



Influenza

Griep

J10

Bijlage I Evidence-based literatuuronderzoek

Literatuursearch

Voor de richtlijn Influenza heeft het Provinciaal Overleg Infectieziektebestrijding (POI) Gelderland Overijssel een knelpuntenanalyse uitgevoerd. Hieruit zijn acht uitgangsvragen geformuleerd, waarnaar een literatuursearch is gedaan in Medline en Embase vanaf 2003, waar nodig aangevuld met een gerichte literatuursearch in PubMed.

1. Wat is er bekend over relevantie van tweemaal vaccineren bij ouderen?

Samenvatting onderzoek

Resultaten van boostervaccinatie bij ouderen lopen uiteen van 'geen effect op seroprotectie maar juist een nadelig effect op de cellulaire respons' tot 'een significante verbetering van de seroprotectie in aantallen beschermde personen als wel in de hoogte van de titer van beschermende antistoffen'. [Cool09, McEl05, Roos01]. In de studie van Cools *et al.* was het positieve effect het grootst bij ouderen met een lage prevaccinatie-antistoftiter. [Cool09] Echter, een dubbele tot viervoudige dosis op één tijdstip geeft ook een significante verbetering van de seroprotectie bij ouderen. [Cool09, Keitel06, Roos01] Bij ouderen kan hetzelfde effect ook bereikt worden met een MF59-geadjuveerd vaccin, dat al een tiental jaren veilig gebruikt wordt in een aantal landen. [Pell09, Dura10] MF59-geadjuveerd vaccin wekt een bredere immuniteit op die minder gevoelig is voor antigene mismatch van het circulerende virus met het virus in het vaccin dan de reguliere niet-geadjuveerde vaccins. [Ansa09, Dura10]

Overige overwegingen

Om deze vraag goed te beantwoorden moet de doelgroep niet beperkt worden tot de ouderen. Bij kinderen die naïef zijn voor influenzavaccinatie geeft een booster dosis een significant betere seroprotectie. [Neuz06, Walt06] Echter, bij andere groepen zoals personen met hematologische afwijkingen of longtransplantatiepatiënten heeft een dubbele dosis vaccin of boostervaccinatie dit effect niet. [Ljun05, Manu07, Song06, Tanz07] Daarentegen resulteert vaccinatie met MF59-geadjuveerde vaccin behalve bij ouderen ook bij volwassenen met ernstige onderliggende ziekte en in gezonde jongeren en jonge kinderen in significant betere seroprotectie dan een enkele dosis geïnactiveerd niet-geadjuveerd vaccin. [Dura10]

Aanbeveling

Gezien de voordelen van verhogen van de dosis van influenzavaccin, van boostervaccinatie of van het gebruik van MF59-geadjuveerd vaccin op het aantal ouderen met seroprotectie en de hoogte van de titer van beschermende antistoffen en de bredere reactiviteit bij MF59-geadjuveerde vaccins, is het raadzaam om de Gezondheidsraad een advies te vragen over het gebruik van een ander doseringsschema of het gebruik van MF59-geadjuveerd vaccin bij ouderen in het Nationaal Programma Grieppreventie. Eventueel kunnen afwegingen voor andere risicogroepen daarbij meegenomen worden.

Literatuur

- Ansaldi F, Bacilieri S, Durando P, Sticchi L, Valle L, Montomoli E, Icardi G, Gasparini R, Crovari P. Cross-protection by MF59-adjuvanted influenza vaccine: neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibody activity against A(H3N2) drifted influenza viruses. *Vaccine* 2008;26:1525-9. Epub 2008 Feb 1.
- Cools HJ, Gussekloo J, Remmerswaal JE, Remarque EJ, Kroes AC. Benefits of increasing the dose of influenza vaccine in residents of long-term care facilities: a randomized placebo-controlled trial. *J Med Virol* 2009;81:908-14.
- Durando P, Icardi G, Ansaldi F. MF59-adjuvanted vaccine: a safe and useful tool to enhance and broaden protection against seasonal influenza viruses in subjects at risk. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10:639-51.
- Dutkowsk R. Oseltamivir in seasonal influenza: cumulative experience in low-and high-risk patients. *J Antimicrob Chemother* 2010;65 Suppl 2:ii11-ii24.
- Keitel WA, Atmar RL, Cate TR, Petersen NJ, Greenberg SB, Ruben F, Couch RB. Safety of high doses of influenza vaccine and effect on antibody responses in elderly persons. *Arch Intern Med* 2006;166:1121-7.
- Khazeni N, Bravata DM, Holty JE, Uyeki TM, Stave CD, Gould MK. Systematic review: safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza. *Ann Intern Med* 2009;151:464-73. Epub 2009 Aug 3.
- Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: A randomised study. *British Journal of Haematology* 2005;130:96-8.
- Manuel O, Humar A, Chen MH, Chernenko S, Singer LG, Cobos I, et al. Immunogenicity and safety of an intradermal boosting strategy for vaccination against influenza in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:2567-72.
- McElhaney JE, Hooton JW, Hooton N, Bleackley RC. Comparison of single versus booster dose of influenza vaccination on humoral and cellular immune responses in older adults. *Vaccine* 2005;23:3294-300.
- Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J, Klimov A, Cox N, Bridges CB, Dunn J, DeStefano F, Shay D. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naive 5-8-year-old children. *J Infect Dis* 2006;194:1032-9. Epub 2006 Sep 11.
- Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, Groth N, Della Cioppa G. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine* 2009;27:6959-65. Epub 2009 Sep 12.
- Roos-Van Eijndhoven DG, Cools HJ, Westendorp RG, Ten Cate-Hoek AJ, Knook DL, Remarque EJ. Randomized controlled trial of seroresponses to double dose and booster influenza vaccination in frail elderly subjects. *J Med Virol* 2001;63:293-8.
- Song JY, Cheong HJ, Ha SH, Kee SY, Jeong HW, Kim WJ. Active influenza immunization in hemodialysis patients: comparison between single-dose and booster vaccination. *Am J Nephrol* 2006;26:206-11.
- Tanzi E, Amendola A, Pariani E, Zappa A, Colzani D, Logias F, et al. Lack of effect of a booster dose of influenza vaccine in hemodialysis patients. *Journal of Medical Virology* 2007;79:1176-9.
- Walter EB, Neuzil KM, Zhu Y, Fairchok MP, Gagliano ME, Monto AS, Englund JA. Influenza vaccine immunogenicity in 6- to 23-month-old children: are identical antigens necessary for priming? *Pediatrics* 2006;118:e570-8.

