



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en
Sport

Influenza van dierlijke oorsprong Richtlijn

aviaire influenza (vogelgriep)

varkensgriep

Samenvatting

Verwekker: Influenza A-virussen

Incubatieperiode: Meestal 3-5 dagen met een maximum van 7 dagen

Besmettingsweg: Inademen van bijvoorbeeld stof met mestpartikels of dierlijke secreta

Besmettelijke periode: 1 dag voor het begin tot 7 dagen na het verdwijnen van de symptomen

Maatregelen: [Meldingsplicht groep B1](#). Bij opname op klinische gronden: druppelisolatie.

Handschoenen en FFP1-mondneusmasker. Monitor en instructie intensieve contacten

Symptomen: Algemeen mild en variëren per subtype en zelfs per epidemie: koorts, neusverkoudheid, keelpijn, hoesten, benauwdheid, (kerato)conjunctivitis, hoofdpijn, spierpijn en soms diarree. Potentieel ernstige verloop is extra alertheid geboden bij H5N1, H7N7 en H7N9

Doel en doelgroep

Deze richtlijn is ontwikkeld voor zorgprofessionals werkzaam binnen de infectieziektebestrijding. De primaire doelgroepen zijn GGD- en LCI-professionals. De richtlijn beschrijft duidelijke adviezen, taken en verantwoordelijkheden en vormt een basis voor het nemen van geïnformeerde beslissingen en het maken van beleid in de praktijk. De zorgprofessional kan de richtlijn ook gebruiken voor het bijhouden en vergaren van kennis. De uitvoering van de richtlijn overstijgt institutionele en professionele domeingrenzen en is bedoeld voor het gebruik binnen diverse sectoren van de gezondheidszorg. Voor meer informatie zie [Totstandkoming LCI-richtlijnen](#).

Let op: de geldigheidstermijn van deze richtlijn is verlopen. De richtlijn zal worden herzien.

Dit betekent niet dat de inhoud van deze richtlijn incorrect is. Wel bestaat er een kans dat een deel van de informatie verouderd is. Belangrijke wijzigingen worden altijd zo spoedig mogelijk verwerkt en naar het veld gecommuniceerd. Mocht u onjuistheden tegenkomen in een richtlijn dan stellen we het zeer op prijs als u daarover contact opneemt met de LCI. Voor intercollegiaal overleg kunt u contact opnemen met de LCI: ici@rivm.nl / [088-689 7000](tel:088-6897000).

Versiebeheer

Vastgesteld LOI 26 september 2014. Tot stand gekomen onder leiding van Arie Kraaijeveld, arts-infectieziektebestrijding GGD Noord- en Oost-Gelderland.

Wijzigingen

- 23-02-2023: Het telefoonnummer van RIVM/IDS is gewijzigd in het 'Afnameformulier influenza'. De presentatie 'Afnametechniek specifieke virale diagnostiek' is gewijzigd.
- 15-11-2022: Verwijzing naar meldformulier dode dieren aangepast.
- 18-01-2019 tegelijk met [herziening Draaiboek Aviaire influenza](#):

- Update *Historie*
- Toegevoegd aan *Maatregelen contacten* 'De monitoring van gezondheidsklachten, zoals in het Draaiboek Aviaire Influenza op een bedrijf, gebeurt gedurende 10 dagen. Dit is gebaseerd op basis van de incubatietijd van cases met AI H5N1 in China. De meldplicht voor humane aviaire influenza is vanwege surveillance doeleinden ruimer opgesteld, namelijk tot 14 dagen na blootstelling (conform de case finding op 'wet poultry markets' in China).'

Ziekte & Besmettelijkheid

Dierlijke influenza is de verzamelnaam voor ziekten die worden veroorzaakt door influenzavirussen en wereldwijd bij veel diersoorten voorkomen. Influenzavirussen circuleren meestal binnen de eigen soort. Verschillende diersoorten hebben een eigen selectie aan de soort aangepaste influenzavirussen, de endemische virussen. Soms komt transmissie van de ene diersoort naar een andere diersoort of mens voor. Dit kan leiden tot circulatie binnen een nieuwe diersoort (bijvoorbeeld het equine H3N8-virus, dat in Noord Amerika ook bij honden infectie kan veroorzaken en binnen de hondenpopulatie blijft circuleren). Soms blijft de transmissie beperkt tot enkele gevallen. Een enkele keer ontstaat een uitbraak in een nieuwe diersoort of bij de mens, eventueel na een mutatie zoals bij H7N7 (De Wit, 2008).

Van slechts een beperkt aantal subtypen (H1N1, H2N2 en H3N2) is aangetoond dat deze effectief kunnen circuleren bij mensen. Deze virussen zijn geïntroduceerd als pandemische virussen uit een dierlijke bron. Daarnaast treden incidentele infecties bij mensen op door verschillende dierlijke influenzavirussen. Vooral subtypen H5N1 en H7N9 kunnen een ernstig ziektebeeld veroorzaken.

Als een virus overspringt van dieren naar mensen vormt dit in de eerste plaats een risico voor de persoon zelf, die (ernstig) ziek kan worden. In de tweede plaats loopt de gehele samenleving een klein risico op de ontwikkeling van een pandemisch influenzavirus, namelijk door mutaties of vermenging van virustypes als de desbetreffende persoon tegelijk is geïnfected met een humaan influenzavirus en een dierlijk influenzavirus (reassortment). Maatregelen rondom mensen worden getroffen om de ziektelast te beperken, de kans op verdere verspreiding van het virus te voorkomen en het risico op reassortment te beperken.

Aviaire influenza (AI)

Bij wilde vogels en pluimvee, te weten kippen, eenden, ganzen en kalkoenen, spreekt men van aviaire influenza (in de volksmond 'vogelgriep' genoemd). Aviaire influenza veroorzaakt wereldwijd ziekte onder dieren en incidenteel ook mens. Wereldwijd circuleren verschillende typen aviaire influenza onder wilde watervogels, ook in Nederland. Deze watervogels vormen het natuurlijke reservoir van de virussen die vooral onder pluimvee vogelgriep kunnen veroorzaken. Sommige van deze virustypen leiden tot ernstige ziekte of overlijden bij vogels: hoogpathogene aviaire influenza. Andere typen vogelgriep verlopen juist mild of zelfs subklinisch bij vogels: laagpathogene aviaire influenza. In zeldzame gevallen kunnen ook mensen geïnfected worden met het aviaire influenzavirus, maar alleen bij direct en intensief contact met besmette dieren. Dit vormt een risico voor de persoon zelf, die (ernstig) ziek kan worden. Daarnaast loopt de gehele samenleving een klein risico op de ontwikkeling van een nieuwe variant pandemisch influenzavirus, namelijk door mutaties of vermenging van virustypes als de desbetreffende persoon tegelijk is geïnfected met een humaan influenzavirus en een dierlijk influenzavirus (reassortment). Een dergelijke nieuw virustype kan dan van mens op mens overdraagbaar worden en zo leiden tot een griepandemie. Dit risico is het grootst tijdens het

‘reguliere griepseizoen’. De bestrijding van aviaire influenza bij pluimvee (alleen voor de subtypen H5 en H7 omdat die hoogpathogeen kunnen muteren) is vastgelegd in Europese richtlijnen en geïmplementeerd in nationale wetgeving.

