch sinnvoll ist aus einer medizinischen Warte?
- Das Modell geht davon aus, dass diejenigen, denen die Impfung zugeordnet wird, diese auch nehmen; das wird in der Realität nicht so sein. Die Frage die sich stellt: **Wie kann die Impfrate erhöht werden?**
- Bei einer eher milden Form einer Pandemie wird sich ein wie auch immer geartetes Impfgregime durchsetzen lassen. Steht aber eine schwere Pandemie mit schwerwiegenden Gesundheitsfolgen bevor, werden das möglicherweise einige oder viele Personen zu unterlaufen versuchen. **Wie geht man mit einer Situation um, bei der die Leute, Impfzentren, Praxen oder Apotheken aufsuchen und eine Impfung verlangen?** Gibt es für einen solchen Fall robuste Durchsetzungsstrategien?
- Bezogen auf obigen Fall stellt sich die Frage, ob ggf. frühzeitig eine **Warteliste** angelegt werden soll? Wären dann für die bei der Impfpriorisierung erwähnten Gruppen Kontingente auszuscheiden?
- Die Studie hat sich auf virale Influenza konzentriert. **Andere übertragbare Krankheiten**, die epidemischen Charakter haben, sind denkbar. Soll die Vorbereitung und eine mögliche Priorisierung auf einen solchen Fall ausgedehnt werden?

Diese Fragen drängen sich aufgrund der Einsichten dieser Studie auf. Sie sind jedoch nicht als abschliessend zu betrachten. Bei einer denkbaren Erweiterung der Frageliste sollte der Eidgenössischen Kommission für Pandemievorbereitung und -bewältigung (EKP) eine besondere Rolle zukommen.

Die vorliegende Studie liefert Grundlagen für ein Verfahren zur Implementierung einer Priorisierungsliste im Ereignisfall. Es wurden fünf verschiedene Priorisierungen benannt und mit epidemiologischen Modellen unterlegt. Welches Prinzip unter welchen Bedingungen zur Anwendung kommen kann und soll, ist damit nicht geregelt und muss für den jeweiligen Ereignisfall definiert werden, da dies von medizinischen (epidemiologischen) Faktoren abhängt. Sinnvollerweise werden solche möglichen Ereignisse als Szenarien vorbereitet. Diese werden am besten über eine Task Force erstellt, die sich idealerweise aus Personen der EKP und der Expertengruppe ExpG bestückt und ggf. durch weitere Expertise ergänzt wird. Eine solche Task Force muss eine breite Expertise aufweisen aus Medizin/Epidemiologie, Ethik/Gerechtigkeit, Kommunikation, Logistik, und zusätzlich die Bundes- und kantonalen Bedürfnisse abdecken.

Es wird empfohlen, dass sich ein solches Gremium an den im Rahmen dieser Studie erarbeiteten Grundlagen orientiert. Insbesondere sei empfohlen u.a. auch die oben formulierten Fragen (Abschnitt 3.5) zu berücksichtigen. Nachfolgende Bereiche bzw. Fragen sind leitend für solche Szenarien:

- Charakteristika des Erregers: Um welchen Erreger handelt es sich: Influenza oder andere; neue Stämme?
- Epidemiologie: Wie wird sich die Krankheit vermutlich ausbreiten, bzw. welche Personengruppen werden wie betroffen sein?
- Impfstart: Ist der Impfstoff in einem frühen Ausbreitungsstadium vorhanden?
- Impfstoff: Lässt der Erreger bzw. der Impfstoff eine Ein-Impfungsstrategie zu?
- Andere Massnahmen: Kann mit der Impfung die mögliche Pandemie eingedämmt werden oder braucht es andere Massnahmen wie Schulschliessungen? Wie beeinflussen dabei solche Massnahmen das Priorisierungsregime?
- Anwendbarkeit Impfpriorisierung: Kann eines der vorgeschlagenen Priorisierungsprinzipien angewendet werden oder braucht es ein adaptiertes Regime? Hält ein ggf. adaptiertes Impfre-gime ethischen Anforderungen stand?
- Ist das zu wählende Priorisierungsregime praktikabel und kann es kommuniziert werden?
- Kann ein gewähltes Impfre-gime durchgesetzt werden?