2. Hoe lang mogen oseltamivir en zanamivir profylactisch ingezet worden?**Samenvatting onderzoek**

Volgens de productinformatie van de antivirale middelen voor influenza is de maximale periode waarin profylaxe gegeven mag worden:

- Amantadine: 10 dagen na vaccinatie bij vaccinatie tijdens de epidemie of 6 weken na begin van de epidemie als er niet gevaccineerd wordt of kan worden.
- Oseltamivir: 10 dagen bij postexpositieprofylaxe, geen aanbeveling voor duur seizoensprofylaxe, maar uit literatuur blijkt dat oseltamivir veilig te gebruiken is voor een periode van 6 weken.
- Zanamivir: 10 dagen bij postexpositieprofylaxe en 28 dagen (4 weken) bij seizoensprofylaxe.

Overige overwegingen

Voor bepalen van de maximale periode van veilig gebruik van oseltamivir en zanamivir voor seizoensprofylaxe zijn gegevens van onderzoeken gebruikt waarbij de opzet niet was om de maximale periode van veilig gebruik te onderzoeken. [Dutk10, Khaz09] Daarom is het hoogstwaarschijnlijk mogelijk om deze middelen veilig een langere periode dan aangegeven te gebruiken. Recent is in een studie onder immuno-incompetente patiënten het veilig gebruik van oseltamivir gedurende 12 weken beschreven. [Dutk10, Ison09]

Aanbeveling

Bijsluiterinformatie en informatie uit de literatuur gebruiken. Omdat perioden langer dan 6 weken voor preventieve behandeling van gezonde personen niet is beschreven, dit als maximale termijn voor oseltamivir hanteren, ondanks de positieve bevindingen met 12 weken preventieve behandeling van immuno-incompetente patiënten.

Literatuur

- Dutkowski R. Oseltamivir in seasonal influenza: cumulative experience in low-and high-risk patients. J Antimicrob Chemother 2010;65 Suppl 2:ii11-ii24.
- Ison MG, Szakaly P, Shapira MY et al. Reduced incidence of seasonal influenza with oseltamivir prophylaxis in solid organ transplant recipients. In: Abstracts of the American Transplant Congress, Boston, 2009. Abstract 483. <http://www.abstracts2view.com/atc/> (9 November 2009, date last accessed)
- Khazeni N, Bravata DM, Holty JE, Uyeki TM, Stave CD, Gould MK. Systematic review: safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza. Ann Intern Med 2009;151:464-73. Epub 2009 Aug 3.

Productinformatie

- Amantadine (Symmetrel©) productinformatie: <http://db.cbg-meb.nl/Bijsluiters/h05353.pdf>.
- Oseltamivir (Tamiflu©) productinformatie: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000402/human_med_001075.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
- Zanamivir (Relenza©) productinformatie: <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h24094.pdf>.