Hoogpathogeen en laagpathogeen (toelichting)

Het onderscheid tussen hoogpathogene en laagpathogene aviaire influenza is een veterinaire definitie (op basis van klinisch beeld bij pluimvee) van belang voor de mate waarin veterinaire maatregelen zullen worden getroffen.

Deze meldingscriteria zijn deels verwerkt in de Europese regelgeving: Notifiable avian influenza is defined by the World Organization for Animal Health (OIE) as "an infection of poultry caused by any influenza A virus of the H5 or H7 subtypes or by any avian influenza virus with an intravenous pathogenicity index (IVPI) greater than 1.2 (or as an alternative at least 75% mortality)" (see References: OIE 2004). The OIE further classifies avian influenza as HPAI or LPAI according to the following criteria:

HPAI viruses have an IVPI in 6-week-old chickens greater than 1.2 or, as an alternative, cause at least 75% mortality in 4-to 8-week-old chickens infected intravenously. H5 and H7 viruses which do not have an IVPI of greater than 1.2 or cause less than 75% mortality in an intravenous lethality test should be sequenced to determine whether multiple basic amino acids are present at the cleavage site of the haemagglutinin molecule (HA0); if the amino acid motif is similar to that observed for other HPAI isolates, the isolate being tested should be considered as HPAI. LPAI are all influenza A viruses of H5 and H7 subtype that are not HPAI viruses.

Verwekker

Influenzavirussen van dierlijke oorsprong behoren allemaal tot het influenza A- type (bij de mens circuleren ook de influenza B- en C-types). De influenza A-virussen behoren tot de familie Orthomyxoviridae. Binnen de groep van influenza A-virussen zijn er 18 verschillende H- en 10 verschillende N- subtypes, waarvan tot nu toe slechts 3H- en 2N-subtypes gevonden worden bij de bekende humane influenzavirussen.

Het viruscapside wordt omsloten door een lipidemembraan met daarop de ‘spike’-proteïnen hemagglutinine (H) en neuraminidase (N), die door twee aparte RNA-fragmenten worden gecodeerd. De capsid-eiwitten bepalen het type (A of B).

Het virus-RNA is aanwezig in de vorm van acht losse fragmenten (genen) die elk coderen voor een ander viruseiwit. Bij gelijktijdige infectie van een cel met twee verschillende influenzavirussen worden deze fragmenten over de nakomelingen verdeeld, waardoor theoretisch $2^8 = 256$ gencombinaties kunnen ontstaan. Dit verschijnsel wordt reassortment genoemd. Via reassortment zijn in de loop van de tijd vele H-N-combinaties ontstaan, die subtypen worden genoemd.

Reassortments waarbij het H- of N- subtype van het virus verandert wordt aangeduid als ‘antigenic shift’. In uitzonderlijke gevallen zou een dergelijke nieuwe stam zowel gemakkelijk van mens op mens overdraagbaar kunnen zijn als ernstige ziekte kunnen veroorzaken. Als een nieuwe influenzastam veel afwijkt van eerdere humane stammen bestaat er weinig (kruis-) immuniteit bij de mens waardoor een influenzapandemie het gevolg kan zijn. Naar [LCI-richtlijn influenza](#).



Verwekker veterinair

Bij vogels zestien sterk verschillende H-eiwitten (H1 tot en met H16) en negen sterk verschillende N-eiwitten (N1 tot en met N9) geïdentificeerd. Bij (water)vogels zitten de receptoren in de luchtwegen en het darmkanaal.

Bij zoogdieren (vleermuis) is onlangs een influenza A-virus met H17 en een N10 gediagnosticeerd. Bij varkens, paarden en honden alleen in de luchtwegen.

Pathogenese

Influenzavirusdeeltjes hechten met behulp van het virale oppervlakte-eiwit hemagglutinine (HA) aan receptoren aan de oppervlakte van slijmvliescellen. Twee verschillende receptoren (de Sialic Acid ?2,3-receptor en de Sialic Acid ?2,6-receptor) die gevonden kunnen worden in de luchtwegen en/of de darm zijn hierbij van belang. De aanwezigheid en verdeling van deze receptoren verschilt per diersoort en verklaart de lokalisatie van het ziektebeeld bij mens en dier. Ook wordt de voorkeur voor ?2,6-receptoren van virussen in verband gebracht met de mogelijkheid tot mens-op-menstransmissie.

De virulentie van influenzavirussen van dierlijke oorsprong voor mensen wordt o.a. bepaald door de mogelijkheid van een subtype om menselijke cellen efficiënt te infecteren. Er zijn nog veel wetenschappelijke vragen rondom de adaptatie van influenzavirussen aan de mens en hun pathogeniciteit (bijvoorbeeld de rol van conjunctivae). Bij de mens zitten SA?2,6-receptoren in de bovenste en onderste luchtwegen, en SA?2,3-receptoren alléén in de onderste luchtwegen. Bij (water)vogels zitten de receptoren in de luchtwegen en het darmkanaal. Bij varkens, paarden en honden alleen in de luchtwegen.

Incubatieperiode

Meestal 3-5 dagen met een maximum van 7 dagen.

Bij H5N1 zijn aanwijzingen voor een langere incubatietijd bij overdracht van dier naar mens (meestal 2-8 dagen, vermoeden tot 17 dagen na contact met pluimvee binnen 'wet markets' waar levende dieren worden verkocht en geslacht). Bij H7N9 zijn bij de mens na contact met pluimvee buiten 'wet markets' incubatietijden van 10 dagen gerapporteerd.

Voor klachtenmonitoring bij mensen na blootstelling aan besmet pluimvee in Nederland houdt men daarom - uit voorzorg - een periode van 10 dagen aan.