3.6 Verfahren zur Implementierung eines Priorisierungsregimes

4 Schlussfolgerungen

Es gibt eine Reihe von ethischen Prinzipien, wie knappe Ressourcen (hier: Impfdosen) fair unter die bedürftige Bevölkerung zu verteilen sind. Sieben solche Prinzipien oder Kombinationen von Prinzipien werden für den Pandemieimpfplan prinzipiell als ethisch vertretbar erachtet. Zu diesen sieben Impfstrategien liegen Modell-Ergebnisse bezüglich deren Effekt auf die Krankheitsdynamik vor. Aus einer medizinischen Warte ist die Impfstrategie «Jüngste zuerst» zu favorisieren, da sie den höchsten Gesamtnutzen erzeugt. Andererseits gibt es sehr gute Gründe auch die für die Bekämpfung der Pandemie «wichtigen Gruppen» wie Gesundheitsangestellte (und ggf. weiteren für die unmittelbare Bewältigung der Pandemie wichtigen Personengruppen), oder auch «Risikogruppen», also Personen mit einem erhöhten Risiko schwer zu erkranken durch die Influenza oder daran zu sterben, prioritär zu behandeln. Es drängt sich somit eine hierarchisierte Priorisierung auf, wie sie etwa der Pandemieplan vorschlägt. Um dennoch eine möglichst günstige Wirkung auf die Krankheitsdynamik zu erzielen, sollten medizinische Notwendigkeit und ethische Anforderungen noch besser auf einander abgestimmt werden. So könnte eine mögliche Priorisierungskaskade wie folgt aussehen:

1. Priorität: Kinder und Jugendliche (–19j.) sowie für die Pandemiebewältigung unmittelbar «wichtige Personen» → letztere Gruppe sollte möglichst klein gehalten werden und sollte sich ggf. nur auf Angestellte allg. Spitäler und allg. Arztpraxen sowie auf Personen, die bei der Impfstoffherstellung und -verteilung unmittelbar beteiligt sind, beschränken; denkbar ist aber, Personen des öffentlichen Dienstes mit Schlüsselposition wie Polizei, Feuerwehr etc. in diese Gruppe aufzunehmen;
2. Priorität: Risikogruppen der Altersgruppe 20–64 → die Risikogruppen sind Schwangere und Personen mit Komorbiditäten; Komorbiditäten müssen genau spezifiziert werden;
3. Priorität: Risikogruppen der Altersgruppe 65+ → Personen mit Komorbiditäten müssen für diese Gruppe spezifiziert werden;
4. Priorität: Übrige Altersgruppe 20–64;
5. Priorität: Übrige Altersgruppe 65+.

Dieses Priorisierungsschema folgt den Zielen, (i) eine Pandemie möglichst effizient einzudämmen, (ii) Risikogruppen zu schützen sowie (iii) Jüngeren den Vorrang zu geben (hier gilt primär die Argumentation, dass Jüngere bedingt durch ihr spezifisches Kontaktmuster, die Ausbreitung effizient reduzieren; gleichzeitig werden dadurch ältere Menschen indirekt geschützt; es ist aber auch ethisch vertretbar). Ungeachtet, ob die oben erwähnte, eine der zuvor genannten, oder ggf. gar eine andere Strategie gewählt wird, sollte die Strategie a priori festgelegt und entsprechend kommuniziert werden (vgl. 3.6). Jede Form der Priorisierung wird die einen zufrieden stellen, die anderen nicht. Die Impfstrategie muss daher gut begründet und umfassend kommuniziert werden, um die notwendige Akzeptanz bei der Bevölkerung und daher Durchsetzbarkeit zu erzielen.

Eine Impfstrategie sollte auf den Bedrohungszustand und erwarteten Nutzen abgestimmt sein. Ggf. sollte die Impfstrategie komplementär zu anderen Massnahmen der Pandemiebekämpfung sein, was mögliche Anpassungen bei der Priorisierung zur Folge haben kann.

Um in einem Pandemiefall die vorhandenen Impfdosen optimal zu bewirtschaften, sollte eine Datenbank aufgebaut werden, die im Pandemiefall in «real-time» die verfügbare und benötigte Impfmenge abstimmt. Zu den zu erfassenden Daten gehören nebst Kanton auch Alter, Risikostatus, Tätigkeit und ggf. weitere. Es liesse sich somit kontinuierlich feststellen, wie viele Personen von welcher Gruppe bereits geimpft sind, und damit entsprechend schnell intervenieren und anpassen.

Und: eine bestimmte Menge der verfügbaren Menge sollte vorrätig bleiben, um regionale Eigenheiten ggf. auszugleichen.

Zielkonflikte zwischen gesellschaftlicher und individueller Ebene sind bei der Verteilung knapper Güter wie im hier behandelten Fall einer Influenza Epidemie inhärent. Eine faire Verteilung muss deshalb heissen, Maximierung des Gleichheitsprinzips bei gleichzeitiger Minimierung der individuellen Unzufriedenheit – eine schwierige Aufgabe.

Anhang

Zum Bericht gibt es folgende Datentabellen, die jedoch nicht Teil des Anhangs sind:

- bag_prod04_20170622_4d_v01.xlsx ($T_G = 2$ Tage)
- bag_prod04_20170652_8d_v01.xlsx ($T_G = 4$ Tage)

Zum Bericht gibt es weiter eine Excel-Datei zur Berechnung der kantonalen Kontingente:

- bag_prod04_kantonszuteilung_v07.xlsx

Anhang 1 – Priorisierungsprinzipien

Tabelle A1

Übersicht über Priorisierungsprinzipien in der ethischen Literatur.