3. Hoe moet gehandeld worden (profylactisch en therapeutisch) bij een uitbraak met een resistente stam?

Samenvatting onderzoek

Allereerst is van belang om te bepalen of een virus resistent is en tegen welke middelen om vervolgens maatregelen te kunnen nemen. [Meij09, Meij11] Van de seizoensinfluenzavirussen zijn de A(H3N2)-virussen ongevoelig voor de adamantanes, maar gevoelig voor neuraminidaseremmers. Seizoens- A(H1N1)pdm09-virussen zijn sinds het seizoen 2007/2008 ongevoelig voor oseltamivir, maar gevoelig voor zanamivir, terwijl er twee lijnen zijn waarvan de één ongevoelig is voor de adamantanes en de ander gevoelig voor de adamantanes. Influenza B-virussen zijn van nature niet gevoelig voor de adamantanes en zijn gevoelig voor de neuraminidaseremmers. Het pandemisch A(H1N1)pdm09-virus is ongevoelig voor de adamantanes en gevoelig voor de neuraminidaseremmers. Sporadisch gedetecteerde oseltamivirresistente pandemische A(H1N1)pdm09-virussen blijken gevoelig

voor zanamivir. Echter, deze virussen blijken tot op heden (2010) gestoord in hun transmissie door de mutatie die de resistentie veroorzaakt. Op basis van deze gegevens kan in eerste instantie een keus voor antiviraal middel gemaakt worden als het type en subtype van het influenzavirus dat de uitbraak veroorzaakt, bekend is, terwijl additioneel onderzoek gedaan wordt naar het antiviraal gevoeligheidsprofiel van het oorzakelijke virus bij één van de vestigingen van het Nationaal Influenza Centrum (RIVM/LIS of ErasmusMC). Op basis van die gegevens kan dan eventueel de keuze van het antivirale middel aangepast worden. Voor beleid in de huisartsenpraktijk en in verpleeghuizen en verzorgingshuizen worden de richtlijnen van de NHG en VERENSO gehanteerd. [Cool04, Esse08] Vanwege resistentievorming onder therapie of profylaxe moet resistentievorming gemonitord worden. In een gezamenlijke communicatie van de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding en het NIC is het volgende advies gegeven [Meij09]:

1. Voor de behandeling van patiënten met een gecompromitteerd immuunsysteem die geïnfecteerd zijn met influenzavirus: direct virale diagnostiek inzetten om zowel de aanwezigheid en ontwikkeling van resistentie als het effect van de antivirale therapie te kunnen volgen.
2. Verpleeg- en verzorgingshuizen: indien een uitbraak is vastgesteld, dan volgens de richtlijn van VERENSO starten met oseltamivir voor therapie en profylaxe. Wel wordt geadviseerd snel materiaal in te sturen voor typering en bepaling van de antivirale gevoeligheid, om het effect van de therapie en de mate van resistentie bij circulerende virussen vast te kunnen stellen.
3. Het beleid in de huisartsenpraktijk volgens de NHG-standaard blijft ongewijzigd: patiënten met een IAZ zonder verhoogd risico op complicaties niet behandelen, patiënten met een IAZ en een zeer hoog risico op complicaties wel behandelen. Wanneer bij deze uitzonderlijke situatie de patiënt niet snel herstelt, kan in overleg met de arts-microbioloog materiaal van de patiënt worden afgenomen om het effect van de therapie te kunnen volgen.

Overige overwegingen

Geen.

Aanbeveling

Van het oorzakelijke virus het type en subtype bepalen om (postexpositie-)profylaxe of therapie met het juiste antivirale middel in te kunnen stellen. Tegelijkertijd het antiviraal profiel van het oorzakelijke virus laten bepalen en op geleide van resultaten de keuze van antiviraal middel, indien nodig, bijstellen.

Literatuur

- Cools HJ, Herngreen JJ, De Jong RE, Lichtenbelt MF, Rothbarth PH, Van Essen GA. NVVA Richtlijn Influenzapreventie in verpleeghuizen en verzorgingshuizen, april 2004. ISBN nr. 90 807332 3 7. (<http://verenso.artsennet.nl>)
- Essen GA van, Bueving HJ, Voordouw ACG, Berg HF, Van der Laan JR, Van Lidth de Jeude CP, Boomsma LJ, Opstelten W. NHG-Standaard Influenza en influenzavaccinatie, eerste herziening. Huisarts & Wetenschap 2008; 51:1-12.
- Meijer A, Rimmelzwaan GF, Dijkstra F en Donker GA. Actuele ontwikkelingen betreffende influenza; griepspotters in actie. Tijdschr Infect 2009;4:176-84.
- Meijer A and Jonges M. Resistance to influenza antiviral drugs. In: SWAB. NethMap 2009 – Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. RIVM 2011:87-90.

4. Voor welke risicogroepen wordt vaccinatie aanbevolen en welke risicogroepen komen in aanmerking voor gratis vaccinatie?

