

Deze standaard is in 2007 gepubliceerd op de NHG-website ([www.nhg.org](http://www.nhg.org)).  
Van Essen GA, Berg HF, Bueving HJ, Van der Laan JR, Van Lidth de Jeude CP, Van der Sande MAB,  
Voordouw ACG, Boomsma LJ, Opstelten W

### Leeswijzer

Deze standaard is opgesteld op verzoek van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Zij geeft huisartsen richtlijnen voor een voorsnog hypothetische situatie waarin een voor mensen nieuw influenzavirus zich wereldwijd verspreidt. Omdat deze richtlijnen volledig worden bepaald door de fase waarin een influenzapandemie zich bevindt, heeft deze standaard een andere opbouw dan gebruikelijk. De paragraaf 'Achtergronden' is relatief uitgebreid en geeft uitleg over het ontstaan en de mogelijke gevolgen van een influenzapandemie. Daarna wordt het beleid uiteengezet in drie delen. Eerst worden de algemene principes besproken: de virusverspreiding in de populatie indammen en de gevolgen voor de individuele patiënt beperken. De daaropvolgende onderdelen beschrijven het beleid (inclusief diagnostiek) in twee verschillende situaties: een dreigende pandemie en een manifeste pandemie. Voor de uitvoerbaarheid van het geadviseerde beleid is het van groot belang dat de huisarts-geneeskundige zorg goed georganiseerd is en dat huisartsen tijdens een influenzapandemie samenwerken met andere disciplines. Het NHG heeft implementatiemateriaal ontwikkeld waarin deze aspecten aan de orde komen. Het is onvoorspelbaar hoe een nieuwe influenzapandemie zich zal ontwikkelen en wat de aard zal zijn van een nieuw pandemisch influenzavirus. Er kunnen zich ontwikkelingen voordoen die aanpassing van het geadviseerde beleid nodig maken. Deze NHG-

Standaard zal daarom regelmatig geactualiseerd worden op de website van het NHG (<http://www.nhg.org>). Voor de meest recente informatie wordt verwezen naar overheidsrichtlijnen waarop deze standaard is gebaseerd.<sup>49</sup>

### Kernboodschappen

- Denk aan aviaire influenza bij een patiënt met algemene en respiratoire verschijnselen na direct contact met besmet pluimvee of vogelmest, of met een verdachte reisanamnese.
- Schrijf géén profylaxe met antivirale medicatie voor zonder dat er aanwijsbaar nauwe contacten zijn geweest met een patiënt met aviaire influenza (primaire profylaxe).
- Tijdens een *dreigende* influenzapandemie is virologisch onderzoek van een patiënt met mogelijke aviaire influenza altijd noodzakelijk. Om verspreiding van het virus in deze fase zoveel mogelijk te beperken dient men profylactisch antivirale medicatie te geven aan contacten van patiënten met aviaire influenza (postexpositieprofylaxe).
- Tijdens een *manifeste* influenzapandemie is virologisch onderzoek niet meer nodig. Iedere patiënt met klinische verschijnselen van influenza wordt dan zo snel mogelijk met antivirale medicatie behandeld.
- Schrijf antivirale medicatie alleen voor op medische indicatie en niet uitsluitend op verzoek van de patiënt.

## Inleiding

Algemeen wordt aangenomen dat de kans op een influenzapandemie reëel is.<sup>1</sup> In de aanloop tot en tijdens een pandemie is de rol van huisartsen van cruciaal belang. Voor hen geeft deze NHG-Standaard achtergronden en algemene adviezen met betrekking tot het beleid bij een dreigende en een manifeste influenzapandemie. Deze standaard is opgesteld in samenwerking met het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb), waartoe ook het bureau Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) behoort, en sluit zoveel mogelijk aan bij regionale draaiboeken die zijn opgesteld door de GHOR-bureaus (Geneeskundige Hulpverlening bij Ongevallen en Rampen).<sup>2</sup>

## Achtergronden

De verspreiding van vogelgriepvirussen onder trek- en watervogels (de zogeheten aviaire influenza) heeft geleid tot de vrees dat deze een wereldwijde influenza-epidemie (een zogeheten pandemie) onder mensen zullen veroorzaken. Voordat een aviaire influenzavirus een pandemie kan veroorzaken, moet aan een aantal voorwaarden voldaan worden: het virus kan mensen infecteren, vrijwel niemand heeft afweer tegen het virus, het virus is hoogpathogeen en er vindt efficiënte overdracht plaats van mens op mens. Het is volledig onvoorspelbaar waar en wanneer een dergelijk virus zich zal ontwikkelen.<sup>3</sup> Ook is onduidelijk wat de (klinische) eigenschappen van een nieuw pandemisch influenzavirus zullen zijn. Er is weinig wetenschappelijke informatie beschikbaar. De adviezen in deze standaard zijn dan ook hoofdzakelijk gebaseerd op hypothesen, adviezen van experts (Gezondheidsraad, CIb) en consensus. Om deze reden is het aangewezen om in de aanloop tot en tijdens een pandemie wetenschappelijk onderzoek te verrichten naar de aard van het pandemische influenzavirus. Ook huisartsen zal gevraagd worden hieraan mee te werken.

Een manifeste pandemie kan leiden tot aanzienlijke morbiditeit, mortaliteit en ontwrichting van het maatschappelijke leven. Naast medische hulpverlening kan daarom ook psychosociale begeleiding nodig zijn.<sup>4</sup>

## Begrippen

*Aviaire influenza*: een infectieziekte die primair onder vogels voorkomt en veroorzaakt wordt door een influenza-A-virus. Door uitwisseling van genen met een reeds circulerend humaan influenzavirus of door mutatie kan uit een aviaire influenzavirus een nieuw humaan influenza-A-virus ontstaan.<sup>5</sup>

*Influenza-achtig ziektebeeld (IAZ)*: klinisch beeld van een acute infectie met prominente algemene (koorts, malaise, hoofdpijn en/of spierpijn) en respiratoire (hoest, keelpijn, kortademigheid en/of neusverkoudheid) symptomen.<sup>6</sup>

*Influenzapandemie*: een wereldwijde influenza-epidemie veroorzaakt door een (nieuw) subtype van het influenza-A-virus, waartegen in de bevolking (vrijwel) geen weerstand bestaat.

*Primaire profylaxe*: profylactische behandeling met antivirale middelen van personen die nog geen aanwijsbare nauwe contacten met een patiënt of dier met influenza hebben gehad.

*Postexpositieprofylaxe*: profylactische behandeling met antivirale middelen van personen die – waarschijnlijk – in contact zijn geweest met een virologisch bevestigd geval van influenza maar bij wie zich nog geen ziekteverschijnselen hebben geopenbaard. Postexpositieprofylaxe heeft als voornaamste doel de verspreiding van het influenzavirus tegen te gaan door het reduceren van de virale replicatie en transmissie. Het vermindert tevens de ziektelast van de blootgestelde personen.

In deze standaard zal worden gesproken van *influenza* waar pandemische influenza bedoeld wordt; niet-pandemische influenza wordt aangeduid met *epidemische of seizoensgebonden influenza*.

De WHO heeft een aantal fasen vóór en tijdens een influenzapandemie gedefinieerd (zie tabel 1). De actuele fase wordt vastgesteld door de WHO en de bijbehorende maatregelende gelden wereldwijd.<sup>7</sup> Deze NHG-Standaard beschrijft het te voeren beleid vanaf fase 3.

Tabel 1 Fasering van een influenza-pandemie volgens de WHO		
Interpandemische periode: nieuw virus bij dieren, maar niet bij mensen.  Waakzaamheid voor pandemie: mensen worden besmet met een nieuw virus.	virusvarianten circuleren onder dieren, maar er vindt geen overdracht op mensen plaats.	1
	er wordt een nieuwe virusvariant vastgesteld bij dieren met risico van dier-op-mensbesmetting, maar er zijn geen mens-op-mensbesmettingen.	2
	beperkte humane infecties met een nieuw subtype, maar geen of zeer beperkte mens-op-mensbesmetting.	3
	kleinschalige clusters met beperkte mens-op-menstransmissie. het virus is nog niet optimaal aangepast voor menselijke transmissie.	4
	grotere lokale clusters ontstaan door verdergaande aanpassing van het virus. suboptimale mens-op-menstransmissie.	5
Pandemie	toenemend en uitwaaiierend verspreidingspatroon.	6

## Etiologie

Het influenzavirus is een enkelstrengs RNA-virus met een eiwitmantel en behoort tot de orthomyxovirussen. Men onderscheidt drie typen influenzavirus, A, B en C, waarvan alleen de typen A en B de bekende influenza-epidemieën veroorzaken. Besmetting met type C leidt meestal tot een onschuldige bovensteluchtweginfectie.<sup>8</sup> Een nadere onderverdeling in subtypen is gebaseerd op verschillen in de twee oppervlakte-eiwitten van het virus, hemagglutinine (H) en neuraminidase (N). Voor de influenza-A-virussen zijn zestien subtypen hemagglutinine (H1-H16) geïdentificeerd en negen subtypen neuraminidase (N1-N9).<sup>9</sup> Al deze subtypen komen (vaak asymptomatisch) voor bij trek- en watervogels, maar alleen van de subtypen H1, H2 en H3 en van de subtypen N1 en N2 is tot nu toe efficiënte overdracht van mens op mens bekend. Het influenza-B-virus heeft slechts één soort hemagglutinine en neuraminidase, dus geen subtypen. Tot op heden zijn alle influenzapandemieën veroorzaakt door influenza-A-virussen.

### Antigene drift

De variatie in de twee oppervlakte-eiwitten ten opzichte van reeds circulerende stammen bepaalt de epidemische kracht van het virus. Tijdens een infectie worden grote hoeveelheden virusdeeltjes gevormd met kleine variaties in hemagglutinine en

neuraminidase. De varianten waartegen in de bevolking de minste antistoffen circuleren, hebben de grootste kans op verspreiding. Via dit mechanisme, *antigene drift* genoemd, ontstaan de seizoensgebonden influenza-epidemieën en daarom vereist de vaccinatie daartegen een jaarlijks gewijzigd vaccin. Vaak bestaat er nog een gedeeltelijke kruisimmunitet, zodat individuen die eerder met een virus van hetzelfde H-subtype geïnfecteerd zijn, meestal enigermate beschermd zijn tegen een volgende infectie.<sup>10</sup>

### Antigene shift

*Antigene shift* doet zich – voor zover bekend – alleen voor bij het influenza-A-virus. Hierbij ontstaat een geheel nieuw virus met een voor de mens onbekend type hemagglutinine en eventueel neuraminidase. De antigene structuur van het virus verandert dusdanig dat de immuniteit die tijdens een vroegere influenza-epidemie is opgebouwd (vrijwel) niet meer werkt tegen het nieuwe virus. Als zo'n nieuw virus bovendien gemakkelijk van mens op mens overdraagbaar is, kan het zich op wereldwijde schaal verspreiden en een pandemie veroorzaken.

Directe mutaties zouden een aviaire influenzavirus geschikt kunnen maken voor een dergelijke grootschalige replicatie bij de mens. Maar ook de uitwisseling van genen tussen een aviaire en een huimaan influenzavirus, al of niet via varkens of ande-

re zoogdieren als tussengastheer, zou een nieuw (zogenoemd 'reassortant') en voor mensen zeer besmettelijk influenzavirus kunnen doen ontstaan.<sup>11</sup>

### Epidemiologie

Bij een influenzapandemie vindt introductie en verspreiding plaats van een voor mensen nieuw influenza-A-virus, waarvan de antigene samenstelling sterk veranderd is en waartegen (nagenoeg) geen weerstand bestaat. Vrijwel iedereen is dan vatbaar, met als mogelijk gevolg een explosieve verspreiding en een kans op hoge morbiditeit en mortaliteit. Tijdens een seizoensgebonden influenza-epidemie treden de meeste klinische infecties op bij kinderen en verlopen de infecties het ernstigst bij ouderen. Tijdens een influenzapandemie kan ook extra sterfte optreden onder personen die niet tot deze klassieke risicogroepen behoren.<sup>12</sup> De meeste scenario's gaan ervan uit dat circa 50% van de populatie besmet raakt en dat daarvan 50% ziek wordt.<sup>13</sup> Tijdens een influenzapandemie kan dus verwacht worden dat in de loop van een aantal maanden ongeveer 25% van de bevolking ziek wordt, waarvan een aanzienlijk deel medische zorg zal zoeken. Ter vergelijking: tijdens een seizoensgebonden influenza-epidemie consulteert de laatste jaren gemiddeld 1-2% van de bevolking de huisarts.<sup>14</sup> Aangezien de karakteristieken van een infectie met een nieuw influenzavirus (zoals incubatietijd en klinisch beeld) en de effectiviteit van interventies nog niet bekend zijn, bestaat er onzekerheid over de omvang van de mortaliteit.

