

Leidraad voor infectiepreventie in ziekenhuizen tijdens de pandemie met nieuw influenza A (H1N1)

5 augustus 2009

**Jan Kluytmans, arts-microbioloog
VU medisch centrum, Amsterdam, en Amphia ziekenhuis, Breda**

Met medewerking van:

**Ab Osterhaus, Erasmus MC, Rotterdam
Andreas Voss, Canisius Wilhemina Ziekenhuis, Nijmegen en UMC Radboud, Nijmegen
Aura Timen, Centrum voor Infectieziekebestrijding, Bilthoven
Christina Vandenbroucke-Grauls, VU medisch centrum, Amsterdam
Gerard Frijstein, AMC, Amsterdam
Jaap Maas, Nederlands Centrum voor beroepsziekten, Kennissysteem infectieziekten & Arbeid (KIZA)
Jaap van Dissel, UMC, Leiden
Jim van Steenberghe, Centrum voor Infectieziekebestrijding, Bilthoven
Marc Bonten, UMC, Utrecht
Marion Koopmans, RIVM, Bilthoven
Peterhans van den Broek, UMC, Leiden**

Inleiding:

De huidige pandemie met nieuwe influenza A (H1N1) zal naar verwachting in het najaar van 2009 in Nederland tot een hoogtepunt komen. Om de met de pandemie gepaard gaande morbiditeit en mortaliteit in te perken moeten de ziekenhuizen zich voorbereiden. Deze praktische leidraad beschrijft de maatregelen in het kader van de infectiepreventie en is bedoeld voor de lokale beleidsmakers. Het geeft de overwegingen weer met zo concreet mogelijk geformuleerde aanbevelingen. Deze aanbevelingen moeten worden aangepast aan de lokale situatie.

Uitgangspunten zijn enerzijds een optimale bescherming van het personeel en de patiënten en anderzijds het waarborgen van voldoende inzetbaarheid van het personeel. De maatregelen worden aangepast bij het voortschrijden van de pandemie waarbij 3 arbitrair gekozen fases worden onderscheiden. Deze worden aangegeven met de kleurcodes, groen, oranje en rood. De aanbevelingen zijn gebaseerd op de huidige inzichten ten aanzien van nieuwe influenza A zoals geformuleerd op 20 juli 2009 door het European Center for Disease Control ([http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/090720_Influenza_A\(H1N1\)_Risk_Assessment.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/090720_Influenza_A(H1N1)_Risk_Assessment.pdf)). Er zijn nog veel onzekerheden met betrekking tot de ernst en de omvang van de pandemie. Met het voortschrijden van de pandemie kan de leidraad dan ook worden aangepast.

Doelstelling:

Het formuleren van een praktische leidraad voor de te nemen infectiepreventiemaatregelen in ziekenhuizen in het kader van de pandemie met nieuwe influenza A (H1N1).

De aanbevelingen omvatten met name het scheiden van patiënten, de inzet van diagnostiek, het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen, het gebruik van virusremmers en de inzet van medewerkers. Deze aanbevelingen gelden tot het moment dat een werkzaam vaccin beschikbaar zal zijn omdat de situatie dan ingrijpend verandert.

Totstandkoming:

Op verzoek van het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb) is Prof. Dr. J. Kluytmans benaderd om in samenspraak met een groep deskundigen de leidraad te formuleren. In deze groep zijn de volgende instanties vertegenwoordigd:

Werkgroep Infectiepreventie (WIP), Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB), Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb), Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM), Vereniging voor Infectieziekten (VIZ).

De leidraad wordt afgestemd met het nationale Outbreak Management Team (OMT), de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ) en de Nederlandse Federatie van Universitaire Ziekenhuizen (NFU).

Verwachtingen voor het beloop van nieuwe influenza A (H1N1)

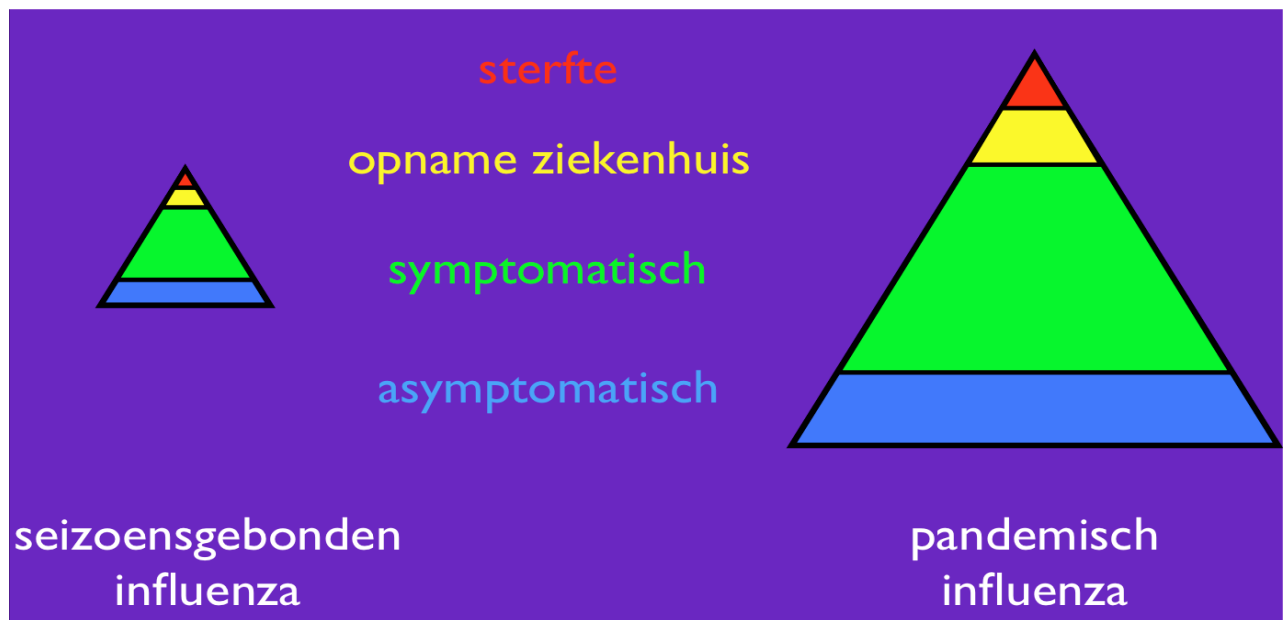
Op basis van de ervaringen in het verleden met nieuwe influenzavirussen en de huidige ervaring in landen met verhoogde transmissie zijn de verwachtingen over het beloop van de pandemie in Europa als volgt:

- Er zijn geen aanwijzingen dat er andere transmissieroutes zijn dan bij de normale seizoensgebonden influenzavirussen.
- In het najaar wordt een sterke toename van het aantal gevallen verwacht waarbij een 'attack rate' voor symptomatische infectie van 30% cumulatief voor het gehele seizoen als uitgangspunt wordt gehanteerd.
- Het is niet uit te sluiten dat de piek van de pandemie al in september of oktober zal zijn.
- Tot op heden is de 'attack rate' het hoogste bij kinderen en jong volwassenen.
- Een gecompliceerd beloop wordt vooral gezien bij mensen met onderliggend lijden (inclusief obesitas), bij jonge kinderen (<2 jaar) en mogelijk ook bij zwangeren tijdens het 3^e trimester. Personen die voor 1957 geboren zijn lijken enige mate van bescherming te hebben.
- Op dit moment wordt er van uitgegaan dat 1-2% van de symptomatische gevallen opname in het ziekenhuis vereist maar dit kan in het najaar toenemen, bijvoorbeeld door het optreden van andere luchtweginfecties.

- De kans dat een zieke overlijdt is moeilijk precies vast te stellen, omdat er waarschijnlijk sprake is van onderdiagnostiek bij de relatief milde infecties die nieuwe influenza A (H1N1) veroorzaakt. Op dit moment wordt uitgegaan van een sterftkans van 0,1-0,4%. Deze kans is mogelijk hoger voor zeer jonge kinderen en voor ouderen. Aan de andere kant zijn er ook gegevens uit Mexico die er op duiden dat de kans op sterfte bij ouderen juist lager is. Er is geen twijfel over dat de sterftkans bij nieuwe influenza A (H1N1) duidelijk hoger is bij de aanwezigheid van comorbiditeit. De sterfte in relatie tot nieuwe influenza A (H1N1) komt vrijwel overeen met de sterfte bij normale seizoensgebonden influenza.
- Tot op heden wordt resistentie tegen oseltamivir slechts incidenteel waargenomen en er is nog geen resistentie tegen zanamivir vastgesteld. Oseltamivir resistente virussen lijken zich (nog) niet te verspreiden.
- Het huidige griepvaccin bevat de seizoensgebonden virussen en is niet werkzaam tegen nieuwe influenza A (H1N1).
- Een effectief vaccin kan het beloop van de pandemie in belangrijke mate beïnvloeden. Het ministerie van VWS heeft 34 miljoen doses besteld van een vaccin dat gericht is tegen het nieuwe influenza virus A (H1N1). Dit komt op zijn vroegst beschikbaar in oktober. Hoewel het geproduceerd wordt op basis van een zogenaamd "mock up"vaccin, en het pandemische virus de afgelopen weken weinig veranderingen heeft ondergaan valt over de effectiviteit in de praktijk slechts te zeggen dat vaccins op dezelfde wijze geproduceerd tegen het H5N1 vogelgriepvirus hoopvolle pre-klinische en klinische data te zien gaven.