Samenvatting onderzoek

In het Nationaal Programma Grieppreventie, waarin in één standaard influenzavaccinatie per seizoen is voorzien (kinderen van 6 maanden tot 6 jaar krijgen de eerste keer 2 vaccinaties), zijn de volgende groepen met verhoogd risico op complicaties volgend op een influenzavirusinfectie opgenomen: [VWS07]

- patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen (ook als zij jonger zijn dan 18 jaar);
- patiënten met een chronische stoornis van de hartfunctie;
- patiënten met diabetes mellitus;
- patiënten met chronische nierinsufficiëntie;
- patiënten die recent een beenmergtransplantatie hebben ondergaan;
- personen die geïnfecteerd zijn met humaan immunodeficiency virus;
- kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar die langdurig salicylaten gebruiken;
- personen met een verstandelijke handicap die verblijven in intramurale voorzieningen;
- personen van 60 jaar en ouder;
- personen met verminderde weerstand tegen infecties (bijvoorbeeld door levercirrose, (functionele) asplenie, auto-immuunziekten, chemotherapie en immunosuppressieve medicatie);
- verpleeghuisbewoners die niet onder een van deze categorieën vallen.

Voor een actueel overzicht van de risicogroepen met een verhoogd risico op een ernstig beloop van influenza en die aanspraak maken op een gratis griepvaccinatie zie: www.rivm.nl/Onderwerpen/Onderwerpen/G/Griep prik.

Daarnaast heeft de Gezondheidsraad geadviseerd om ook de volgende groepen op te nemen in het Nationaal Programma Grieppreventie:

- gezondheidszorgpersoneel in instellingen;
- overig gezondheidszorgpersoneel;
- gezinsleden van personen met een zeer hoog risico.

Dit advies is niet overgenomen door de minister. [Gez07]

Het behoort tot de verantwoordelijkheid van de werkgever van personeel van verpleeg- en verzorgingshuizen en van overig gezondheidspersoneel of van de gezondheidszorgwerker zelf (bijvoorbeeld huisartsen) om vaccinatie tegen influenza aan te bieden dan wel zichzelf te laten vaccineren. Vaccinatie wordt aanbevolen om kwetsbare bewoners of patiënten te beschermen. Bewijs voor effectiviteit is echter dun vanwege heterogeniteit in studies. [Thom10] Indien een gezondheidszorginstelling besluit het zorgpersoneel te laten vaccineren, dient rekening gehouden te worden met de vigerende wetgeving, onder andere ten aanzien van de privacy en WGBO.

Tijdens de A(H1N1)pdm09-pandemie in 2009 zijn de volgende risicogroepen toegevoegd aan het Nationaal Programma Grieppreventie: [Gezo09a, Gezo09b, Gezo09c]

- gezondheidspersoneel met mogelijk direct contact met patiënten uit de hierboven gedefinieerde medische risicogroepen;
- alle zwangere vrouwen, vanaf de vierde maand van de zwangerschap;
- kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar oud;
- huisgenoten van baby's tot en met 5 maanden oud.

Voor postpandemische vaccinatie met het trivalente vaccin waarin de pandemische variant is opgenomen, heeft de minister besloten (op advies van de Gezondheidsraad) om uitsluitend jonge kinderen en zwangeren op te nemen in het Nationaal Programma Grieppreventie als ze een onderliggend lijden hebben waardoor ze al tot bestaande risicogroepen behoren. [Gezo10a, Gezo10b, VWS10]

Overige overwegingen

Geen.

Aanbeveling

Het besluit van de minister van VWS voor groepen voor het Nationaal Programma Grieppreventie volgen.

Literatuur

- Gezondheidsraad: Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienummer 2007/09.
- Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen pandemische influenza A/H1N1 2009: doelgroepen en prioritering. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009a; publicatienr. 2009/10.
- Gezondheidsraad. Briefadvies Vaccinatie tegen pandemische influenza A/H1N1 2009: doelgroepen en prioritering (2). Den Haag: Gezondheidsraad, 2009b; 2009/12.
- Gezondheidsraad: Vaccinatie tegen pandemische influenza A/H1N1 2009: doelgroepen en prioritering (3). Den Haag: Gezondheidsraad, 2009c; publicatie nr. 2009/16R
- Gezondheidsraad. Briefadvies Vaccinatie tegen seizoensgriep 2010-2011. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010a; publicatienr. 2010/05
- Gezondheidsraad. Vaccinatie van zwangere vrouwen tegen seizoensgriep 2010-2011. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010b; publicatienr. 2010/14.
- Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD005187.
- VWS. Standpunt op advies Gezondheidsraad 'Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling'. PG/ZP-2.781.583. 9 juli 2007.
- VWS. Brief aan de Tweede Kamer over vaccinatie tegen seizoensgriep 2010-2011. PG/CI 3020606. 10 september 2010.

5. Welk bewijs is er voor effectiviteit van algemene hygiënemaatregelen om verspreiding van influenza te voorkomen of te limiteren?