Grundprinzipien / Klassifizierung	Priorisierungskriterium	Beschreibung / beteiligte Kriterien
	Lotterie (lottery); Familienlotterie	Dieses Kriterium teilt medizinische Leistung unter den Bedürftigen zufällig zu
Gleichheitsprinzip (Equality principle)	Warteliste (first-come, first-served)	Teilt med. Leistung nach der Position des Individuums in der Warteliste zu
	Die Kränksten zuerst (sickest first; the most vulnerable)	Priorisiert die Kränksten, also diejenigen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt das grösste Bedürfnis haben
Die am schlechtest- Gestellten bevorzugen (favoring the worst-off)	Die Jüngsten zuerst (youngest first; life-cycle principle)	Die jüngeren gegenüber den älteren bevorzugen
	Haushaltgrösse (household size)	Priorisiert die grösseren Haushalte (= Proxy für Vernetzung bzw. #Kontakte);
	Stigmatisierte Gruppen zuerst	Stigmatisierte Gruppen (z.B. Gefangene; Übergewichtige; homeless)

Pro-Argumente	Kontra-Argumente	Referenzen
Gleiche Chance für alle; bedingt wenig Wissen über die Bedürfnisse des Empfängers; leicht anwendbar; robust gegen Korruption; weist allen gleichermaßen Bedeutung und Verdienst zu	Blind gegenüber anderen Faktoren; Gleichbehandlung der Menschen scheitert oft daran, sie als Gleiche zu behandeln	[2, 8, 25, 27, 30, 65]
Gleiche Chance für alle; bedingt wenig Wissen über die Bedürfnisse des Empfängers; schützt bestehende Arzt-Patient Beziehung	Ignoriert bestehende Unterschiede zw. den Individuen; favorisiert die besser-Gestellten; blind gegenüber anderen Faktoren	[8, 25, 30, 66]
Die Kränksten zu priorisieren ist intuitiv offensichtlich und entspricht allgemein auch medizinischer Praxis; Prinzip priorisiert die am schlechtest-Gestellten	Beachtet die nach Behandlungs-Prognose	[6, 8, 25, 30, 67]
Priorisiert die am schlechtest-Gestellten bezgl. Anzahl Lebensjahre; kaum korrumpierbar	Beachtet andere wichtige Faktoren nicht	[4, 8, 25, 29, 32, 66,-67]
Effizienz bzgl. Nicht-Weiterverbreitung; Haushaltgrößen verfügbar	Reine Effizienz Betrachtung; ignoriert Gleichheitsprinzip	[29]
Priorisiert die am schlechtest-Gestellten;	Wenig effizient	[26, 68]

Tabelle A1
Fortsetzung

Grundprinzipien / Klassifizierung	Priorisierungskriterium	Beschreibung / beteiligte Kriterien
Maximierung des Gesamtnutzens (Maximizing total benefit)	Am meisten Leben retten (saving the most lives)	Priorisierung derjenigen, die als Konsequenz möglichst viel geretteter Leben erwarten lassen (Fokus auf die Verwundbarsten und die mit den meisten Kontakten)
	Maximierung beschwerdefreier Le- bensjahre (save the most quality-life years; vgl. QALY)	Priorisierung derjenigen, die möglichst viel beschwerdefreie Lebensjahre erzeu- gen
	Prognose (life-years saved; save those most likely to fully recover)	Diejenigen mit günstiger Prognose bevorzugen
	Verhalten (behavior)	Diejenigen bevorzugen, die sich nicht durch Selbstverschulden in die med. Notsituation gebracht haben
Förderung des gesellschaftli- chen Nutzens (promoting social usefulness)	Wichtige Funktion (instrumental value)	Diejenigen priorisieren, die eine wichtige gesellschaftliche Aufgabe erbringen
	Gesellschaftliche Leistung (in der Vergangenheit) (reciprocity)	Diejenigen favorisieren, die in der Ver- gangenheit Leistung für die Gesellschaft erbracht haben
	Finanzieller Beitrag für bessere Leistungen (monetary contribution; taxpayer)	Die bevorzugen, die sich wesentlich an den Kosten beteiligen
Kombination von Kriterien	Gesamtlebensbetrachtung (complete lives system)	Eingeschlossene Kriterien: Jüngste zuerst; Prognose; am meisten Leben gerettet; Lotterie; wichtige Funktion;
	Qualitätsbereinigte Lebensjahre (QALY)	Prognose
	Gesundheitszustandskorrigierte Lebensjahre (DALY)	Prognose; wichtige Funktion
	United Nations Network for Organ Sharing (UNOS)	Warteliste; Kränkste; Prognose