Het optreden van influenzapandemieën en de gevolgen daarvan zijn onvoorspelbaar.<sup>15</sup> De verbeteringen in hygiëne en gezondheidszorg, en de beschikbaarheid van antivirale middelen en antibiotica, wettigen de verwachting dat een nieuwe pandemie minder slachtoffers zal eisen dan de pandemieën van de vorige eeuw. Anderzijds kan het toegenomen internationale (vlieg)verkeer bijdragen aan een snellere verspreiding van het virus. De pandemische influenzavirussen in de vorige eeuw deden er ongeveer zes maanden over om zich over de wereld te verspreiden. Dit zou bij een volgende pandemie bekort kunnen zijn tot vier à vijf maanden.<sup>16</sup>

Vroegere pandemieën vertoonden vaak een golvend beloop, waarbij pieken en dalen in het aantal zieken en doden elkaar afwisselden. Deze golven duurden zes tot acht weken en de periode tussen de golven had een wisselende duur.<sup>17</sup>

### Pathofysiologie en klinische symptomen

Een aviaire influenzavirus zou zich kunnen gedragen als de huidige humane influenza-A-virussen, maar ook andere klinische presentaties zijn mogelijk.<sup>18</sup> Deze onzekerheid maakt het onmogelijk de klinische symptomatologie te beschrijven van een aviaire (en zich pandemisch ontwikkelend) influenzavirus. Daarom volgt hieronder een beschrijving van het klinische beeld van de besmetting met een seizoensgebonden humaan influenza-A-virus.

Na besmetting vermenigvuldigt het virus zich in het epitheel van de (lage) luchtwegen. Na een incubatietijd van één tot drie dagen (bij besmetting van mensen met het aviaire H5N1-virus is de incubatietijd gemiddeld drie tot vijf dagen) treedt een plotse forse temperatuurstijging op, die vaak gepaard gaat met koude rillingen. Vooral bij oudere patiënten echter kan de koorts uitblijven of minder sterk zijn. Binnen enkele uren ontstaat een algeheel ziekzijn met hoofdpijn, myalgieën (vooral in de ledematen) en respiratoire symptomen zoals keelpijn en hoesten. Deze verschijnselen verdwijnen meestal na enkele dagen. Gezonde volwassenen scheiden het virus uit gedurende ongeveer vijf dagen vanaf een dag voor de eerste symptomen, kinderen verspreiden het virus ongeveer zeven dagen en immuungecompromiteerde patiënten nog langer.

De belangrijkste en meest voorkomende complicaties van een infectie met het influenza-A-virus zijn primaire virale pneumonie, myocarditis en secundaire bacteriële infectieziekten zoals otitis media, pneumonie en acute bronchitis.<sup>19</sup> Bij een secundaire bacteriële infectie worden *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* en *Staphylococcus aureus* als belangrijkste verwekkers gevonden.<sup>20</sup>

Bij preëxistente cardiale of pulmonale aandoeningen en diabetes mellitus is het risico op morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van influenza waarschijnlijk groter. Bij diabetes mellitus speelt naast ontregeling van de diabetes mellitus mogelijk ook een verminderde afweer een rol.

### Richtlijnen beleid

Algemene principes op populatieniveau: afwenden en vertragen van een influenzapandemie

Tijdens de dreiging van een influenzapandemie (WHO-fasen 3 t/m 5) zal men zoveel mogelijk maatregelen moeten treffen om deze af te wenden. Tijdens een manifeste influenzapandemie (WHO-fase 6) is het vertragen van de pandemie van groot belang. Dit heeft onder andere tot doel de piekbelas-

ting van de gezondheidszorg en van het maatschappelijk bestel als geheel zo klein mogelijk te maken. Een tweede doel is tijd winnen zodat men andere interventies kan voorbereiden, zoals het bekrachtigen van individuele preventieve hygiëne, het distribueren van antivirale middelen en het ontwikkelen en produceren van een vaccin. In principe zijn er, afgezien van agrarische en veterinaire maatregelen om het aantal geïnfecteerde vogels te verminderen, drie mogelijkheden om een dreigende influenzapandemie af te wenden of te vertragen: ingrijpen in de infectieketen, toediening van antivirale middelen en vaccinatie.

#### *Ingrijpen in de infectieketen*

**Isolering/quarantaine** De verspreiding van een influenzapandemie wordt veroorzaakt door het snelle verloop van een infectieziektecyclus. De incubatieperiode van het huidige aviaire influenzavirus (H5N1) wordt geschat op twee tot acht (gemiddeld drie tot vijf) dagen. Op basis van gegevens uit eerdere influenzapandemieën neemt men aan dat iedere influenzapatiënt één tot twee andere personen infecteert.<sup>21</sup> In principe leveren alle interventies die het risico van transmissie beperken een bijdrage aan het indammen van de verspreiding van een influenzapandemie. Het isoleren van patiënten en in quarantaine houden van gezonde maar mogelijk besmette patiënten is echter alleen zinvol bij een dreigende introductie van een influenzapandemie vanuit verafgelegen landen (Azië), of om een potentieel pandemisch influenza-A-virus (WHO-fasen 3 t/m 5) primair te isoleren. Als een influenzapandemie in eigen land dreigt door te dringen vanuit de ons omringende landen (WHO-fase 6) zijn deze methoden niet langer zinvol, omdat het pandemische virus in Nederland dan al te zeer verspreid zal zijn.

**Vermijding van contacten** Uit een scenarioanalyse van het RIVM blijkt dat sluiting van scholen tijdens de piek van een influenzapandemie kan leiden tot vermindering van het aantal geïnfecteerden.<sup>22</sup> De overheid zou dan ook, na advies van onder andere het RIVM/Cib, kunnen besluiten om tijdens een influenzapandemie scholen te sluiten en massaevenementen af te gelasten in die regio's waar influenza zich voordoet. Omdat dit echter grote maatschappelijke en economische gevolgen kan hebben, wordt aanbevolen het sluiten van scholen te laten afhangen van de te verwachten ernst en omvang van de influenzapandemie.

**Hygiëne** Goede hand- en hoesthygiëne dragen bij aan het tegengaan van de verspreiding van het

virus. Over het dragen van mond-neusmaskers bestaat minder duidelijkheid. Deze lijken vooral functioneel bij werkers in de gezondheidszorg tijdens het begin van een influenzapandemie. Hoewel het wetenschappelijke bewijs voor de effectiviteit van mond-neusmaskers en oogbescherming ontbreekt, wordt het gebruik onder bepaalde omstandigheden (in de pre-pandemische fasen) toch aangeraden.<sup>23,24</sup>

#### *Antivirale middelen*

Antivirale middelen kunnen worden gebruikt zowel ter behandeling als ter preventie van influenza. Daarbij dient men te kiezen voor neuraminidaseremmers en niet meer voor de oudere middelen (amantadine en rimantadine).<sup>25</sup> Neuraminidase is een essentieel enzym op het membraan van het influenzavirus, dat het de gerepliceerde virussen mogelijk maakt om de gastheer cel te verlaten. Is dit enzym uitgeschakeld, dan kunnen nieuwe virussen de geïnfecteerde cellen niet verlaten en kan de infectie zich niet naar andere cellen verspreiden. De patiënt is minder en korter besmettelijk voor anderen en de verspreiding van het virus in de populatie blijft beperkt. Op theoretische gronden is het waarschijnlijk dat neuraminidaseremmers ook bij een nieuw pandemisch influenzavirus effectief zullen zijn; zeker is dit echter niet. De mogelijke ontwikkeling van resistentie is een grote zorg.<sup>26</sup> Mede om deze reden is het essentieel om terughoudend te zijn met het voorschrijven van antivirale middelen bij seizoensgebonden influenza.<sup>27</sup> De neuraminidaseremmers oseltamivir en zanamivir zijn geregistreerd voor zowel de behandeling als de profylaxe van influenza A.<sup>28</sup>

**Primaire profylaxe** Primaire profylaxe met antivirale middelen (dat wil zeggen profylaxe zonder dat er aanwijsbare nauwe contacten met een patiënt met aviaire influenza zijn geweest) wordt in geen enkele fase van een pandemie geadviseerd. Deze bescherming wordt immers slechts geboden zolang het middel wordt gebruikt. Na het stoppen van de profylaxe is de persoon door het ontbreken van immunologische bescherming nog steeds vatbaar voor het virus. Bovendien zou de beschikbare hoeveelheid antivirale middelen ontoereikend zijn voor langdurige profylaxe op grote schaal en zou het risico op de ontwikkeling van resistentie toenemen. Men zou alleen tot primaire profylaxe kunnen besluiten bij bijzondere groepen patiënten, bijvoorbeeld patiënten met een onvoldoende functionerend afweersysteem ten gevolge van een beenmergtransplantatie of bewoners van een goed te isoleren afdeling van een verzorgings- of verpleeghuis waar

influenza is vastgesteld, voor wie het een te groot risico zou zijn om met de behandeling te wachten tot na de eerste ziekteverschijnselen.<sup>29</sup>

**Postexpositieprofylaxe** Postexpositieprofylaxe met antivirale middelen (dat wil zeggen profylaxe van mensen die in contact zijn geweest met een patiënt met aviaire influenza, zoals gezinsleden) is alleen geïndiceerd tijdens een *dreigende pandemie* (WHO-fasen 3 t/m 5).<sup>30</sup> Dit heeft tot doel de pandemie te vertragen of zelfs in de kiem te smoren. De beslissing om postexpositieprofylaxe in te zetten dan wel ermee te stoppen wordt door de Nederlandse overheid genomen. Het huidige criterium om voor postexpositieprofylaxe in aanmerking te komen is meer dan vier uur onbeschermd contact vanaf het begin van de incubatietijd. Dit tijds criterium geldt echter niet voor gezinscontacten en zorgverleners; zij komen in aanmerking voor postexpositieprofylaxe ongeacht de duur van het contact. Tijdens een *manifeste pandemie* (WHO-fase 6) is postexpositieprofylaxe zinloos en wordt deze niet meer geadviseerd.

**Behandeling** Alle patiënten met aviaire influenza komen in aanmerking voor behandeling met antivirale middelen, bij voorkeur te starten binnen 48 uur na het begin van de griepachtige symptomen. Tijdens een dreigende influenzapandemie (WHO-fasen 3 t/m 5) dient het klinische beeld virologisch bevestigd te zijn. Tijdens een manifeste pandemie is virologische bevestiging niet noodzakelijk en wordt de patiënt behandeld op grond van de klinische symptomen.

**Vaccinatie** Vaccinatie biedt de beste bescherming tegen influenza en is daarom de beste methode om een pandemie in te dammen.<sup>31</sup> Een vaccin kan pas ontwikkeld worden wanneer het pandemische influenzavirus bekend is. Vanaf dat moment (WHO-fase 4) duurt het vier tot zes maanden voordat men met vaccinatie kan beginnen.

Op het gebied van vaccinaties zijn veel ontwikkelingen gaande.<sup>32</sup> Waarschijnlijk moet aan het vaccin een hulpstof worden toegevoegd ('adjuvering') en is dubbele vaccinatie (met enkele weken interval) noodzakelijk om voldoende immunologische respons op te bouwen. Het zal na de vaccinatie nog enkele weken duren voordat een gevaccineerde persoon immunologische bescherming tegen het virus heeft ontwikkeld. Zodra er een pandemisch vaccin beschikbaar komt, zal de overheid de volgorde van de te vaccineren groepen vaststellen. Deze volgorde zal mede bepaald worden door het dan bekende klinische beeld en door de epidemiologische karakteristieken van het pandemische influenzavirus.

Algemene principes op patiëntniveau: beperking van de gevolgen voor het individu

#### *Behandeling met antivirale middelen*

Op theoretische gronden is het waarschijnlijk dat oseltamivir en zanamivir ook bij een nieuw pandemisch influenzavirus effectief zullen zijn, maar zeker is dat niet. Deze middelen verkorten bij infectie met een regulier influenza-A-virus de duur van de symptomen met ongeveer één tot twee dagen, mits de therapie start binnen 48 uur na het optreden van de griepachtige verschijnselen. Dit effect is zowel aangetoond bij gezonde volwassenen als (voor oseltamivir) bij gezonde kinderen ouder dan 1 jaar en risicopatiënten. Onvoldoende is aangetoond dat deze middelen ook complicaties bij risicopatiënten voorkomen. Een recent onderzoek heeft laten zien dat behandeling van influenza met oseltamivir ook bij risicogroepen kan leiden tot minder gebruik van antibiotica voor influenzagerelateerde lageluchtweginfecties.<sup>33</sup> Men betwijfelt dat het zin heeft neuraminidaseremmers te starten als er meer dan 48 uur vertrekken zijn na de eerste symptomen.<sup>34</sup> Bij relatieve contra-indicaties voor deze middelen (zoals zwangerschap en borstvoeding) zal men de potentiële voor- en nadelen zorgvuldig tegen elkaar moeten afwegen.