Samenvatting onderzoek

De mogelijkheden voor interventie tijdens een epidemie van een seizoensgriep zijn beperkt. Omdat influenza met name aerogeen, maar ook via handen, deurknoppen en andere voorwerpen wordt verspreid, zullen algemene hygiënemaatregelen zoals handen wassen, hygiëne bij het bereiden van voedsel en dranken, nies-/hoesthygiëne etc., nuttig zijn. [Grea10, Jeff10] Het is gebleken dat vooral het handen wassen, meerdere malen per dag met water en zeep, gevolgd door goed drogen, de kans op besmetting verkleint. [Gray09, Jeff10] Deze maatregelen zullen het krijgen van griep niet volledig kunnen voorkomen. Het dragen van een mond-neusmasker, ten minste van chirurgische kwaliteit en goed afsluitend op de huid, door een persoon met griep, kan overdracht naar een andere persoon beperken. [Cowl10, Jeff10] Voor de effectiviteit van het dragen van maskers door gezonde personen om infectie met het virus te voorkomen, zijn geen harde bewijzen. [Cowl10, Jeff10]

Overige overwegingen

Gezondheidszorginstellingen dienen in verband met influenza aandacht te besteden aan het voorkomen van gezondheidsschade bij werknemers en aan maatregelen om gezondheidsschade van cliënten en patiënten door werknemers te reduceren. [Nede07] Maatregelen die getroffen kunnen worden, zijn te vinden in de richtlijnen van VERENSO, de NVAB en de Werkgroep Infectiepreventie. [Cool04, Nede07, Werk06, Werk08] Te denken valt dan aan vertragen van transmissie door technische (fysieke scheiding personeel-patiëntengebieden, aanpassen omgevingstemperatuur, luchtdruk en luchtvochtigheid) en organisatorische (thuiswerken, *social distancy*, weren van besmettelijke werknemers van de werkplek etc.) maatregelen en algemene (bijvoorbeeld reinigen oppervlaktes) en persoonlijke hygiënemaatregelen (bijvoorbeeld handenwassen). Ook persoonlijke beschermingsmaatregelen kunnen overwogen worden, zoals barrièrekleding,

adembescherming en postexpositieprohylaxe met antivirale middelen.

Aanbeveling

Voor verpleeghuizen en verzorgingshuizen de richtlijn van VERENSO volgen. Voor ziekenhuizen de richtlijnen van de Werkgroep Infectiepreventie volgen. Voor de algemene bevolking de Toolkit Verkoudheid en Griep van het RIVM/Cib volgen. Voor bedrijfsartsen de NVAB-richtlijn 'Influenza: preventie en outbreak control' volgen.

Literatuur

- Cools HJ, Herngreen JJ, Jong RE de, Lichtenbelt MF, Rothbarth PH, Essen GA van. NVVA Richtlijn Influenzapreventie in verpleeghuizen en verzorgingshuizen, april 2004. ISBN nr. 90 807332 3 7.
- Cowling BJ, Zhou Y, Ip DK, Leung GM, Aiello AE. Face masks to prevent transmission of influenza virus: a systematic review. *Epidemiol Infect* 2010;138:449-56. Epub 2010 Jan 22.
- Grayson ML, Melvani S, Druce J, Barr IG, Ballard SA, Johnson PD, Mastorakos T, Birch C. Efficacy of soap and water and alcohol-based hand-rub preparations against live H1N1 influenza virus on the hands of human volunteers. *Clin Infect Dis* 2009;48:285-91.
- Greatorex JS, Page RF, Curran MD, Digard P, Enstone JE, Wreghitt T, Powell PP, Sexton DW, Vivancos R, Nguyen-Van-Tam JS. Effectiveness of common household cleaning agents in reducing the viability of human influenza A/H1N1. *PLoS One* 2010;5:e8987.
- Jefferson T, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Nair S, Foxlee R, Rivetti A. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD006207.
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB). Richtlijn Influenza: preventie en outbreak control. NVAB, Utrecht, 2007.
- Werkgroep Infectiepreventie. Ziekenhuizen. Indicaties voor isolatie. 2006. www.wip.nl.
- Werkgroep Infectiepreventie. Ziekenhuizen. Persoonlijke beschermingsmiddelen. 2008. www.wip.nl.

Landelijk beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal

- Toolkit Verkoudheid en Griep, RIVM/Cib.
<http://toolkits.loketgezondleven.nl/infectieziekten/>

6. Hoe is de prioritering van vaccinatie en chemoprofylaxe geregeld bij schaarste?

Samenvatting onderzoek

Bij schaarste prioriteert de minister van VWS in overleg met de Gezondheidsraad en andere deskundigen (Outbreak Management Team) gehoord hebbend, de vaccinatie en de inzet van antivirale middelen. [Cent09, Gezo09a, Gezo09b, Gezo09c, Gezo09d, Mini08]

