



# Influenza Richtlijn

griep



## Samenvatting

**Verwekker:** Influenzavirus

**Besmettingsweg:** Aerogeen.

**Incubatietijd:** 1-5 dagen (meestal 3-4) dagen

**Besmettelijke periode:** Dag voor symptomen tot 5-7 dagen.

**Maatregelen:** Bron- en contactonderzoek niet nodig bij gewone influenza-epidemieën.

**Symptomen:** Afhankelijk van het virustype.

## Versiebeheer

Deze richtlijn is tot stand gekomen onder leiding van dr. A. Meijer, RIVM/Cib/IDS en vastgesteld in het LOI in februari 2012

In maart 2015 is bijlage 2 vastgesteld voor het LOI.

Deze richtlijn wordt momenteel herzien.

Wijzigingen:

- Juli 2017: Arboparagrafen toegevoegd.
- Januari 2015: de bijlage is aangepast, omdat inmiddels de resultaten van het PEPPIE-onderzoek bekend zijn geworden. Helaas geven die nog steeds geen definitief uitsluitel over de effectiviteit van post-expositieprofylaxe.
- Januari 2013: bij paragraaf 7 Behandeling: Chemotherapie met antivirale middelen, informatie toegevoegd betreft beschrijving indicaties voor behandeling. De Bijlage Influenza in verpleeg- en verzorgingshuizen is herzien.

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

Influenza wordt veroorzaakt door type A-, B- of C-influenzavirussen. Aviaire influenzavirussen worden beschouwd als de bron van de type A-influenzavirussen die bij bepaalde zoogdieren (mens, paard, varken) regelmatig worden geïsoleerd. In deze zoogdieren handhaven zij zich om na kortere of langere tijd te worden vervangen door de introductie uit de vogelwereld van een type A-influenzavirus dat behoort tot een ander subtype. Directe transmissie van varken naar mens is ook mogelijk. [Koop09] Type B-influenzavirussen komen, uitzonderingen daargelaten, alleen bij de mens voor. De type A- en B-influenzavirussen behoren tot de RNA-virusfamilie Orthomyxoviridae. Het virus-RNA is aanwezig in de vorm van 8 gensegmenten die coderen voor minstens 11 eiwitten. Het meest belangrijk voor de volksgezondheid zijn het hemagglutinine (H), het neuraminidase (N) en het M2-ionkanaaleiwit. Er zijn 16 H-subtypen en 9 N-subtypen van het type A-influenzavirus. Het subtype H1N1 circuleerde van 1918 t/m 1956 en van 1977 tot 2009, H2N2 van 1957 t/m 1968 en H3N2 van 1968 tot heden. In 2009 verscheen een nieuwe H1N1-

variant die de eerste influenzapandemie in de 21 eeuw veroorzaakte, maar die wel overeenkomsten vertoont met het H1N1-virus van vóór 1957. [Koop09] Door zoönotische overdracht kunnen aviaire influenzavirussen waaronder A(H5N1) en A(H7N7) infecties veroorzaken bij de mens. [Neum10, Fouc04, Koop04] Van het influenza B-virus bestaan er twee zogenaamde 'lineages' die antigeen verschillend zijn: de Victoria/2/87-lineage en de Yamagata/16/88-lineage. [Lin04] Vervanging van het ene door het andere subtype van het type A-influenzavirus vanuit de vogelwereld, waarbij het H en soms ook het N sprongsgewijze verandert, heet antigene shift en gaat per definitie gepaard met een influenzapandemie. Tussen de pandemieën in ondergaan H en N frequent kleine cumulatieve antigene veranderingen. Binnen 1 tot 5 jaar ontstaat daardoor telkens weer een nieuwe antigene virusvariant. Dit verschijnsel van de zogenaamde antigene drift is, evenals de antigene shift, typisch voor het influenzavirus en komt ook bij het type B-influenzavirus voor.

## Pathogenese

De porte d'entrée van humane influenzavirussen wordt gevormd door slijmvliezen van de luchtwegen en incidenteel de conjunctiva. [Kuik08, Koop04] Het virus hecht zich via speciale receptoren aan de cellen van het respiratoire epitheel van neus, farynx, larynx, trachea en bronchiën, penetreert deze en repliceert zich in deze cellen. De besmette cellen kunnen veel virusdeeltjes produceren, maar zullen uiteindelijk sterven. Dit leidt tot beschadiging van (delen van) het respiratoir epitheel, vooral het trilhaarepitheel.

Aspecifieke lichaamsafweer treedt onmiddellijk op door onder andere geïnfecteerde cellen te vernietigen. Enkele dagen na besmetting komt ook de specifieke afweer op gang. Zowel de aspecifieke als specifieke afweer dragen niet alleen bij aan de bestrijding van de infectie, maar ook substantieel aan het klinisch beeld influenza. Asymptomatische infectie kan voorkomen. In het algemeen is het virus, afhankelijk van het type en subtype, ongeveer 5 tot 9 dagen na het begin van symptomen uit het lichaam geëlimineerd. [Bacc06, Liao09]

Soms kunnen ook de cellen van de pulmonaire alveoli besmet raken, met primaire virale pneumonie als gevolg. [Kuik08] Bepaalde commensale bacteriën (*Haemophilus influenzae*, pneumokokken, *Staphylococcus aureus*) kunnen van de celbeschadigingen, vooral van het verlies van de trilhaarfunctie, gebruikmaken en een secundaire bacteriële infectie veroorzaken, bijvoorbeeld otitis media, sinusitis en bacteriële pneumonie. [Brun06] Dergelijke secundaire bacteriële infecties zijn een belangrijke oorzaak van mortaliteit na een influenzavirusinfectie. [Brun06]

## Incubatieperiode

De incubatieperiode is 1 tot 5 dagen (meestal 3-4 dagen). [Liao09]

[Naar boven](#)

## Ziekteverschijnselen

Afhankelijk van het type virus kunnen de ziekteverschijnselen verschillen. De presentatie van patiënten geïnfecteerd met het A(H5N1)-virus verschilt van dat van de seizoensinfluenzavirussen, met name door minder bovensteluchtwegsymptomen en vaker gastro-intestinale symptomen, terwijl het A(H1N1)pdm09-virus een vergelijkbare klinische presentatie heeft als seizoensinfluenzavirussen. [Eccl05, Hui08, Mont00, Ong09] Bij seizoensinfluenza verloopt de infectie subklinisch in ongeveer één derde van de gevallen, vooral bij volwassenen met (partiële) immuniteit. [Carr08]

Wordt de ziekte symptomatisch, dan ontwikkelt zich meestal het zogenaamde influenza-achtige ziektebeeld [Euro08]: de trias van (1) acuut begin, (2) hoesten, neusverkoudheid, niezen, pijn achter het borstbeen, zere keel en (3) koorts tot 39 °C of hoger, artralgie, hoofdpijn, koude rillingen, malaise, moeheid en myalgie. Bij kwetsbare ouderen kunnen de verschijnselen aanzienlijk minder 'kenmerkend' zijn. Bij voorheen gezonde kinderen en jonge volwassenen is ongecompliceerde influenza vrijwel altijd zelfbeperkend en treedt, na daling van de lichaamstemperatuur gedurende 2 tot 6 dagen, binnen 1 tot 3 weken volledig herstel op.

De belangrijkste en meest voorkomende complicaties zijn secundaire bacteriële infecties, vooral otitis media en pneumonie, acute bronchitis, myocarditis en primaire virale pneumonie. [Kuik08] In een analyse van morbiditeit en mortaliteit door influenza onder personen ouder dan 65 jaar in Frankrijk over de periode 1984-2004, werd de case fatality rate geschat op 0.53 tot 3.10%, gemiddeld 1.43% voor A(H3N2), 1.36% voor A(H1N1)pdm09 en 1.38% voor influenzavirus type B. [Deno07]

[Naar boven](#)

### **Ziekteverschijnselen in relatie tot arbeid**

Na het verdwijnen van de klinische klachten kan het werk over het algemeen geleidelijk worden opgepakt. Het kan echter nog enige tijd duren voordat iemand weer helemaal fit is. Daarbij kan gedacht worden aan beperkingen ten aanzien van geheugen, concentratie en energie. In geval van comorbiditeit, bijvoorbeeld bij hart- en longziekten, kan er sprake zijn van een langere herstelperiode en een hogere gevoeligheid voor complicaties.