Tijdens een *manifeste pandemie* (WHO-fase 6) wordt geadviseerd om iedereen met een griepachtig ziektebeeld te behandelen met neuraminidaseremmers, uiterlijk te starten binnen 48 uur – maar het liefst zo snel mogelijk – na het ontstaan van de eerste ziekteverschijnselen. Men neemt aan dat patiënten die een neuraminidaseremmer krijgen bij de eerste symptomen van influenza – en niet profylactisch –, een immunologische bescherming tegen het virus opbouwen en daardoor bij een tweede besmetting niet (of veel minder) ziek worden. Bij profylactisch gebruik van neuraminidaseremmers treedt een dergelijke immuniteit waarschijnlijk niet op.

Tabel 2 vat de therapeutische en profylactische toepassingen van neuraminidaseremmers bij een (dreigende) influenzapandemie samen. De distributie van antivirale middelen vindt plaats via de reguliere kanalen: de arts schrijft voor, de apotheek verstrekt. Huisartsen wordt ontraden om patiënten op verzoek antivirale middelen voor te schrijven zonder medische indicatie. Het in voorraad geven van deze middelen kan tot een onjuist gebruik leiden, met verminderde werkzaamheid, ontbreken van weerstandsofbouw, of vorming van resistentie tot gevolg.<sup>27</sup>

Tabel 2 Gebruik van neuraminidaseremmers bij een influenzapandemie		
	Behandeling	Profylaxe
Dreigende pandemie in Nederland	indexpatiënt*	postexpositieprofylaxe: gezins- of huisgenoten en andere geïndiceerde contacten van de indexpatiënt†
Manifeste pandemie of grootschalige introductie uit het buitenland	alle patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld	primaire profylaxe: alleen in uitzonderlijke gevallen‡

\* Zo snel mogelijk na het eerste optreden van de ziekteverschijnselen. Bij starten van de behandeling meer dan 48 uur na de eerste ziekteverschijnselen is het effect onzeker.

† Het criterium voor postexpositieprofylaxe is meer dan vier uur onbeschermd contact in de incubatietijd. Dit criterium geldt niet voor gezinscontacten en zorgverleners.

‡ Zie noot 29.

### Behandeling met antibiotica

Een secundaire bacteriële infectie kan een belangrijke en soms fatale complicatie zijn van influenza.<sup>35</sup> *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pneumoniae* zijn de belangrijkste verwekkers.<sup>36</sup> Er bestaat geen reden om af te wijken van het gangbare beleid bij complicaties van influenza, waarbij antibiotica vooral geïndiceerd zijn bij patiënten met symptomen van een pneumonie.<sup>37</sup> Profylactisch gebruik van antibiotica wordt niet aanbevolen, mede door het gevaar van resistentievorming (MRSA).

### Pneumokokkenvaccinatie

Een van de meest voorkomende complicaties bij influenza is een pneumonie veroorzaakt door een pneumokok. Bij eerdere influenza-epidemieën was pneumokokkenpneumonie soms in 50% van de gevallen de oorzaak van overlijden. Bewijs dat het polysaccharide pneumokokkenvaccin bescherming biedt, ontbreekt echter zowel bij 65-plussers als bij mensen uit de andere risicogroepen. Daarom wordt ook ten tijde van een influenzapandemie niet geadviseerd tot vaccinatie tegen pneumokokken over te gaan.<sup>38</sup>

Beleid bij een dreigende pandemie (WHO-fasen 3 t/m 5)

### Uitgangspunten

Bij een patiënt met algemene (koorts, malaise, hoofdpijn en/of spierpijn) en respiratoire (hoest, keelpijn, kortademigheid en/of neusverkoudheid) verschijnselen *na direct contact met besmet pluimvee of vogelmest, of met een verdachte reisanamnese* kan sprake zijn van aviaire influenza. Men moet echter bedacht zijn op eventueel afwijkende symptomen.<sup>18</sup> Bij een vermoeden dat de patiënt aviaire influenza heeft, dient de huisarts te overleggen met de arts infectieziektebestrijding van de lokale of regionale GGD over het te voeren beleid.

In een situatie waarin nog geen of slechts enkele ziektegevallen gemeld zijn, is het van groot belang om een mogelijke casus virologisch te bevestigen en verspreiding van het virus zoveel mogelijk te beperken. Daarbij gelden de volgende uitgangspunten.

- Bij een vermoeden van aviaire influenza dient de patiënt, indien dat medisch verantwoord is, thuis te blijven.
- Tijdens het contact met een patiënt die mogelijk aviaire influenza heeft, moet de huisarts persoonlijke beschermingsmaatregelen in acht nemen: draag handschoenen, een mondkapje, een bril en een disposable schort met lange mouwen, en was na het contact met de patiënt grondig de handen en ontsmet ze met handalcohol. In WHO-fase 3 zijn een mondkapje en handschoenen afdoende.<sup>39</sup>
- Ziektegevallen dienen *altijd* virologisch bevestigd

- te worden. Dit is de verantwoordelijkheid van de GGD nadat de huisarts melding heeft gemaakt van de verdenking.<sup>40</sup> De uitslag van virologische diagnostiek is binnen enkele uren bekend.
- Omdat in deze fasen de besmetting in de populatie als beperkt mag worden verondersteld, is het zinvol contactonderzoek te doen en maatregelen te nemen ten aanzien van de directe contacten van de patiënt.

#### *Eerste contact met de patiënt*

Een patiënt met vermoeden van aviaire influenza (zie uitgangspunten) kan op verschillende wijzen onder de aandacht van de huisarts(praktijk) komen:

**Telefonische presentatie** Maak een afspraak voor visite (een patiënt met aviaire influenza moet, indien dat medisch verantwoord is, thuis blijven) en bespreek dat de huisarts beschermende maatregelen moet nemen.

**Presentatie aan de balie van de praktijk** Geef de patiënt een mond-neusmasker en plaats hem in een aparte ruimte.

**Presentatie in de spreekkamer** Geef de patiënt een mond-neusmasker.

**Onverwachte presentatie tijdens een visite** Geef de patiënt een mond-neusmasker indien dat beschikbaar is, en overleg ter plekke met de arts infectieziektebestrijding van de lokale of regionale GGD.

Voor alle bovengenoemde situaties gelden de volgende regels.

- Na het treffen van beschermende maatregelen (voor de patiënt en, indien dit niet mogelijk of afdoende is, voor zichzelf) gaat de huisarts na of de patiënt voldoet aan de criteria voor aviaire influenza.
- Bij blijvende verdenking op aviaire influenza neemt de huisarts contact op met de arts infectieziektebestrijding van de lokale GGD over aanvullende diagnostiek en eventuele behandeling en contactopsporing.
- De huisarts geeft voorlichting over hand- en hoesthygiëne (zie kader) aan de patiënt en diens omgeving.
- De huisarts geeft de patiënt de bij influenza gebruikelijke adviezen en bespreekt wanneer deze opnieuw contact moet opnemen.
- Na afsluiting van het contact deponert de huisarts handschoenen, mond-neusmasker en schort in een vuilniszak die met het huisafval mee kan, en desinfecteert zijn handen met handalcohol.

- Instrumenten en materialen (zoals bril en stethoscoop) worden met 70% alcohol gedesinfecteerd, waarna de handen nogmaals met handalcohol worden gedesinfecteerd.
- De ruimte waar de patiënt verbleef wordt aansluitend normaal huishoudelijk gereinigd.<sup>41</sup>

#### *Voorlichting*

Zie kader.

#### **Voorlichting aan patiënten met aviaire influenza**

De huisarts geeft patiënten met aviaire influenza de volgende adviezen:

- blijf thuis en beperk contacten met anderen zoveel mogelijk;
- gebruik bij het snuiten van de neus en bij niezen of hoesten papieren zakdoekjes of tissues en gooi deze na eenmalig gebruik weg;
- was de handen veelvuldig met water en zeep om te voorkomen dat het virus via voorwerpen wordt overgebracht;
- vermijd het aanraken van ogen, neus en mond om besmetting via voorwerpen tegen te gaan.

Ter ondersteuning van deze adviezen kan de huisarts schriftelijke informatie aan de patiënt geven.<sup>42</sup>

#### *Medicamenteuze behandeling*

Beleid bij patiënten met een virologisch bevestigde influenza

Iedere patiënt met virologisch bevestigde aviaire influenza<sup>43</sup> dient zo snel mogelijk behandeld te worden met een antiviraal middel. De huisarts kan hierbij kiezen tussen oseltamivir<sup>44</sup> en zanamivir (zie tabel 3). Beide middelen worden gedurende vijf dagen gegeven.<sup>45</sup>

Beleid bij personen die in contact zijn geweest met een virologisch bevestigde influenza

Contactopsporing van patiënten met aviaire influenza is een taak van de lokale of regionale GGD. Ook het daaruit voortvloeiende beleid (voorlichting en eventuele postexpositieprofylaxe) behoort tot de verantwoordelijkheid van de GGD. Profylactische maatregelen zijn afhankelijk van de intensiteit en



duur van de contacten. Omdat huisartsen geconfronteerd kunnen worden met vragen van bezorgde patiënten, wordt het beleid bij contacten van een virologisch bevestigde influenza apart in een noot beschreven.<sup>46</sup>

Tabel 3		Overzicht van antivirale middelen bij pandemische influenza				
Middel	Dosering				Bijwerkingen	Contra-indicaties
	leeftijd	gewicht	behandeling	profylaxe		
oselta- mivir	1-13 jaar	< 15 kg	2 dd 30 mg	1 dd 30 mg	meest voorkomend: • misselijkheid; • braken; • buikpijn.	relatieve contra-indicaties: • borstvoeding; • zwangerschap; • leeftijd < 1 jaar. absolute contra-indicatie: • nierinsufficiëntie (bij kreatinineklaring < 10 ml/min en dialysepatienten: niet toedienen).
		15-23 kg	2 dd 45 mg	1 dd 45 mg		
		23-40 kg	2 dd 60 mg	1 dd 60 mg		
	> 13 jaar	> 40 kg	2 dd 75 mg gedurende 5 dagen	1 dd 75 mg tot 7 dagen na het laatste onbeschermd contact		
		-	2 dd 75 mg	1 dd 75 mg		
bij kreatinineklaring 30-10 ml/min: dosisaanpassing, 1 dd 75 mg of 2 dd 30 mg, bij gebruik > 10 dagen halveren.						
zanami- vir	> 12 jaar	-	2 dd 2 inhalaties van 5 mg gedurende 5 dagen	1 dd 2 inhalaties van 5 mg tot 7 dagen na het laatste onbeschermd contact	meest voorkomend: • neus- en keelklachten, • hoofdpijn • acute bronchospasmen en/of afname longfunctie	relatieve contra-indicaties: • borstvoeding; • onvoldoende gegevens over mogelijke schadelijkheid tijdens zwangerschap; • voorzichtigheid geboden bij chronische luchtwegaandoeningen

Beleid bij een manifeste pandemie (WHO-fase 6)

#### *Uitgangspunten*

In een pandemische situatie verspreidt een nieuw influenzavirus zich op grote schaal en gelden de volgende uitgangspunten.

- Het beleid is primair gericht op het beperken van transmissie, morbiditeit en mortaliteit.
- Antivirale middelen spelen geen preventieve rol meer, maar worden gebruikt om de ziekte gunstiger te doen verlopen en de besmettelijkheid van de patiënt te verminderen.
- Het therapeutisch inzetten van antivirale middelen zal naar verwachting ook de druk op de eerste- en tweedelijns voorzieningen verlichten. De pandemie wordt erdoor afgevlakt en over een langere periode gespreid, waardoor men ook tijd wilt totdat er een vaccin beschikbaar komt.
- Maatregelen van hygiëne zijn belangrijk; ze helpen de transmissie van influenza te verhinderen en vertragen zo de pandemie.
- Omdat in deze fase het pandemische virus zich ruim verspreid heeft onder de bevolking, is contactonderzoek niet meer geïndiceerd en hoeven hygiënische maatregelen minder stringent te worden toegepast dan tijdens een dreigende pandemie.

#### *Diagnostiek*

Tijdens een manifeste influenzapandemie vindt de diagnostiek van influenza plaats op het klinische beeld, waarbij virologische bevestiging niet noodzakelijk is. Het klinische beeld is momenteel nog niet te voorspellen.<sup>18</sup>

#### *Voorlichting*

Zie kader.

#### *Medicamenteuze behandeling*

Tijdens een manifeste influenzapandemie komt iedere patiënt die verschijnselen van influenza heeft in aanmerking voor behandeling met antivirale middelen. Geadviseerd wordt om hiermee zo snel mogelijk te starten – uiterlijk binnen 48 uur na de eerste ziekteverschijnselen.<sup>44</sup> De huisarts kan kiezen tussen oseltamivir en zanamivir (zie tabel 3), beide te gebruiken gedurende vijf dagen.

Het is belangrijk dat antivirale middelen op de juiste indicatie worden voorgeschreven. Onjuist gebruik kan leiden tot resistentievorming en tot voortijdige uitputting van de voorraad antivirale middelen (die naar men schat bij correcte indicatie-

stelling toereikend zal zijn voor de Nederlandse bevolking). De overheid zal in de aanloop tot een pandemie een publiekscampagne coördineren waarin voorlichting over het gebruik van antivirale middelen is opgenomen.