Uit het bovenstaande kan worden afgeleid dat de te verwachten problematiek niet hoeft voort te vloeien uit een hogere virulentie van het virus. Het is vooral de verwachting dat de zorgcapaciteit aanzienlijk belast zal worden door de hoge attack rate, met een groot aantal zieke patiënten en medewerkers in een relatief korte tijd. Figuur 1 beoogt de verschillen tussen de seizoensgebonden influenza en pandemisch influenza weer te geven. Deze leidraad is vooral van toepassing als de pandemie zijn hoogtepunt bereikt voordat een effectief vaccin beschikbaar is.

Figuur 1:



Beloop van de pandemie

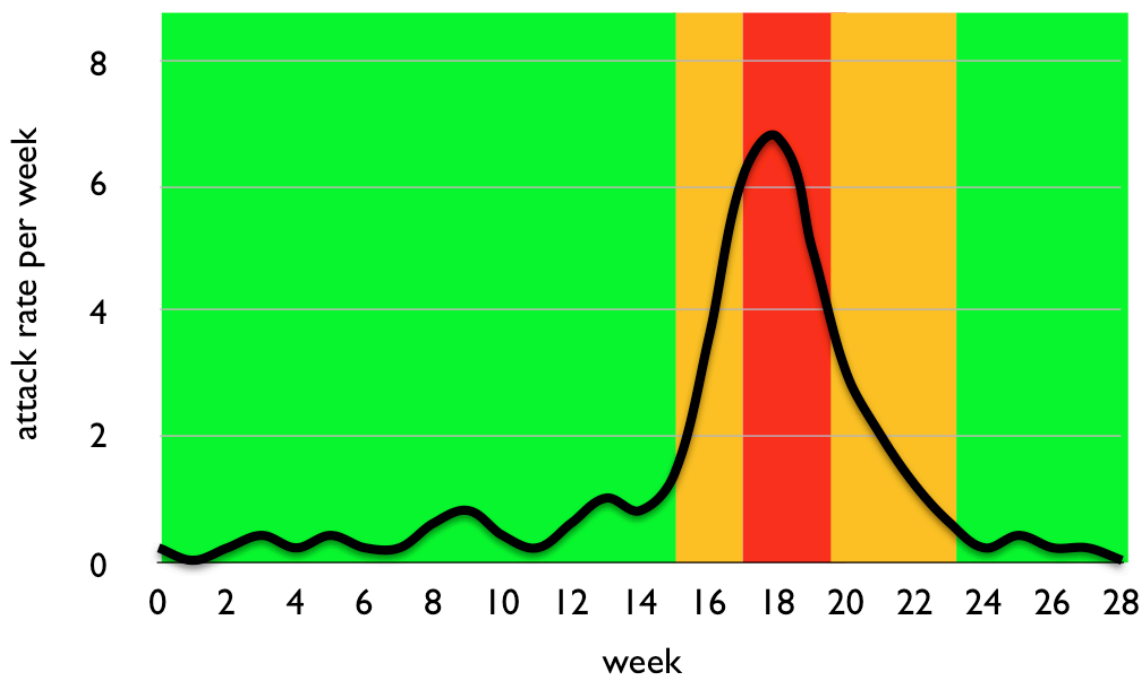
Het exacte beloop van de pandemie is niet te voorspellen. In algemene zin zijn bij een pandemie de volgende fasen te onderscheiden:

- 1) de initiatie fase. Het nieuwe virus is gesignaleerd en leidt tot incidentele gevallen. In onderstaande figuur betreft dit de eerste 15 weken. Op dit moment bevinden wij ons al enkele maanden in deze fase.
- 2) De acceleratie fase. Het virus verspreid zich snel, zoals weergegeven in weken 15 tot 17.
- 3) De piek fase. Het aantal nieuwe ziektegevallen bereikt een maximum, zoals weergegeven in week 18.
- 4) De afname fase. Het aantal nieuwe ziektegevallen neemt af, omdat de meeste vatbare individuen inmiddels besmet zijn. Er ontstaat immuniteit in de populatie. Weergegeven in weken 19 tot 28.

In figuur 2 wordt het mogelijke beloop van een influenza pandemie weergegeven. De kleurcodes worden in de volgende sectie toegelicht.

Figuur 2:

Voorbeeld van het beloop van een pandemie met de kleurcodes van de verschillende fasen zoals gehanteerd in deze leidraad



Fasering middels kleurcodering

De maatregelen worden aangepast aan de fase waarin de pandemie zich bevindt. Deze arbitrair gekozen fases zijn aangegeven met de kleurcodes groen, oranje en rood. Het is belangrijk om zich te realiseren dat deze fases geleidelijk in elkaar overgaan. Daarnaast is de verwachting dat de ontwikkeling van de pandemie in Nederland niet gelijkmatig zal plaatsvinden. Ziekenhuizen in verschillende regio's kunnen zich in verschillende fases bevinden. Ieder individueel ziekenhuis moet besluiten in welke fase het zich bevindt. De kleurcodes zijn hulpmiddelen bij de communicatie naar de medewerkers, patiënten en bezoek. Zij kunnen ook gebruikt worden voor regionale afstemming, zodat de beschikbare mensen en middelen optimaal worden benut.

Code Groen:

Deze fase wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van nieuwe influenza A (H1N1) in de Nederlandse bevolking met beperkte transmissie. Op dit moment (27 juli 2009) bevinden wij ons al geruime tijd in deze fase.

In deze fase is er nauwelijks risico op besmetting in Nederland en worden incidenteel patiënten met nieuwe influenza A (H1N1) infectie opgenomen in het ziekenhuis. Het beleid is er op gericht om vermijdbare schade bij patiënten en medewerkers te voorkomen.

Patiënten met nieuwe influenza A (H1N1) worden bij opname in het ziekenhuis in een combinatie van contact en druppelisolatie verpleegd zoals gedefinieerd in de richtlijnen van de WIP. De achterliggende gedachten zijn als volgt:

- druppelisolatie is nodig vanwege de verspreiding van het virus via aanhoesten
- contactisolatie is nodig omdat handencontact met luchtwegsecretie voorkomen moet worden. In principe is het voldoende om de algemene voorzorgsmaatregelen ten aanzien van het gebruik van handschoenen te nemen, waarbij handschoenen worden gedragen bij contact met alle voorwerpen die door de patiënt besmet kunnen zijn. Vanuit dat oogpunt is het praktisch om de druppelisolatie met contactisolatie te combineren om er zeker van te zijn dat handschoenen worden gedragen wanneer dit nodig is

Het is belangrijk om de patiënten die met nieuwe influenza A (H1N1) worden opgenomen in een vroege fase te herkennen. Hiertoe is een voorstel uitgewerkt door de Werkgroep Openbare Gezondheidszorg en Infectieziekten van de NVMM in samenwerking met het Clb (bijlage 1).

Het is van belang om lokaal tijdig de overgang van code groen naar code oranje vast te kunnen stellen. Dit gebeurt aan de hand van de toename van het aantal gevallen wat wordt opgenomen in het ziekenhuis en van het aantal gevallen onder ziekenhuismedewerkers. Derhalve moet de diagnostiek laagdrempelig worden ingezet en niet beperkt worden tot patiënten met een hoog risico op besmetting. Het wordt geadviseerd om bij alle pneumonieën zonder duidelijke verwekker de PCR op nieuwe influenza A (H1N1) te verrichten. Ook medewerkers die ziek worden met een griepachtig beeld moeten zo mogelijk worden getest.

Daarnaast moet een zorgvuldige en actuele registratie van de ziekmeldingen van medewerkers worden gevoerd. Een centrale registratie wordt sterk aanbevolen. Dit is een belangrijk onderdeel van de benodigde managementinformatie om in alle fasen van de pandemie een effectief beleid te kunnen voeren. De essentiële bestanddelen zijn weergegeven in het kader "managementinformatie".