### **Natuurlijke immuniteit**

De infectie wordt direct bestreden door specifieke afweermechanismen, later ondersteund door de specifieke (cellulaire en humorale) afweer. [Cox04, Tamu04] Neutraliserende antistoffen bereiken bij primaire infectie gewoonlijk in 4 weken een maximale titer, na herinfectie eerder. De gevormde immuniteit kan gedurende circa 5 jaar herbesmetting met hetzelfde virus voorkomen, maar nieuwe virusvarianten – ontstaan door antigene drift – omzeilen binnen 1 tot 5 jaar de eerder opgebouwde specifieke afweer. Het is echter wel zo dat de dan bestaande partiële kruisimmuniteit de ziekteverschijnselen aanzienlijk vermindert. Pasgeborenen zijn door maternale antistoffen (ook in de moedermelk) beschermd indien nog geen of beperkte antigene drift of shift is opgetreden. [Puck80, Reum87, Zama08]

[Naar boven](#)

### **Reservoir**

Van de humane influenzavirussen de mens. [Nich03] Overdracht vanuit dierlijke virusreservoirs (paarden, varkens, vogels) naar de mens komt sporadisch voor, in Nederland bijvoorbeeld bij boeren en dierenartsen. Een voorbeeld is de A(H7N7)-vogelpestuitbraak in 2003 onder kippen in Nederland. [Fouc04, Koop04] Bij gelijktijdige besmetting met een veterinair en een humaan influenzavirus bestaat de kans op uitwisseling van erfelijk materiaal tussen deze virussen (een zogenoemde reassortant) en de ontwikkeling van een pandemisch influenzavirus. Deze kans is erg klein, maar vereist wel een continue surveillance van influenza in de bevolking. In Nederland wordt deze op doorlopende basis verricht door het Nationaal Influenza Centrum (NIC; locaties Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam en het Centrum voor Infectieziektebestrijding/RIVM), in samenwerking met het NIVEL, Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg, te Utrecht. [Dijk08, Dijk09, Dijk10]

## Besmettingsweg

Transmissie is door de lucht via druppels  $> 10 \mu\text{m}$  over korte afstand (face-to-face). Overdracht via druppelkernen  $< 10 \mu\text{m}$ , die lange tijd en over een grote afstand (kilometers) kunnen blijven zweven, speelt ook een rol, maar de relatieve bijdrage qua overdrachtskans ten opzichte van druppels is nog niet bekend. Transmissie door direct contact, door onder andere kussen en handen geven, speelt ook een rol. [Tell06, Tell09, Webe08] De geïnfecteerde persoon verspreidt door hoesten of niezen virusbevattende druppels en aerosolen in de omgevende lucht, die door een contact worden ingeademd. [Chen09]

De lagere luchtwegen zijn het meest gevoelig voor infectie, terwijl per subtype influenza A-virus de voorkeur voor hogere of lagere luchtwegen verschillend kan zijn. De minimale besmettingsdosis via aerosolen die in de lagere luchtwegen terecht kunnen komen, is zeer gering, in de orde van één of enkele virusdeeltjes. [Tell06] Voor experimentele infectie door indruppelen van virus in de neus is honderdmaal meer virus nodig, zodat we aannemen dat infectie door druppels en besmette handen of voorwerpen (deurknoppen, telefoonhoorns, toetsenborden) een kleinere rol speelt. Luchtvochtigheid en temperatuur spelen een rol in de overleving van influenzavirussen en daarmee in de manier van overdraagbaarheid. [Lowe07, Lowe08, Sham09] Onder koude droge omstandigheden, zoals tijdens de winter, blijkt transmissie via druppelkernen het meest efficiënt. Bij hogere temperatuur ( $30^\circ\text{C}$ ), zoals in de tropen en subtropen, wordt aerogene transmissie via druppelkernen uitgeschakeld door een direct temperatuur- en luchtvochtigheidseffect op het virus, terwijl aerogene transmissie door druppels bij nauw contact even efficiënt is als bij  $20^\circ\text{C}$ . [Lowe08]

Humane influenzavirussen in aerosolen overleven 9-15 uur bij 15% luchtvochtigheid en  $21^\circ\text{C}$ . [Mits72] Onder invloed van zonlicht (ultraviolet licht) worden virusdeeltjes snel geïnactiveerd. Temperatuur, luchtvochtigheid en zonlicht spelen mogelijk ook een rol in de seizoensvariatie van influenza-epidemieën op het noordelijk en zuidelijk halfrond en de afwezigheid van seizoensvariatie in tropische en subtropische regio's. [Lowe07, Lowe08, Sham09] Seizoensvariatie is echter multifactorieel bepaald en veel is nog onbekend. [Lips09] Andere factoren dragen er aan bij dat in subtropische gebieden nieuwe influenzavirusvarianten ontstaan die tot een pandemie kunnen leiden. Die factoren betreffen onder andere het vaak nauw samenleven van mens, varken, watervogels en/of pluimvee in deze gebieden. Hoewel influenzavirussen gedurende 24-48 uur infectieus kunnen blijven op niet-poreuze oppervlakken en tot 12 uur op poreuze oppervlakken, zoals tissues, is de algemene opinie dat indirecte transmissie geen grote rol speelt omdat influenzavirussen op handen binnen enkele minuten niet meer infectieus zijn. [Bean82, Tell06, Tell09, Webe08] Echter, door accumulatie van infectieus virus op oppervlakken in frequent gebruikte ruimten is indirecte transmissie door handcontact een belangrijke risicofactor voor infectie, en in die omstandigheden is handhygiëne een belangrijk middel tot preventie van transmissie. [Gray09, Tell06, Tell09, Webe08]

## Besmettelijke periode

De besmettelijke periode komt overeen met de duur van de virusreproductie. [Bacc06, Leek2007, Carra08, CDC08, Liao09] Virus wordt uitgescheiden van de dag voordat symptomen optreden tot meestal 5 tot 7 dagen na begin van de symptomen. Een piek in virusuitscheiding wordt, afhankelijk van type en subtype virus, meestal binnen 3 dagen na begin van symptomen bereikt, waarna de hoeveelheid uitgescheiden virus snel afneemt. Jonge kinderen kunnen virus tot enkele dagen voor begin van symptomen tot meer dan 10 dagen na begin van symptomen uitscheiden, terwijl immuungecompromitteerde patiënten influenzavirus weken tot maanden kunnen uitscheiden. Daarom neemt bij gezonde volwassenen de besmettelijkheid na circa 3 dagen na begin van de symptomen sterk af en loopt over een periode van 4 tot 8 dagen na begin van de klachten de kans op besmetting van derden terug naar zeer klein. [Bacc06, Liao09]

Bij kinderen en immuno-incompetente patiënten kan dit dus (veel) langer duren. [Bacc06]

## Besmettelijkheid

Het aantal uitgescheiden virusdeeltjes per persoon per dag is afhankelijk van virustype en subtype en van de leeftijd van de persoon, waarbij het bij kinderen en adolescenten het hoogst is. [Bacc06]

## Diagnostiek

Met medewerking van de NVMM.

Zie ook het [Diagnostisch Vademecum Influenzavirus](#).