#### *Antivirale middelen als profylaxe*

Ook bij voldoende beschikbaarheid van antivirale middelen wordt niet geadviseerd om neuraminidaseremmers profylactisch voor te schrijven, ook niet aan werkers in de gezondheidszorg. De middelen bieden immers slechts bescherming zolang men ze gebruikt en de patiënt bouwt geen immunologische bescherming op, zodat men na het stoppen van de profylaxe nog steeds vatbaar is voor het virus. In zeer bijzondere omstandigheden kan profylaxe echter worden overwogen.<sup>47</sup>

#### *Vaccinatie*

Een specifiek vaccin zal de beste bescherming bieden tegen een pandemisch influenzavirus. Omdat het ontwikkelen van een specifiek tegen de pandemische virusstam gericht influenzavaccin tijd vraagt, is het vrijwel onvermijdelijk dat er in de beginfase van de pandemie een groot tekort aan vaccin zal zijn. Van overheidswege wordt bepaald welke groepen dan met voorrang gevaccineerd worden.<sup>47</sup> Daarbij kunnen (deels) andere doelgroepen gelden dan tijdens de jaarlijkse influenzavaccinatie.

#### **Verwijzing en consultatie**

Indien hun medische toestand het toelaat, worden patiënten zoveel mogelijk verzorgd in de thuissituatie. Het doormaken van een ongecompliceerde influenza-infectie is geen reden tot opname. Dit geldt ook voor patiënten in een verzorgings- of verpleeghuis. Voorwaarden hiervoor zijn:

- de patiënt (en/of diens gezinsleden) is geïnstrueerd om bij verslechtering van het ziektebeeld de huisarts (of huisartsenpost of in te richten zorgmeldpunt) te bellen voor advies en beoordeling;
- er is voldoende zorg voor de patiënt in de thuissituatie (gezin, mantelzorg, thuiszorg).

Indien er voldoende opnamemogelijkheden in het ziekenhuis zijn, worden geen aanvullende opnamecriteria gehanteerd. Zowel een gecompliceerd verloop van de influenza-infectie als een exacerbatie van comorbiditeit kunnen indicaties zijn voor op-

name. Opname vindt alleen plaats na overleg tussen de huisarts en de behandelaar in het ziekenhuis.

Bij een tekort aan opnameplaatsen zullen landelijk opnamecriteria worden geformuleerd. In gevallen dat deze criteria niet voldoen, is de triage in handen van een regionale triagecommissie, bestaande uit medisch deskundigen. Hoewel de aard en frequentie van voorkomen van complicaties nog onbekend zijn, is al wel een aantal uitgangspunten voor het formuleren van opnamecriteria vastgesteld.<sup>49</sup>

## Organisatie

Deze NHG-Standaard geeft achtergronden en algemene adviezen met betrekking tot het beleid bij een dreigende en een feitelijke influenzapandemie. Een goede organisatie van de huisartsgeneeskundige zorg en samenwerking van huisartsen met andere disciplines tijdens een influenzapandemie zijn van groot belang voor de uitvoerbaarheid van het geadviseerde beleid. Daarom is in aansluiting op deze standaard een NHG-Implementatieplan beschikbaar<sup>50</sup> waarin het beleid in meer detail en toegespitst op de huisartsenpraktijk wordt uitgewerkt. Dit implementatieplan dient te worden ingebed in de lokale gezondheidszorgstructuur, waarin ten tijde van een manifeste influenzapandemie het GHOR-bureau de regie voert.<sup>2</sup> Zo moeten ook op lokaal en regionaal niveau afspraken gemaakt worden over de geneeskundige hulpverlening ten tijde van schaarste aan huisartsen of andere zorgverleners, over de geneeskundige hulpverlening buiten praktijkuren en over de eventuele instelling van categorale influenzaspreekuren of zorgmeldpunten. Uitgangspunt hierbij is dat de beroepsgroep de huisartsenzorg zo lang mogelijk zelfstandig waarborgt. GHOR-bureaus, huisartsenvereniging en huisartsenposten hebben inmiddels regionale samenwerkingsovereenkomsten gesloten waarin afspraken zijn vastgelegd over onder andere opleiding, training en oefening en over de instelling van zorgmeldpunten. De huisarts moet zich tijdig op de hoogte stellen van de lokaal en regionaal gemaakte afspraken.

### Totstandkoming

Op verzoek van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport begon in juni 2006 een werkgroep met het opstellen van een concept NHG-Standaard Influenzapandemie.

Deze werkgroep bestond uit de volgende leden: dr. H.F. Berg, huisarts, dr. H.J. Bueving, huisarts en wetenschappelijk medewerker van het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, L.J. Boomsma, huisarts en wetenschappelijk medewerker van het NHG, dr. G.A. van Essen, huisarts en wetenschappelijk medewerker van het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde te Utrecht, dr. C.P. van Lidth de Juede, huisarts, J.R. van der Laan, huisarts, dr. M.A.B. van der Sande, arts-epidemioloog bij het RIVM Centrum Infectieziektebestrijding, en dr. A.C.G. Voordouw, arts-MPH bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

In september 2006 ontving de werkgroep commentaar op de conceptstandaard van een aantal referenten, te weten drs. C. Cools, senior beleidsmedewerker van het Landelijk Bureau GHOR te Utrecht, dr. P. van den Hombergh, huisarts en senior beleidsmedewerker van de Landelijke Huisartsen Vereniging te Utrecht, en A. Jacobi, beleidsmedewerker van het RIVM Centrum Infectieziektenbestrijding, bureau Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding, en van E.K.G. Lemaire en dr. R. Starmans, beiden huisarts en lid van de NHG-Adviesraad Standaarden. Vermelding als referent betekent overigens niet dat de referent de Standaard inhoudelijk op elk detail onderschrijft. De conceptstandaard werd besproken in een focusgroep van tien huisartsopleiders te Nijmegen.

In november 2006 werd de conceptstandaard met enkele kleine wijzigingen geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.

De werkgroep werd begeleid door dr. W. Opstelten, huisarts en wetenschappelijk medewerker van het NHG.

© 2007 Nederlands Huisartsen Genootschap

#### Noot 1 Dreiging van een influenzapandemie

Influenzadeskundigen waarschuwen al geruime tijd voor een influenzapandemie, die in het verleden met intervallen van 11 tot 42 jaar heeft plaatsgevonden. Critici vinden het absolute risico van een pandemie daarentegen overtrokken, zeker in vergelijking met 'algemeen geaccepteerde' risico's (zoals het cumulatieve risico om aan reguliere influenza te overlijden). Volgens hen ontwikkelt zich dan ook een buitenproportionele angst voor een pandemie [Bonneau 2006]. De geschiedenis leert echter dat de gevolgen van een eventuele pandemie desastreus kunnen zijn en tot een extreem grote (over)belasting van de gezondheidszorg kunnen leiden. Om die reden wordt geadviseerd om plannen te maken voor het geval zich een epidemie van wereldomvang voordoet, door welk micro-organis-

me dan ook veroorzaakt [Kroes 2004, Bartlett 2006]. Actuele ontwikkelingen met betrekking tot (de dreiging van) een pandemie staan vermeld op <http://www.who.int>.

#### Noot 2 Coördinatie van de medische hulpverlening bij een pandemie

De coördinatie van de medische hulpverlening bij een pandemie berust bij een regionaal GHOR-bureau (Geneeskundige Hulpverlening bij Ongevallen en Rampen). In Nederland bestaan 25 GHOR-bureaus. Elke GHOR-regio heeft een Regionaal Geneeskundig Functionaris (RGF) die, ondersteund door het eigen GHOR-bureau, verantwoordelijk is voor de afstemming van de zorgverlening tussen samenwerkende zorgorganisaties bij een pandemie. De 25 RGF'en hebben zich verenigd in een landelijke Raad van RGF'en (<http://www.rgf.nl>).

Alle GHOR-bureaus beschikken over drie regionale deeldraaiboeken: (1) Aviaire influenza; (2) Incidentele introductie nieuw humaan influenzavirus in Nederland; (3) Bestrijding influenzapandemie). Deze deeldraaiboeken bevatten de voor de regio geldende protocollen en zijn gebaseerd op draaiboeken die door het bureau Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding [LCI 2006] zijn opgesteld.

#### Noot 3 Pandemisch influenzavirus

Sinds een aantal jaren richt de aandacht zich vooral op het H5N1-influenzavirus. Tot op heden (november 2006) is nog geen efficiënte mens-op-mensoverdracht van dit virus beschreven. Sceptici menen dat het onwaarschijnlijk is dat genetische veranderingen tot deze eigenschap zullen leiden, omdat het virus gedurende de afgelopen tien jaar niet in staat is gebleken om deze eigenschap te verwerven. Het H5N1-virus zou dan primair een aviaire influenzavirus blijven, dat sporadisch mensen besmet die in nauw contact met vogels leven. Echter, ieder influenza-A-virus waartegen geen weerstand (meer) bestaat, kan tot een pandemie leiden. Zo zou ook de herintroductie van het 'Aziatische' H2N2-virus in theorie opnieuw tot een influenzapandemie kunnen leiden.

#### Noot 4 Psychosociale hulpverlening

De GHOR-bureaus zien toe op een toereikende capaciteit van psychosociale hulpverlening bij ongevallen en rampen. De huisarts kan het GHOR-bureau benaderen voor (bemiddeling bij) psychosociale hulpverlening.

#### Noot 5 Definitie van aviaire influenza

Wij geven hier de criteria voor en de classificatie van aviaire influenza (voor H5, met als voorbeeld H5N1) zoals het ECDC die momenteel hanteert.

Eén van de volgende twee *klinische criteria*:

- koorts *en* tekenen en symptomen van een acute luchtweginfectie;
- overlijden ten gevolge van een onverklaarde acute luchtweginfectie

Ten minste één van de volgende vier *laboratoriumcriteria*:

- een influenza-A/H5N1-virus is geïsoleerd uit een klinisch monster;
- influenza-A/H5-nucleïnezuur is aangetoond in een klinisch monster;
- een antistofrespons is aangetoond tegen influenza-A/H5 (viervoudig of meer, of een eenmalige hoge titer);
- positieve testuitslag voor immunofluorescentiantistof (IFA) bij gebruik van influenza-A/H5-monoklonale antistoffen.

Ten minste één van de volgende vier *epidemiologische criteria*:

- een epidemiologisch verband met een bevestigd of waarschijnlijk humaan ziektegeval door mens-op-mens transmissie (binnen een meter);

- een epidemiologisch verband met een laboratorium waar mogelijk blootstelling is geweest aan influenza-A/H5N1;
- nauw contact met een dier anders dan pluimvee of wild gevogelte (bijvoorbeeld een kat of varken) met bevestigde H5N1-besmetting;
- verblijvend of verbleven hebbend in een gebied waarin influenza-A/H5N1 op dat moment wordt vermoed of is vastgesteld (te vinden op: [http://ec.europa.eu/food/animal/diseases/controlmeasures/avian/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/animal/diseases/controlmeasures/avian/index_en.htm)), waarbij tevens aan een van de volgende voorwaarden moet zijn voldaan:
  - in nabij contact geweest met een ziek of dood geveugeld huisdier of met wilde vogels in het getroffen gebied;
  - verbleven hebbend in een huis of boerderij in het getroffen gebied waar melding is gemaakt van een ziek of dood geveugeld huisdier in de voorafgaande zes weken.

Classificatie van ziektegevallen:

- *mogelijk ziektegeval*: iedere patiënt die voldoet aan de klinische criteria bij een aanwezige epidemiologische relatie;
- *waarschijnlijk ziektegeval*: iedere patiënt met een positieve laboratoriumtest voor influenza-A/H5 of A/H5N1 die *niet* is uitgevoerd in een speciaal daartoe aangewezen nationaal referentielaboratorium (participerend in CNRL, het Europese Community Network of Reference Laboratories for Human Influenza);
- *nationaal bevestigd ziektegeval*: iedere patiënt, ongeacht de aanwezigheid van klinische en epidemiologische criteria, met een positieve laboratoriumtest voor influenza A/H5 of A/H5N1 die is uitgevoerd in een speciaal daartoe aangewezen nationaal referentielaboratorium (participerend in het CNRL);
- *WHO-bevestigd ziektegeval*: iedere patiënt bij wie de infectie bevestigd is door een WHO-referentielaboratorium (in Europa het Institut Pasteur te Parijs of het National Institute for Medical Research te Londen).

In de WHO-fasen 4 en 5 vat men het virus niet meer op als een aviaire virus maar als een nog niet optimaal aangepast humaan virus. Gemakshalve gebruikt deze NHG-Standaard toch de benaming 'aviaire influenza' ter onderscheiding van seizoensgebonden influenza [ECDC 2006].