Incubatieperiode dieren

De incubatietijd van influenza-A-virussen bij dieren varieert per dier en per type virus. Bij kippen bedraagt de incubatietijd enkele uren tot enkele dagen. Bij varkens en paarden gemiddeld 1 tot 3 dagen, bij varkens oplopend tot enkele weken.

Ziekteverschijnselen

Ziekteverschijnselen zijn in het algemeen mild en variëren per subtype en zelfs per epidemie: koorts, neusverkoudheid, keelpijn, hoesten, benauwdheid, (kerato)conjunctivitis, hoofdpijn, spierpijn en soms diarree. Wegens het potentieel ernstige verloop is extra alertheid geboden bij H5N1, H7N7 en H7N9 (i.e. pneumonie en/of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), met soms een fataal verloop).

Hoogpathogene AI kan bij overdracht naar mensen leiden tot grote ziektelast en kans op overlijden.

Laagpathogene AI is ook voor mensen meestal weinig of mild pathogeen. Echter, de H7N9-uitbraak in China (2013) heeft aangetoond dat - in uitzonderlijke gevallen - LPAI bij dieren wel zeer pathogeen kan zijn voor de mens



Ziekteverschijnselen bij dieren

Bij pluimvee veroorzaken sommige subtypen (hoogpathogene aviaire influenza of HPAI) een snel verloopende ziekte die duidelijk zichtbaar is en tot sterfte leidt.

HPAI H5 en H7 geven bij eenden, ganzen, duiven en struisvogels meestal weinig symptomen, maar kunnen tot ernstige ziekteverschijnselen leiden waarbij verschillende orgaansystemen kunnen worden aangetast, zoals hart of zenuwstelsel (ataxie, torticollis) (Reperant, 2012, Kalthoff, 2010). Bij pluimvee is morbiditeit en mortaliteit hoog; de dieren sterven vaak voordat er duidelijke symptomen zijn gezien.

Infectie van zoogdieren komt soms voor en geeft oculaire (subtype H7), respiratoire en soms gastro-intestinale verschijnselen (Reperant, 2012).

Andere aviaire influenzasubtypen veroorzaken slechts milde klinische symptomen en soms verloopt de infectie zelfs asymptomatisch (laagpathogene aviaire influenza of LPAI). Bij watervogels infecteren LPAI darmepitheelcellen en verloopt de infectie meestal subklinisch tot mild. Bij andere vogelsoorten, waaronder pluimvee, vermeerderd het LPAI-virus zich vooral in de luchtwegen. Naast milde respiratoire verschijnselen kan een (lichte) daling van eiproductie en voeropname optreden.

Bij zoogdieren kan LPAI soms milde tot ernstige respiratoire verschijnselen veroorzaken.

H1N1 (klassieke varkensinfluenza) geeft 100% morbiditeit met een lage mortaliteit (<1%). Ziekteverschijnselen bij varkens zijn hoge koorts, respiratieproblemen, conjunctivitis en erytheem van de huid. Daarnaast kan een infectie leiden tot abortus en groeivertraging. Varkens herstellen vaak binnen een week. Op sommige varkensbedrijven vertonen de dieren geen ziekteverschijnselen.

Natuurlijke immuniteit

Over de immuniteit van de mens voor influenzavirussen van dierlijke oorsprong is nog zeer weinig bekend. Op basis van de gegevens die bekend zijn over de humane influenzastammen is het waarschijnlijk dat de mens, na het doormaken van de infectie, immuniteit opbouwt tegen de oorzakelijke influenzastam die beperkte kruisimmuniteit geeft tegen andere stammen. Aangenomen wordt dat de beschermingsduur enkele jaren bedraagt.

Reservoir

De tractus digestivus van watervogels behorend tot de orde Anseriformes (eenden) en Charadriiformes (meeuwen) vormt het reservoir voor vrijwel alle subtypen dierlijke influenza. Influenzavirussen zijn beschreven bij (water)vogels, honden, katten, paarden, fretten, nertsen, walvissen, zeehonden, leeuwen, varkens en vleermuizen.

Humane infecties zijn alleen beschreven vanuit vogels (type H5N1, H7N7, H7N9, H9N2), varkens (H1N1, H1N2, H3N2) en zeehonden (H7N7). Influenza-subtypes van nertsen, honden, katten, paarden, fretten, walvissen, zeeleeuwen en vleermuizen hebben tot op heden niet tot ziektegevallen bij mensen geleid.

Besmettingsweg

De mens raakt geïnfecteerd door het inademen van bijvoorbeeld stof met mestpartikels of dierlijke secreta die vrijkomen bij de verzorging van besmette dieren of bij het slachtproces. Specifieke virustypen (bijv. H7N7) kunnen de conjunctivae van mensen infecteren. Het consumeren van verhit kippenvlees en eieren vormen geen risico voor de mens.

Er wordt gesuggereerd dat het eten van slecht verhit kippenvlees en het consumeren van rauw ganzenbloed overdracht van HPAI H5N1 kan bewerkstelligen, maar hiervoor is geen bewijs gevonden. Hetzelfde geldt voor zwemmen in besmet water.

Besmettelijke periode

Voor de mens wordt een besmettelijke periode gehanteerd van 1 dag voor het begin van de symptomen tot 7 dagen na het verdwijnen van de symptomen.

Besmettelijkheid

Influenza is vooral besmettelijk binnen de eigen soort. Incidentele overdracht naar andere diersoorten (inclusief mens) komt voor. Efficiënte verspreiding binnen een nieuwe diersoort is echter een uitzondering.



Besmettelijkheid veterinair Pluimvee

Geïnfecteerde vogels scheiden verschillende virustypen uit via de luchtwegen en/of de conjunctivae en/of de feces. De infectieuze dosis in feces en respiratoire secreta van vogels met HPAI is meestal hoger dan die in vogels met (asymptomatische) LPAI. Watervogels en pluimvee dragen AI vooral fecaal-oraal over (via het wateroppervlak). De feces van met LPAI of HPAI besmette (water)vogels kan overal terecht komen en pluimvee met een buitenuitloop loopt daarmee een groter risico op besmetting dan binnengehouden pluimvee. Het virus blijft in feces lang infectieus. Binnen een bedrijf kan een LPAI zich ontwikkelen tot een HPAI.