Risico-inventarisatie bij opname van een patiënt:

Aangetoonde infectie:

Dit betreft een patiënt waarbij middels adequate diagnostiek een infectie is vastgesteld en die nog besmettelijk is voor anderen. De aanbevolen diagnostiek is op dit moment een real-time PCR-techniek. Laboratoria kunnen een matrix PCR op Influenza A virus uitvoeren. Positieve bevindingen kunnen worden bevestigd volgens het landelijk vastgestelde protocol ([\)](http://www.rivm.nl/cib/binaries/Influenza_diagnostic_qPCR_EMCM_tcm92-61147.pdf#%20class=). In algemene zin wordt er vanuit gegaan dat een patiënt die behandeld is met oseltamivir tot ongeveer 7 dagen na het ontstaan van de symptomen besmettelijk is. Dit kan worden beïnvloed door de mate van afweer van de patiënt en de ernst van de infectie.

Hoge verdenking:

- 1) verschijnselen van een acute luchtweginfectie **en**
- 2) temperatuur > 38° C **en**
- 3) recent contact met een aangetoond geval van nieuwe influenza A (H1N1) **of**
- 4) verdachte reisanamnese. Dit betreft landen waaruit op dit moment aanhoudende overdracht wordt gemeld (zie ECDC daily update: <http://ecdc.europa.eu/>). In de praktijk wordt ook wel landen met tenminste 1000 aangetoonde gevallen als afbreekpunt gehanteerd

Matige verdenking:

- 1) verschijnselen van een acute luchtweginfectie, **en**
- 2) temperatuur > 38° C **en**
- 3) geen recent contact met een aangetoond geval van nieuwe influenza A (H1N1) **en**
- 4) geen verdachte reisanamnese.

Maatregelen bij opname:

Patiënten met een aangetoonde infectie of een hoge verdenking daarop worden direct in isolatie verpleegd. Dit betreft een combinatie van contact- en druppelisolatie zoals gedefinieerd door de WIP. De WIP adviseert dat alle personen die de kamer betreden een FFP1-masker dragen. Veel ziekenhuizen hanteren een FFP2-masker, dat een grotere mate van bescherming biedt. Beide maskers bieden voldoende bescherming tegen besmetting met nieuwe influenza A (H1N1) en ziekenhuizen kunnen zelf bepalen voor welk masker zij kiezen.

Bij patiënten met een hoge verdenking wordt diagnostiek op de aanwezigheid van nieuwe influenza A (H1N1) ingezet met behulp van PCR. Als het virus aanwezig is wordt de isolatie voortgezet, bij een negatieve test wordt deze opgeheven. Het gebruik van andere diagnostiek (met name sneltesten) is onvoldoende sensitief om een besmetting uit te sluiten. Deze testen hebben veelal een hoge specificiteit zodat een positief resultaat voldoende zekerheid biedt om de diagnose te stellen. Zij kunnen indien dat lokaal gewenst is, ingezet worden voor een eerste screening maar een negatief resultaat vereist altijd een confirmatie met behulp van PCR.

Bij patiënten met een matige verdenking wordt diagnostiek op de aanwezigheid van nieuwe influenza A (H1N1) ingezet. De patiënt hoeft voorsnog niet in isolatie verpleegd te worden. Als het virus aanwezig is wordt de isolatie alsnog ingesteld. De verdere maatregelen zijn dan als beschreven onder: "maatregelen bij een onverwachte bevinding bij een opgenomen patiënt". Gezien de vervolgcacties bij een positieve bevinding kan het de voorkeur hebben om ook patiënten met een matige verdenking op besmetting te isoleren tot de uitslag van de diagnostiek bekend is. Het is van belang om lokaal de diagnostiek efficiënt te organiseren zodat de uitslag binnen 24 uur beschikbaar is.

Alle bezoekers wordt gewezen op het belang van een goede hand- en hoesthygiëne.

Bezoek bij een besmettelijke patiënt wordt geminimaliseerd en is te verdelen in twee categorieën:

- 1) personen die intensief en onbeschermd contact hebben gehad met de patiënt in de besmettelijke fase. Deze zijn mogelijk besmet en kunnen het virus verspreiden. Als zij zelf klachten ontwikkelen mogen zij het ziekenhuis niet betreden. Zolang zij geen klachten hebben wordt verzocht bij het betreden van de afdeling een FFP 1/2 masker op te zetten en de handen te desinfecteren. Na afloop van het bezoek verlaten zij het ziekenhuis onmiddellijk en het masker wordt pas verwijderd bij het verlaten van het ziekenhuis. Als een persoon 7 dagen na het laatste onbeschermd contact met de patiënt geen symptomen van griep heeft ontwikkeld vervallen deze maatregelen.
- 2) Personen die geen intensief en onbeschermd contact hebben gehad met de patiënt in de besmettelijke fase. Deze worden gewezen op de risico's van bezoek aan de patiënt. Bij het betreden van de kamer dragen zij een FFP 1/2 masker. Bij het verlaten van de kamer wordt het masker verwijderd en de handen gedesinfecteerd.

Bij het gebruik van maskers door bezoek wordt de volgende kanttekening geplaatst. In het beloop van de pandemie wordt een schaarste voorzien van FFP1/2 maskers. In dat kader is het een overweging om bezoek al in deze fase een chirurgisch masker aan te bieden.

De patiënt wordt geïsoleerd tot 7 dagen na het begin van de symptomen als binnen 48 uur na het begin van de symptomen gestart is met oseltamivir en als de symptomen op dag 7 verdwenen zijn. Als oseltamivir niet of te laat gegeven is wordt een termijn van 10 dagen geadviseerd. Indien de symptomen onder behandeling niet

verminderen of zelfs toenemen moet gedacht worden aan resistentieontwikkeling van het virus. De isolatieduur wordt in dat geval verlengd en aanvullend onderzoek wordt ingezet in overleg met het Clb (M. Koopmans).

Patiënten met een bewezen besmetting met nieuwe influenza A (H1N1) kunnen ook in cohortisolatie worden verpleegd. Dat betekent dat de patiënten samen op een kamer verpleegd worden. De medewerkers nemen de beschermende maatregelen bij binnenkomst van de kamer. Hierdoor kan efficiënter met de persoonlijke beschermingsmiddelen worden omgegaan en kunnen de patiënten contact hebben met medepatiënten. Op het moment dat het nog niet bewezen is dat een patiënt besmet is met nieuwe influenza A (H1N1) wordt cohortisolatie afgeraden.

Maatregelen bij een onverwachte bevinding bij een opgenomen patiënt:

Dit betreft de situatie waarin bij een opgenomen patiënt, waarbij geen voorzorgsmaatregelen zijn getroffen, nieuwe influenza A (H1N1) wordt vastgesteld. Dit wordt de index genoemd. Indien er op dat moment nog nauwelijks verspreiding is buiten het ziekenhuis worden de volgende acties ondernomen:

- 1) De index wordt in contact/druppelisolatie geplaatst en zonodig behandeld met neuraminidase remmers conform de aanbevelingen van de Gezondheidsraad (zie website RIVM).
- 2) De kamergenoten van de index worden geïsoleerd. Dit kan op aparte kamers gebeuren. Zij kunnen ook samen op een kamer blijven en als cohort behandeld worden. Dit lijkt een eenvoudige oplossing maar deze heeft als nadeel dat er mogelijk een deel van de kamergenoten besmet is. In dat geval wordt de procedure na een aantal dagen weer van voor af aan herhaald.
- 3) Bij de kamergenoten wordt beoordeeld of post-expositie profylaxe met oseltamivir geïndiceerd is op basis van de aanbevelingen van de Gezondheidsraad (zie website RIVM).
- 4) De isolatie van de kamergenoten duurt in principe 7 dagen vanaf het laatste contact met de index. Als er gedurende die termijn geen verschijnselen zijn die wijzen op griep wordt de isolatie opgeheven. Als binnen 7 dagen koorts ($>38^{\circ}\text{C}$) en/of verschijnselen van een luchtweginfectie ontwikkelen wordt diagnostiek middels PCR ingezet.
- 5) Bij de overige patiënten op de afdeling worden geen maatregelen genomen. Als deze binnen 7 dagen koorts ($>38^{\circ}\text{C}$) en/of verschijnselen van een luchtweginfectie ontwikkelen wordt diagnostiek middels PCR ingezet.
- 6) Patiënten die op een kamer hebben gelegen met de index en die inmiddels elders in het ziekenhuis zijn opgenomen worden beoordeeld op de kans dat zij besmet zijn. Deze inschatting wordt door een lokale deskundige gemaakt en is met name gebaseerd op duur van het contact met de index en de tijd die verstreken is sinds het contact is gescheiden van de index. Er wordt een incubatietijd van 7 dagen gehanteerd. Afhankelijk van de risico-inschatting wordt diagnostiek ingezet en isolatie ingesteld.
- 7) De medewerkers die intensief (dit betekent dat er fysiek contact tussen de index en de medewerker is geweest) en onbeschermd contact hebben gehad met de index wordt geadviseerd om gedurende 7 dagen dagelijks de lichaamstemperatuur te bepalen. Als deze stijgt tot $>38^{\circ}\text{C}$ wordt diagnostiek ingezet. In overleg met de bedrijfsarts kan worden gestart met oseltamivir en de medewerker gaat naar huis. Vanuit het oogpunt van infectiepreventie mogen medewerkers die besmet zijn met nieuwe influenza A (H1N1) en behandeld zijn met oseltamivir, 7 dagen na het ontstaan van de verschijnselen weer aan het werk, met dien verstande dat zij geen klachten meer mogen hebben. Als dat wel het geval is wordt de werkhervatting bepaald in samenspraak met de bedrijfsarts. De gezondheidsraad adviseert in principe om gezonde personen niet te behandelen met oseltamivir. Bij medewerkers in de gezondheidszorg kan dit worden overwogen omdat het de duur van virusuitscheiding inkort. Met andere woorden de medewerker is minder lang besmettelijk en derhalve eerder inzetbaar.