Pro-Argumente	Kontra-Argumente	Referenzen
Effizient; gibt den am schlechtest-Gestellten Priorität; macht Vergleiche von Qualität und anderen Lebensaspekten unnötig	Nur z.T. fair, da bestimmte Gruppen ausgeschlossen werden; ignoriert andere wichtige Faktoren	[4, 7-8]
	Kosteneffizienz steht im Vordergrund	NVAC (US National Vaccine Advisory Committee), [7]
Maximiert Anzahl gewonnener Lebensjahre	Ignoriert andere v.a. Verteilungsaspekte	[8, 25, 69]
Fördert gesunden Lebensstil und individuelle Verantwortung	Gründe für individuelles Verhalten werden nicht beachtet; mögliche Konflikte mit Freiheitsrechten	[12, 25]
Dient der Maximierung gewonnener Lebensjahre/Minimierung der Mortalität; zukunftsgerichtet	Kann leicht missbraucht werden, indem die Wahl der Priorisierten <gesteuert> wird	[7, 8, 25, 31, 67]
Gibt denen etwas zurück, die in der Vergangenheit Leistungen für die Gesellschaft erbracht haben; vergangenheitsorientiert	Macht aufwendige Nachforschungen nötig	[8, 25]
Entlastet das Gesundheitssystem; reflektiert ein gesellschaftliches System, das die mit besseren Leistungen verseht, die mehr bezahlen	Bevorzugt die Gutsituierten; unterminiert gesellschaftliche Solidarität; wirkt der Förderung der schlechtest-Gestellten entgegen	[29]
Bezieht die grösstmögliche Zahl relevanter Prinzipien mit ein; wenig anfällig gegen Missbrauch	Ältere Menschen werden benachteiligt; Lebensjahre sind nicht gesundheitsrelevante Dinge; System braucht lexikalische Priorisierung	[8, 25]
Maximierung künftigen Nutzens; berücksichtigt Lebensqualität; häufig verwendetes System	Ergebnis orientierte Massnahmen benachteiligt Menschen mit Behinderungen; fokussiert auf Gleichheit der QALY statt Gleichheit der Personen; wichtige Prinzipien sind nicht eingeschlossen	[8]
Maximierung künftigen Nutzens; beinhaltet <instrumental value> (wichtige Funktion)	Ergebnis orientierte Massnahmen benachteiligt Menschen mit Behinderungen; instrumental value zu stark auf ökonomische Belange fokussiert; wichtige Prinzipien sind nicht eingeschlossen	[8]
Flexibles System (Kombination aller möglichen Prinzipien möglich)	Beinhaltet die ethisch am wenigsten rechtfertigbaren Prinzipien	[8]

Anhang 2

Mathematisches Modell

Algorithm details

Introduction

The following section explains in more detail the implementation of infection and vaccination. It first shows the basis SIR-model, then explains the computation of the infection probability and finally leads through the implementation of the vaccination process.

The relation between compartments and their names are explained in figure 7 in section 2.3.

The variables used are summarized in the following table. The indices i, j distinguish risk or age groups. The indices k, m runs over all regions

<i>Symbol</i>	<i>Explanation</i>
S_{ik}	Number of susceptibles in risk group i and geographical region k
p_{ik}	Infection probability in risk group i and geographical region k
V_{ik}	Vaccination rate for S and I_s in risk group i and geographical region k
I_c, I_s	Number of clinically (I_c) and subclinically (I_s) infected inside a risk group and region
R	Number of recovered inside a risk group and region
T_{inf}	Duration (in days) of the infection. This is twice the generation time T_G
R_0	Basic reproduction number
N_j	Total population or sum over all compartments in risk group j
Q	Overall scaling factor to match the relationship between R_0 and the ratio of infected
M_{ij}	Contact matrix, contact rate between age groups i and j
C_{ij}	Contact probability matrix, probability of contacts between age groups i and j

All variables are implemented as floating point numbers. In particular, the population in each compartment is not discrete but continuous (within the limits of a 64-bit floating point number).

Basic SIR-model with vaccination

Introduction

The spread of the disease is implemented as an SIR-model. The basic SIR-model consists of three compartments for Susceptibles S, Infected I and Recovered R. The compartment I is here subdivided into the two compartments clinically and subclinically Infected I_c and I_s .

This model is applied to each of the 7 groups (0–2, 3–9, 10–19, 20–64, 65–105, healthcare, pregnant) in each of the 7 regions (CH01–CH07). The groups interact via the contact matrix, the regions interact by exchanging commuters and students.

S-I-R model with vaccinated S and I_s

In the beginning, all compartments are zero, except (1) one infected in the Region CH04 (Zurich) and (2) all the $7 \times 7 = 49$ S compartments filled with the population according to population statistics. Healthcare and pregnant are subtracted as a fixed ratio from the group 20–64 years old, but belong to age group 20–64 with respect to contacts.

The group susceptibles in group i and region k decreases at time t by infection and vaccination:

$$\frac{dS_{ik}(t)}{dt} = -p_{ik}(t)S_{ik}(t) - V_{ik} \quad (1)$$

We use the indices i, j for age or risk groups and the indices k, m for regions. Using four-tuples i, j, m, k for indexing would make the equations rather cumbersome to interpret.