Pluimveebedrijven kunnen via infectieuze mest ook indirect besmet worden via bezoekers of materiaal (vrachtwagens kratten, schoeisel). Ook het verplaatsen van levende dieren leidt tot verspreiding. Daarnaast kunnen wind en de mechanische ventilatie van een bedrijf een rol spelen in besmetting van omliggende bedrijven (Alexander 2007).

Influenzavirus kan door contaminatie van feces aanwezig zijn op en in het ei. Broedeieren worden van buiten gedesinfecteerd, zodat het risico op infectie via eieren laag is. Door het koken van eieren wordt het virus geïnactiveerd. Virusoverdracht van een HPAI via het ei op nakomelingen is onwaarschijnlijk omdat in de meeste gevallen het embryo zal afsterven door de infectie.

Besmettelijke periode aviaire influenza

Voor uitbraken met HPAI geldt dat vogels vanaf 14 dagen voor zij symptomen ontwikkelen al besmettelijk kunnen zijn voor mensen. HPAI H5N1 wordt door wilde watervogels gedurende 3 tot 11 dagen faryngeaal uitgescheiden (Reperant 2012).

Bij die gevallen waarbij LPAI-infectie virologisch kan worden aangetoond, kan gesteld worden dat er minimaal in de 2-4 weken voorafgaand aan detectie blootstelling is geweest. Indien de LPAI-infectie alleen serologisch kan worden aangetoond, kan de 'besmettelijke periode' onvoldoende nauwkeurig worden bepaald. Dit kan weken tot maanden voorafgaande aan detectie zijn geweest (CVI). Wilde eenden raken LPAI meestal 5-7 dagen na infectie kwijt. Uitscheiding van LPAI door andere wilde watervogels kan 3 tot 4 weken aanhouden.

De mate waarin influenzavirussen gevoelig zijn voor luchtvochtigheid en temperatuur verschilt per subtype. In vogelfeces kan – afhankelijk van externe condities - het virus ruim een maand infectieus blijven (Alexander, 2007). In water kan LPAI gedurende enkele maanden infectieus blijven (Reperant, 2012).

Zoogdieren

Zoogdieren kunnen worden besmet via de luchtwegen en de conjunctivae (H7- subtype). Sommige typen van HPAI H5N1 kunnen worden overgedragen bijvoorbeeld door het eten van besmette karkassen (roofvogel, vos, katachtigen, hond) waarbij de exacte infectieroute niet duidelijk is. Katten en honden kunnen (experimenteel en natuurlijk) worden geïnfecteerd door het eten van besmette vogels, maar verdere transmissie naar mensen is niet beschreven.

Besmettelijke periode varkensinfluenza

Varkens scheiden 2-5 dagen na infectie het meeste virus uit, maar virusuitscheiding kan tot 4 weken aanhouden. Op sommige bedrijven kan het virus blijven rondgaan, afhankelijk van de aanwezigheid van gevoelige dieren, en daarmee kan de blootstelling voor mensen langer zijn (Radostits).

Diagnostiek

Zie [Diagnostiek influenza](#).

Risicogroepen

Verhoogde kans op infectie

- Infecties komen vaker voor bij mannen > 50 jaar.
- Personen die intensief en/of langdurig contact hebben gehad met besmette dieren of dierlijke producten lopen het risico op een humane infectie met een dierlijk influenzavirus. Ook personen die wonen of (beroepsmatig) reizen in landen waar A/H5N1 aanwezig is, kunnen in contact komen met besmet pluimvee. Zogeheten 'wet markets' waar (wilde) vogels in grote getalen en in stressvolle omstandigheden aanwezig zijn en worden geslacht, vormen een bron van infectie voor mensen.



Arbeidsgerelateerde risicogroepen

In theorie betekent bovenstaande dat mensen die intensief en langdurig contact hebben met een dier dat influenza kan verspreiden (zoals pluimvee en varkens) risico lopen. Het risico op humane infectie is echter laag en in Nederland met name aanwezig voor professionals betrokken bij de pluimveehouderij (door de grote hoeveelheid dieren en dus virusuitscheiding als er sprake

is van viruscirculatie): pluimveehouders en medewerkers, kippenvangers, taxateurs, ruimers, slachthuismedewerkers, chauffeurs (mest, kippentransport), medewerkers vleesverwerkende industrie, dierenartsen, mesttransporteurs, personen betrokken bij screening en monsternamen en laboratoriumpersoneel (MacMahon, 2008). Werknemers die kortdurend op besmette bedrijven aanwezig zijn en geen direct contact hebben met dieren of dierlijke materialen (bijvoorbeeld monteurs) hebben geen verhoogd risico op infectie.

Verhoogde kans op ernstig beloop

Een studie naar risicofactoren voor ernstig beloop bij influenza A H7N9 benoemt chronisch onderliggen lijden (zoals overgewicht, COPD en gebruik van immunosuppressiva) als risicofactor (Huang 2014).

Epidemiologie

Verspreiding in de wereld

Wereldwijd komen verschillende influenzatypen voor bij mens en dier. Vaak is er sprake van geografische en dierspecifieke clustering van subtypen. Aviaire influenza Er komen wereldwijd vooral laagpathogene (LPAI-) maar ook hoogpathogene (HPAI-) stammen voor bij wilde (water)vogels. Langs hun trekroutes verspreiden zij (via hun feces) aviaire influenza binnen de eigen soort en komen ze ook in contact met andere soorten trekvogels en pluimvee. Binnen pluimveepopulaties kunnen LPAI zich ontwikkelen tot HPAI. Humane infecties met aviaire influenza worden met name gerapporteerd in Azië en Afrika. Sinds 1959 zijn er diverse epidemieën beschreven, inclusief de Nederlandse H7N7-uitbraak in 2003.

Humane infecties met varkensinfluenza (zogenoemde varianttypen varkensinfluenza, influenza A(H3N2)v) worden met name gerapporteerd in de Verenigde Staten. De toename van meldingen van varkensinfluenza bij mensen in de VS wordt mede beïnvloed door de meldingsplicht van influenza bij varkens (in tegenstelling tot Europa) en systematische surveillance bij mens en dier. Ook leiden specifieke activiteiten (hobbyvarkens en varkensrassen) mogelijk tot meer blootstelling.

Voorkomen in Nederland

De meest recente meldingen van AI bij mensen dateren van februari 2003 (H7N7). Er zijn regelmatig uitbraken van LPAI bij Nederlandse pluimveebedrijven. In 2003 was er een uitbraak van hoogpathogene H7N7. Meestal is er sprake van een laagpathogene variant. In 2012 werden 31 uitbraken van LPAI (met ten minste 9 subtypen HxNx) bevestigd door het Centraal Veterinair Instituut. In 2014 waren er op verschillende pluimveebedrijven uitbraken van de hoogpathogene Influenza A H5N8.