## Microbiologische diagnostiek

Diverse technieken worden toegepast voor de microbiologisch diagnostiek van een influenzavirusinfectie. [Dwye06]

Directe detectie van viruscomponenten, met name door middel van polymerase-chain-reaction (PCR), 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, Dwye06]

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 antigeendetectorie of detectie van antigeen in een uitstrijk met immunofluorescentie, normale kweek en sneltesten voor detectie van antigeen. [Dwye06] 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. [Dwye06, Foo09]

De antigeensneltesten zijn zeer variabel in gevoeligheid: 70% (59–93%), afhankelijk van testkit, leeftijd van de patiënt, oorzakelijk type en subtype van het virus en training van de uitvoerder, zodat deze 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. Afhankelijk van de gevoeligheid van een dergelijke test wordt dan bijvoorbeeld aangenomen dat bij een positieve uitslag bij 3 van een groep van 10 zieke personen met dezelfde symptomen, de gehele groep geïnfecteerd is. 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. 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.

Detectie van antistoffen voor de laboratoriumdiagnose van influenza is van weinig betekenis voor de individuele patiëntenzorg, omdat een gepaard serum met 2-3 weken tussentijd nodig is voor een betrouwbare diagnose, terwijl bij een natuurlijk beloop van de infectie op het tijdstip van afname van het tweede monster de patiënt doorgaans al genezen is. [Allw02, Dwye06] Een behandeling met antivirale middelen moet binnen 48 uur gestart zijn om effectief te kunnen zijn. Serologie is met name geschikt voor populatiestudies waar het belang van diagnostiek voor de individuele patiënt niet voorop staat, bijvoorbeeld sero-epidemiologische analyse van uitbraken en onderzoek naar de immunogeniciteit van een influenzavaccin. De methoden die het meest gebruikt worden zijn de klassieke hemagglutineringsreactie en de

(micro)neutralisatietest, waarvan de resultaten ook iets zeggen over beschermende immuniteit. [Jong03] Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) worden ook wel gebruikt, maar deze kunnen geen onderscheid maken tussen bindende (waarmee blootstelling is vast te stellen) en neutraliserende antistoffen (waarmee ook beschermende immuniteit is vast te stellen). Voor evidence-based uitwerking zie bijlage 1, vraag 7 en 8.

## Overige diagnostiek

Naast detectie is subtypering belangrijk geworden om onder andere in te kunnen schatten welke neuraminidaseremmer gebruikt kan worden indien het gewenst is om antivirale (postexpositie-)profyaxe of therapie te starten. Seizoens-A(H1N1)pdm09-virussen zijn vanaf 2007 van nature resistent tegen oseltamivir geworden, maar gevoelig gebleven voor zanamivir, terwijl de A(H3N2)-, pandemisch A(H1N1)pdm09- en type B-influenzavirussen vooralsnog van nature gevoelig zijn voor zowel oseltamivir als zanamivir. [Meij09] Incidenteel treedt tijdens behandeling resistentievorming op bij deze virussen, met name bij immuungecompromitteerden. Omdat snelheid van diagnose belangrijk is in verband met het starten van therapie binnen 48 uur na begin van de symptomen, komt eigenlijk alleen subtypering middels PCR in aanmerking om in te schatten welk middel gegeven kan worden. Antigeensneltesten voor subtypering zijn niet beschikbaar. Is de mutatie in circulerende influenzavirussen bekend die natuurlijke resistentie veroorzaakt, dan kan ook een PCR die deze mutatie selectief vaststelt gebruikt worden. [Meij09, Vrie10] Als er geen absoluut verband tussen een mutatie en ongevoeligheid voor het antivirale middel bestaat, dan zijn fenotypische testen nodig voor de bepaling van de gevoeligheid van een virus voor antivirale middelen. [Meij09] Voor dit type testen is in de regel wel kweek van het virus nodig.

## Risicogroepen

### Risicogroepen

Iedereen loopt tijdens een epidemie risico met het influenzavirus te worden geïnfecteerd. De kans hierop is het grootst in besloten, drukbezochte ruimten (kantoor, openbaar vervoer, school, kinderdagverblijven, werkplaats, militaire kazernes, disco, bar, etc.). De hoogste incidentie wordt meestal bij 0- tot 4-jarigen gevonden. [Dijk08, Dijk10] Daarnaast zijn er groepen met verhoogd risico op complicaties volgend op een influenzavirusinfectie (zie [Immunisatie](#))

### Arbeidsgerelateerde risicogroepen

Behandelend en verplegend personeel in ziekenhuizen en verpleeg- en verzorgingshuizen lopen een extra risico door blootstelling aan patiënten of bewoners met influenza. Ook laboratoriumpersoneel dat influenzadiagnostiek uitvoert, loopt een hoger risico. Personen die op een pluimveebedrijf of varkenshouderijbedrijf werken, hebben een hoger risico om een infectie met een dierlijk influenzavirus op te lopen. Andere risicosituaties op de werkplek zijn situaties waarbij mensen dicht in elkaars nabijheid verblijven (confined places) en waar er met kinderen wordt gewerkt. Ook begeleiders in kinderdagverblijven, docenten op scholen, militairen en personen werkzaam in het personenvervoer lopen dus een hoger risico. Daarnaast kan personeel ook een risico vormen als ze met influenza toch aan het werk gaan.

### Verhoogde kans op ernstig beloop

Volgens CBS-gegevens over de jaren 1998-2007 overlijden in Nederland tijdens een gemiddelde winterepidemie gemiddeld 189 (range 68 – 369) personen direct of indirect aan influenza. Dit is echter een onderschatting van de sterfte waarbij influenza een rol speelt, omdat de doodsoorzakenstatistiek van het CBS en ook die van andere landen vaak de onderliggende doodsoorzaak (bijvoorbeeld een chronische hartaandoening) registreert en niet de directe doodsoorzaak (bijvoorbeeld influenza). Sterfte vindt bijna uitsluitend plaats binnen de

zogenaamde influenzariscogroep: ouderen (circa 90% van de sterfgevallen is 65 jaar of ouder) en personen met een chronisch lijden (bijvoorbeeld diabetes mellitus, hart- en longaandoeningen) waar de influenzavirusinfectie een exacerbatie van de onderliggende aandoening kan veroorzaken (bijvoorbeeld astma-aanval, cystic fibrosis, decompensatio cordis, diabetisch coma en exacerbatie van COPD). Ook zuigelingen hebben een grotere kans op een ernstig beloop.

Vooraf bij pandemieën, maar ook tijdens epidemieën, is er bovendien een hoge mortaliteit onder zwangere vrouwen, terwijl bij de Spaanse griep van 1918 om onbekende redenen vooral veel jongvolwassenen en relatief weinig ouderen stierven. [Laib05, More07] Ook tijdens de A(H1N1)pdm09-pandemie was de mortaliteit hoog onder zwangeren, jonge kinderen en jongvolwassenen met een onderliggend lijden [Loui09], terwijl er relatief weinig ouderen stierven. [Hewa10 Loui09]

### **Medisch kwetsbare werknemers**

Zwangere vrouwen in het derde trimester lopen een verhoogd risico, zeker als er sprake is van comorbiditeit. Meer informatie vindt u in de NVAB-richtlijnen [Influenza: preventie en outbreak control](#) en [Zwangerschap, postpartumperiode en werk](#).