The vaccination rate V_{ik} is the result of the vaccination process detailed below. For clarity, we omit the explicit indices and time dependence.

$$\frac{dS}{dt} = -pS - V \quad (2)$$

There is an infected compartment I_c for clinically infected and I_s for subclinically infected, the ratio q between them is fixed in the model ($q=0.5$). After a constant infection duration T_{inf} , they go to R. The subclinically infected are also vaccinated just like the Susceptibles. The sum $V = V_s + V_i$ is the number of doses left after the second vaccination. During the first three weeks (the delay between first and second vaccination) all doses are applied to the S and I_s .

$$\begin{aligned} \frac{dI_c}{dt} &= +qpS - I_c/T_{inf} \\ \frac{dI_s}{dt} &= +(1-q)pS - V - I_s/T_{inf} \end{aligned} \quad (3)$$

The compartment R of the recovered is filled from all infected compartments. The I_V are infected during the vaccination process.

$$\frac{dR}{dt} = +(I_c + I_s + I_{V_c} + I_{V_s})/T_{inf} \quad (4)$$

Infection probability

Contact probability inside a region

Infections are spread via social contacts. We first look at the contacts between age groups in one region only. The probability for a member of age group i to get in touch with an infected of age group j is:

$$p_{ij} = \sum_j \beta_{ij} \frac{I_j}{N_j} \quad (5)$$

Please note that the double index ij here stands for a different categorization than in eq. [1], as mentioned there.

The infected in age group j are the sum of clinically and subclinically infected: $I_j = I_{c_j} + I_{s_j}$, N_j is the total population in age group j . The factor β_{ij} is the contact probability between members of age group i to age group j . It is the product of an overall scaling factor Q and the contact probability matrix C

$$\beta_{ij} = QC_{ij} \quad (6)$$

The overall scaling factor Q is a function of the basic reproduction number R_0 . We assume a relationship between R_0 and the ratio of infected as shown in figure 2. Typical values are 60 % infected for $R_0=1.5$, 80 % for $R_0=2.0$ and 90 % for $R_0=2.5$. By running a baseline model with different values for Q we get a second order relationship between R_0 and Q .

The contact probability matrix C_{ij} is based on the study by Fumanelli et al. 2012. Fumanelli gives a symmetric contact matrix M_{ij} with the absolute contact rates between age groups i and j . To get contact probabilities, we divide each row i (assuming the matlab convention with rows i and columns j) by the population of age group i :

$$C_{ij} = M_{ij}/N_i \quad (7)$$

The contact matrix M_{ij} is the weighted sum (weights q_s) of four contact matrices for professional contacts (school, work) and private contacts (household, general):

$$M = (q_W M_W + q_S M_S) + (q_H M_H + q_G M_G) = M_{\text{professional}} + M_{\text{private}} \quad (8)$$

We will use these professional and private contacts to handle commuters.

Contacts between Regions: Commuters and Students

We know the number of incoming and outgoing commuters and students for each region. The group of students is assigned 50 % to the age group 20–64 and 50 % to the age group 10–19. We assume that clinically infected do not commute and apply the ratio of commuters to the rest of the commuting age groups. The number of commuters thus varies during the simulation. We do currently not consider any other influences on the number of commuters such as a reduction of traffic caused by fear of infection or breakdown of public transportation. There is also no commuting over the national border.

We assume a professional and a private population, according to the professional and private contact matrices. The professional population includes all influences of commuting, the private population is just the nominal population.

The professional population consists of the nominal population P of a region plus incoming commuters from all regions k minus all outgoing commuters. The professional population for each risk group i in the local region m is thus

$$N_{im,prof} = N_{im,nominal} + \sum_{k,k \neq m} Incoming_{km} - \sum_{k,k \neq m} Outgoing_{mk} \quad (9)$$

$Incoming_{km}$ are the incoming commuters from region k , $Outgoing_{mk}$ are commuting from the local region m to the remote region k . Only the age groups 10–19 and 20–64 are commuting. The size of the other age groups remains constant, but they have contacts inside a different population.

The private population is just the nominal population of a region.

$$N_{im,priv} = N_{im,nominal} \quad (10)$$

The outgoing commuters find themselves as part of the professional population of each region and get infected there.

Infection Probability

For each of the seven groups we sum up the contact probabilities with infected according to equation (Text) for the professional and private population and for the outgoing commuters (only age groups 10–19 and 20–64). This results in the infection probability p used in equation (Text). It is also used to get the number of infections from unsuccessfully vaccinated during the vaccination process.

Vaccination Process

Overview

After a successful vaccination, a part of the population is no longer susceptible to the infection. The process is characterized by (1) the efficacy of the first and eventually second vaccination, (2) the delay between vaccination and possible protection, (3) the interval between the first and possible second vaccination, (4) the start delay and (5) the vaccination rate for a specific group.

The details of (1) - (4) have been described in section 2.3.2.2. The efficacy (1) is implemented with an additional factor $q=[0..1]$ to the infection probability p when computing the number of non-infected (or $(1-q)p$ for the infected). The delays (2) and (3) are programmed as delayed rates inside the differential equation. The start delay (4) is an absolute time where delivery of vaccination doses starts. We currently handle only delays ≥ 0 (vaccination can currently not start before the infection). The vaccination rate (5) is described below.