Varkensinfluenza komt in Nederland op veel bedrijven voor. Het European Surveillance Network for Influenza in Pigs (ESNIP) geeft aan de H1N1, H3N2 en H1N2 endemische zijn in de Europese varkenspopulatie. In 2014 werd een verhoogde zeehondensterfte in de Waddenzee veroorzaakt door Influenza A H10N7 vastgesteld.

Preventie

Immunisatie

Er zijn vooralsnog geen humane vaccins tegen aviaire influenzavirussen beschikbaar voor reguliere inzet. Er zijn diverse pre-pandemische vaccins (in ontwikkeling) die mogelijk in de

toekomst een rol kunnen spelen. Het vaccineren van mensen met het seizoensinfluenzavirus voorkomt geen humane infectie met een dierlijk influenzavirus, maar beperkt de kans op reassortment doordat gevaccineerden minder risico lopen om ziek te worden door het seizoensinfluenzavirus.



Immunisatie bij dieren

Voor pluimvee geldt dat in Europa vaccinatie verboden is, tenzij toestemming wordt verleend door de Europese Unie. Voor varkens is er een vaccin op de markt met drie subtypes (H1N1, H3N2, H1N2). Vaccinatie van varkens is niet verplicht of verboden en wordt door ongeveer 60-70% van de bedrijven gedaan. Voor paarden en ezels bestaan er vaccins tegen influenza. Vaccinatie van paarden is verplicht gesteld voor sportpaarden die deelnemen aan wedstrijden georganiseerd door de nationale en internationale paardensportbond (resp. KNHS en FEI). Daarnaast kunnen pensionstallen vaccinaties eisen om paarden te mogen stallen. Vaccinatie voorkomt infectie en uitscheiding niet, maar verkort het ziektebeeld en vermindert beide uitscheiding en transmissie. Meer informatie: [Gezondheidsdienst voor Dieren](#).



Algemene preventieve maatregelen beroepsziekten

Bij het nemen van preventieve maatregelen ten aanzien van beroepsgebonden blootstelling heeft beperking van de blootstelling aan de bron de voorkeur. Wanneer technische en organisatorische maatregelen de blootstelling nog onvoldoende hebben ingeperkt, worden persoonlijke beschermingsmiddelen ingezet (arbeidshygiënische strategie).

Zie voor informatie over persoonlijke beschermingsmaatregelen bij ruimingen van pluimvee het draaiboek [Draaiboek Aviaire influenza op een pluimveebedrijf](#).

De NVWA heeft een [handleiding](#) voor hygiënische maatregelen voor medewerkers van de Dierenambulance, de Dierenbescherming en overige organisaties die worden ingezet bij het ophalen, verpakken en vervoeren van kadavers van wilde (water)vogels.

Maatregelen om introductie en verspreiding van dierlijke influenzavirussen te beperken:

- algemene hygiënemaatregelen in acht nemen op bedrijven met dieren;
- bedrijfskleding dragen, achterlaten en wassen op het bedrijf, voertuigen schoonmaken en desinfecteren, bedrijfsgebonden laarzen schoonmaken en desinfecteren;
- medewerkers informeren over ziekteverschijnselen bij dieren die kunnen wijzen op influenza en (juist gebruik van) beschermende maatregelen. Indien van toepassing deelname aan monitoring (pluimvee);
- wilde vogels uit stallen houden door het gebruik van afdeknetten, geen poelen of vijvers bij het bedrijf.

Maatregelen om respiratoire en orale overdracht van influenzavirussen van dier naar mens te beperken:

- vermijden van stof en aerosolvorming bij besmette dieren - indien mogelijk;
- niet eten en drinken nabij besmette dieren en in de stal;
- het aantal mensen dat in contact komt met besmette dieren beperken (in principe geen mensen op een besmet bedrijf laten, tenzij noodzakelijk voor de bedrijfsvoering);
- contact tussen mensen met een influenza-achtig ziektebeeld en besmette dieren vermijden;

- voorlichting geven over (hand-/hoest-) hygiëne en (persoonlijke) beschermingsmaatregelen aan mensen die toch in contact komen met besmette dieren en papieren zakdoekjes gebruiken in plaats van stoffen zakdoeken;
- alle instructies ook op papier aanreiken (zo nodig in verschillende talen);
- bij klachten van oogontsteking de handen regelmatig desinfecteren met handalcohol om te voorkomen dat het virus door het in de ogen wrijven via de handen op anderen kan worden overgebracht;
- alle personen die de stal betreden geschikte persoonlijke beschermingsmiddelen met gepaste gebruiksinstructies ter beschikking stellen, volgend uit de risico-inventarisatie en -evaluatie, zoals beschermende kleding, handschoenen, bril en een mondneusmasker (ten minste FFP2). Draggers moeten over gebruik van deze middelen worden geïnstrueerd. Tijdens het uittrekken van de kleding worden het masker en de bril zo lang mogelijk opgehouden.

Personen die direct en intensief contact hebben met besmette dieren of hun dierlijke materialen komen bij het vóórkomen van hoogpathogene influenzavirussen mogelijk in aanmerking voor oseltamivirprofylaxe en seizoensinflenzavaccinatie. Overleg hiervoor met de LCI.

Mensen die geen rechtstreeks contact hebben met besmette dieren of dierlijke producten (bijvoorbeeld monteurs of politieagenten werkzaam bij de bewaking en de controle van het vervoersverbod) hoeven geen antivirale middelen te slikken en komen niet in aanmerking voor seizoensinflenzavaccinatie.

Maatregelen om reassortment te voorkomen:

- Overweeg, afhankelijk van de circulatie van 'seizoensinfluenza' en de veterinaire situatie, de meerwaarde van seizoensinflenzavaccinatie voor mensen. Overleg hiervoor met de LCI.