## **Epidemiologie**

### **Verspreiding in de wereld**

Influenza treedt epidemisch op tussen november en april op het noordelijk halfrond en tussen april en november op het zuidelijk halfrond. In tropische gebieden is influenza dikwijls endemisch gedurende het gehele jaar. Wereldwijd resulteren epidemieën van seizoensinfluenza jaarlijks in 3 tot 5 miljoen gevallen van ernstige ziekte en ongeveer 250.000 tot 500.000 dodelijke slachtoffers. [WHO09a] [WHO Influenza \(Seasonal\)](#)

### **Voorkomen in Nederland**

Het voorkomen in Nederland volgt het patroon van het noordelijk halfrond. Volgens gegevens van het NIVEL over de periode 1970-2006 ligt het begin van de influenza-epidemie in Nederland meestal eind december, maar dit varieert van half november tot begin maart. [Donk07] De epidemie kan tot in mei aanhouden. De duur van de epidemie beslaat meestal 11 weken, maar varieert van enkele weken tot ruim 4 maanden. De piek van de epidemie valt meestal in februari. CMR-peilstationdata over de periode 1998-2009 laten een gemiddelde influenzaseizoensincidentie van influenza-achtig ziektebeeld zien van 170 per 10.000 personen (range 87 – 275). [Dijk08, Dijk10]

Het aantal ziekenhuisopnames tengevolge van influenza geregistreerd door de Landelijke Medische Registratie was over de periode 2003-2007 gemiddeld 1.7 per 100.000 personen per jaar (range 1,3 – 2,4). [Dijk08] Het aantal sterfgevallen per jaar ten gevolge van griep over de periode 1998-2007 volgens CBS-cijfers was gemiddeld 189 (range 68 – 369). Echter, uit de CMR-peilstationdata van 1986-2007 blijkt dat de influenzaseizoensincidentie van influenza-achtig ziektebeeld met 12.2/10.000 personen per seizoen afneemt (95% CI 8.6-15.9), hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt door een toenemend aantal gevaccineerde personen per seizoen. [Dijk09] Deze variatie en trends zijn mede afhankelijk van het dominante virustype en subtype – influenza veroorzaakt door A(H3N2)-virus is meestal ernstiger dan influenza veroorzaakt door A(H1N1)pdm09- en B-virussen – en of er een nieuwe antigene variant

circuleert en hoe goed het vaccin past bij de circulerende virussen. [Kaji03, Meij09]

Op indicatie wordt er informatie opgenomen in de [Virologische weekstaten](#).

Zie voor actuele informatie over het voorkomen van influenza in Nederland:

- [Griep](#) (RIVM.nl)
- [Stand van zaken griep](#) (RIVM.nl)

### **Meldingen van beroepsgerelateerde infecties**

De incidentie van seizoensinfluenza veroorzaakt door beroepsmatige blootstelling is onbekend.

## **Preventie**

### **Immunisatie**

#### **Actieve immunisatie**

De hoeksteen van de influenzapreventie is de jaarlijkse actieve immunisatie met een geïnactiveerd influenzavaccin van groepen met hoog risico op complicaties volgend op een influenzavirusinfectie, zoals door de Gezondheidsraad wordt geadviseerd. [Gezo07, Gezo09a, Gezo09b, Gezo09c] Het vaccin bevat hemagglutinine en neuraminidase van influenza A- en B-virusstammen waarvan op basis van wereldwijde surveillancegegevens wordt verwacht dat ze het betreffende seizoen gaan circuleren. Vanwege de heterogeniteit in studieprotocollen en omstandigheden waaronder studies zijn uitgevoerd, zijn geen harde conclusies of percentages efficacy of effectiveness te geven, met name voor ouderen. [Jeff08, Jeff10b, Jeff10c] Rekening houdend met deze beperkingen lijkt vaccinatie bij ouderen (65+) een positief effect te hebben op de preventie van influenza-achtig ziektebeeld, laboratoriumbevestigde influenza, pneumonie, opname vanwege influenza of pneumonie en overlijden tengevolge van alle oorzaken. [Jeff10c] Deze effecten zijn het grootst tijdens circulatie van influenzavirus en bij een goede match met het vaccivirus.

Onder gezonde volwassenen verlaagt vaccinatie de kans op influenza-achtig ziektebeeld en dagen werkverzuim, alhoewel effecten minimaal zijn, zeker als het circulerende virus en het vaccivirus niet matchen. [Jeff10b] Er is geen bewijs van positief effect van vaccinatie op preventie van complicaties van influenza of transmissie bij gezonde volwassenen. Voor kinderen tussen 2 en 15 jaar blijken levende vaccins 82% (95% confidence interval (CI) 71% - 89%) effectief in preventie van influenza en 33% (95% CI 28% - 38%) effectief in preventie van influenza-achtig ziektebeeld. Voor geïnactiveerde vaccins ligt dat lager voor efficacy, 59% (95%CI 41% - 71%), maar vergelijkbaar voor effectiveness, 36% (95% CI 24% - 46%). [Jeff08] Gegevens over effecten van vaccinatie bij met name de andere prioriteitsgroepen voor vaccinatie, zoals de immuungecompromitteerden, zijn schaars en bewijzen voor significante efficacy en effectiveness zijn dun. [Kuni09, Opst09]

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 twee 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 [Griep prik](#). Voor evidence-based uitwerking zie bijlage 1, vragen 4 en 6. De beste tijd voor vaccinatie is eind oktober of begin november, juist voor de periode waarin influenza-epidemieën kunnen worden verwacht. Het influenzavaccin dient volgens de bijsluitertekst intramusculair of subcutaan toegediend te worden. De Stichting Nationaal Programma Grieppreventie (SNPG) adviseert intramusculaire toediening. Volgens de bijsluitertekst moet aan kinderen die niet eerder gevaccineerd zijn, na een periode van minimaal 4 weken een tweede dosis worden gegeven. Dit wordt ondersteund door onderzoek waaruit blijkt dat voor een afdoende seroprotectieve respons in kinderen een booster noodzakelijk is. [Neuz06, Walt06] De SNPG adviseert deze revaccinatie voor kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 6 jaar. Personen met een acute ziekte of bewezen ernstige allergische reactie na eten van of injectie van kippenei-eiwit, mogen niet worden gevaccineerd. Beschikbaarheid van op celkweek gebaseerde vaccins kan een uitkomst zijn voor personen met kippenei-eiwitallergie. Andere contra-indicaties kunnen allergie voor gebruikte conserveringsmiddelen of antibiotica in het vaccin zijn.

### **Passieve immunisatie**

Geen.

### **Vaccinatie voor werknemers**

Vanwege het risico van transmissie van influenzavirus naar bewoners komen ook medewerkers van verpleeg- en verzorgingshuizen (medisch kwetsbare derden) in aanmerking voor jaarlijkse vaccinatie. Het behoort tot de verantwoordelijkheid van de werkgever om deze vaccinatie aan te bieden. Voor overig gezondheidszorgpersoneel wordt vaccinatie zeer aanbevolen om kwetsbare patiënten te beschermen. 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.

### **Algemene preventieve maatregelen**

De mogelijkheden voor interventie tijdens een epidemie van een seizoensgriep zijn beperkt. Voor evidence-based uitwerking zie bijlage 1, vraag 5. 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 et cetera, 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 een FFP 1-masker, 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]

### **Preventieve maatregelen op het werk**

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] Voor preventie is hygiëne van het grootste belang. Voor personen met risico op complicaties na een influenzavirusinfectie is vaccinatie de eerste keuze. Preventie met antivirale middelen wordt alleen ingezet als er duidelijke aanwijzingen zijn dat het vaccin verminderd werkzaam is en dan vaak alleen als postexpositiepreventie in een huishoud- of instellingsomgeving na vaststelling dat er een geval van laboratoriumbevestigde influenza is.

Een technische maatregel om de transmissie in de werkomgeving te verminderen is het klimaatbeheersingssysteem zodanig in te stellen dat er sprake is van een luchtvochtigheid van rond de 50%. [Fran09] Recirculeren van lucht moet voorkomen worden. Naast het ventileren van ruimtes aan het begin van de werkdag, dient de mechanische ventilatie zoveel mogelijk frisse lucht van buiten aan te zuigen. Meer informatie vindt u in de [NVAB richtlijn Influenzapandemie in arbeidsorganisaties](#).

### **Desinfectie**

Conform de richtlijn [standaardmethoden reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#)

## **Maatregelen**

### **Meldingsplicht**

Er bestaat geen meldingsplicht voor seizoensinfluenza. Laboratoria en/of behandelend arts wordt vriendelijk doch dringend verzocht de GGD en het Nationaal Influenza Centrum (RIVM/LIS én ErasmusMC) in te lichten bij de detectie van een influenza A-virus met een hemagglutinine anders dan seizoens-H1 of -H3 of detectie of vermoeden van resistentie tegen antivirale middelen bij een voorheen gevoelig type of subtype influenzavirus. In 2009 is tijdelijk (tot november 2010) A(H1N1)pdm09-influenza meldingsplichtig gemaakt.