#### Noot 6 Definitie van influenza-achtig ziektebeeld

Het ECDC maakt onderscheid tussen een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) en een acute respiratoire infectie (ARI).

Voor IAZ gelden de volgende drie *klinische criteria*:

- acuut optreden van symptomen *en*
- prominente algemene symptomen, waaronder één of meer van de volgende: koorts, malaise, hoofdpijn en spierpijn, *en*
- een of meer van de volgende respiratoire symptomen: hoest, keelpijn, kortademigheid en neusverkoudheid.

Voor ARI gelden de volgende drie *klinische criteria*:

- acuut optreden van symptomen *en*
- prominente luchtwegsymptomen, waaronder één of meer van de volgende: hoest, keelpijn, kortademigheid en neusverkoudheid, *en*
- het oordeel van de arts dat de aandoening door een infectie wordt veroorzaakt.

Voor influenza moet ten minste een van de volgende *laboratoriumtests* positief zijn:

- een influenzavirus is geïsoleerd uit een klinisch monster;
- nucleïnezuur van influenzavirus is aangetoond (door middel van een PCR) in een klinisch monster;

- influenza-antigeen is aangetoond in een klinisch monster met behulp van directe immunofluorescentie;
- een stijging van antistoffen tegen influenza is aangetoond in geïmparde monsters.

Voor influenza geldt als *epidemiologisch criterium*:

- er is een epidemiologisch verband met een bevestigd ziektegeval door mens-op-mens transmissie.

Classificatie van gevallen van influenza:

- *mogelijk ziektegeval*: iedere patiënt die voldoet aan de klinische criteria voor IAZ;
- *waarschijnlijk ziektegeval*: iedere patiënt die voldoet aan de klinische criteria voor IAZ en bij wie epidemiologische relatie met influenza vastgesteld is;
- *bevestigd ziektegeval*: iedere patiënt die voldoet aan de klinische criteria voor IAZ en aan de laboratoriumcriteria voor influenza.

#### Noot 7 Internationaal vastgestelde maatregelen bij een influenzapandemie

Internationaal zijn richtlijnen vastgesteld waaraan alle nationale overheden zich in principe hebben geconformeerd. Het is evenwel denkbaar dat een nationale overheid onder bepaalde omstandigheden van deze richtlijnen afwijkt. Dit zou zich kunnen voordoen tijdens een lokale schaarste aan antivirale middelen of wanneer het pandemisch influenzavirus zich heeft verspreid in een gebied ver buiten de landsgrenzen terwijl het in het land zelf nog niet is aangetroffen.

#### Noot 8 Influenza C

Het influenza-C-virus is lastig te isoleren; daarom is er weinig onderzoek gedaan naar de klinische symptomen. Het virus veroorzaakt meestal een bovensteluchtweginfectie bij kinderen jonger dan 6 jaar. Vooral bij kinderen jonger dan 2 jaar is er een risico op complicaties (pneumonie) [Matsuzaki 2006].

#### Noot 9 Influenza-A-subtypen

Tot voor kort waren er vijftien H-subtypen geïdentificeerd, zoals ook de meeste reviews vermelden [Nicholson 2003]. Recent werd een zestiende H-subtype aangetoond [Fouchier 2005].

#### Noot 10 Immuniteit bij influenza

Om een infectie met influenza te voorkómen is een adequate hoeveelheid antistoffen tegen hemagglutinine (H) noodzakelijk. Antistoffen tegen neuraminidase (N) en de cellulaire afweer door cytotoxische T-cellen kunnen wel de ernst en de duur van de influenza-infectie verminderen, maar haar niet voorkomen [Couch 1993, Tumpney 2005]. De antistoffen worden geproduceerd door B-cellen; zij zorgen voor de zogeheten humorale immuniteit. Deze is specifiek gericht tegen een bepaald subtype influenza, terwijl de cellulaire afweer kruisimmuniteit kan opwekken voor andere influenza-A-subtypen en voor influenza B [McElhany 1994]. Aangezien B-cellen voor hun productie van antistoffen afhankelijk zijn van T-cellen, kan de bij het ouder worden optredende vermindering van de T-celfunctie leiden tot verminderde humorale immuniteit. Momenteel wordt onderzocht in hoeverre interventies zoals jaarlijkse vaccinatie, hogere vaccinconcentraties, boostervaccinaties of vaccinadjuvering de cellulaire immuniteit kunnen verbeteren.

Het is nog onduidelijk of de tot nu relatief hoge incidentie van H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> onder kinderen en jongvolwassenen toe te schrijven is aan het feit dat ouderen in het verleden vaker zijn blootgesteld aan influenza. Wel is er enig bewijs dat ouderen beschikken over een grotere (cellulaire) kruisimmuniteit voor nieuwe aviaire of pandemische influenza-A-virussen [Jamson 1999]. Het is echter onwaarschijnlijk dat de overlap in het N-subtype

ervoor zou kunnen zorgen dat antistoffen tegen N<sub>1</sub> (door voorgaande expositie aan H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) ook enige kruisimmuniteit tegen H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> geven [ECDC 2006].

#### Noot 11 Oorsprong van influenzapandemieën

De pandemieën uit 1957 en 1968 zijn terug te voeren op uitwisseling van genetisch materiaal tussen een aviaire en een huumaan influenzavirus. Het pandemische virus uit 1918 is ontstaan door geleidelijke mutatie van een aviaire influenzavirus [Belshe 2005].

#### Noot 12 Leefstijdsgerelateerde mortaliteit bij een influenzapandemie

In 1918-1919 trof influenza vooral jongvolwassenen, in 1957 vooral kinderen van 4 tot 14 jaar. De helft van de influenzagerelateerde sterfgevallen tijdens de pandemie van 1968-1969 en een aanmerkelijk percentage van de influenzagerelateerde sterfgevallen tijdens de pandemieën van 1957-1958 en 1918-1919 betrof personen jonger dan 65 jaar [Simonsen 1998].

#### Noot 13 Besmetting van de bevolking tijdens een influenzapandemie

Hoewel tijdens de eerste maanden van een influenzapandemie naar verwachting 50% van de bevolking met het virus besmet zal raken, wordt uiteindelijk vrijwel de gehele bevolking geïnfecteerd. Naar verwachting zal een eerste besmetting met het pandemisch influenzavirus op een tijdstip dat het virus al enige maanden in de populatie gecirculeert heeft minder ernstige klinische gevolgen hebben, omdat de pathogeniciteit van het virus geleidelijk afneemt. Bovendien is de kans groot dat enkele maanden na introductie van een pandemisch influenzavirus een vaccin beschikbaar is.

#### Noot 14 Consultatie van huisarts tijdens seizoensgebonden influenza

Het percentage patiënten dat de huisarts tijdens een influenza-epidemie consulteert [De Hollander 2006] is een onderschatting van het totaal aantal patiënten met influenza, omdat niet alle influenzapatiënten hun huisarts consulteren en sommige patiënten met complicaties van influenza zich buiten de huisarts om tot een ziekenhuis wenden.

#### Noot 15 Influenzapandemieën in het verleden

Het is weliswaar de algemene verwachting dat er zich weer een influenzapandemie zal voordoen, maar het is niet te voorspellen wanneer dit zal zijn. De twintigste eeuw kende een aantal influenzapandemieën met intervallen van ongeveer tien tot veertig jaar: in 1918-1919 de Spaanse griep (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, geschatte oversterfte in Nederland 600 per 100.000 inwoners), in 1957-1958 de Aziatische griep (H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, geschatte oversterfte in Nederland 50 per 100.000 inwoners) en in 1968-1969 de Hongkonggriep (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>, geschatte oversterfte in Nederland 30 per 100.000 inwoners). De oversterfte is de sterfte verminderd met de sterfte in overeenkomstige perioden in het verleden zonder aangetoonde influenza-activiteit [De Jong 1999]. De omvang van de op deze manier berekende oversterfte wordt mogelijk overschat, omdat ook andere factoren (zoals de gelijktijdige circulatie van het RS-virus) kunnen bijdragen aan oversterfte.

#### Noot 16 Verspreiding van een epidemie

Er verschijnen regelmatig onderzoeken waarbij voor verschillende wereldsteden een epidemie volgens een standaardtheorie wordt berekend. Hierbij wordt de intensiteit van personenverkeer afgeleid uit de passagierslijsten van luchtvaartmaatschappijen. Op basis van passagierslijsten uit het jaar 2000 verwacht men dat een influenzapandemie die begint in Hong Kong 120 tot 160 dagen later in West-Europese steden aankomt [Grais 2003, Hufnagel 2004].

**Noot 17** Verloop van influenzapandemieën

Een typische eigenschap van influenzapandemieën is het optreden in twee of meer golven van toenemende letaliteit [De Jong 1999, Potter 1998].

**Noot 18** Afwijkende klinische symptomen bij een H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>-besmetting

*Case reports* van patiënten met een H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>-besmetting, bij wie ernstige diarree en neurologische verschijnselen domineerden in afwezigheid van respiratoire symptomen, kunnen erop wijzen dat een nieuw pandemisch influenzavirus mogelijk een ander klinisch beeld veroorzaakt dan een van de thans circulerende humane influenza-A-virussen [De Jong 2005].

**Noot 19** Complicaties van seizoensgebonden influenza

Zeldzame complicaties zijn myo- en pericarditis en het syndroom van Reye (een zeldzame maar ernstig verloopende aandoening, gekenmerkt door een initiële fase met symptomen van een gewone virale infectie zoals koorts, hoofdpijn en spierpijn, gevolgd door heftig braken, bewustzijnsverlaging en metabole ontregeling). Deze complicaties kunnen optreden bij kinderen vanaf 6 maanden tot 18 jaar. Het is onzeker of er een causaal verband bestaat tussen het syndroom van Reye en virale infecties – met name influenza B en in mindere mate influenza A en varicella. Het verband met acetylsalicylzuur is niet strikt bewezen, maar er zijn aanwijzingen dat dit middel de kans op het krijgen van het syndroom verhoogt. De mogelijkheid bestaat dat acetylsalicylzuur, op basis van een genetisch bepaald metabool defect, het syndroom uitlokt in aansluiting op een virale infectie [Glasgow 2001, McGovern 2001]. Daarom wordt bij kinderen onder de 18 jaar acetylsalicylzuur afgeraden en paracetamol geadviseerd. Ook myositis, encefalopathie en het syndroom van Goodpasture zijn als complicaties beschreven [Agyemang 2004, Studahl 2003].

**Noot 20** Secundaire bacteriële infecties

Tijdens de influenzapandemie van 1918 (en in volgende pandemieën en epidemieën) was een groot deel van de mortaliteit waarschijnlijk toe te schrijven aan bacteriële luchtweginfecties, veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* en *Streptococcus aureus* [Brundage 2006].

**Noot 21** Transmissie van een pandemisch influenzavirus

De waarde van het basisreproductiegetal ( $R_0$ ) wordt voor een pandemisch influenzavirus geschat op 1,68 [Longini 2004]. Ter vergelijking: de  $R_0$  voor SARS bedraagt 3 en voor mazelen 15 [Wallinga 2004]. Alle interventies om de transmissie te blokkeren, zoals vermindering van contacten met zieken en hand- en hoesthygiëne, dragen bij tot het verlagen van de  $R_0$ . Bij een  $R_0 < 1$  dooft de pandemie uit. De  $R_0$  is afhankelijk van de omvang van de populatie die vatbaar is voor het virus. In de loop van een pandemie zal deze populatie, en dus de  $R_0$ , afnemen.

**Noot 22** Schoolsluiting tijdens een pandemie

Schoolsluiting gedurende één week tijdens de piek van de pandemie is op populatieniveau zeer effectief: het uiteindelijke aantal geïnfecteerden daalt van 50% tot 48%. Schoolsluiting is het meest effectief tijdens de piek, omdat dan het grootste mogelijke aantal besmettelijken thuis komt te zitten. Ter vergelijking: schoolsluiting gedurende één week in het begin van de pandemie stelt het moment van de piek enkele dagen uit en verlaagt het uiteindelijke aantal besmette personen nauwelijks [Wallinga 2004].

**Noot 23** Transmissieroutes bij influenza

Het humane influenzavirus verspreidt zich aerogeen via de inhalatie van geïnfecteerde druppels, door direct contact en wellicht indirect door zelfbesmetting van de luchtwegen of de conjunctivae via stofdeeltjes die virus bevatten [Salgado 2002, Bridges 2003]. Hoe efficiënt deze transmissieroutes zijn, is on-

bekend. Het advies van hand- en hoesthygiëne en oogbescherming is op deze transmissieroutes gebaseerd, maar er is geen wetenschappelijke onderbouwing voor de doeltreffendheid van de geadviseerde hygiënische maatregelen [Davies 1994, WHO Writing Group 2006a]. De WHO adviseert om het gebruik van mond-neusmaskers te laten afhangen van het risico van blootstelling aan het virus. Het routinematig dragen van maskers op openbare plaatsen zou moeten worden toegestaan, maar niet aangemoedigd [WHO Writing Group 2006b]. Voor informatie en advies over de preventie van infecties kan men zich wenden tot de Stichting Werkgroep Infectie Preventie (<http://www.wip.nl>; [stwip@wip.nl](mailto:stwip@wip.nl)).