Maatregelen voor specifieke risicogroepen:

- Voor laboratoriummedewerkers die op het werk worden blootgesteld aan dierlijke influenzavirussen wordt aanbevolen te werken onder BSL2-condities en bij bekende hoogpathogeniciteit BSL3.
- Voor gezondheidszorgmedewerkers zijn door de Werkgroep Infectiepreventie maatregelen geformuleerd bij de opname van een patiënt met (of verdenking op) aviaire influenza (zie [WIP-richtlijn druppelisolatie](#)).
- Nederlandse werknemers in endemische gebieden kunnen reisadviezen ten aanzien van aviaire influenza vinden op de website van de Wereld Diergezondheids Organisatie (<http://www.oie.int/>). Aanbevolen wordt kippenboerderijen, vogelmarkten of andere plaatsen waar vogels worden gefokt of gehouden te vermijden. En verder de gebruikelijke hygiënemaatregelen in acht te nemen (handen wassen en voedsel verhitten)
- Zie ook [ECDC](#), [WHO laboratory procedures](#), [WHO Laboratory Biorisk Management H7N9](#)

Surveillance pluimvee

Voor pluimvee is er een verplichte surveillance. Pluimveebedrijven en dierenartsen zijn verplicht om bij verhoogde uitval, verminderde legproductie en voer- en wateropname een melding te doen bij de NVWA. Minimaal één keer per jaar worden bij alle commerciële pluimveebedrijven bloedmonsters afgenomen. Bedrijven met vrije uitloop zijn verplicht vier keer per jaar bloedmonsters te laten afnemen, omdat deze bedrijven een grotere kans op een besmetting hebben. Daarnaast hebben dierenartsen en GD de mogelijkheid om – buiten de meldplicht om – monsters in te sturen naar het CVI ter uitsluiting van AI. Voor varkens en andere diersoorten is er geen surveillance in Nederland.

Desinfectie

Conform de richtlijn [Standaardmethoden Reiniging, Desinfectie en Sterilisatie](#). Geruimde verdachte of bewezen besmette pluimveebedrijven worden pas veterinair virusvrij verklaard (Schoonverklaring door afdeling R&O van NVWA) na reiniging en desinfectie volgens het [protocol van de NVWA](#).

Maatregelen

Meldingsplicht

Bij de mens is humane infectie ten gevolge van dierlijke influenzavirus een meldingsplichtige ziekte groep B1.

Het laboratorium en de arts melden een geval van influenza van dierlijke oorsprong binnen 24 uur (ook in het weekend) aan de GGD. De GGD meldt anoniem conform de Wet publieke gezondheid binnen 24 uur telefonisch aan het Clb.

Melding bij (casusdefinitie OSIRIS):

Een persoon bij wie:

[1a] een dierlijk influenzavirus is aangetoond (isolatie/detectie) in klinisch materiaal

OF

[1b] een specifieke antilichaamrespons tegen een dierlijk influenzavirus is aangetoond; viervoudige titerstijging in een gepaard monster (2 weken tussen acuut en convalescent monster) of eenmalig hoge titer in monster afgenomen minstens 2 weken na begin symptomen (viervoudig titerverschil met gezonde controle groep).

OF

[2a] een persoon met koorts en symptomen van een onverklaarde acute (luchtweg)infectie.

OF

[2b] een persoon die is overleden aan een onverklaarde acute (luchtweg)infectie.

OF

[2c] een persoon met een onverklaarde conjunctivitis

EN

[3a] die de afgelopen 14 dagen contact (<1 meter) heeft gehad met dieren (bijvoorbeeld pluimvee, wilde watervogels of varkens) waarbij infectie met een dierlijk influenzavirus is vastgesteld.

OF

[3b] die de afgelopen 14 dagen in een gebied is geweest waar dierlijk influenzavirus voorkomt en daar contact (<1 meter) heeft gehad met zieke of dode dieren (bijvoorbeeld pluimvee, wilde watervogels of varkens). Zie voor gebieden waar dierlijk influenzavirus circuleert:

<http://www.oie.int/>.

OF

[3c] die de afgelopen 14 dagen in een gebied is geweest waar dierlijk influenzavirus voorkomt en daar in een huis of boerderij is geweest waar zieke of dode dieren (bijvoorbeeld pluimvee, wilde watervogels of varkens) in de voorafgaande 14 dagen hebben verbleven (bijvoorbeeld een stal die de afgelopen week is geruimd)

OF

[3d] die de afgelopen 14 dagen contact (<1 meter) heeft gehad met een persoon bij wie infectie met een dierlijk influenzavirus is vastgesteld.



Meldingsplicht en bestrijdingsplicht bij pluimvee

Alle aviaire influenza-typen bij pluimvee zijn meldingsplichtig, echter niet alle aviaire influenza-typen zijn bestrijdingsplichtig. Er wordt bij pluimvee onderscheid gemaakt tussen:

- hoogpathogene AI (HPAI H5/H7) zowel meldingsplichtig als bestrijdingsplichtig
- laagpathogene AI (LPAI H5/H7) veterinair meldingsplichtig en bestrijdingsplichtig
- laagpathogene AI (niet zijnde LPAI H5/H7) veterinair meldingsplichtig, niet bestrijdingsplichtig

Inschakelen van andere instanties

Wanneer er dode wilde (water)vogels zijn gevonden, waarbij gedacht wordt aan aviaire influenza, kan dit gemeld worden bij het Dutch Wildlife Health Center (DWHC) via het online meldformulier op de volgende website: [Meld een dood dier | Dutch Wildlife Health Centre \(DWHC\)](#).

Bronopsporing

Alleen in uitzonderlijke gevallen (bijvoorbeeld bewezen infectie bij veehouder van ernstig subtype of importcase[i] met ernstig subtype) zal bron- en contactonderzoek zijn geïndiceerd. Een importcase is iemand die in het buitenland een dierlijke influenza heeft opgedaan en in Nederland klachten heeft ontwikkeld. De GGD doet geen bronopsporing in het buitenland.

Contactonderzoek

Indien contactonderzoek is geïndiceerd, inventariseer dan de intensieve contacten van de patiënt vanaf 1 dag voor de eerste ziektedag tot 10 dagen erna.

Definiëring intensieve contacten:

- gezinsleden en anderen die gezamenlijk met de patiënt een huishouden delen;
- personen die gerekend vanaf één dag vóór het ontstaan van de symptomen bij de patiënt langer dan 4 uur in dezelfde ruimte zijn geweest met de patiënt;
- medisch en verplegend personeel voor zover deze geen gebruik hebben gemaakt van persoonlijke beschermingsmaatregelen.



Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Het risico op overdracht van mens naar mens is klein. Alleen bij H1N1 en bij H3N2v is efficiënte mens-op-menstransmissie bewezen. Bij sommige virustypen zoals H5N1 en H7N9 is overdracht van mens op mens weliswaar niet efficiënt, maar het ziektebeeld bij mensen zodanig ernstig dat maatregelen (monitoring, profylaxe) overwogen moeten worden. De inschatting van het risico op overdracht zal per casus moeten gebeuren op basis van wat bekend is over het virustype, de ernst van het ziektebeeld bij de mens, het transmissierisico en het influenzaseizoen.

De keuzes zijn:

- niets doen (geen monitoring van gezondheidsklachten, geen profylaxe);
- alleen monitoring van gezondheidsklachten bij blootgestelden / intensieve contacten;
- zowel monitoring van gezondheidsklachten als profylaxe aanbieden.

Afhankelijk van de verspreiding/ het verspreidingspotentieel van het dierlijke influenzavirus en het influenzaseizoen kan seizoensinflenzavaccinatie worden aangeboden om reassortment te voorkomen.

Neem in het geval van een verdenking op een humaan geval van dierlijke influenza (combinatie

van zieke dieren, aangetoonde dierlijke influenza én zieke mensen) contact op met de LCI voor een gezamenlijke risicoschatting en gecoördineerde aanpak van de bestrijding.

Patiënt

Bij patiënten die verdacht worden van een humane infectie met een dierlijk influenzavirus is diagnostiek (parallel bij RIVM en Erasmus MC, samen het NIC) belangrijk voor een risicobeoordeling en inschatting van de te nemen maatregelen.

Indien een patiënt verdacht voor humane infectie met een dierlijk influenzavirus op klinische gronden moet worden opgenomen, wordt geadviseerd de patiënt in druppelisolatie op te nemen conform de [WIP-richtlijn](#). Hierbij wordt het gebruik van handschoenen en ten minste een FFP1-mondneusmasker aangeraden.

Contacten

- Monitor passief of actief gezondheidsklachten bij intensieve contacten gedurende 10 dagen na het laatste contact. Zet bij verdenking diagnostiek in. Zie voor doel en uitvoering monitoring gezondheidsklachten het [generiek draaiboek](#).
- Instrueer contacten zich telefonisch te melden bij hun huisarts en de GGD als zij gezondheidsklachten krijgen (koorts, hoesten, conjunctivitis, diarree).
- Overweeg oseltamivirprofylaxe voor intensieve contacten.
- Overweeg seizoensinflenzavaccinatie in overleg met de LCI bij ongevaccineerde risicocontacten.

De a priori-kans op overdracht van dier naar mens is klein. Bij een verdenking is diagnostiek cruciaal. Bij de interpretatie van meldingen is essentieel om een actieve infectie (o.b.v. klinisch beeld en PCR) te onderscheiden van een oude infectie (o.b.v. serologie bij surveillanceprogramma in pluimveehouderij). Bij een melding van aviaire influenza op een pluimveebedrijf zie [Draaiboek Aviaire Influenza op een bedrijf](#) en draaiboek NVWA voor veterinaire maatregelen.

De monitoring van gezondheidsklachten, zoals in het Draaiboek, gebeurt gedurende 10 dagen. Dit is gebaseerd op basis van de incubatietijd van cases met AI H5N in China ([CDC 2008](#)). De meldplicht voor humane aviaire influenza is vanwege surveillancedoeleinden ruimer opgesteld, namelijk tot 14 dagen na blootstelling (conform de case finding op 'wet poultry markets' in China).

Het is onaannemelijk dat de GGD een melding krijgt van een dierlijke influenza bij een ander bedrijf dan een pluimveehouderij, omdat daar geen monitoring plaatsvindt noch een veterinaire meldingsplicht voor bestaat. In de uitzonderlijke situatie dat een melding van een positief bedrijf (anders dan pluimvee) wordt gedaan bij de GGD, overleg dan per casus met de LCI over extra hygiënemaatregelen, monitoring van gezondheidsklachten bij blootgestelden, diagnostiek en eventuele profylaxe.

[Folder Veilig ruimen van pluimvee bij vogelgriep](#) | [Preventieve maatregelen op een bedrijf](#)



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

(<http://www.beroepsziekten.nl/>).

In de Europese Richtlijn Biologische Agentia is het aviaire influenzavirus niet opgenomen. De WHO beveelt aan om het virus te behandelen in categorie 3 van de biologische agentia. Ongevallen met biologische agentia van categorie 3 en 4 moeten zo snel mogelijk worden gemeld bij de Arbeidsinspectie in de regio (<http://www.inspectieszw.nl>). Voor aviaire influenza bij bedrijfspluimvee geldt een meldingsplicht voor dierhouders, dierenartsen en laboratoria. Er geldt een bestrijdingsplicht wanneer vastgesteld wordt dat het om een HPAIV of een LPAIV van het type H5 of H7 gaat. Dierhouders en dierenartsen moeten ziekteverschijnselen bij pluimvee melden die kunnen wijzen op een besmetting met aviaire influenza. Voor andere dieren bestaat geen meldingsplicht.



Wering van werk

Wering van werk bij verdenking op (humane infectie) met dierlijke influenza is niet nodig, omdat efficiënte mens op mens overdracht niet beschreven is. Bij (forse) conjunctivitis is wering van werk te overwegen. Indien er ernstige respiratoire klachten zijn, is de patiënt te ziek om naar werk, school of kinderdagverblijf te gaan. Voor contacten van zieken is wering niet nodig. In uitzonderlijke situaties indien er epidemiologische aanwijzingen zijn dat dit type dierlijke influenza wel van mens op mens overdraagbaar is (bijvoorbeeld H5N1 en H7N9), kan wering worden overwogen zolang er klinische verschijnselen zijn.

Profylaxe & Behandeling

Profylaxe

Het profylaxebeleid (oseltamivir) dient - bij voorkeur in overleg met de LCI - 'op maat' en 'met mate' bepaald te worden. De inschatting om wel/geen profylaxe aan contacten voor te schrijven is afhankelijk van de kennis over het virustype en het influenzaseizoen. Doel van de profylaxe is enerzijds het voorkomen van ernstige ziekte bij contacten, anderzijds het stoppen van transmissie en het verkleinen van het risico op reassortment.

Er is bij het RIVM een landelijke voorraad antivirale middelen die inzetbaar is voor profylaxe bij uitbraken van aviaire influenza op een pluimveebedrijf. GGD'en kunnen na overleg met de LCI en de NVWA hierover beschikken. Deze voorraad is eigendom van de NVWA en niet bedoeld voor overige indicaties. Voor algemene informatie over de voor- en nadelen van antivirale middelen zie de [LCI- richtlijn Influenza](#).