### **Melden als beroepsziekte**

Indien de ziekte (waarschijnlijk) is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening moet de casus door een geregistreerde bedrijfsarts worden gemeld bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten ([NCvB](#)). Dit gebeurt anoniem.

### **Inschakelen van andere instanties**

Bij een uitbraak in een verpleeghuis of verzorgingshuis kan de plaatselijke GGD ingeschakeld worden. [A] Bij een uitbraak in de werkomgeving dient ook de bedrijfsarts geïnformeerd te worden.

### **Bronopsporing**

- Bronopsporing en contactonderzoek zijn bij gewone influenza-epidemieën niet zinvol. De betreffende influenzavirussen zijn dan al te zeer verspreid. Is in de directe omgeving van een (al dan niet gevaccineerde) persoon met verhoogd risico een geval van influenza opgetreden, dan kan profylactische behandeling van deze persoon worden overwogen.

- Bij detectie van resistentie van een virus(sub)type waarbij nog niet eerder natuurlijke resistentie is beschreven en waarbij de patiënt niet behandeld is met antivirale middelen, is het zinvol om navraag te doen naar blootstelling aan een persoon met griep die wel met antivirale middelen is behandeld en deze persoon op te sporen en monsters te analyseren. Ook is het zinvol om in zo'n geval verspreiding van het resistente virus in te dammen en contacten op te sporen.
- Bij nieuwe influenza die zich elders in de wereld verspreidt, kan bronopsporing helpen transmissie na incidentele import zo lang mogelijk in te dammen.

## Contactonderzoek

Zie [Bronopsporing](#).

## Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Seizoensinfluenza Het is aan te raden om gehospitaliseerde influenzapatiënten te verplegen op een éénpersoonskamer of samen met andere influenzapatiënten, en om iedereen die deze kamer betreedt een mond-neusmasker van ten minste chirurgische kwaliteit te laten dragen. [Cowl10, Jeff10, Werk06, Werk08] Het laatste geldt voor zowel verplegend personeel als familieleden/bezoekers. In de thuissituatie is het raadzaam om zich ook zoveel als mogelijk hieraan te houden om verspreiding van de infectie te voorkomen. Uiteraard moeten personen die een verhoogd risico lopen op complicaties na een influenzavirusinfectie, indien mogelijk, contact vermijden met een patiënt met influenza. De VERENSO-richtlijn voor verpleeg- en verzorgingshuizen adviseert behandeling, cohortverpleging en profylaxe aan bij een bewezen uitbraak van influenza. [Cool04] Cohortverpleging bestaat uit het toepassen van normale hygiëne en de gereguleerde toegang van uitsluitend zorgverleners die profylaxe gebruiken. Incidenteel bezoek van een noodzakelijke zorgverlener kan eventueel zonder medicamenteuze profylaxe, maar met een mond-neusmasker van ten minste chirurgische kwaliteit plaats vinden.

*Bij resistentie* Bij een influenzageval met een nieuwe resistentie tegen een antiviraal middel dienen de algemene maatregelen zoals in paragraaf 9.3 beschreven zijn, strikt gevolgd te worden om verspreiding van het resistente virus te limiteren. Daarnaast kan behandeling met een ander antiviraal middel overwogen worden. Meer gedetailleerd wordt dit beschreven in het Clb-advies 'Klinische behandeling met antivirale therapie van opgenomen patiënten met nieuwe influenza'. [Cent09] Alhoewel dit advies opgesteld is voor de pandemische A(H1N1)pdm09-influenza, kan dit in algemene zin ook toegepast worden bij elke influenzavirusinfectie waarbij zich resistentie voordoet. Bij een nieuw influenzavirus dienen de algemene maatregelen zoals in paragraaf 9.3 beschreven zijn, strikt gevolgd te worden om verspreiding te limiteren.

## Maatregelen bij gezondheidswerkers

Gezondheidswerkers met griep(achtige) symptomen kunnen patiënten en/of collega's besmetten. Bij griep(achtige) symptomen is het naleven van goede hand- en hoesthygiëne extra van belang. De gezondheidswerker en de leidinggevende (en eventueel de bedrijfsarts) beoordelen in samenspraak of het verantwoord is om het werk voort te zetten en of aanvullende maatregelen nodig zijn om besmetting naar patiënten/collega's te voorkomen.

Na absentie wegens griep/griep(achtige) symptomen wordt in samenspraak met de bedrijfsarts en/of leidinggevende de terugkeer en de geschiktheid voor het eigen werk beoordeeld. Tevens is het advies om ook dan (de noodzaak tot) aanvullende maatregelen te bespreken die nodig zijn om besmetting onder collega's en (kwetsbare) patiënten te voorkomen.

Het is van belang de aanvullende maatregelen (zoals bijvoorbeeld het gebruik van een mondneuskapje of het dragen van handschoenen) te expliciteren in het Infectiepreventiebeleid van de instelling.

## **Wering van werk, school, kinderdagverblijf en consultatiebureau**

Door het Nederlands Huisartsen Genootschap en de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde wordt geadviseerd om bij symptomen van influenza thuis te blijven en uit te zieken. [Esse08, Nede07] Daarmee wordt voorkomen dat het virus zich, met name op plaatsen waar veel vatbare mensen bij elkaar zijn, snel kan verspreiden. [Kret09] Vanuit de medisch-epidemiologische invalshoek lijken fysieke inperkingsmaatregelen, zoals het sluiten van basis- en middelbare scholen, een effectieve vertragende maatregel te kunnen zijn afhankelijk van de timing van de interventie in de ontwikkeling van de epidemie, omdat daardoor een belangrijke schakel in de infectieketen wordt onderbroken. [Hens09, Sand09] Deze vertraging kan de piekbelasting van medische diensten verminderen. Echter, op het moment dat de epidemie zo omvangrijk dreigt te worden dat een dergelijke ingreep kan worden overwogen, zal het te laat zijn om er nog resultaat van te mogen verwachten. Bij een dreigende pandemie kan de sluiting van scholen mogelijk wel zinvol zijn. Wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van dit soort maatregelen is schaars. [Jeff10a] Bovendien kan het thuisblijven van grote groepen werknemers en scholieren ongewenste maatschappelijke effecten hebben die ook in het beleid moeten worden betrokken.

### **Wering van werk**

Bij terugkeer naar werk of school dient er rekening mee gehouden te worden dat de luchtwegen nog gevoeliger dan normaal zijn voor secundaire infecties en luchtwegprikkelende middelen (dampen, schimmels of biologische agentia). Bij klinisch herstel kan het werk worden hervat. Verspreiding van het virus vindt bij een ongecompliceerde influenza na 5 dagen van het begin van de symptomen in het algemeen niet meer plaats.

## **Profylaxe & Behandeling**

### **Profylaxe**

Voor uitgebreide productinformatie van antivirale middelen, zie

- [Amantadine](#) (Symmetrel©)
- [Oseltamivir](#) (Tamiflu©)
- [Zanamivir](#) (Relenza©)

### **Pre-expositie**

Gezien de hoge profylactische effectiviteit van oseltamivir en zanamivir kan profylaxe met dit middel worden overwogen als aanvulling op de vaccinatie, bijvoorbeeld tijdens een epidemie bij het overbruggen van de periode van 14 dagen na vaccinatie waarin het vaccin zijn beschermende effect moet opbouwen, bij een dreigende of bestaande epidemie in een verpleeg- of verzorgingshuis en bij een groot antigeenverschil tussen het vaccinvirus en de epidemische stam. In uitzonderlijke omstandigheden kunnen neuraminidaseremmers worden overwogen voor seizoensprofylaxe van influenza A en B tijdens een algemene verspreiding van het virus in de bevolking (bijvoorbeeld in geval van een groot antigeenverschil tussen de circulerende stammen en de stam van het vaccin, en in geval van een pandemie).