Bij de maatregelen wordt uitgegaan van een incubatieperiode van 7 dagen. In het kader "Incubatietijd" wordt deze toegelicht. Lokaal moeten keuzes gemaakt worden welke incubatietijd gehanteerd wordt en of de PCR wordt ingezet om deze in te korten.

Indien blijkt dat er verspreiding van nieuwe influenza A (H1N1) is naar andere patiënten op de afdeling dan de kamergenoten van de index, wordt lokaal een afweging gemaakt over de te nemen vervolgmaatregelen. In die situatie wordt een crisisteam geformeerd. De overwegingen binnen dit team houden onder andere rekening met:

- 1) de mate van verspreiding op de betreffende afdeling in relatie tot de actuele situatie buiten het ziekenhuis. Als er ook buiten het ziekenhuis al veel besmettingen zijn worden de te nemen maatregelen binnen het ziekenhuis gemitigeerd. Het is de vraag of de code oranje dan van toepassing is.
- 2) het feit dat het tot op heden een relatief mild pandemisch virus betreft
- 3) de kwetsbaarheid van de patiënten die op de afdeling zijn opgenomen
- 4) de inzet van oseltamivir als profylaxe bij patiënten en medewerkers
- 5) het effect van tijdelijke sluiting van de afdeling voor nieuwe opnames. Dit is een effectieve maatregel om verdere verspreiding in te perken, maar de sluiting kan ook ongewenste effecten hebben voor de kwaliteit van de zorg. De voor- en nadelen dienen derhalve zorgvuldig afgewogen te worden, zeker gezien het relatief milde karakter van deze griep.

Maatregelen bij een onverwachte besmetting bij een medewerker:

Bij een medewerker die zich meldt met griepachtige verschijnselen wordt diagnostiek afgenomen voor nieuwe influenza A (H1N1). De medewerker mag niet werken tot de uitslag van diagnostiek bekend is. Als de medewerker besmet blijkt met nieuwe influenza A (H1N1) wordt in samenspraak met de bedrijfsarts gestart met oseltamivir (2 dd 75 mg gedurende 5 dagen). Als de medewerker weer koorts en klachtenvrij is mag hij/zij na 7 dagen het werk hervatten. Als de klachten persisteren wordt het werk hervat in overleg met de bedrijfsarts. De gezondheidsraad adviseert in principe om gezonde personen niet te behandelen met oseltamivir. Bij medewerkers in de gezondheidszorg kan dit worden overwogen omdat het de duur van virusuitscheiding inkort. Met andere woorden de medewerker is minder lang besmettelijk en derhalve eerder inzetbaar.

Op de afdeling worden maatregelen genomen op basis van een risico-inventarisatie. Deze omvat:

- 1) de werkzaamheden en aard van de contacten van de betreffende medewerker
- 2) de kwetsbaarheid van de patiënten in relatie tot besmetting met nieuwe influenza A (H1N1) op de betreffende afdeling
- 3) de actuele frequentie van voorkomen van het virus in de maatschappij en in het ziekenhuis

De maatregelen die vervolgens moeten worden overwogen zijn:

- 1) inventariseren van patiënten die in contact zijn geweest met de besmette medewerker in de periode dat deze vermoedelijk besmettelijk is geweest
- 2) het uitsluiten van besmetting bij contacten. Hierbij wordt een incubatieperiode van 7 dagen aangehouden
- 3) het toedienen van oseltamivir aan patiënten die in contact zijn geweest met de besmette medewerker. Dit kan gebeuren op het moment dat er symptomen zijn of het kan direct aan alle patiënten worden gegeven (b.v. bij intensieve contacten met patiënten met risicofactoren voor een gecompliceerd beloop). De gezondheidsraad adviseert om terughoudend met profylaxe om te gaan en bij voorkeur te kiezen voor een vroege behandeling bij het optreden van symptomen. Bij een tijdige start van de behandeling hebben neuraminidase remmers een uitgesproken effect op het beloop van de ziekte (Zie rapport Gezondheidsraad op website RIVM). In vergelijking met profylactische inzet wordt het gebruik op deze manier aanzienlijk verminderd en daarmee de kans op resistentievorming.
- 4) inventariseren van medewerkers die in contact zijn geweest met de besmette medewerker. Deze moeten gedurende 7 dagen, dagelijks de lichaamstemperatuur bepalen. Als deze stijgt tot >38°C wordt diagnostiek ingezet, in overleg met de bedrijfsarts wordt gestart met oseltamivir (2 dd 75 mg gedurende 5 dagen) en de medewerker gaat naar huis. Als de medewerker weer koorts en klachtenvrij is mag hij/zij na 7 dagen het werk hervatten. Als de klachten persisteren wordt het werk pas hervat in samenspraak met de bedrijfsarts. Resistentievorming is een mogelijke oorzaak van persisterende klachten en moet in de evaluatie worden meegenomen.

Indien blijkt dat er verspreiding van nieuwe influenza A (H1N1) is op de afdeling wordt lokaal een afweging gemaakt over de te nemen vervolgmaatregelen. In de regel zal een crisisteam worden geformeerd. De overwegingen binnen dit team houden rekening met onder andere:

- 1) de mate van verspreiding op de betreffende afdeling in relatie tot de actuele situatie buiten het ziekenhuis. Als er ook buiten het ziekenhuis al veel besmettingen zijn worden de te nemen maatregelen binnen het ziekenhuis gemitigeerd

- 2) het feit dat het tot op heden een relatief mild pandemisch virus betreft
- 3) de kwetsbaarheid van de patiënten die op de afdeling zijn opgenomen
- 4) de inzet van oseltamivir als vroege behandeling of als post-expositie profylaxe bij patiënten en medewerkers
- 5) het effect van tijdelijke sluiting van de afdeling voor nieuwe opnames. Dit is een effectieve maatregel om verdere verspreiding in te perken maar de sluiting kan ook ongewenste effecten hebben voor de kwaliteit van de zorg. De voor- en nadelen dienen derhalve zorgvuldig afgewogen te worden, zeker gezien het relatief milde karakter van deze griep.

Code Oranje:

Deze fase wordt gekenmerkt door een sterke toename van transmissie van nieuwe influenza A H1N1 in de bevolking. In het ziekenhuis neemt het patiëntenaanbod aanzienlijk toe. Er ontstaat een (beperkte) krapte aan beschermingsmiddelen en een toename van uitval van personeel door ziekte. De benodigde zorg kan nog worden verleend met acceptabele aanpassingen van de kwaliteit. Zo zal tijdens code oranje de electieve zorg worden afgebouwd. Het ziekenhuis formuleert vooraf criteria gebaseerd op de beschikbare managementinformatie (zie kader) om de fase oranje te kunnen bepalen en communiceert dit naar patiënten, medewerkers, bezoek en andere partijen. Hierbij valt te denken aan GHOR, andere ziekenhuizen in de regio, ziektekostenverzekeraars, gemeentelijke instanties en Clb.

Het beleid is gericht op optimaliseren van de inzet van mensen en middelen om de benodigde zorg zo goed mogelijk te kunnen leveren. De electieve zorg wordt afgebouwd, patiëntenstromen worden gescheiden en de beschermende maatregelen worden aangepast. Tijdens deze fase kan ook de inzet van neuraminidase remmers als primaire profylaxe bij medewerkers aan de orde komen.