**Noot 24** Hand- en hoesthygiëne

Goede handhygiëne bestaat uit [LCI 2006b]:

- handschoenen aantrekken voor ieder contact met de patiënt of zijn directe omgeving;
- handen desinfecteren met handalcohol:
  - na het in contact komen met lichaamsvloeistoffen (snot, sputum);
  - na het verlaten van de kamer van de patiënten;
  - na het uitrekken van handschoenen;
  - voor en na het afzetten van een mond-neusmasker;
- indien de handen zichtbaar verontreinigd zijn, vóór de desinfectie met handalcohol de handen wassen met water en zeep.

Goede hoesthygiëne bestaat uit:

- hoesten met afgewend gezicht;
- hoesten met de hand voor de mond, waarbij een papieren zakdoek wordt gebruikt;
- de papieren zakdoek maar één keer gebruiken en weggoien in de afvalcontainer;
- na het hoesten de handen wassen met ruim water en zeep of inwrijven met handalcohol.

Bovenstaande geldt ook voor niezen.

Voor de effectiviteit van genoemde maatregelen ontbreekt echter een wetenschappelijke onderbouwing.

**Noot 25** Oudere antivirale middelen

De oudere antivirale middelen (amantadine en rimantadine) vertonen veel bijwerkingen, introduceren resistentie en blijken nauwelijks te werken tegen de H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>-variant [Gezondheidsraad 2005].

**Noot 26** Resistentie tegen antivirale middelen

Resistentie tegen oseltamivir tijdens de behandeling van H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>-influenza is beschreven bij twee Vietnamese patiënten [De Jong 2005b]. Bij volwassenen met reguliere influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> of H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) is resistentie tegen oseltamivir zeldzaam; bij kinderen echter zijn resistentiepercentages tot 18% gerapporteerd [Whitley 2001, Kiso 2004, Ward 2005]. Dit verschil wordt verklaard door het feit dat de meeste influenza-infecties bij kinderen primair zijn en gepaard gaan met snelle virusreproductie, omdat kinderen nog geen immuniteit hebben opgebouwd. Een vergelijkbare situatie doet zich voor tijdens een pandemie, waar alle infecties met het pandemische virus als primaire infecties kunnen worden beschouwd. Om deze reden is het zinvol om aanvullende antivirale middelen te ontwikkelen en onderzoek te doen naar de effectiviteit van combinaties van antivirale middelen (*multi drug therapy*). Oseltamivir-resistente H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>-virusstammen blijken overigens in het algemeen wel gevoelig voor zanamivir. Bovendien blijken deze stammen bij dierproeven over een verminderd transmissievermogen te beschikken en minder pathogeen te zijn [Hayden 2005].

#### Noot 27 Voorschrijven van antivirale middelen zonder medische indicatie

Het voorschrijven van antivirale middelen aan patiënten zonder een actuele indicatie wordt ontraden. Het in voorraad hebben van dit middel werkt onjuist gebruik in de hand en kan daardoor tot gevolg hebben dat de middelen minder werkzaam worden, dat de patiënt geen weerstand opbouwt of dat er oseltamivir-resistente influenzastammen ontstaan [Brett 2005]. Bovendien kan het patiënten een valse zekerheid geven, zodat klachten later gemeld en interventies later ingezet worden.

#### Noot 28 Landelijke voorraad antivirale middelen

De Nederlandse overheid beschikt over een noodvoorraad neuraminidaseremmers die voor 10% bestaat uit zanamivir en voor 90% uit oseltamivir. De oseltamivir is voorradig als ruwe grondstof. Tijdens een manifeste pandemie zal deze, in sachets, via de normale distributiekanalen aan de apotheek worden geleverd. Voor gebruik moet de oseltamivir dan worden opgelost in water. Deze toedieningsvorm is echter niet geregistreerd en de minister zal hieraan goedkeuring moeten verlenen [Raad van RGF'en 2006].

#### Noot 29 Indicaties voor primaire profylaxe tijdens een manifeste influenzapandemie

Men kan hierbij denken aan patiënten wier afweersysteem onvoldoende functioneert, bijvoorbeeld mensen die een beenmergtransplantatie hebben ondergaan en aidspatiënten met een sterk verlaagd aantal CD4+-cellen. Geadviseerd wordt om de beslissing over het al dan niet geven van profylaxe over te laten aan de behandelend arts van de individuele patiënt. Het verdient geen aanbeveling om alle bewoners van verpleeg- en verzorgingshuizen profylaxe te geven. In principe kan men ook hen zo snel mogelijk na het ontstaan van de eerste ziekteverschijnselen behandelen. Overigens is het wel voorstelbaar dat een behandelend arts toch tot profylaxe overgaat bij zeer zwakke patiënten of in bijzondere situaties, bijvoorbeeld wanneer een gedocumenteerde influenza optreedt in een goed te isoleren afdeling van een instelling. Geadviseerd wordt om zogeheten *essential service workers* (verplegend personeel, politie, brandweer) evenmin profylaxe te geven, maar hen bij het optreden van influenza direct te behandelen.

Als er voldoende voorraad neuraminidaseremmers is, wordt geadviseerd om in de periode dat het pandemische virus circuleert profylaxe te geven aan (pandemiespecifieke) risicogroepen en professionals gedurende de eerste weken nadat zij gevaccineerd zijn tegen influenza – in de fase dat hun immunologische bescherming wordt opgebouwd [Gezondheidsraad 2005].

#### Noot 30 Postexpositieprofylaxe

Deze methode wordt ook wel aangeduid als ringprofylaxe [Balicer 2004]. Geadviseerd wordt om deze profylaxe zo spoedig mogelijk te starten. Omdat de incubatietijd van het influenza-A-H5N1-virus bij mensen acht (meestal drie tot vijf) dagen kan bedragen, is het zinvol om tot acht dagen na mogelijke blootstelling aan een H5N1-bron met profylaxe te starten [Beigel 2005]. Postexpositieprofylaxe gedurende zeven [Welliver 2001] of tien [Hayden 2000, Hayden 2004] dagen leidt tot verminderd optreden van influenza in de behandelde gezinnen en een gereduceerde virusuitscheiding bij de personen die ondanks postexpositieprofylaxe toch ziek worden [Welliver 2001]. Uit mathematische analyses blijkt dat postexpositieprofylaxe kan leiden tot een beperking of zelfs uitdoving van een pandemie [Wallinga 2004, Longini 2004]. Een duur van tien dagen leidt, getuige de onderzoeksresultaten, niet tot een beter resultaat dan een duur van zeven dagen [Welliver 2001, Hayden 2000, Hayden 2004]. Het sterkste effect wordt beschreven bij postexpositieprofylaxe gedurende acht weken

[Longini 2004]. Omdat dit echter een al te grote aanslag zou doen op de voorraad neuraminidaseremmers wordt een periode van zeven dagen geadviseerd. Postexpositieprofylaxe met als doel de pandemie uit te doven of af te remmen is slechts zinvol bij een uitbraak van beperkte omvang [Gezondheidsraad 2005].

#### Noot 31 Mogelijke effecten van vaccinatie

Voor het geval dat er een pandemie uitbreekt, zijn diverse scenario's ontwikkeld die uitgaan van de klinische kenmerken van het reguliere influenza-A-virus. Als tijdens een pandemie 30% van de Nederlandse bevolking influenza krijgt (over een periode van zes tot acht weken) en er geen preventieve maatregelen genomen worden, vinden er door de influenza 10.186 ziekenhuisopnames plaats en sterven er 4040 personen. Het vaccineren van risicogroepen voor reguliere influenza (inclusief personen van 65 jaar en ouder) en personeel in de zorg (samen 3,5 miljoen personen) voorkomt 6218 ziekenhuisopnames en 2251 sterfgevallen. Indien de gehele bevolking (ongeveer 16 miljoen personen) gevaccineerd zou worden, zouden daarmee ongeveer evenveel ziekenhuisopnames (6339) en sterfgevallen (2302) voorkomen worden. Het geringe verschil in effect is te verklaren doordat de pandemie in dit scenario vooral in de risicogroepen tot ziekenhuisopname en/of sterfte zal leiden [Van Genugten 2001]. Ook vaccinatie van kinderen in de schoolgaande leeftijd zou zeer effectief zijn. Wanneer 80% van de kinderen jonger dan 19 jaar wordt gevaccineerd, is dit ongeveer even effectief als het vaccineren van 80% van de gehele bevolking [Longini 2004]. Vooral de schoolgaande jeugd is door de grote mobiliteit en de vele contacten een belangrijke verspreidingshaard voor influenza.

#### Noot 32 Ontwikkeling vaccins

Het huidige onderzoek richt zich onder andere op de ontwikkeling van vaccins die een langdurige bescherming bieden tegen een breed spectrum aan influenzavirussen. Deze vaccins zouden niet jaarlijks hoeven te worden toegediend en mogelijk ook (partiële) bescherming bieden tegen een pandemisch influenzavirus [Hampson 2006].

#### Noot 33 Preventie van secundaire bacteriële infecties door antivirale middelen

Een analyse van prospectief verzamelde gegevens van 3567 patiënten in de leeftijd van 13 tot 97 jaar laat zien dat behandeling van virologisch bewezen influenza met oseltamivir het totale antibioticagebruik met 26,7% reduceert (14,0% versus 19,1% bij placebo;  $p < 0,001$ ). Het gebruik van antibiotica bij luchtwegcomplicaties nam zelfs af met 55% (4,6% versus 10,3% bij placebo;  $p < 0,001$ ). In de hoogrisicogroep ontwikkelde 18,5% van de patiënten in de placebogroep een luchtwegcomplicatie waarvoor antibiotische behandeling noodzakelijk was, tegen 12,2% in de oseltamivirgroep ( $p = 0,02$ ) [Kaiser 2003].

#### Noot 34 Effectiviteit van antivirale middelen

Negentien RCT's met neuraminidaseremmers zijn samengevat in een systematische review [Jefferson 2006]: negen met oseltamivir (twee primaire profylaxe, vijf therapie, twee postexpositieprofylaxe) en tien met zanamivir (twee primaire profylaxe, acht therapie).

In vergelijking met placebo hebben neuraminidaseremmers geen effect als primaire profylaxe van IAZ (voor oseltamivir, 75 mg oraal per dag; RR 1,28; 95%-BI 0,45-3,66; voor zanamivir, 10 mg geïnhaald per dag; RR 1,51; 95%-BI 0,77-2,95). Hogere doseringen leiden niet tot een beter effect.

Beide middelen zijn wel effectief in de primaire profylaxe van influenza: oseltamivir dagelijks 75 mg heeft een effectiviteit van 61% (95%-BI 15-82), oseltamivir dagelijks 150 mg heeft een effectiviteit van 73% (95%-BI 33-89) en zanamivir dagelijks 10 mg heeft een effectiviteit van 62% (95%-BI 15-83).

Als postexpositieprofyaxe heeft oseltamivir een effectiviteit van 59% (95%-BI 16-80) bij gezinsleden en van 68% (95%-BI 35-84) tot 89% (95%-BI 67-97) bij andere contacten van een indexpatiënt.

Behandeling van influenza met oseltamivir (75-150 mg) geeft snellere verlichting van symptomen dan met placebo (HR 1,20; 95%-BI 1,06-1,35; dit wil zeggen dat patiënten in oseltamivirgroep, vergeleken met patiënten uit de placebogroep, een 20% grotere kans hebben dat ze op een bepaald tijdstip verlichting van symptomen hebben). Het effect van zanamivir is ongeveer even groot (HR 1,24; 95%-BI 1,13-1,36). Zowel oseltamivir als zanamivir verminderen de concentratie van het influenzavirus in het neusslijmvlies (gewogen gemiddeld verschil 24 uur na starten behandeling: -0,62; 95%-BI -0,82 - -0,41), een effect dat in de loop van de behandeling prominenter wordt. De excretie van virussen wordt echter niet verhindert.

In alle onderzoeken werden de middelen voorgeschreven binnen 48 uur na het optreden van de eerste symptomen. Het is onbekend wat de effecten zijn bij toediening na dit tijdsinterval.

Betrouwbare gegevens over de effectiviteit van neuraminidaseremmers bij aviaria influenza ontbreken.

#### Noot 35 *Mortaliteit ten gevolge van secundaire bacteriële infecties*

Van voorgaande pandemieën is niet bekend welk deel van de sterfte kon worden toegeschreven aan het optreden van secundaire bacteriële infecties. Onder een (grotendeels) gezonde populatie van adolescenten en volwassenen die influenza (voornamelijk H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) hadden, werd bij 17% een secundaire bacteriële infectie gediagnosticeerd en met antibiotica behandeld. In de meeste gevallen betrof het acute bronchitis of sinusitis; in slechts 1-2% een pneumonie [Kaiser 2000, Kaiser 2003].