### **Postexpositie**

Volgens de bijsluiters zijn zowel oseltamivir als zanamivir geregistreerd voor de preventie van influenza A en B bij volwassenen en kinderen (respectievelijk vanaf 1 jaar en vanaf 5 jaar) na

contact met een klinisch vastgesteld geval van influenza. Voor deze situatie is aangetoond dat zanamivir en oseltamivir de kans op influenza bij de contactpersoon met 67-89% verminderen. [Hayd06] Postexpositieprofylaxe kan met name overwogen worden bij blootstelling van een persoon met een hoog risico op complicaties na een influenzavirusinfectie, ongeacht of deze persoon gevaccineerd is of niet, aan een persoon met een influenzavirusinfectie in bijvoorbeeld het gezin. Dosering oseltamivir: personen van 13 jaar en ouder éénmaal per dag 75 mg gedurende 10 dagen, bij kinderen beneden de 13 jaar is de dagdosering in leeftijdklassen en lichaamsgewicht ingedeeld met een maximum van 75 mg per dag. Dosering zanamivir: éénmaal daags 10 mg gedurende 10 dagen.

### **Profylaxegebruik werknemers**

Indien werknemers profylactisch behandeld worden met antivirale middelen, moet de indicatiestelling altijd door een (bedrijfs-)arts worden verricht. [Nede07] [4](#)

Indien antivirale profylaxe voor werknemers wordt overwogen door gezondheidszorginstellingen, dient de bedrijfsarts de indicatiestelling te verrichten en dient deze geïnformeerd en betrokken te worden met de uitgifte, behandeling en gezondheids- en bijwerkingenmonitoring. [Nede07] Hiervoor wordt verwezen naar de NVAB-richtlijn 'Influenza: preventie en outbreak control' (<http://www.nvab-online.nl/>).

## **Behandeling**

### **Ondersteunend**

Omdat influenza bij tevoren gezonde personen meestal een onschuldige aandoening is die vanzelf geneest, heeft het in het algemeen geen behandeling. [Esse08] Een koorts- en pijnverlagend middel kan gebruikt worden om de symptomen te verlichten. Daarnaast kan herstelgerichte reacterende verpleging toegepast worden, zoals voldoende vocht- en voedselinname, bekorten van bedlegerigheid, maar vermijden van inspanning en decubituspreventie. Tegen niet-productieve hoest kan noscipine of codeïne worden voorgeschreven. Ook neusdruppels kunnen de symptomen verlichten.

### **Chemotherapie met antivirale middelen**

Therapie met antivirale middelen kan overwogen worden bij patiënten met een zeer hoog risico op complicaties, die bewezen of vermoedelijk influenza hebben, zoals bewoners van verpleeghuizen en immuungecompromitteerden. De indicaties voor behandeling staan beschreven in de NHG standaard Influenza en influenzavaccinatie, de richtlijn Klinische behandeling van antivirale therapie bij influenza en de Verenso richtlijn Influenzapreventie in verpleeg- en verzorgingshuizen.

### **Neuraminidaseremmers**

Neuraminidaseremmers remmen verspreiding van influenzavirussen van cel naar cel. De eigen immuunafweer is noodzakelijk om het virus te klaren. Geregistreerde neuraminidaseremmers zijn oseltamivir (Tamiflu®), dat oraal ingenomen wordt, en zanamivir (Relenza®), dat geïnhaleerd moet worden. Neuraminidaseremmers zijn werkzaam tegen zowel influenzavirus typen A als B en hebben relatief weinig bijwerkingen (oseltamivir veroorzaakt bij sommige gebruikers misselijkheid en braken) en contra-indicaties. Neuraminidaseremmers zijn effectief in het voorkomen van influenza, en, indien binnen 48 na begin van symptomen gestart wordt met therapie, in het verminderen van symptomen, het voorkomen van lagere luchtweginfectie, verminderen van de ziekteduur met circa 1 tot enkele dagen, het verminderen van virusuitscheiding en voorkomen van complicaties en ziekenhuisopname. [Hayd06, Jeff06]

Resistentie komt natuurlijk voor bij de seizoens-A(H1N1)pdm09-virussen na het 2007/2008-seizoen en is zeldzaam bij profylaxe en therapie. [Meij11] Tijdens therapie kan er resistentie ontstaan bij met name jonge kinderen (bij tot 18% van patiënten) en langdurig behandelde immuno-incompetente patiënten. [Meij11] Het gaat hier dan voornamelijk om virussen die tegen oseltamivir resistent zijn. Kruisresistentie kan optreden en is afhankelijk van de aminozuursubstitutie in het neuraminidase. Details over therapeutische en profylactische dosering en contra-indicaties zijn in de bijsluiters van de middelen te vinden. Voor evidence-based uitwerking zie bijlage I, vraag 2.

### **M2-ionkanaalremmers**

Een tweede klasse stoffen voor de preventie en behandeling van influenza zijn de M2-ionkanaalremmers die al sinds de jaren zestig beschikbaar zijn. [Meij09] Deze middelen zijn alleen geschikt voor influenza A. In Nederland is amantadine (Symmetrel®) geregistreerd. Bijwerkingen zijn soms aanzienlijk. Bij algemene preventie zijn M2-ionkanaalremmers vooral effectief in voorkomen van influenza A-gevallen en minder in voorkomen van influenza-achtig ziektebeeld. [Jeff06] Behandeling van een patiënt met influenza wordt ontraden vanwege de snelle resistentievorming. De huidige circulerende type A-influenzavirussen zijn alle van nature resistent en dit middel is dus niet bruikbaar. Natuurlijke resistentie komt voor bij zowel influenza A(H3N2) als A(H1N1)pdm09-virussen en resistente virussen zijn kruisresistent tegen beide middelen. [Meij11]

Details over therapeutische en profylactische dosering en contra-indicaties zijn in de bijsluiters van het middel te vinden. De richtlijnen van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de Nederlandse Vereniging van Specialisten Ouderengeneeskunde (VERENSO, voorheen NVVA) sluiten aan op het advies van de Gezondheidsraad betreffende vaccinatie en gebruik van antivirale middelen. [Cool04, Esse08] Inmiddels hebben recente ontwikkelingen in het patroon van resistentie van influenzavirussen voor antivirale middelen een verfijning van de richtlijnen voor het gebruik van antivirale middelen opgeleverd. [Meij09] Voor evidence-based uitwerking zie bijlage I, vraag 1 en 3.

Antibiotica Antibiotica zijn bij influenza alleen geïndiceerd wanneer zich een bacteriële complicatie voordoet. Vaak uit een dergelijke complicatie zich als tweede koortspiek.

### **Behandeling zwangere of neonaat**

Diagnostiek van influenza door serologisch of virologisch onderzoek is in de huisartsenpraktijk niet praktisch en niet noodzakelijk, omdat dit onderzoek geen consequenties heeft voor het beleid. Medicamenteuze behandeling van influenza is meestal niet noodzakelijk. Om koorts en pijnklachten te verminderen kan paracetamol worden geadviseerd (NHG). Wanneer zich een bacteriële complicatie voordoet, moet de zwangere met antibiotica behandeld worden. Voor behandeling met amantadine, oseltamivir en zanamivir zal een individuele afweging moeten worden gemaakt. Men dient te overleggen met de infectioloog en arts-microbioloog/viroloog (expert opinion).

Voor het beleid met betrekking tot de behandeling van een neonaat dient men te overleggen met de kinderarts en arts-microbioloog/viroloog (expert opinion).

## **Historie**

Influenza is een infectieuze aandoening van de luchtwegen, veroorzaakt door één van de drie typen influenzavirussen A, B en C. [Nich03] Type A-influenzavirussen zijn van oorsprong (water)vogelinfluenzavirussen (bekend onder de naam 'aviaire influenzavirussen'), die een belangrijke bron zijn voor influenzavirussen die een influenzapandemie kunnen veroorzaken. Hoewel type C-influenzavirussen bij mensen ziekte kunnen veroorzaken, komt dit dusdanig

weinig voor en is dit dusdanig mild dat dit type in deze richtlijn verder buiten beschouwing gelaten wordt.