Vaccination rate

The vaccination rate for a group is given by the number of doses available and the vaccination priority the group. The number of doses available is the difference between the number of doses delivered since the beginning (this is a model parameter) and the number of doses consumed over time. We assume a continuous delivery and consumption, 7 days and 24 hours.

Vaccination priority

The vaccination priority is a model parameter. Each priority level consists of a list of one or more groups, that have all the same priority. There are only group priorities, no region priorities. The available doses are first distributed to the group(s) with highest priorities, proportional to their population over all regions. If there are doses left, they go to the second priority. At the end, doses are equally distributed to the remaining groups.

The available doses for a group are first used for a possible second vaccination (compartment VE1) and only then a first vaccination is applied to susceptibles S and subclinically infected Is of this group. This may lead to an interesting dynamic for a large enough group: During 21 days (the delay between the first and second vaccination) S and Is are vaccinated and go to the compartment VE1 and after 7 days (the time for the vaccination to become effective) to V1n and V1e. After day 21 the doses are applied to all V1n and V1e that are not clinically infected, no S and Is are thus vaccinated for approximately 21 days. Then the cycle restarts, S and Is are vaccinated again.

- 1 Nida-Rümelin J, editor. *Angewandte Ethik. Die Bereichsethiken und ihre theoretische Fundierung. Ein Handbuch. 2., aktualisierte Auflage ed.* Stuttgart: Kröner; 2005.
- 2 Peterson M. The moral importance of selecting people randomly. *Bioethics.* 2008 Jul;22(6):321-7. PubMed PMID: WOS:000256350400005.
- 3 WHO. WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics. World Health Organisation (WHO); 2004.
- 4 Verweij M. Moral Principles for Allocating Scarce Medical Resources in an Influenza Pandemic. *J Bioethic Inq.* 2009 Jun;6(2):159-69. PubMed PMID: WOS:000266911400003. English.
- 5 Scanlon T, et al. Reasons, Responsibility, and Reliance: Replies to Wallace, Dworkin, and Deigh. *Ethics.* 2002;112(3):507-28.
- 6 Rawls J. *A theory of justice.* Original ed. Cambridge, Mass: Belknap Press; 2005. xv, 607 p.
- 7 Emanuel EJ, Wertheimer A. Public health – Who should get influenza vaccine when not all can? *Science.* 2006;312(5775):854-5.
- 8 Persad G, Wertheimer A, Emanuel EJ. Principles for allocation of scarce medical interventions. *The Lancet.* 2009;373(9661):423-31.
- 9 Kerstein SJ, Bognar G. Complete Lives in the Balance. *American Journal of Bioethics.* 2010;10(4):37-45. PubMed PMID: WOS:000277048800010.
- 10 Deutsch M. Equity, equality, and need: What determines which value will be used as the basis of distributive justice? *Journal of Social Issues.* 1975;31(3):137-49.
- 11 Deutsch M. *Distributive justice: a social-psychological perspective.* New Haven: Yale University Press; 1985.
- 12 Skitka LJ, Tetlock PE. Allocating scarce resources: A contingency model of distributive justice. *Journal of Experimental Social Psychology.* 1992;28(6):491-522.
- 13 Furnham A, Ariffin A, McClelland A. Factors affecting allocation of scarce medical resources across life-threatening medical conditions. *Journal of Applied Social Psychology.* 2007 Dec;37(12):2903-21. PubMed PMID: WOS:000251192200008.
- 14 Furnham A, Petrides K, Callahan I. Prioritizing Patients for Surgery: Factors Affecting Allocation of Medical Resources for Kidney Transplantation, IVF, and Rhinoplasty. *Journal of Applied Social Psychology.* 2011;41(3):588-608.
- 15 Furnham A, Thomson K, McClelland A. The allocation of scarce medical resources across medical conditions. *Psychology and Psychotherapy-Theory Research and Practice.* 2002 Jun;75:189-203. PubMed PMID: WOS:000176382600006.