Overige overwegingen

Werkgevers hebben een inspanningsverplichting zorg te dragen voor veilige en gezonde arbeidsomstandigheden. Een werkgever kan hieraan invulling geven door bijvoorbeeld vaccinatie aan te bieden. In geval van vaccinschaarste kan een werkgever geen invulling geven aan deze zorgplicht, hoewel er wel sprake is – zeker in de zorg – van een verhoogde kans op werkgerelateerde blootstelling. In het kader van het veiligstellen van de vitale infrastructuur, waaronder de gezondheidszorg, dienen hierover al in een vroeg stadium afspraken te worden gemaakt tussen de diverse private en publieke belanghebbenden. Hetzelfde geldt voor het profylactisch inzetten van antivirale medicatie voor essentiële werknemers werkzaam in de vitale infrastructuur (onder andere energievoorziening en communicatie) en gezondheidszorg. De Rijksoverheid adviseert echter terughoudendheid bij de profylactische inzet van antivirale medicatie als bedrijfscontinuïteitsmiddel. [Mini08] Dit

vanwege de kans op resistentievorming. De rijksoverheid adviseert alleen profylactische inzet van antivirale medicatie als bedrijfscontinuïteitsmiddel te overwegen als voldaan is aan de volgende criteria:

1. Effectiviteit
Is de inzet van antivirale medicatie wel een effectief middel in het kader van de bedrijfscontinuïteit?
2. Subsidiariteit
Zijn er geen andere (minder risicovolle) mogelijkheden voorhanden om hetzelfde effect te bereiken?
3. Proportionaliteit
Is de inzet van antivirale middelen wel een proportionele actie in verhouding tot het beoogde effect.

Aanbeveling

Geen.

Literatuur

- Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen pandemische influenza A/H1N1 2009: doelgroepen en prioritering. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009a; publicatienr. 2009/10.
- Gezondheidsraad. Briefadvies Vaccinatie tegen pandemische influenza A/H1N1 2009: doelgroepen en prioritering (2). Den Haag: Gezondheidsraad, 2009b; publicatie nr. 2009/12.
- Gezondheidsraad: Vaccinatie tegen pandemische influenza A/H1N1 2009: doelgroepen en prioritering (3). Den Haag: Gezondheidsraad, 2009c; publicatie nr. 2009/16R
- Gezondheidsraad: Toetsing extern advies over verstrekking antivirale middelen bij een pandemie door Nieuwe Influenza A (H1N1). 2009d.
- Centrum voor Infectieziektenbestrijding, RIVM. Neuraminidaseremmers bij pandemie door nieuwe influenza A(H1N1), 2009.
- Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties. Overheidsstandpunt Antivirale middelen tijdens een griepandemie, 2008.

7. Hoe kunnen antigene sneltesten ingezet worden en wat is hun sensitiviteit in vergelijking met andere detectietechnieken?

Samenvatting onderzoek

Detectie van het virus (met afnemende gevoeligheid) kan gedaan worden met (real-time) reverse-transcriptie (RT)-PCR voor detectie van viraal RNA, snelkweek gecombineerd met antigeendetectie of detectie van antigeen in een uitstrijk met immunofluorescentie, normale kweek en sneltesten voor detectie van antigeen. [Dwy06]

Uiteraard dient voor een optimale detectie van het virus onafhankelijk van de techniek de monsterafname, een neuswat en/of keelwat en/of een neus-keelspoelsel, op de juiste wijze plaats te vinden en binnen 4 dagen na begin van symptomen. [Dwy06, Foo09]

De gevoeligheid van directe detectie van viruscomponenten, met name door middel van PCR van erfelijk materiaal maar ook door detectie van antigeen, is superieur ten opzichte van normale viruskweek en serologie vanwege de snelheid en de gevoeligheid die nodig is voor adequaat instellen van therapie en mogelijk isolatie van de patiënt om transmissie te voorkomen, of voor adequate evaluatie van genomen maatregelen op grond van klinische diagnose. [Allw02, Dwy06]

De antigeensneltesten zijn dusdanig variabel in gevoeligheid, 70% (59–93%) afhankelijk van testkit, leeftijd van de patiënt, oorzakelijk type en subtype virus en training van de uitvoerder, dat ze eigenlijk niet geschikt zijn voor individuele diagnostiek van een patiënt zonder aanvullende laboratoriumdiagnostiek. [Foo09, Ganz10, Gino09, Hurt09, Tayl09, WHO05] Dit type test is wel geschikt voor bijvoorbeeld een snelle triage en analyse van een uitbraak op locatie. De antigeensneltest heeft bij kinderen een hogere sensitiviteit doordat virustiters hoger zijn en langer aanhouden dan bij volwassenen. Hier kan gebruik van gemaakt

worden bij triage en implementatie van isolatiemaatregelen.