Overdracht van influenzavirussen verloopt bij de mens via de respiratoire route en indirect contact. De infectie kan asymptomatisch tot dodelijk verlopen. Geschat wordt dat epidemieën van seizoensinfluenza wereldwijd jaarlijks in 3 tot 5 miljoen gevallen tot ernstige ziekte leiden en dat ongeveer 250.000 tot 500.000 mensen overlijden. [WHO09a]

Influenza treedt epidemisch op in de wintermaanden; buiten deze periode wordt het influenzavirus zelden aangetoond. Als het toch aangetoond wordt dan is het vaak als gevolg van oplopen van een infectie tijdens verblijf in de wintermaanden van het zuidelijk halfrond of Zuidoost-Azië (mei - oktober). Epidemieën worden dikwijls veroorzaakt door nieuwe virusvarianten die ontstaan door antigene drift, waartegen de immuniteit die opgewekt is door infectie of vaccinatie in een eerder seizoen, onvoldoende bescherming geeft. Dit is ook de reden dat bijna elk jaar één of meer componenten van het influenzavaccin aan de huidige circulerende influenzavirussen aangepast moeten worden. Op onvoorspelbare momenten kunnen aviaire influenzavirussen of varkensinflenzavirussen met een sterk afwijkende antigeenstructuur de menselijke populatie binnendringen (antigene shift), het oude subtype verdringen en een pandemie veroorzaken. De afgelopen eeuw heeft zich dit verschijnsel driemaal voorgedaan, namelijk in 1918 (50-100 miljoen dodelijke slachtoffers), 1957 (1-2 miljoen dodelijke slachtoffers) en 1968 (1 miljoen dodelijke slachtoffers). In 2009 heeft zich een pandemie voorgedaan veroorzaakt door een varkensinflenzavirus, waarvan de wereldwijde balans aan dodelijke slachtoffers nog opgemaakt moet worden. [Hahn09, Koop09, WHO09b]

In de afgelopen 15 jaren heeft zich enkele malen een gelegenheid voorgedaan voor het ontstaan van een potentieel-pandemisch influenzavirus uit aviaire influenzavirussen. Sinds 1997 is er circulatie van hoogpathogeen A(H5N1)-aviair influenzavirus onder wilde vogels, met uitbraken in pluimveebedrijven in vooral Zuidoost-Azië. [Neum10] Sindsdien worden daar ook regelmatig mensen – die vaak in de directe nabijheid van pluimvee leven en werken – geïnfecteerd met het A(H5N1)-influenzavirus, met in circa 60% van laboratoriumbevestigde gevallen een dodelijke afloop. Het A(H5N1)-virus wordt echter nog niet efficiënt van mens op mens overgedragen, waardoor het nog niet tot epidemische of pandemische verspreiding is gekomen. Een andere gelegenheid deed zich voor in Nederland in 2003 tijdens de uitbraak van A(H7N7)-aviaire influenza in de Gelderse Vallei waarbij 89 mensen met zekerheid werden geïnfecteerd, in één geval met dodelijk afloop, en waarbij beperkte transmissie naar familieleden werd gevonden. [DuRy05, Fouc04, Koop04] Dit resulteerde door effectief ingrijpen niet in verdere verspreiding. [Bosm04]

## 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.
- Baccam P, Beauchemin C, Macken CA, Hayden FG, Perelson AS. Kinetics of influenza A virus infection in humans. *J Virol* 2006;80:7590-9.
- Bean B, Moore BM, Sterner B, Peterson LR, Gerding DN, Balfour HH Jr. Survival of influenza viruses on environmental surfaces. *J Infect Dis* 1982;146:47-51.
- Bosman A, Mulder YM, de Leeuw JRJ, Meijer A, Du Ry van Beest Holle M, Kamst RA, van der Velden PG, Conyn-van Spaendonck MAE, Koopmans MPG, Ruijten MWM. Vogelpest Epidemie 2003: gevolgen voor de Volksgezondheid. 2004 RIVM rapport 630940001/2004.
- Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis* 2006;6:303-12.

- Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaitre M, Cauchemez S, Leach S, Valleron AJ. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008;167:775-85.
- CDC. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR* 2008;57(No. RR-7).
- Centrum voor Infectieziektenbestrijding, RIVM. Klinische behandeling met antivirale therapie van opgenomen patiënten met nieuwe influenza, 2009.
- Centrum voor Infectieziektenbestrijding, RIVM. Nieuwe Influenza A (H1N1), 2010.
- Chen SC, Chio CP, Jou LJ, Liao CM. Viral kinetics and exhaled droplet size affect indoor transmission dynamics of influenza infection. *Indoor Air* 2009;19:401-13. Epub 2009 Feb 28.
- Cools HJ, Hengreen 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.
- 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.
- Cox RJ, Brokstad KA, Ogra P. Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines. *Scand J Immunol* 2004;59:1-15.
- Denoed L, Turbelin C, Ansart S, Valleron AJ, Flahault A, Carrat F. Predicting pneumonia and influenza mortality from morbidity data. *PLoS ONE*. 2007 May 23;2(5):e464.
- Dijkstra F, van Gageldonk-Lafeber AB, Brandsema P, Friesema IHM, Robert-Du Ry van Beest Holle M, van der Lubben IM, Wilbrink B, Meijer A, van der Hoek W, van der Sande MAB. Jaarrapportage respiratoire infectieziekten 2007/2008. 2008. RIVM-briefrapportnummer: 210231003.
- Dijkstra F, Donker GA, Wilbrink B, de Jong JC, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Sande MAB. Long-time trends in influenza like illness and associated determinants in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2009;137:473-79.
- Dijkstra F, van 't Klooster TM, Brandsema P, van Gageldonk-Lafeber AB, Meijer A, van der Hoek W Dijkstra F, van 't Klooster TM, Brandsema P, van Gageldonk-Lafeber AB, Meijer A, van der Hoek W. 2010. RIVM-briefrapportnummer: 210231006.
- Donker G, Gravestein J. De beste tijd voor griepvaccinatie. *Huisarts & Wetenschap* 2007;50:40-41.
- Du Ry van Beest Holle M, Meijer A, Koopmans M, de Jager CM. Human-to-human transmission of avian influenza A/H7N7, The Netherlands, 2003. *Euro Surveill* 2005;10:264-8.
- 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.
- Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis* 2005;5:718-25.
- 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.
- Europese Commissie. 2008/426/EG: Beschikking van de Commissie van 28 april 2008 tot wijziging van Beschikking 2002/253/EG tot vaststelling van gevalsdefinities voor het melden van overdraagbare ziekten aan het communautaire netwerk krachtens Beschikking nr. 2119/98/EG van het Europees Parlement en de Raad (Kennisgeving geschied onder nummer C(2008) 1589) (Voor de EER relevante tekst). *Publicatieblad van de Europese Unie* 2008;159:63-64. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:159:0046:0090:NL:PDF>.
- Foo H. Rapid tests for the diagnosis of influenza. *Aust Prescr* 2009;32:64-7.
- Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, Kuiken T, Rimmelzwaan GF, Schutten M, Van Doornum GJ, Koch G, Bosman A,