#### Noot 36 *Veroorzakers van secundaire bacteriële infecties*

Vergelijking van de verwekkers van bacteriële infecties bij patiënten met een pneumonie tijdens de Hongkongpandemie (1968-1969) met de verwekkers in het jaar dat aan de pandemie voorafging, liet zien dat tijdens de pandemie het percentage infecties veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* verdubbeld was (26% versus 11%). *Streptococcus pneumoniae* werd het vaakst (48%) gevonden [Schwarzmann 1971].

#### Noot 37 *Keuze van antibiotica bij secundaire bacteriële infecties*

Antibiotica bij secundaire bacteriële infecties moeten werkzaam zijn tegen *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pneumoniae*. Bij patiënten die buiten het ziekenhuis worden behandeld voor een *community acquired pneumonia* (CAP), hoeft bacteriële resistentie geen overweging te zijn bij de keuze van een bepaald antibioticum. Met doxycycline en amoxicilline zijn geen gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken verricht bij patiënten met een CAP. Met deze middelen is echter wel veel ervaring opgedaan, er zijn geen problemen met resistentie bekend, het bijwerkingenprofiel is bekend en de kosten zijn gering. Deze middelen zijn derhalve de antibiotica van eerste keuze.

In Europa worden in toenemende mate infecties gerapporteerd die worden veroorzaakt door *community associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). Bij deze infecties dient ziekenhuisopname overwogen te worden. In gebieden met een hoge prevalentie van penicilline resistente *Streptococcus pneumoniae* wordt geadviseerd bètalactamantibiotica voor te schrijven [Bonten 2006, Verheij 2006].

#### Noot 38 *Pneumokokkenvaccinatie*

Dit advies is geformuleerd door de Gezondheidsraad [Gezondheidsraad 2003] en onder meer gebaseerd op de uitkomsten van een meta-analyse, uitgevoerd door het Dutch Cochrane Centre [Assendelft 2004]. Deze meta-analyse is geba-

seerd op onderzoeken met het 23-valente polysaccharide pneumokokkenvaccin. Inmiddels is het 7-valente geconjugeerde pneumokokkenvaccin beschikbaar, dat mogelijk een betere cellulair immuniteit geeft. Er zijn nog onvoldoende gegevens beschikbaar over de bescherming die dit vaccin biedt in deze leeftijdsgroep.

#### Noot 39 *Mond-neusmaskers*

Er bestaan in Nederland drie soorten professionele mond-neusmaskers, FFP1, FFP2 en FFP3. FF staat voor *filtering face-piece*, P staat voor partikeldeeltje en het getal 1, 2 of 3 geeft het onderscheidend vermogen aan. Alle drie de types zijn goedgekeurd en in de goedkeuring is ook de randlekage (het lekken langs de randen van het masker) gedefinieerd. De maximaal toegestane randlekage is bij alle typen 2%. Behalve de randlekage is er ook filterlekage van het filtermedium (het maskermateriaal). Bij de FFP1 is de maximale filterlekage 20%, bij de FFP2 6% en bij de FFP3 is zij verwaarloosbaar klein (maximaal 1%). Naast wegwerpmaskers zijn er herbruikbare maskers met verwisselbare filters. In de gezondheidszorg komen de herbruikbare maskers niet in aanmerking omdat aan het weer gebruiksklaar maken van dergelijke maskers te veel praktische bezwaren kleven [Daha 2006].

Waarschijnlijk is de besmettelijkheid van mens op mens bij de eerste gevallen van aviaria influenza (WHO-fase 3) zeer gering omdat het virus voor dat doel nog niet optimaal gemuteerd is. Tijdens WHO-fase 3 kan de huisarts daarom volstaan met beperkte beschermingsmaatregelen en is het dragen van handschoenen en een FFP1-mondkapje voldoende. Zodra een nieuwe influenzavariant van mens op mens overdraagbaar is (WHO-fasen 4 en 5) wordt altijd een FFP2-masker geadviseerd, in combinatie met een goed afsluitende bril, handschoenen en een schort met lange mouwen en manchetten [LCI 2006b].

#### Noot 40 *Afname van een monster voor virologisch onderzoek*

De GGD coördineert in overleg met het LCI de afname en het vervoer van de monsters; de afname van de monsters wordt of door een GGD-medewerker of door de huisarts gedaan [LCI 2006b].

#### Noot 41 *Reiniging van de onderzoeksruimte*

Bij het reinigen van de ruimte waar de patiënt verbleef, heeft de schoonmaker handschoenen aan. Zichtbaar besmette oppervlakken worden huishoudelijk gereinigd en daarna met 70% alcohol gedesinfecteerd. Gooi gebruikte schoonmaakdoekjes en handschoenen weg. Handen worden gedesinfecteerd met handalcohol. Gebruikt linnengoed reinigen op minimaal 60 graden met een totaal wasmiddel geschikt voor witte was op een volledig wasprogramma [LCI 2006b].

#### Noot 42 *Informatiemateriaal*

Het LCI heeft informatiemateriaal voor (potentiële) influenzapatiënten opgesteld. Op [http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/aviaria\\_influenza/draaiboek\\_aviaria\\_influenza.jsp](http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/aviaria_influenza/draaiboek_aviaria_influenza.jsp) zijn de volgende documenten te downloaden:

- Instructie preventiemaatregelen voor een patiënt;
- Maatregelen voor gezonde huisgenoten;
- Brief gericht aan een contact van een influenza verdachte patiënt;
- Informatie voor een contact van een van influenza verdachte patiënt.

#### Noot 43 *PCR-onderzoek*

De uitslag van virologisch onderzoek met behulp van de polymerasekettingreactie (PCR) kan binnen enkele uren na monsterafname bekend zijn.



**Noot 44** *Osetamivir in sachets en in capsules*

De Nederlandse overheid beschikt over een grote hoeveelheid osetamivir als ruwe grondstof. Tijdens een manifeste influenzapandemie zal deze worden geleverd in sachets. Patiënten dienen zelf deze sachets te openen en de inhoud in water op te lossen. Het openen en ledigen van deze sachets kan voor patiënten met een lichamelijke en/of verstandelijke handicap problemen geven, wat leidt tot verlies van poeder en dus tot een lagere dosis osetamivir. Dit laatste is in het bijzonder ongewenst omdat dit tot onderbehandeling (en dus tot resistentievorming) zou kunnen leiden. Indien de huisarts vermoedt dat een patiënt de sachets niet correct kan openen, dan kan osetamivir in capsules (Tamiflu<sup>®</sup>) worden voorgeschreven. Dit moet dan nadrukkelijk op het recept vermeld worden. Omdat de hoeveelheid osetamivir capsules beperkt is, kunnen deze alleen in uitzonderingsgevallen voorgeschreven worden.

**Noot 45** *Behandeling met antivirale middelen*

Wellicht ten overvloede dient vermeld te worden dat dit medicamenteuze beleid uitsluitend geldt in geval van besmetting met een pandemisch influenzavirus. Bij infectie met een seizoensgebonden influenzavirus wordt juist een zeer terughoudend beleid met betrekking tot het voorschrijven van antivirale middelen geadviseerd [NHG-Standaard Influenza en influenzavaccinatie, herziening 2007 (in voorbereiding)].

**Noot 46** *Beleid van de lokale GGD bij contacten van een patiënt met virologisch bevestigde aviaire influenza*

Definiëring van contacten [Anonymus 2006b]:

- *intensieve contacten*: gezinscontacten en contacten met medisch en verplegend personeel voor zover deze geen gebruik hebben gemaakt van persoonlijke beschermingsmaatregelen, gerekend vanaf één dag vóór het ontstaan van symptomen bij de patiënt;
- *gezinscontacten*: gezinsleden en anderen die gezamenlijk met de patiënt een huishouden delen of deelden, én personen die gerekend vanaf één dag vóór het ontstaan van symptomen bij de patiënt in dezelfde ruimte hebben vertoefd als de patiënt;
- *vluchtige contacten*: alle overige contacten.

Maatregelen bij intensieve contacten:

- hand- en hoesthygiëne;
- indien vanaf één dag vóór het ontstaan van symptomen meer dan vier uur onbeschermd contact heeft plaatsgevonden: postexpositieprofyaxe met osetamivir (voor gezinscontacten en zorgverleners geldt geen tijds criterium);
- informatie over infectiepreventiemaatregelen;
- informatie over eventuele ziekteverschijnselen en hoe dan te handelen;
- intensieve contacten kunnen, op voorwaarde dat ze geen symptomen hebben, hun dagelijkse activiteiten buitenshuis voortzetten.

Maatregelen bij vluchtige contacten:

- schriftelijke informatie over ziekteverschijnselen en handwijze (huisarts bellen, niet bezoeken) bij een infectie met influenza;
- standaardbrief die overhandigd moet worden aan de huisarts bij het ontwikkelen van symptomen;
- vluchtige contacten kunnen, op voorwaarde dat ze geen symptomen hebben, hun dagelijkse activiteiten buitenshuis voortzetten.

**Noot 47** *Primaire profylaxe tijdens een manifeste pandemie*

Bij voldoende beschikbaarheid van antivirale middelen kan primaire profylaxe worden overwogen in de volgende situaties [Gezondheidsraad 2005].

- Bij de door een arts beoordeelde individuele patiënt met een onderliggend lijden waardoor de kans op complicaties ten gevolge van het doormaken van pandemische influenza groot wordt geacht (bijvoorbeeld aidspatiënten met een sterk verlaagd aantal CD4+-cellen, of patiënten die recent een beenmergtransplantatie hebben ondergaan).
- Op een goed te isoleren afdeling van een verpleeg- of verzorgingshuis met gedocumenteerde influenza binnen de afdeling.
- Bij gedefinieerde (pandemiespecifieke) risicogroepen en medische professionals gedurende de periode na vaccinatie met een pandemisch vaccin en in de periode dat een pandemisch virus in Nederland circuleert. De profylaxe is dan bedoeld om de niet-optimale bescherming van het vaccin in het begin te ondervangen en daardoor de kans op besmetting te voorkomen.

**Noot 48** *Indicaties voor vaccinatie*

De overheid heeft een contract afgesloten met een vaccinfabrikant voor de eerste acht weken productiecapaciteit voor een pandemisch vaccin. Het vroegste moment waarop we in Nederland kunnen beschikken over een vaccin is vijf maanden nadat het pandemische influenzavirus geïsoleerd is. Het is nog onbekend of de bescherming tegen een pandemische stam door één of twee vaccinaties wordt bereikt. Bij een tekort aan vaccin komen de volgende groepen in aanmerking om met voorrang gevaccineerd te worden (in volgorde van afnemende urgentie; tussen de per klasse aangegeven groepen heersen geen voorrangverschillen) [Gezondheidsraad 2000]:

**Klasse 1**

- Patiënten met ernstige afwijkingen en functiestoornissen aan de luchtwegen en de longen, die ondanks hun medicatie een grote kans hebben op decompensatie van de longfunctie bij een infectie met het pandemische influenzavirus. Hiertoe behoren patiënten met zeer ernstige asthma bronchiale, een zeer ernstige mate van emfyseem, COPD, antracosis, longfibrose, mucoviscidose en kyfosciose, alsmede patiënten die longresectie hebben ondergaan.
- Patiënten met een ernstige acute of chronische stoornis van de hartfunctie die ondanks hun medicatie een grote kans hebben op decompensatie van de hartfunctie bij een infectie met het pandemische influenzavirus.
- Patiënten met een insulineafhankelijke vorm van diabetes mellitus.

**Klasse 2**

- Zwangeren die tijdens de pandemie in het derde trimester van de zwangerschap verkeren.

**Klasse 3**

- Patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en de longen bij wie – in tegenstelling tot de in klasse 1 genoemde groep – hun medicatie een redelijk stabiele compensatie van de longfunctie garandeert.
- Patiënten met een chronische stoornis van de hartfunctie, bij wie – in tegenstelling tot de in klasse 1 genoemde groep – hun medicatie een redelijke compensatie van de hartfunctie garandeert. Deze groep omvat patiënten met stoornissen van de linker hartkamer, patiënten met aangeboren hartafwijkingen of met klepgebreken, allen voor zover hun medicatie toereikend is voor compensatie.
- Patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Deze groep omvat onder meer patiënten die behandeld worden met hemodialyse en chronische ambulante peritoneale dialyse (CAPD), en mensen die een niertransplantatie hebben ondergaan.
- Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar die langdurig salicylaten gebruiken.

- Patiënten die na een recente beenmerg- of orgaan-transplantatie een immunosuppressieve therapie ondergaan.
- Patiënten met een niet-insulineafhankelijke vorm van diabetes mellitus.
- Verstandelijk gehandicapten in intramurale voorzieningen en verpleeghuisbewoners met een ziektebeeld dat predisponereert voor luchtweginfecties (zoals vooral het geval is bij mensen met het syndroom van Down).