Overige overwegingen

De A(H1N1)pdm09-pandemie heeft de noodzaak voor de ontwikkeling van moleculaire sneltesten een boost gegeven. De noodzaak werd al langere tijd ingezien, vooral ingegeven door beschikbaarheid van dit soort testen voor gebieden met A(H5N1)-uitbraken onder pluimvee en mogelijke besmetting van mensen, waar onvoldoende laboratoriumfaciliteiten aanwezig zijn voor analyse van monsters met (real-time) reverse-transcription (RT)-PCR. [Chun07, Meij06] Een belangrijk obstakel in de ontwikkeling van dit soort testen is de monsterbewerking, met name isolatie van het erfelijk materiaal van het virus, voordat de eigenlijke test uitgevoerd kan worden. [Chun07, Dine07] Sinds begin 2010 is de eerste moleculaire sneltest voor influenza commercieel beschikbaar die monstervoorbewerking en (real-time) reverse-transcription (RT)-PCR combineert in een cartridge en die in minder dan één uur een resultaat oplevert, de Cepheid Expert Flu A Panel. [Jenn10] De grootste kostenpost is de eenmalige aanschaf van een apparaat ter grootte van een flink boek, een laptop en een *barcode reader*.

Aanbeveling

Antigene sneltesten alleen gebruiken voor triage en analyse van een uitbraak op locatie. Bij een lage of afwezige circulatie van influenzavirus in de algemene bevolking dient bij een positieve test confirmatie met een andere test in het laboratorium plaats te vinden. Bij een negatieve test en sterke verdenking, zoals bij wijdverbreide circulatie van influenzavirus in de algemene bevolking, dient een meer gevoelige test in het laboratorium gedaan te worden.

Literatuur

- Allwinn R, Preiser W, Rabenau H, Buxbaum S, Stürmer M, Doerr HW. Laboratory diagnosis of influenza--virology or serology? *Med Microbiol Immunol* 2002;191:157-60. Epub 2002 Aug 30.
- Chung et al. Global Influenza Programme. Expert consultation on diagnosis of H5N1 avian influenza infections in humans. *Influenza Other Respi Viruses* 2007;1:131-8.
- Dineva MA, MahiLum-Tapay L, Lee H. Sample preparation: a challenge in the development of point-of-care nucleic acid-based assays for resource-limited settings. *Analyst* 2007;132:1193-9.
- Dwyer DE, Smith DW, Catton MG, Barr IG. Laboratory diagnosis of human seasonal and pandemic influenza virus infection. *Med J Aust* 2006;185(10 Suppl):S48-53.
- Foo H. Rapid tests for the diagnosis of influenza. *Aust Prescr* 2009;32:64-7.
- Ganzenmueller T, Kluba J, Hilfrich B, Puppe W, Verhagen W, Heim A, Schulz T, Henke-Gendo C. Performance of direct fluorescent antibody staining, point-of-care rapid antigen test and virus isolation for the detection of novel 2009 influenza A(H1N1) virus in comparison to RT-PCR in respiratory specimens. *J Med Microbiol* 2010 Mar 4. [Epub ahead of print]
- Ginocchio CC, Zhang F, Manji R, Arora S, Bornfreund M, Falk L, Lotlikar M, Kowerska M, Becker G, Korologos D, de Geronimo M, Crawford JM. Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. *J Clin Virol* 2009;45:191-5. Epub 2009 Jun 16.
- Hurt AC, Baas C, Deng YM, Roberts S, Kelso A, Barr IG. Performance of influenza rapid point-of-care tests in the detection of swine lineage A(H1N1) influenza viruses. *Influenza Other Respi Viruses* 2009;3:171-6.
- Jenny SL, Hu Y, Overduin P, Meijer A. Evaluation of the Xpert Flu A Panel nucleic acid amplification-based point-of-care test for influenza A virus detection and pandemic H1 subtyping. *J Clin Virol* 2010 Jul 29. [Epub ahead of print]
- Meijer A. Importance of rapid testing to combat the global threat of bird flu. *Expert Rev Mol Diagn* 2006;6:1-4.
- Taylor J, McPhie K, Druce J, Birch C, Dwyer DE. Evaluation of twenty rapid antigen tests for the detection of human influenza A H5N1, H3N2, H1N1, and B viruses. *J Med*

Virology 2009;81:1918-22.

- WHO. WHO recommendations on the use of rapid testing for influenza diagnosis. 2005. http://www.who.int/influenza/resources/documents/rapid_testing/en/index.html.

Productinformatie

- Cepheid Expert Flu. <http://www.cepheidinternational.com/tests-and-reagents/ce-ivd-test/xpert-flu/>.

8. Bij hoeveel personen moet er diagnostiek gedaan worden bij een uitbraak om een uitbraak door influenza te bevestigen dan wel uit te sluiten?