De aanpassingen van de beheersmaatregelen zijn gebaseerd op de volgende overwegingen:

- 1) het risico op besmetting buiten het ziekenhuis is sterk toegenomen zodat de maatregelen binnen het ziekenhuis besmetting slechts ten dele kunnen voorkomen
- 2) het scheiden van patiënten “met griep” en “zonder griep” is bedoeld om te voorkomen dat de patiënten zonder griep in het ziekenhuis worden besmet. Deze groep heeft een verhoogd risico op een gecompliceerd beloop. Dit risico is met name afhankelijk van het onderliggend lijden. Zie kader “bijzonder kwetsbare patiënten”
- 3) het scheiden van de patiënten zal de kans op besmetting verminderen maar niet volledig voorkomen omdat ook de medewerkers en het bezoek besmettelijk kunnen zijn
- 4) Het scheiden van patiënten op basis van de besmettelijkheid moet worden afgezet tegen de kwaliteit van de zorg op de afdeling. Bijvoorbeeld: als een patiënt een infectie heeft met nieuwe influenza A (H1N1) en daarbij een myocardinfarct ontstaat wat een indicatie vormt voor opname op de Coronary Care Unit zal dit laatste mogelijk moeten prevaleren. De afweging waar een patiënt moet worden opgenomen zal per geval moeten worden beoordeeld aan de lokale situatie worden aangepast.
- 5) de persoonlijke beschermingsmiddelen worden mogelijk schaars

Het scheiden van patiënten met en zonder griep

Binnen het ziekenhuis worden afdelingen met grieppatiënten gecreëerd en afdelingen zonder grieppatiënten. Als dat op specifieke afdelingen niet mogelijk is (bijvoorbeeld de intensive care) worden de patiënten met en zonder griep binnen de afdeling gescheiden verpleegd. Deze scheiding wordt verderop uitgewerkt.

Opname van patiënten

Een daartoe aangewezen medisch team beoordeelt patiënten bij opname op de waarschijnlijkheid dat de patiënt besmet is met nieuw influenza A (H1N1). Bij verwezen patiënten wordt dit vooraf met de verwijzend arts ingeschat. Zo mogelijk worden patiënten met griep thuis behandeld. Patiënten die zich zonder verwijzing bij het ziekenhuis melden worden direct beoordeeld op de waarschijnlijkheid van besmetting en als deze aanwezig is wordt de patiënt gesepareerd van de andere patiënten. Bij alle patiënten die verdacht zijn van griep wordt diagnostiek ingezet met behulp van PCR. Alle zorgverleners die bij het beoordelingsproces in contact komen met patiënten die verdacht zijn van besmetting met nieuwe influenza A (H1N1) dragen persoonlijke beschermingsmiddelen die horen bij de maatregelen van contact- en druppelisolatie.

Definitie van een patiënt met verdenking nieuwe influenza A (H1N1):

- 1) verschijnselen van acute luchtweginfectie **en**
- 2) temp > 38° C

Deze groep wordt verder aangeduid met “verdenking besmetting”

Indien de patiënt die aan bovenstaande criteria voldoet in de afgelopen 7 dagen tevens intensief contact (direct contact of langere tijd in dezelfde ruimte) heeft gehad met een aangetoond geval van nieuwe influenza A (H1N1) is de kans op besmetting groot. Deze groep wordt verder aangeduid met “waarschijnlijke besmetting”.

Een patiënt die niet aan de criteria voldoet wordt aangeduid met “onverdacht”.

Zo mogelijk worden patiënten met een verdenking op besmetting of een waarschijnlijke besmetting in contact en druppelisolatie verpleegd tot de uitslag van de PCR bekend is. Als de PCR besmetting heeft aangetoond kan de patiënt verder verpleegd worden op een daartoe aangewezen afdeling of kamer. Als het PCR-resultaat geen influenza virus aantoonst kan de patiënt naar een “niet-griep afdeling”.

De resultaten van de PCR moeten zo snel mogelijk bekend zijn. Met een optimale organisatie van transport, laboratoriumbepaling en resultaatverwerking is de doorlooptijd 4-5 uur. In de praktijk zal dit al snel langer zijn afhankelijk van de lokale omstandigheden. Het wordt aanbevolen om voldoende aandacht te schenken aan het logistieke en laboratoriumtechnische proces rondom de diagnostiek van nieuwe influenza A (H1N1). In principe moet een uitslag binnen 24 uur beschikbaar zijn.

Als het niet mogelijk is om de patiënten volledig van elkaar te scheiden in afwachting van de uitslag van de PCR wordt aanbevolen om de waarschijnlijke patiënten in een cohort te verplegen. Het nadeel hiervan is dat een niet besmette patiënt die in een dergelijk cohort is geplaatst daar besmet kan worden. Er moet lokaal een afweging worden gemaakt of en wanneer voor deze benadering wordt gekozen. Deze afweging omvat de beschikbaarheid van geschikte kamers, de snelheid van de uitslag van de PCR, de actuele attack rate in de bevolking (deze beïnvloedt de a priori kans dat een patiënt met een karakteristiek ziektebeeld ook daadwerkelijk griep heeft) en de aanwezigheid van risicofactoren voor een gecompliceerd beloop bij de patiënt.

Maatregelen op een “griepafdeling”

Aangezien op deze afdeling alle patiënten besmet zijn met nieuwe influenza A (H1N1) kunnen de patiënten onbeperkt contact hebben met elkaar. De beschermende maatregelen voor medewerkers zijn die behorende bij contact- en druppelisolatie, met dien verstande dat maskers niet verwisseld hoeven te worden tussen twee patiënten. Dit geldt vanzelfsprekend niet voor handschoenen.

Er zijn een aantal aanvullende overwegingen:

- 1) als de persoonlijke beschermingsmiddelen schaars worden, worden de aanbevelingen aangepast
 - a. maskers: als de FFP1/2 maskers schaars worden, kan in de meeste gevallen worden volstaan met een chirurgisch masker. De WHO adviseert om voor ieder patiëntencontact een chirurgisch masker te dragen (http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/patient_care_checklist/en/index.html). Een FFP1/2 masker wordt geadviseerd bij aerosol-genererende procedures (bijvoorbeeld: intubatie, uitzuigen, bronchoscopie, reanimatie, afname keelwat)
 - b. handschoenen: als handschoenen schaars worden, is het van belang om de handhygiëne zoals wordt geadviseerd door de Werkgroep Infectie Preventie (WIP), strikt na te leven en uitsluitend bij contact met lichaamsvloeistoffen nog handschoenen te dragen
 - c. schorten: schorten vormen geen vast onderdeel van de isolatiemaatregelen ten aanzien van nieuwe influenza A (H1N1) en worden slechts op indicatie gedragen. Zij bieden bescherming tegen besmetting van de kleding. Als er geen schorten aanwezig zijn resulteert dit in een verhoogde kans op besmetting van de medewerker en diens collega's. Dit is ten dele te voorkomen door een goede persoonlijke hygiëne en het tijdig wisselen van uniformen.
- 2) medewerkers met een verhoogde kans op een gecompliceerd beloop van een infectie met nieuwe influenza A (H1N1) worden niet te werkgesteld op een “griepafdeling”. Dit betreft onder andere zwangeren tijdens het derde trimester van de zwangerschap.
- 3) medewerkers die aantoonbaar een infectie met nieuwe influenza A (H1N1) hebben doorgemaakt, zijn na herstel immuun voor een infectie en kunnen zonder persoonlijke beschermende maatregelen (d.w.z. zonder mond/neusmasker) zorgen voor patiënten met nieuwe influenza A (H1N1). Zij dienen wel de algemeen geldende hygiënische voorzorgsmaatregelen in acht te nemen. De diagnose moet dan wel met zekerheid zijn gesteld.
- 4) De uitval en werkhervattingen van medewerkers door besmetting op de griepafdelingen wordt nauwkeurig gemeten, bij voorkeur middels een realtime verzuim-herstel registratiesysteem. Bij een eventueel dreigend tekort aan medewerkers kunnen er dan op tijd maatregelen genomen worden. (zie kader: managementinformatie)

- 5) de stromen van patiënten, medewerkers en bezoek van de “griepafdelingen” worden zo goed mogelijk gescheiden van de “niet-griepafdelingen”. Dit geldt onder andere voor bezoek aan medisch ondersteunende afdelingen (b.v. radiologie, functieafdeling) en voor restaurantbezoek.
- 6) bezoek wordt zoveel mogelijk beperkt. Bezoekers die nog geen griep hebben doorgemaakt zetten een masker op bij betreden van de afdeling. Als er voldoende FFP1/2 maskers zijn worden deze aanbevolen. Bij schaarste wordt een chirurgisch masker aanbevolen. Bij het betreden van de afdeling en bij het verlaten, worden de handen gedesinfecteerd met handalcohol.