- Koopmans M, Osterhaus AD. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:1356-61. Epub 2004 Jan 26.
- Franchimon F, Pernot CEE, Maas JJ, van den Eijnde J, van Bronswijk JEMH. Gebouwaanvulling op het bedrijfscontinuïteitsplan bij Mexicaanse griep. 2009. Facility Management Nederland, Naarden, Nederland.
  - 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]
  - 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; publicatie nr. 2009/12.
  - Gezondheidsraad: Vaccinatie tegen pandemische influenza A/H1N1 2009: doelgroepen en prioritering (3). Den Haag: Gezondheidsraad, 2009c; publicatie nr. 2009/16R
  - 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.
  - 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.
  - Hahné S, Donker T, Meijer A, Timen A, van Steenberghe J, Osterhaus A, van der Sande M, Koopmans M, Wallinga J, Coutinho R; Dutch New Influenza A(H1N1)v Investigation Team. Epidemiology and control of influenza A(H1N1)v in the Netherlands: the first 115 cases. *Euro Surveill* 2009;14 pii: 19267.
  - Hayden FG, Pavia AT. Antiviral management of seasonal and pandemic influenza. *J Infect Dis* 2006;194 Suppl 2:S119-26.
  - Hens N, Ayele GM, Goeyvaerts N, Aerts M, Mossong J, Edmunds JW, Beutels P. Estimating the impact of school closure on social mixing behaviour and the transmission of close contact infections in eight European countries. *BMC Infect Dis* 2009;9:187.
  - Hewagama S, Walker SP, Stuart RL, Gordon C, Johnson PD, Friedman ND, O'Reilly M, Cheng AC, Giles ML. 2009 H1N1 influenza A and pregnancy outcomes in Victoria, Australia. *Clin Infect Dis* 2010;50:686-90.
  - Hui DS. Review of clinical symptoms and spectrum in humans with influenza A/H5N1 infection. *Respirology* 2008;13 Suppl 1:S10-3.
  - 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.
  - 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.
  - Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD004879.
  - 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* 2010a;CD006207.

- Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010b;CD001269.
- Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010c;CD004876.
- Jong JC de, Palache AM, Beyer WE, Rimmelzwaan GF, Boon AC, Osterhaus AD. Haemagglutination-inhibiting antibody to influenza virus. *Dev Biol (Basel)* 2003;115:63-73.
- Kaji M, Watanabe A, Aizawa H. Differences in clinical features between influenza A H1N1, A H3N2, and B in adult patients. *Respirology* 2003;8:231-3.
- Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, Natrop G, van der Nat H, Vennema H, Meijer A, van Steenbergen J, Fouchier R, Osterhaus A, Bosman A. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet*. 2004;363:587-93.
- Koopmans MP, Meijer A, van der Lubben MI, Boucher C, Fouchier RA, Osterhaus AD, Timen A, de Jong MD, van Steenbergen JE. [Combating the new influenza A(H1N1) virus. I. Overview of the relevant virological aspects]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2009;153:A770.
- Kretzschmar M, Mikolajczyk RT. Contact profiles in eight European countries and implications for modelling the spread of airborne infectious diseases. *PLoS One* 2009;4:e5931.
- Kuiken T, Taubenberger JK. Pathology of human influenza revisited. *Vaccine* 2008;26 Suppl 4:D59-66.
- Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009;9:493-504.
- Laibl VR, Sheffield JS. Influenza and pneumonia in pregnancy. *Clin Perinatol* 2005;32:727-38.
- Leekha S, Zitterkopf NL, Espy MJ, Smith TF, Thompson RL, Sampathkumar P. Duration of influenza A virus shedding in hospitalized patients and implications for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1071-6.
- Liao CM, Yang SC, Chio CP, Chen SC. Understanding influenza virus-specific epidemiological properties by analysis of experimental human infections. *Epidemiol Infect* 2010;138:825-35. Epub 2009 Nov 18.
- Lin YP, Gregory V, Bennett M, Hay A. Recent changes among human influenza viruses. *Virus Res* 2004;103:47-52.
- Lipsitch M, Viboud C. Influenza seasonality: lifting the fog. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:3645-6.
- Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, Vugia D, Harriman K, Matyas B, Glaser CA, Samuel MC, Rosenberg J, Talarico J, Hatch D; California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302:1896-902.
- Lowen AC, Mubareka S, Steel J, Palese P. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. *PLoS Pathog* 2007;3:1470-6.
- Lowen AC, Steel J, Mubareka S, Palese P. High temperature (30 degrees C) blocks aerosol but not contact transmission of influenza virus. *J Virol* 2008;82:5650-2.
- 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.
- Mitchell CA, Guerin LF. Influenza A of human, swine, equine and avian origin: comparison of survival in aerosol form. *Can J Comp Med* 1972;36:9-11.
- Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000;160:3243-7.

- Morens DM, Fauci AS. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century. *J Infect Dis* 2007;195:1018-28. Epub 2007 Feb 23. Mubareka S, Lowen AC, Steel J, Coates AL, García-Sastre A, Palese P. Transmission of influenza virus via aerosols and fomites in the guinea pig model. *J Infect Dis* 2009 Feb 9. [Epub ahead of print]
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB). Richtlijn Influenza: preventie en outbreak control. NVAB, Utrecht, 2007.
- Neumann G, Chen H, Gao GF, Shu Y, Kawaoka Y. H5N1 influenza viruses: outbreaks and biological properties. *Cell Res* 2010;20:51-61. Epub 2009 Nov 3.
- 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-naïve 5-8-year-old children. *J Infect Dis* 2006;194:1032-9. Epub 2006 Sep 11.
- Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003;362:1733-45.
- 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.
- Opstelten W, Rimmelzwaan GF, van Essen GA, Bijlsma JWJ. Influenzavaccinatie van patiënten met verminderde afweer, veilig en effectief. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2009;153:A902.
- Puck JM, Glezen WP, Frank AL, Six HR. Protection of infants from infection with influenza A virus by transplacentally acquired antibody. *J Infect Dis* 1980;142:844-9.
- Reuman PD, Ayoub EM, Small PA. Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children: a prospective study of influenza A in mother-infant pairs. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:398-403.
- Sande MA van der, van der Hoek W, Hooiveld M, Donker GA, van Steenbergen JE, van Boven M, Wallinga J. Bestrijding van de nieuwe influenza A (H1N1). II. Epidemiologie en niet-medicamenteuze maatregelen. *Epidemiologische aspecten van het nieuwe influenza A (H1N1)-virus.* *Ned Tijdschr Geneesk.* 2009;153:A771.
- Shaman J, Kohn M. Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:3243-8.
- Tamura S, Kurata T. Defense mechanisms against influenza virus infection in the respiratory tract mucosa. *Jpn J Infect Dis* 2004;57:236-47.
- 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 Virol.* 2009;81:1918-22.
- Tellier R. Review of aerosol transmission of influenza A virus. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1657-62.
- Tellier R. Aerosol transmission of influenza A virus: a review of new studies. *J R Soc Interface* 2009;6 Suppl 6:S783-90. Epub 2009 Sep 22.
- Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD005187.
- Vries E van der, Jonges M, Herfst S, Maaskant J, van der Linden A, Guldemeester J, Aron GI, Bestebroer TM, Koopmans M, Meijer A, Fouchier RA, Osterhaus AD, Boucher CA, Schutten M. Evaluation of a rapid molecular algorithm for detection of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus and screening for a key oseltamivir resistance (H275Y) substitution in neuraminidase. *J Clin Virol* 2010;47:34-7. Epub 2009 Oct 25.
- VWS. Standpunt op advies Gezondheidsraad 'Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling'. PG/ZP-2.781.583. 9 juli 2007.
- 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.
- Weber TP, Stilianakis NI. Inactivation of influenza A viruses in the environment and modes of transmission: a critical review. *J Infect* 2008;57:361-73.

- Werkgroep Infectiepreventie. Ziekenhuizen. Indicaties voor isolatie. 2006. [www.wip.nl](http://www.wip.nl).
- Werkgroep Infectiepreventie. Ziekenhuizen. Persoonlijke beschermingsmiddelen. 2008. [www.wip.nl](http://www.wip.nl).
- WHO. WHO recommendations on the use of rapid testing for influenza diagnosis. 2005. [www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/RapidTestInfluenza\\_web.pdf](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/RapidTestInfluenza_web.pdf).
- WHO. Influenza (Seasonal), Fact sheet N°211, April 2009a. Beschikbaar van: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html).
- WHO. Comparing deaths from pandemic and seasonal influenza Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 20. 22 December 2009b. [www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing\\_20091222/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091222/en/index.html).
- Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, Omer SB, Shahid NS, Breiman RF, Steinhoff MC. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. N Engl J Med 2008;359:1555-64. Epub 2008 Sep 17