Anhang 3 Literaturliste

- 16 Johnson RE, Lord RG. Implicit effects of justice on self-identity. *Journal of Applied Psychology*. 2010;95(4):681.
- 17 Leavitt K, Reynolds SJ, Barnes CM, Schilpzand P, Hannah ST. Different hats, different obligations: Plural occupational identities and situated moral judgments. *Academy of Management Journal*. 2012;55(6):1316-33.
- 18 Cicognani E, Mancini T, Nicoli MA. Criteria for the allocation of medical resources: Citizens' perspectives. *Journal of Applied Biobehavioral Research*. 2007;12(1):13-34.
- 19 Diederich A, Winkelhage J, Wirsik N. Age as a criterion for setting priorities in health care? A survey of the German public view. *PLoS One*. 2011;6(8):1-10.
- 20 Fortes PA, Zoboli EL. A study on the ethics of microallocation of scarce resources in health care. *Journal of medical ethics*. 2002;28(4):266-9.
- 21 Lenton AP, Blair IV, Hastie R. The influence of social categories and patient responsibility on health care allocation decisions: Bias or fairness? *Basic and applied social psychology*. 2006;28(1):27-36.
- 22 Neuberger J, Adams D, MacMaster P, Maidment A, Speed M. Assessing priorities for allocation of donor liver grafts: survey of public and clinicians. *Bmj*. 1998;317(7152):172-5.
- 23 Wiseman D. Medical resource allocation as a function of selected patient characteristics. *Journal of Applied Social Psychology*. 2006;36(3):683-9.
- 24 Ubel PA, Loewenstein G. Distributing scarce livers: The moral reasoning of the general public. *Social Science & Medicine*. 1996 Apr;42(7):1049-55. PubMed PMID: WOS:A1996UD56100009.
- 25 Krutli P, Rosemann T, Tornblom KY, Smieszek T. How to Fairly Allocate Scarce Medical Resources: Ethical Argumentation under Scrutiny by Health Professionals and Lay People. *PLoS One*. 2016 Jul 27;11(7). PubMed PMID: WOS:000381515900025.
- 26 Buccieri K, Gaetz S. Ethical vaccine distribution planning for pandemic influenza: Prioritizing homeless and hard-to-reach populations. *Public Health Ethics*. 2013:pht005.
- 27 Chen S-T, Yang C-C, Tseng W-C, Chen C-C. Options using a collective lottery to ration vaccines during an influenza pandemic. *Applied Economics*. 2010;42(8):1055-65. PubMed PMID: WOS:000277439300011.
- 28 Taylor GA, Tsui KK, Zhu L. Lottery or waiting-line auction? *Journal of Public Economics*. 2003;87(5):1313-34.
- 29 Yi M, Marathe A. Fairness versus Efficiency of Vaccine Allocation Strategies. *Value in Health*. 2015 Mar;18(2):278-83. PubMed PMID: WOS:000351115300018.

- 30 Cao H, Huang S. Principles of scarce medical resource allocation in natural disaster relief: a simulation approach. *Medical Decision Making*. 2012;32(3):470-6.
- 31 Lee EK, Yuan F, Pietz FH, Benecke BA, Burel G. Vaccine prioritization for effective pandemic response. *Interfaces*. 2015;45(5):425-43.
- 32 Mounier-Jack S, Jas R, Coker R. Progress and shortcomings in European national strategic plans for pandemic influenza. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007;85(12):923-9.
- 33 Cauchemez S, Donnelly CA, Reed C, Ghani AC, Fraser C, Kent CK, et al. Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. *N Engl J Med*. 2009;(361):2619-27.
- 34 Chowell G, Nishiura H, Viboud C. Modeling rapidly disseminating infectious disease during mass gatherings. *BMC medicine*. 2012;10(1):159.
- 35 Hahné S, Donker T, Meijer A, Timen A, Van Steenbergen J, Osterhaus A, et al. Epidemiology and control of influenza A (H1N1) v in the Netherlands: the first 115 cases. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles= European communicable disease bulletin*. 2009;14(27):2335-46.
- 36 Smieszek T, Balmer M, Hattendorf J, Axhausen KW, Zinsstag J, Scholz RW. Reconstructing the 2003/2004 H3N2 influenza epidemic in Switzerland with a spatially explicit, individual-based model. *BMC infectious diseases*. 2011;11(1):115.
- 37 Wu JT, Cowling BJ. The use of mathematical models to inform influenza pandemic preparedness and response. *Experimental Biology and Medicine*. 2011;236(8):955-61.
- 38 Santa-Olalla Peralta P, Cortes-Garcia M, Vicente-Herrero M, Castrillo-Villamandos C, Arias-Bohigas P, Pachon-del Amo I, et al. Surveillance Group for New Influenza A (H1N1) Virus Investigation and Control Team in Spain. 2010. Risk factors for disease severity among hospitalised patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Spain, April–December 2009. *Euro Surveill*. 15:19667.
- 39 Ajelli M, Poletti P, Melegaro A, Merler S. The role of different social contexts in shaping influenza transmission during the 2009 pandemic. *Scientific reports*. 2014;4:7218.
- 40 Biggerstaff M, Cauchemez S, Reed C, Gambhir M, Finelli L. Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature. *BMC infectious diseases*. 2014;14(1):480.
- 41 Chowell G, Miller M, Viboud C. Seasonal influenza in the United States, France, and Australia: transmission and prospects for control. *Epidemiology and infection*. 2008;136(06):852-64.