Maatregelen op een “niet-griepafdeling”

De patiënten op deze afdeling zijn niet verdacht voor een besmetting met nieuwe influenza A (H1N1). Aangezien in deze fase de electieve zorg in belangrijke mate is stilgelegd, zal er een relatief kwetsbare groep patiënten overblijven. Deze groep wordt zo goed mogelijk beschermd tegen besmetting. Deze besmetting kan vanuit 3 mogelijke bronnen plaatsvinden, te weten patiënten, medewerkers of bezoek. Om de effectiviteit van het infectiepreventie beleid te kunnen bepalen dient het optreden van besmettingen met nieuwe influenza A (H1N1) tijdens opname in het ziekenhuis nauwkeurig te worden gemeten (zie kader: management informatie). Besmettingen bij patiënten op “niet-griepafdelingen” worden gedetecteerd door het vroegtijdig herkennen van klinische verschijnselen die passen bij griep. Alle patiënten worden dagelijks beoordeeld of zij voldoen aan de definitie van een “patiënt met verdenking nieuwe influenza A (H1N1)”. Bij een patiënt die voldoet aan de criteria wordt diagnostiek ingezet middels PCR. Als besmetting wordt vastgesteld wordt de procedure gevolgd zoals beschreven onder “Maatregelen bij een onverwachte bevinding bij een opgenomen patiënt” tijdens Code Groen. Als het een zeer waarschijnlijke besmetting betreft en/of de diagnostiek is niet snel beschikbaar kan er voor worden gekozen om al eerder de beheersmaatregelen te treffen. De verdachte patiënt mag echter pas in een cohort van besmette patiënten worden geplaatst als de diagnose bevestigd is.

Medewerkers op “niet-griepafdelingen” vormen een belangrijke bron van mogelijke introductie van nieuwe influenza A (H1N1) in het ziekenhuis. Dit levert een lastig dilemma op. De medewerkers zijn enerzijds onmisbaar voor de continuïteit van de zorg en anderzijds vormen zij een bedreiging voor de veiligheid van de patiënt. Met name als in de thuissituatie besmette personen aanwezig zijn is het risico op acquisitie en vervolgens transmissie reëel. Als medewerkers zelf symptomen van griep ontwikkelen wordt diagnostiek ingezet en in afwachting van de uitslag mogen zij niet werken. Het monitoren van klinische verschijnselen biedt echter beperkte waarborgen omdat de medewerker voor het optreden van klinische verschijnselen al besmettelijk kan zijn. Om de risico's van verspreiding verder in te perken is een goede naleving van de handhygiëne van groot belang. Verder kunnen medewerkers bij het betreden van patiëntenkamers maskers dragen. In dit geval (bescherming van de patiënt tegen besmetting vanuit de medewerker) volstaat een chirurgisch masker. Medewerkers die een infectie met nieuwe influenza A (H1N1) hebben doorgemaakt zijn immunologisch beschermd tegen een hernieuwde infectie. De diagnose moet dan wel met zekerheid zijn gesteld. Het is te overwegen om medewerkers die hersteld zijn van griep op de afdelingen met bijzonder kwetsbare patiënten in te zetten.

Medewerkers die een huisgenoot met een actieve besmetting met nieuwe influenza A (H1N1) maar zelf (nog) geen verschijnselen van griep hebben vormen een bijzondere groep. Zij mogen gedurende 7 dagen niet werken bij bijzonder kwetsbare patiënten. Het wordt aanbevolen om hen te werk te stellen op een griepafdeling. Bezoek op “niet-griepafdelingen” wordt zoveel mogelijk beperkt. Het risico voor de patiënt wordt aan bezoek duidelijk gemaakt. Bezoekers die reeds nieuwe influenza A (H1N1) hebben doorgemaakt en inmiddels hersteld zijn kunnen zonder verdere restricties worden toegelaten. Bezoekers die verschijnselen van griep hebben worden te allen tijde geweerd. Alle bezoekers desinfecteren de handen bij het betreden en verlaten van de patiëntenkamer. Het bezoek draagt geen masker tenzij het een bijzonder kwetsbare patiënt betreft. Bijzonder kwetsbare patiënten (zie kader “Bijzonder kwetsbare patiënten”) worden bij voorkeur in beschermende isolatie verpleegd tijdens deze fase van een griepandemie.

Maatregelen op een gemengde afdeling (zowel griep als niet-griep patiënten)

Het is in de regel complex om binnen een verpleegafdeling een goede scheiding aan te brengen tussen een besmet en een schoon gedeelte, met name omdat de scheiding niet alleen de patiënten betreft maar ook de medewerkers en het bezoek. Het heeft dan ook de voorkeur om een scheiding aan te brengen op het niveau van de afdeling of zelfs gebouwdeel. Bij sommige functies zal dit echter niet mogelijk of wenselijk zijn. Hierbij valt onder andere te denken aan de afdeling intensive care, hartbewaking of dialyse. Als deze situatie zich voordoet moet lokaal gezocht worden naar de meest optimale oplossing.

Toename van de uitval van medewerkers en/of besmetting van opgenomen patiënten

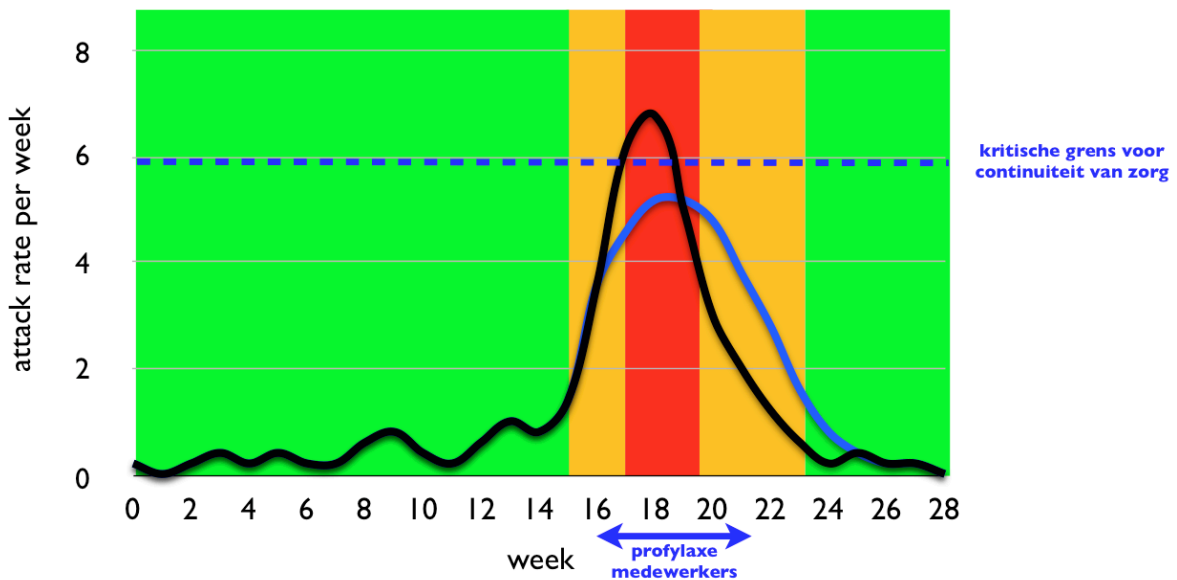
Tijdens de code oranje kan de uitval van medewerkers en/of het aanbod van patiënten dusdanig toenemen dat de capaciteit te kort dreigt te schieten. Voor zover dit veroorzaakt wordt door de uitval van medewerkers ten gevolge van griep is de inzet van neuraminidase remmers als primaire profylaxe te overwegen. Dit kan een mitigerend effect hebben (figuur 3). Omdat deze strategie slechts voor een beperkte periode kan worden toegepast (maximaal 6 weken) is het van belang om het juiste moment te kiezen. Dit kan ook worden overwogen om de periode te overbruggen tot een vaccin beschikbaar komt.

Ook voor bijzonder kwetsbare patiënten kan primaire profylaxe overwogen worden als het aantal besmettingen in het ziekenhuis met de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen onvoldoende effectief blijkt. De overwegingen om antivirale middelen als primaire profylaxe in te zetten worden verderop gegeven onder: "Profylactische inzet van antivirale middelen".

Figuur 3:

Voorbeeld van het beloop van een pandemie bij medewerkers, met de kleurcodes van de verschillende fases zoals gehanteerd in deze leidraad.

De zwarte lijn geeft de uitval van medewerkers aan zonder gebruik van antivirale middelen, de blauwe lijn een simulatie van de uitval met gebruik van antivirale middelen van week 16-21.