Oseltamivir is in Nederland beschikbaar in twee gelijkwaardige varianten: Tamiflu en Ebilfumin. Raadpleeg voor meer informatie over oseltamivir het farmacotherapeutisch kompas (<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/o/oseltamivir>).

Dosering

	Dosering
Volwassenen	75 mg 1 dd gedurende 10 dagen

	Dosering
Kinderen 1-13 jaar	afhankelijk van gewicht, gedurende 10 dagen: > 10-15 kg: 30 mg 1 dd po > 15-23 kg: 45 mg 1 dd po > 23-40 kg: 60 mg 1 dd po > 40 kg: 75 mg 1 dd po
Kinderen < 1 jaar	in overleg met neonatoloog/kinderarts

Informatie over dosering, toedieningsvormen, bijwerkingen, interacties, SmPC-teksten enzovoorts kunnen aan verandering onderhevig zijn. Actuele informatie over beide varianten van oseltamivir in meerdere talen is uitgebreid beschikbaar op de website van de [European Medicines Agency \(EMA\)](#).



Profylaxe blootgestelde werknemers

Bij vastgestelde HPAI of een sterke verdenking op HPAI dient oseltamivirprofylaxe aan alle blootgestelde werknemers aangeboden te worden. Een werkgever kan oseltamivir (voorschrijven en opvolgen van eventuele bijwerkingen) via zijn arbodienst of via de GGD regelen. Oseltamivir kan via elke apotheek worden besteld. Personen die aanbevolen profylaxe weigeren, mogen niet werken op verdachte of besmette bedrijven of virusgebonden werkzaamheden in het laboratorium uitvoeren. Bij LPAI wegen de potentiële bijwerkingen van oseltamivir niet op tegen het kleine potentiële risico op ziekteverschijnselen bij mensen.

Behandeling

Meestal is een humane infectie met een dierlijk influenzavirus 'self-limiting'. Behandeling van humane infecties met dierlijke influenza is in principe alleen geïndiceerd bij voor de mens bekend hoogpathogene dierlijke influenza om tijdens uitbraken verdere verspreiding te stoppen en reassortment te voorkomen. Oseltamivir stopt de virus(re)productie binnen enkele uren wanneer het virus gevoelig is voor Oseltamivir. Behandeling met oseltamivir moet binnen 48 uur, maar idealiter binnen 30 uur na het begin van de klachten starten. Daarna is bij ongecompliceerde influenza de virusreproductie al zodanig verminderd dat het middel geen invloed meer heeft op het ziektebeloop. Is geen oseltamivir gegeven en treden er later toch ernstige complicaties op, dan is het raadzaam om alsnog met oseltamivir te starten (ivm aanhoudende virusreproductie). Zie voor behandelrichtlijnen de website van de SWAB voor [duur](#) en voor [dosering](#) oseltamivir. Influenza wordt bij dieren in Nederland niet behandeld, secundaire bacteriële infecties wel.

Historie

Uitbraken van influenza bij dieren zijn beschreven sinds 1878 (H1N1). In 1931 werd voor het eerst een influenzavirus geïsoleerd (Lupiani 2009). In 2003 was er in Nederland een uitbraak van hoogpathogene H7N7 onder pluimvee, waarbij ruim 450 mensen klachten ontwikkelden (met name conjunctivitis), bij 89 personen het virus werd aangetoond en één patiënt (een dierenarts) overleed.

Sinds 2003 circuleert H5N1 in Zuidoost-Azië. Tot oktober 2018 zijn wereldwijd 860 humane cases (454 overlijdens) gerapporteerd van AI H5N1. Vanaf 2013 zijn 1.567 humane gevallen (en 615 overlijdens) van H7N9-infectie gemeld in China ([WHO](#)).

Van andere AI-subtypen zijn minder humane cases bekend. Van januari 2014 tot oktober 2018 zijn wereldwijd 22 humane cases (7 overlijdens) gerapporteerd van AI H5N6. Wereldwijd zijn 20 humane cases bekend van AI H9N2 (overledenen onbekend), en één humane case van AI H7N4 ([WHO](#)).

Literatuur

- Alexander D. An overview of the epidemiology of avian influenza. *Vaccine* 25 (2007) 5637-5644
- [CDC 2008](#) 14/11/08-0509 Letter Incubation Period for Human Cases of Avian Influenza A (H5N1) Infection, China
- Freidl GS et al, Influenza at the animal-human interface: a review of the literature for virological evidence of human infection with swine or avian influenza viruses other than A(H5N1). *Eurosurveillance* 2014;19(18):pii=20793
- Kalthoff D, Globig A, Beer M. Rev (Highly pathogenic) avian influenza as a zoonotic agent. *Veterinary microbiology* 140 (2010)237-245.
- Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in The Netherlands. *The Lancet* 2004; 363:587-593.
- Lupiani, The history of avian influenza, *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.* 32 (2009) 311-323
- Vogelpest in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 2003;14,4:112-116. Medina RA, García-Sastre A, Influenza A viruses: new research developments. *Nature* 2011 August
- MacMahon KL et al, Protecting poultry workers from exposure to avian influenza viruses. *Public Health Reports*, May-June 2008, volume123: 316-322
- Morens DM et al, The 1918 influenza pandemic: Lessons for 2009 and the future. *Crit Care Med.* 2010 April
- Morens DM, Taubenberger JK, Historical thoughts on influenza viral ecosystems, or behold a pale horse, dead dogs, failing fowl, and sick swine. *Influenza Other Resp Viruses* 2010 November
- Munster VJ, Fouchier RAM, Avian influenza virus: of virus and bird ecology. *Vaccine* 2009
- Taubenberger JK, Kash JC, Influenza Virus Evolution, Host Adaptation and Pandemic Formation. *Cell Host Microbe* 2010 June
- Reperant, L, Kuiken T, Osterhaus A. Influenza viruses from birds to humans. *Human vaccines and immunotherapeutics* 8:1, 7-16; January 2012. (Reperant, 2012)
- De Wit E, Fouchier R. Emerging influenza. *Journal of clinical virology* 41 (2008) 1-6.
- Yuang et al, Case control study of risk factors for human infection with influenza A (H7N9) virus in Jiangsu Province, China, 2013. *Eurosurveillance* 2013;18(26):pii=20510
- Reperant LA, Rimmelzwaan GF, Kuiken T, Avian influenza viruses in mammals. *Rev. sci. tech. Off int. Epiz.*, 200