#### Klasse 4

- Personen van 65 jaar en ouder voorzover zij niet behoren tot een al genoemde groep.
- Personen tot 65 jaar met verminderde weerstand tegen infecties, waaronder gerekend worden degenen die met hiv geïnfecteerd zijn.

De overheid heeft overigens de mogelijkheid om bij het bepalen van een vaccinstrategie af te wijken van het met voorrang vaccineren van bovengenoemde groepen. Zo zou bij vaccinschaarste gekozen kunnen worden voor een doelgroep waarin de meeste transmissie van influenza te verwachten is (schoolgaande jeugd) en in eerste instantie niet voor bescherming op individueel niveau.

#### Noot 49 Criteria voor ziekenhuisopname

Aangezien humane influenzavirussen meestal respiratoire symptomen veroorzaken, worden de criteria voor ziekenhuisopname thans bepaald door de risicofactoren voor een gecompliceerd beloop van de influenza en die voor een pneumonie in het algemeen. Omdat niet met zekerheid te voorspellen is wat de klinische eigenschappen van een nieuw pandemisch influenzavirus zullen zijn, is het mogelijk dat tijdens een toekomstige pandemie andere criteria zullen gelden.

Onafhankelijke risicofactoren voor een gecompliceerd beloop van influenza [Fine 1997]:

- leeftijd boven 65 jaar, zwangerschap, COPD, ernstige stoornis van de hartfunctie, nieraandoeningen, immunosuppressie, hematologische aandoeningen, diabetes mellitus, langdurig gebruik van salicylaten bij kinderen.

## Literatuur

- Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie <http://nhg.org>
- Agyeman P, Duppenhaler A, Heininger U, Aebi C. Influenza-associated myositis in children. *Infection* 2004;32:199-203.
- Assendelft WJ, Scholten RJ, Offringa M. Pneumococcal vaccination for the elderly in The Netherlands? Assessment of the quality and content of available comparative studies. *Neth J Med* 2004;62:36-44.
- Balicer RD, Huerta M, Grotto I. Tackling the next influenza pandemic. *BMJ* 2004;328:1391-2.
- Bartlett JG. Planning for avian influenza. *Ann Intern Med* 2006;145:141-4.
- Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, De Jong MD, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005;353:1374-85.
- Belshe RB. The origins of pandemic influenza: Lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med* 2005;353:2209-11.
- Bonneux L, Van Damme W. An iatrogenic pandemic of panic. *BMJ* 2006;332:786-8.
- Bonten MJ, Prins JM. Antibiotics in pandemic flu. *BMJ* 2006;332:248-9.
- Brett AS, Zuger A. The run on tamiflu: Should physicians prescribe on demand? *N Engl J Med* 2005;353:2636-7.
- Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza: Implications for control in health care settings. *Clin Infect Dis* 2003;37:1094-101.
- Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: Implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis* 2006;6:303-12.
- Couch RB. Advances in influenza virus vaccine research. *Ann N Y Acad Sci* 1993;685:803-12.
- Daha T. Indicatiegebied voor het dragen van de verschillende types mondneusmakers. *Tijdschrift voor Hygiene en Infectiepreventie* 2003;(6). <http://www.wip.nl/ThipDocs/mondneus.htm>, geraadpleegd januari 2007.
- Davies KJ, Herbert AM, Westmoreland D, Bagg J. Seroepidemiological study of respiratory virus infections among dental surgeons. *Br Dent J* 1994;176:262-5.
- De Hollander AEM, Hoeymans N, Melse JM, Van Oers JAM, Polder JJ, editors. *Zorg voor gezondheid: Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2006*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2006. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/270061003.pdf>, geraadpleegd januari 2007.
- De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Fouchier RAM, Osterhaus ADM. Influenzapandemieën: Verleden en toekomst. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1988-91.

Onafhankelijke risicofactoren voor het optreden van complicaties bij een (*community acquired*) pneumonie [Public Health Agency of Canada 2006]:

- leeftijd, mannelijk geslacht, verblijf in een verpleeghuis, onderliggende aandoening (maligniteit, leveraandoening, decompensatio cordis, nierinsufficiëntie), afwijking bij lichamenlijk onderzoek (desoriëntatie, ademhalingsfrequentie > 30/min, systolische bloeddruk < 90 mmHg, temperatuur lager dan 35 °C of hoger dan 40 °C, pols > 125/min), laboratoriumafwijking (arteriële pH < 7,34, ureum > 11 mmol/l, Na < 130 mmol/l, glucose > 14 mmol/l, hematocriet < 30%, partiële arteriële zuurstofdruk < 60 mmHg) en radiologische afwijking (pleurale effusie)

#### Noot 50 Informatie over influenzapandemie en over infectieziekten

Het RIVM Centrum Infectieziektebestrijding (Cib) is verantwoordelijk voor nadere informatie aan en correspondentie naar geneeskundige hulpverleners. Deze informatie is beschikbaar op: [http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/aviaire\\_influenza/draaiboek\\_aviaire\\_influenza.jsp](http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/aviaire_influenza/draaiboek_aviaire_influenza.jsp). Ook draaiboeken en protocollen over infectieziekten zijn te vinden op deze site; voor specifieke informatie kan men mailen naar: [Cib@rivm.nl](mailto:Cib@rivm.nl).

Algemene vragen van het publiek over vogelgriep en/of influenzapandemie worden zo veel mogelijk beantwoord door de regionale GGD's en GHOR-bureaus. Op de website van het Cib staat een uitgebreide lijst met vragen en antwoorden waarnaar men patiënten kan verwijzen ([http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/aviaire\\_influenza/ai\\_nieuws.jsp](http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/aviaire_influenza/ai_nieuws.jsp)).

Ook op de website van Postbus 51 (<http://www.postbus51.nl>) is informatie te vinden over de vogelgriep.

Reisadviezen zijn te vinden op de websites van het Ministerie van Buitenlandse Zaken (<http://www.minbuza.nl>) en het Landelijk Centrum voor Reizigersadvisering (<http://www.lcr.nl>).

- De Jong MD, Tran TT, Truong HK, Vo MH, Smith GJ, Nguyen VC, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) infection. *N Engl J Med* 2005a;353:2667-72.
- De Jong, Bach VC, Phan TQ, Vo MH, Tran TT, Nguyen BH, et al. Fatal avian influenza A (H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005b;352:686-91.
- ECDC. Report of the scientific panel on influenza in reply to eight questions concerning avian flu. Stockholm: ECDC, 2006. [http://www.ecdc.europa.eu/documents/pdf/SPI\\_final\\_report.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/documents/pdf/SPI_final_report.pdf), geraadpleegd januari 2007.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
- Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, Bestebroer TM, Herfst S, Smith D et al. Characterization of a novel influenza-A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005;79:2814-22.
- Gezondheidsraad. Vaccinatie bij een griepandemie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000. Publicatie nr. 2000/01. <http://www.gezondheidsraad.nl>, geraadpleegd januari 2007.
- Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003. Publicatie nr. 2003/10. <http://www.gezondheidsraad.nl>, geraadpleegd januari 2007.
- Gezondheidsraad. Gebruik van antivirale middelen en andere maatregelen bij een griepandemie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005. Publicatie nr. 2004/05. <http://www.gezondheidsraad.nl>, geraadpleegd januari 2007.
- Glasgow JF, Middleton B. Reye syndrome: Insights on causation and prognosis. *Arch Dis Child* 2001;85:351-3.
- Grais RF, Ellis JH, Glass GE. Assessing the impact of airline travel on the geographic spread of pandemic influenza. *Eur J Epidemiol* 2003;18:1065-72.
- Hampson AW, Osterhaus AD, Pervikov Y, Kieny MP. Report of the second meeting on the development of influenza vaccines that induce broad-spectrum and long-lasting immune responses, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 6-7 December 2005. *Vaccine* 2006;24:4897-900.
- Hayden F, Klimov A, Tashiro M, Hay A, Monto A, Kimm-Breschkin J, et al. Neuraminidase inhibitor susceptibility network position statement: Antiviral resistance in influenza A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> viruses. *Antivir Ther* 2005;10:873-7.
- Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliott MJ, Hammond JM, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *N Engl J Med* 2000;343:1282-9.
- Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004;189:440-9.
- Hufnagel L, Brockmann D, Geisel T. Forecast and control of epidemics in a globalized world. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:15124-9.
- Jameson J, Cruz J, Terajima M, Ennis FA. Human CD8+ and CD4+ T lymphocyte memory to influenza-A-viruses of swine and avian species. *J Immunol* 1999;162:7578-83.
- Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005;365:773-80.
- Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006;367:303-13.
- Kaiser L, Keene ON, Hammond JM, Elliott M, Hayden FG. Impact of zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. *Arch Intern Med* 2000;160:3234-40.
- Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003;163:1667-72.
- Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K, et al. Resistant influenza-A-viruses in children treated with oseltamivir: Descriptive study. *Lancet* 2004;364:759-65.
- Kroes AC, Spaan WJ, Claas EC. Van vogelpest tot influenza-pandemie: Reden tot voorzorgen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:458-63.
- LCI. Operationeel deeldraaiboek 1: Aviaire influenza, gevolgen voor de volksgezondheid. Bilthoven: Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding, 2006a. [http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/aviaire\\_influenza/draaiboek\\_aviaire\\_influenza.jsp](http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/aviaire_influenza/draaiboek_aviaire_influenza.jsp)
- LCI. Operationeel deeldraaiboek 2: Incidentele introductie nieuw humaan influenzavirus in Nederland. Bilthoven: Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding, 2006b. [http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/aviaire\\_influenza/draaiboek\\_aviaire\\_influenza.jsp](http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/aviaire_influenza/draaiboek_aviaire_influenza.jsp)
- LCI. Operationeel deeldraaiboek 3: Bestrijding influenza-pandemie. Bilthoven: Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding, 2006c. [http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/Influenza/influenza\\_draaiboek.jsp](http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/Influenza/influenza_draaiboek.jsp)
- Longini IM, Jr., Halloran ME, Nizam A, Yang Y. Containing pandemic influenza with antiviral agents. *Am J Epidemiol* 2004;159:623-33.
- Matsuzaki Y, Katsushima N, Nagai Y, Shoji M, Itagaki T, Sakamoto M, et al. Clinical features of influenza C virus infection in children. *J Infect Dis* 2006;193:1229-35.
- McElhaney JE, Meneilly GS, Lechelt KE, Bleackley RC. Split-virus influenza vaccines: Do they provide adequate immunity in the elderly? *J Gerontol* 1994;49:M37-M43.
- McGovern MC, Glasgow JF, Stewart MC. Lesson of the week: Reye's syndrome and aspirin: lest we forget. *BMJ* 2001;322:1591-2.
- Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003;362:1733-45.
- Potter CW. Chronicle of influenza pandemics. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, editors. *Textbook of influenza*. Oxford: Blackwell Science, 1998. p. 3-18.
- Public Health Agency of Canada. Canadian pandemic influenza plan. Ottawa: Public Health Agency of Canada, 2006. <http://www.phac-aspc.gc.ca/cpi-pclpci/index.html>, geraadpleegd januari 2007.
- Raad van RGF'en. Bereiding, distributie en uitgifte antivirale middelen griepandemie [advies]. Amstelveen: Eclectica, 2006.
- Salgado CD, Farr BM, Hall KK, Hayden FG. Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis* 2002;2:145-55.
- Schwarzmann SW, Adler JL, Sullivan RJ, Jr., Marine WM. Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968-1969. *Arch Intern Med* 1971;127:1037-41.
- Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: A pattern of changing age distribution. *J Infect Dis* 1998;178:53-60.
- Studahl M. Influenza virus and CNS manifestations. *J Clin Virol* 2003;28:225-32.
- Tumpey TM, Garcia-Sastre A, Taubenberger JK, Palese P, Swaney DE, Pantin-Jackwood MJ, et al. Pathogenicity of influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus: Functional roles of alveolar macrophages and neutrophils in limiting virus replication and mortality in mice. *J Virol* 2005;79:14933-44.
- Van Genugten MLL, Heijnen MLA, Jager JC. Scenario-ontwikkeling zorgvraag bij een influenzapandemie. *Infect*

- tieziekten Bulletin 2001;12:403-8. <http://www.rivm.nl/infectieziektenbulletin/bul1211/scenario.html>, geraadpleegd januari 2007.
- Verheij ThJM, Boudry D. Community-acquired pneumonia: Pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis. *Gebu* 2006;40:73-9.
- Wallinga J, Mylius S. Verwachtingen voor het verloop van een influenza pandemie met en zonder interventiestrategieën. Bilthoven: RIVM, 2004.
- Wallinga J. Wiskundige modellering ten behoeve van de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Bilthoven: RIVM, 2006.
- Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother* 2005;55 Suppl 1:i5-i21.
- Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J et al. Effectiveness of Oseltamivir in Preventing Influenza in Household Contacts: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001;285:748-54.
- Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127-33.
- WHO Writing Group. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, national and community measures. *Emerg Infect Dis* 2006a;12:88-94.
- WHO Writing Group. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measure. *Emerg Infect Dis* 2006b;12:81-7.