Code Rood:

Deze fase wordt gekenmerkt door maximale transmissie in de Nederlandse bevolking. Er wordt rekening gehouden met de mogelijkheid dat de attack rate in de bevolking tijdens de piek ongeveer 10% per week kan zijn. Binnen het ziekenhuis neemt het patiëntenaanbod zeer sterk toe. Dit kan gepaard gaan met een gebrek aan persoonlijke beschermingsmiddelen en aan beschikbare medewerkers want ook de uitval onder personeel is waarschijnlijk hoog. Een ziekenhuis bevindt zich in code rood als er onvoldoende capaciteit is om de benodigde zorg te verlenen en/of de kwaliteit van de aangeboden zorg sterk verminderd is. Bijvoorbeeld: er zijn onvoldoende beschikbare beademingsbedden of er zijn onvoldoende bedden op de kinderafdeling omdat daar 40% van de verpleging ziek thuis is. Dit scenario is niet denkbeeldig als we de ontwikkelingen tijdens de pandemieën in het verleden extrapoleren. Hoe dit nu zal verlopen is nog de vraag. Dit hangt af van het gedrag van het nieuwe influenza A (H1N1)-virus, maar ook van het effect van de interventies in de maatschappij die nu worden voorbereid. Het is dan ook onduidelijk of de code rood tijdens de verwachte piek van de pandemie bereikt wordt. Ziekenhuizen dienen zich wel op dit scenario voor te bereiden. Daarbij is het de bedoeling dat door een optimale planning en inzet van mensen en middelen in het ziekenhuis zelf tijdens de voorafgaande fasen, wordt voorkomen dat de code rood in werking treedt. De managementinformatie (zie kader) is onmisbaar om het beleid optimaal te kunnen afstemmen op de lokale ontwikkelingen. Als de code rood in werking treedt zal dit van korte duur zijn. Een dergelijk hoge attack rate kan per definitie niet lang duren door het verwerven van immuniteit na het doormaken van een infectie. Hierbij wordt opgemerkt dat de situatie op enig moment waarschijnlijk verschillend zal zijn op verschillende plaatsen in het land/bij verschillende ziekenhuizen. Het beleid tijdens code rood is gericht op het zoveel mogelijk beperken van schade. Opnamecriteria worden verder aangescherpt om de beschikbare middelen en medewerkers zo optimaal mogelijk in te zetten.

De volgende strategieën moeten worden overwogen:

- 1) primaire profylaxe kan de uitval van medewerkers verminderen
- 2) het scheiden van patiënten met en zonder griep kan in een periode met een zeer hoge attack rate gebeuren op basis van klinische symptomen
- 3) kwetsbare groepen patiënten die de griep nog niet hebben doorgemaakt worden in beschermde isolatie verpleegd. Dit gebeurt bij voorkeur door medewerkers die de griep inmiddels hebben doorgemaakt.
- 4) als in de groep "niet-griep" patiënten te veel besmettingen optreden is het profylactisch gebruik van antivirale middelen te overwegen. Zie onder "Profylaxe met antivirale middelen".

De timing van profylactisch gebruik van antivirale middelen is afhankelijk van de volgende variabelen:

- 1) de ontwikkelingen in het aanbod van patiënten dat moet worden opgenomen
- 2) de inzetbaarheid van medewerkers
- 3) de beschikbaarheid van persoonlijke beschermingsmiddelen

Ziekenhuizen moeten zorgen dat deze managementinformatie ten tijde van een influenzapandemie beschikbaar is. Omdat de ontwikkelingen in verschillende delen van het ziekenhuis anders kunnen verlopen moet deze informatie gestratificeerd over de verschillende afdelingen (bijvoorbeeld: intensive care volwassenen, intensive care kinderen, verpleegafdelingen volwassenen en verpleegafdeling kinderen) beschikbaar zijn. De eventuele inzet van profylaxe kan dan ook gedifferentieerd plaatsvinden.

Profylaxe met antivirale middelen

De huidige pandemie is de eerste waarbij we kunnen beschikken over therapeutische en preventieve medicamenteuze interventies. Dit kan het beloop van de pandemie in belangrijke mate beïnvloeden maar aangezien er geen eerdere ervaringen zijn is de mate van beïnvloeding nog niet goed te voorspellen. Een belangrijke rol is mogelijk weggelegd voor een effectief vaccin maar op dit moment is het nog de vraag of dat tijdig beschikbaar zal zijn. We kunnen op dit moment wel beschikken over diverse antivirale middelen. Nieuwe influenza A (H1N1) is niet gevoelig voor amantadine. De neuraminidaseremmers, oseltamivir (Tamiflu®) en zanamivir (Relenza®) zijn wel actief. De gezondheidsraad heeft aanbevelingen gedaan betreffende de therapeutische inzet van neuraminidaseremmers in het kader van de huidige pandemie met nieuwe influenza A (H1N1) (zie website RIVM). Dit rapport beschrijft uitgebreid de indicaties voor behandeling, de bijwerkingen en

de doseringen. Daarvoor wordt ook verder naar dit rapport verwezen. De profylactische inzet wordt slechts summier behandeld. In het onderstaande worden de overwegingen ten aanzien het gebruik van neuraminidaseremmers in het ziekenhuis ten tijde van de pandemie met nieuwe influenza A (H1N1) geformuleerd en een aantal aanbevelingen gedaan.

Van zowel oseltamivir als van zanamivir is aangetoond dat het de ziekteduur verkort en de ernst van de ziekteverschijnselen vermindert (<http://bmj.com/cgi/content/full/326/7401/1235>). De effecten zijn meer uitgesproken als de middelen vroeger in het beloop van de ziekte worden gegeven en het wordt bij seizoensgebonden influenza niet meer zinvol geacht als de symptomen meer dan 48 uur bestaan. Gezien de thans bekende virus-uitscheidingsprofielen van nieuwe influenza A (H1N1) is het mogelijk dat deze periode langer is. Dit geldt ook voor immuungecompromitteerde patiënten.

Bij seizoensgebonden influenza is verder aangetoond dat het gebruik als post-expositie profylaxe bij gezinscontacten evenals het gebruik als primaire profylaxe in verpleeghuizen of bij gezonde mensen ten tijde van een influenza epidemie bijzonder effectief is. Het risico op het ontwikkelen van de griep wordt tijdens het gebruik van de profylaxe met 70-90% verminderd (<http://bmj.com/cgi/content/full/326/7401/1235>). Verder worden de middelen relatief goed verdragen en zijn er geen ernstige bijwerkingen beschreven. De postexpositie profylaxe werd gedurende 5-10 dagen gegeven en de primaire profylaxe gedurende 4 (zanamivir) tot 6 (oseltamivir) weken. Gezien de registratie van zanamivir en oseltamivir in Nederland is de maximale duur van profylaxe beperkt tot respectievelijk 4 en 6 weken. Er werd geen verschil gevonden in het effect van de profylactische inzet van oseltamivir tussen een dosering van 1 maal daags 75 mg en 2 maal daags 75 mg. Derhalve wordt voor profylaxe de 1 maal daagse dosering gehanteerd.

De potentiële nadelen van de preventieve inzet van neuraminidaseremmers zijn behalve de kosten en de bijwerkingen ook de vrees voor resistentie-ontwikkeling. Resistentie kan vrij eenvoudig ontstaan omdat het slechts één mutatie betreft. Het eerste geval van een voor oseltamivir resistent nieuw influenza A (H1N1) virus is geïsoleerd na profylactische toediening aan een kind (www.promedmail.org 20090630.2359). Als profylaxe op grote schaal wordt toegepast kan dit in theorie leiden tot het selecteren van resistente mutanten. Infecties met deze resistente mutanten zijn vervolgens niet meer medicamenteus te behandelen. Hierbij wordt opgemerkt dat oseltamivir resistente mutanten in de regel nog wel gevoelig zijn voor zanamivir. Een laatste beperking van de profylactische inzet is dat dit niet leidt tot een immuniteit. De infectie wordt tijdens het gebruik in het merendeel van de gevallen voorkomen maar de betreffende persoon kan na het stoppen van de profylaxe alsnog besmet worden.

Wat is de rol van neuraminidaseremmers ten tijde van een influenza pandemie in de ziekenhuizen?