Samenvatting onderzoek

De belangrijkste vraag die hiervoor beantwoord moet worden is eigenlijk hoe voorspelbaar een klinische diagnose 'influenza-achtig ziektebeeld' is voor het echt hebben van een infectie met influenzavirus en welke test het meest sensitief is om dat te bevestigen. Omdat de prevalentie van influenza varieert, variëren ook de positief en negatief voorspellende waarde van zowel de klinische als laboratoriumdiagnose van influenza. [Boiv00, Call05, Mont00, Nava05] Het gebruik van antigeensneltesten kan de specificiteit verhogen (circa 30%) van de klinische diagnose zonder gebruik van een sneltest. [Mont03, Petr10] Hoesten en koorts zijn de twee symptomen die het sterkst gecorreleerd zijn met het hebben van influenza. [Boiv00, Mont00, Nava05] In een studie waarin de klinische diagnose van pandemisch A(H1N1)pdm09 vergeleken werd met antigene sneltest en PCR, bleek dat ongeveer 60% van de PCR-positieve gevallen opgepikt werden door de antigene sneltest en dat hoest alleen gevonden werd bij PCR-positieve gevallen. [Brou09] Echter, gebruik van WHO- of CDC- criteria voor influenza-achtig ziektebeeld bleek matig voorspellend voor het hebben van influenza voor zowel seizoensinfluenza als A(H1N1)pdm09-pandemische influenza. [Ong09]

Het is dus eigenlijk onmogelijk een precies aantal personen aan te geven dat getest moet worden, omdat dit te zeer afhankelijk is van de klinische casusdefinitie, de prevalentie van influenza in de algemene bevolking ten tijde van de uitbraak en van de analytische gevoeligheid van de gebruikte test.

Overige overwegingen

Alhoewel het Diagnostisch algoritme 'Overwegingen met betrekking tot luchtweginfecties - Een handleiding voor het inzetten van diagnostiek bij uitbraken van luchtweginfecties. RIVM/Cib. September 2011' een goede handleiding is om via een algoritme te bepalen welk diagnostisch pakket eerst ingezet moet worden bij een uitbraak van luchtweginfecties, geeft het geen antwoord op de vraag hoeveel personen getest moeten worden. [Lubb11]

Aanbeveling

De waarschijnlijkheid van een influenza-uitbraak kan ingeschat worden aan de hand van de wekelijkse influenzasurveillancegegevens van het NIVEL/RIVM (www.nivel.nl/griep). Het aantal monsters dat bij een uitbraak getest moet worden om één positief resultaat te krijgen is sterk afhankelijk van de specificiteit en de gevoeligheid van de gebruikte test en de prevalentie van influenzavirusinfecties in de algemene bevolking. Wordt een test met een lage sensitiviteit gebruikt, zoals een antigene sneltest, dan zal het aantal personen dat getest moet worden hoger zijn dan bij het gebruik van een meer sensitieve test in het laboratorium. Een modelleringstudie zou hier meer inzicht in kunnen verschaffen om tot een evidence-based gewogen advies te komen. Op dit moment is het beste advies om, gezien de relatief lage en variabele positief voorspellende waarde van de klinische diagnose 'influenza-achtig ziektebeeld', monsters van alle beschikbare patiënten met verdachte symptomen (met name hoest en koorts) te (laten) onderzoeken tot de eerste positieve patiënt is gevonden. Voor hoogste gevoeligheid moeten monsters op de juiste wijze en binnen 4 dagen na begin van symptomen afgenomen worden.

Literatuur

- Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis* 2000;31:1166-9. Epub 2000 Nov 6.
- Brouqui P, Vu Hai V, Nougairede A, Lagier JC, Botelho E, Ninove L, Zandotti C, Charrel RN, De Lamballerie X, Raoult D. Improving the diagnostic efficiency of H1N1 2009 pandemic flu: analysis of predictive clinical signs through a prospective cohort. *PLoS Curr Influenza* 2009 Oct 21:RRN1120.
- Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? *JAMA* 2005;293:987-97.
- Lubben M van der, van der Have J, van Gageldonk R, Kuijper E, van Dam A, Benne R, Koopmans M. Diagnostisch algoritme Overwegingen met betrekking tot luchtweginfecties - Een handleiding voor het inzetten van diagnostiek bij uitbraken van luchtweginfecties. RIVM/Cib. September 2011
- Montalto NJ. An office-based approach to influenza: clinical diagnosis and laboratory testing. *Am Fam Physician* 2003;67:111-8.
- Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000;160:3243-7.
- Navarro-Marí JM, Pérez-Ruiz M, Cantudo-Muñoz P, Petit-Gancedo C, Jiménez-Valera M, Rosa-Fraile M; Influenza Surveillance Network in Andalusia, Spain. Influenza-like illness criteria were poorly related to laboratory-confirmed influenza in a sentinel surveillance study. *J Clin Epidemiol* 2005;58:275-9.
- Ong AK, Chen MI, Lin L, Tan AS, Nwe NW, Barkham T, Tay SY, Leo YS. Improving the clinical diagnosis of influenza - a comparative analysis of new influenza A (H1N1) cases. *PLoS One* 2009;4:e8453.
- Petrozzino JJ, Smith C, Atkinson MJ. Rapid Diagnostic Testing for Seasonal Influenza: An Evidence-based Review and Comparison with Unaided Clinical Diagnosis. *J Emerg Med* 2010 Mar 12. [Epub ahead of print].