- 42 Omori R, Nishiura H. Theoretical basis to measure the impact of short-lasting control of an infectious disease on the epidemic peak. *Theoretical Biology and Medical Modelling*. 2011;8(1):2.
- 43 Opatowski L, Fraser C, Griffin J, De Silva E, Van Kerkhove MD, Lyons EJ, et al. Transmission characteristics of the 2009 H1N1 influenza pandemic: comparison of 8 Southern hemisphere countries. *PLoS Pathog*. 2011;7(9):e1002225.
- 44 Roberts MG, Nishiura H. Early estimation of the reproduction number in the presence of imported cases: pandemic influenza H1N1-2009 in New Zealand. *PLoS One*. 2011;6(5):e17835.
- 45 Chowell G, Ammon C, Hengartner N, Hyman J. Transmission dynamics of the great influenza pandemic of 1918 in Geneva, Switzerland: assessing the effects of hypothetical interventions. *Journal of theoretical biology*. 2006;241(2):193-204.
- 46 Medlock J, Galvani AP. Optimizing influenza vaccine distribution. *Science*. 2009;325(5948):1705-8.
- 47 Roberts M, Baker M, Jennings L, Sertsov G, Wilson N. A model for the spread and control of pandemic influenza in an isolated geographical region. *Journal of the Royal Society Interface*. 2007;4(13):325-30.
- 48 Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med*. 2008;5(3):e74.
- 49 Sauerbrei A, Schmidt-Ott R, Hoyer H, Wutzler P. Seroprevalence of influenza A and B in German infants and adolescents. *Medical microbiology and immunology*. 2009;198(2):93.
- 50 Fumanelli L, Ajelli M, Manfredi P, Vespignani A, Merler S. Inferring the structure of social contacts from demographic data in the analysis of infectious diseases spread. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(9):e1002673.
- 51 Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *The Lancet*. 2003 11/22;/362(9397):1733-45.
- 52 Towers S, Chowell G. Impact of weekday social contact patterns on the modeling of influenza transmission, and determination of the influenza latent period. *Journal of theoretical biology*. 2012;312:87-95.
- 53 Baguelin M, Flasche S, Camacho A, Demiris N, Miller E, Edmunds WJ. Assessing optimal target populations for influenza vaccination programmes: an evidence synthesis and modelling study. *PLoS Med*. 2013;10(10):e1001527.
- 54 Wallinga J, van Boven M, Lipsitch M. Optimizing infectious disease interventions during an emerging epidemic. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(2):923-8.
- 55 Lemaitre M, Carrat F. Comparative age distribution of influenza morbidity and mortality during seasonal influenza epidemics and the 2009 H1N1 pandemic. *BMC Infectious Diseases*. 2010;10(1):162.

- 56 Mathews JD, Chesson JM, McCaw JM, McVernon J. Understanding influenza transmission, immunity and pandemic threats. *Influenza and other respiratory viruses*. 2009;3(4):143-9.
- 57 Nishiura H, Chowell G, Safan M, Castillo-Chavez C. Pros and cons of estimating the reproduction number from early epidemic growth rate of influenza A (H1N1) 2009. *Theoretical Biology and Medical Modelling*. 2010;7(1):1.
- 58 Public Health England. Immunisation against infectious disease London: Public Health England; 2013.
- 59 Towers S, Feng Z. Social contact patterns and control strategies for influenza in the elderly. *Mathematical Biosciences*. 2012 12//;240(2):241-9.
- 60 Reichert T, Chowell G, McCullers JA. The age distribution of mortality due to influenza: pandemic and peri-pandemic. *BMC medicine*. 2012;10(1):162.
- 61 Yoshikura H. Analytical Review of HIV/AIDS in Japan from 1985 to 2012: Infection detection pattern different in homosexuals and females and in heterosexuals. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2014:JJID. 2014.039.
- 62 Kermack WO, McKendrick AG, editors. A contribution to the mathematical theory of epidemics. Proceedings of the Royal Society of London A: mathematical, physical and engineering sciences; 1927: The Royal Society.
- 63 Wong JY, Wu P, Nishiura H, Goldstein E, Lau EH, Yang L, et al. Infection fatality risk of the pandemic A (H1N1) 2009 virus in Hong Kong. *American journal of epidemiology*. 2013;177(8):834-40.
- 64 Taubenberger JK, Morens DM. Influenza Revisited-Volume 12, Number 1—January 2006-Emerging Infectious Disease journal-CDC. 2006.
- 65 Broome J. Selecting people randomly. *Ethics*. 1984;95(1):38-55.
- 66 Daniels N. Fair process in patient selection for antiretroviral treatment in WHO's goal of 3 by 5. *The Lancet*. 2005;366(9480):169.
- 67 Arras JD. Rationing vaccine during an avian influenza pandemic: why it won't be easy. *The Yale journal of biology and medicine*. 2005;78(5):287.
- 68 Kaposy C, Bandrauk N. Prioritizing vaccine access for vulnerable but stigmatized groups. *Public Health Ethics*. 2012;5(3):283-95.
- 69 Stein MS. The distribution of life-saving medical resources: equality, life expectancy, and choice behind the veil. *Social philosophy & policy*. 2002;19(2):212.

ETH Zürich
USYS TdLab
CHN K 78
CH-8092 Zürich
info-tdlab@ethz.ch

© 2018 USYS TdLab