Wat betreft de behandeling verwijzen wij naar het rapport van de gezondheidsraad (zie website RIVM). Hierbij wordt opgemerkt dat patiënten die onbeschermd in contact zijn geweest met een besmettelijk persoon bijzondere aandacht behoeven. In de meeste gevallen volstaat het nauwlettend vervolgen van de patiënt op het ontwikkelen van symptomen. Zodra deze zich manifesteren wordt gestart met de behandeling. In het geval van bijzonder kwetsbare patiënten met intensief contact (in de regel betreft dit uitsluitend kamergenoten) met een besmettelijke patiënt kan post-expositie profylaxe worden overwogen. De ziekenhuizen worden aangeraden hiervoor procedures te ontwikkelen op basis van de aanwezige patiëntengroepen. Primaire profylaxe bij patiënten wordt in principe afgeraden gezien de beperkte duur dat dit mogelijk is en het risico van selectie van resistente mutanten bij grootschalig gebruik.

Bij medewerkers die onbeschermd geëxposeerd zijn aan een besmettelijke patiënt wordt geen post-expositie profylaxe aanbevolen. Wel moeten zij dagelijks de temperatuur registreren gedurende 7 dagen en als deze >38°C is wordt aanbevolen om ziek te melden en eventueel te starten met oseltamivir (in samenspraak tussen de medewerker en de bedrijfsarts). De inzet van primaire profylaxe wordt alleen aanbevolen op het moment dat de uitval van medewerkers ten gevolge van griep dusdanig hoog is dat de continuïteit van de zorg in gevaar komt. Zoals in figuur 3 is weergegeven kan dit tijdens code oranje aan de orde komen. Gezien de effectiviteit van profylaxe kan dit de uitval in belangrijke mate doen afnemen. Aan de andere kant is deze maatregel slechts voor beperkte duur inzetbaar. Het is dus zaak om via een nauwkeurige en actuele registratie van de inzetbaarheid van medewerkers en van het aanbod van patiënten het moment te bepalen waarop de profylaxe wordt ingezet. Zodoende wordt de benodigde duur van de profylaxe geminimaliseerd. De inzet van profylaxe zoals hierboven beschreven is slechts te overwegen als het pandemische virus gevoelig is voor de betreffende middelen. Op basis van deze leidraad wordt een model ontwikkeld om op basis van de managementinformatie de timing van de inzet van neuraminidase remmers te kunnen bepalen. Dit is naar verwachting eind augustus beschikbaar

voor de ziekenhuizen. Verder zijn medewerkers vrij om zelf te bepalen of zij profylactisch medicatie willen innemen.

Managementinformatie

Om tijdens een pandemie een effectief beleid te kunnen voeren in het ziekenhuis is het van belang om tijdens alle fasen over de volgende informatie te kunnen beschikken

- 1) het aantal nieuwe opnames van patiënten besmet met nieuwe influenza A (H1N1) op verpleegafdelingen en op de Intensive Care in de tijd (meetinstrument voor de ontwikkeling van de pandemie in het adherentiegebied)
- 2) het aantal opgenomen patiënten besmet met nieuwe influenza A (H1N1) op verpleegafdelingen en op de IC per dag (meetinstrument voor de planning van benodigde capaciteit)
- 3) Het aantal besmettingen met nieuw influenza virus A (H1N1) bij opgenomen patiënten dat >5 dagen na opname in het ziekenhuis optreedt ten opzichte van het aantal opgenomen patiënten dat nog niet besmet is. Tijdens code oranje en rood betreft dit uitsluitend de niet-griep afdelingen of de niet-griep patiënten op de gemengde afdelingen (meetinstrument voor de effectiviteit van het infectiepreventiebeleid in het ziekenhuis)
- 4) het aantal medewerkers dat zich ziek meldt met griepachtige verschijnselen. Deze zijn zo mogelijk getest op besmetting en worden gespecificeerd in tenminste de volgende groepen: artsen, IC-verpleegkundigen, overige verpleegkundigen, medewerkers van medisch ondersteunende diensten, overige medewerkers. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen griep- en niet-griep-afdelingen (meetinstrument voor de ontwikkeling van de pandemie, voor de planning van beschikbare mensen en voor de effectiviteit van het infectiepreventiebeleid in het ziekenhuis)
- 5) het aantal medewerkers dat hersteld is van een besmetting met nieuwe influenza A (H1N1) inclusief de ziekteduur (meetinstrument voor de planning van beschikbare mensen)
- 6) het gebruik en de beschikbaarheid van persoonlijke beschermingsmiddelen, zoals chirurgische mond/neus maskers, FFP 1/2 maskers, handschoenen, handalcohol (meetinstrument voor de planning van beschikbare middelen)
- 7) Het gebruik en de beschikbaarheid van kritische geneesmiddelen waaronder oseltamivir, zanamivir en antibiotica voor de behandeling van secundaire infecties (meetinstrument voor de planning van beschikbare middelen)
- 8) De tijd die het nog gaat duren totdat een vaccin voor medewerkers/patiënten beschikbaar komt

Bijzonder kwetsbare patiënten

Hematologie
Oncologie
Longziekten
Orgaantransplantatie
Intensive care
Hemodialyse
Neonatologie

Incubatietijd

De incubatietijd is een belangrijke variabele om de infectiepreventie maatregelen op te baseren, bijvoorbeeld bij onbeschermd contact van opgenomen patiënten. De huidige gegevens laten zien dat dit 1 tot 7 dagen kan bedragen. In de praktijk worden vrijwel alle besmettingen symptomatisch binnen 5 dagen. In de tekst van deze leidraad wordt zekerheidshalve een periode van 7 dagen gehanteerd. Lokaal kan deze periode worden aangepast om het beleid beter uitvoerbaar te maken. Hierbij worden de volgende overwegingen gegeven:

- 1) een besmetting wordt 1-2 dagen eerder gedetecteerd met de PCR dan op basis van het optreden van klinische verschijnselen
- 2) meer dan 90% van de besmettingen heeft na 5 dagen symptomen ontwikkeld
- 3) het inkorten van de incubatietijd verhoogt de kans op het manifest worden van besmettingen op het moment dat de isolatiemaatregelen al weer zijn opgeheven
- 4) tijdens code groen wordt geadviseerd om de risico's zo veel mogelijk in te perken (langere incubatie tijd)
- 5) tijdens code oranje en rood kan worden besloten om de het risico van een kortere incubatietijd te accepteren om de capaciteit van mensen en middelen te optimaliseren

Tijdens code oranje en rood is het acceptabel om een incubatietijd van 5 dagen te hanteren voor het optreden van klinische verschijnselen of van 4 dagen als dan ongeacht de aanwezigheid van symptomen een PCR wordt verricht en deze negatief is.

Bijlage 1

nederlandse vereniging voor

Medische
Microbiologie



Nederlandse
Werkgroep
Klinische
Virologie

1 juli 2009

Aan leden van de NVMM

Betr: nieuwe Influenza A (H1N1) variant

Geachte collega,

De berichtgeving over de verspreiding van nieuwe influenza A(H1N1) variant, afgekort A(H1N1)v, verloopt in Nederland via het CIB van het RIVM: u ontvangt berichten van *inf@ct* en van *labinf@ct* in uw mailbox die informatie geven over de laatste stand van zaken.

NVMM leden kunnen gebruik maken van deze *labinf@ct* service voor landelijke communicatie met collegae, waar het diagnostiek betreft die relevant is voor de volksgezondheid. Een redactieraad, waarin zitting hebben Peter Schneeberger, Jan Marcelis, Daan Notermans en Marion Koopmans, coördineren de berichtgeving via *labinf@ct*. Bovenaan het bericht kunt u zien van wie de informatie afkomstig is.

Hoewel met name *inf@ct* sterk op de volksgezondheid is gericht, is deze informatie ook voor onze doelgroep van belang, dus lees deze berichten goed! Er is echter ook behoefte aan informatie die meer

specifiek voor onze beroepsgroep relevant is en welke u namens diverse NVMM-werkgroepen wordt toegezonden (Werkgroep Openbare Gezondheidszorg en Infectieziekten, Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie en Werkgroep Hygiene- en Infectiepreventie).

De diagnostiek van A(H1N1)v speelt in dit stadium vooral een cruciale rol voor de volksgezondheid, maar zal in toenemende mate belangrijk worden voor de individuele patiënt en voor ziekenhuisgerelateerde problematiek als hygiëne- en infectiepreventie. De genoemde werkgroepen hebben daarom in samenspraak met het CIB bijgaand document opgesteld.

Wanneer bestaat er reële verdenking?

Het landelijk OMT houdt om logistieke redenen vast aan het beleid waarbij nieuwe gevallen worden opgespoord volgens de bestaande casusdefinitie (symptomen + temp $\geq 38^{\circ}$ C + recente terugkeer uit Mexico/VS, of contact met een vastgestelde casus) zie: <http://www.rivm.nl/cib/themas/nieuwe-influenza/index.jsp>: informatie voor artsen. Het is onvermijdelijk dat hierbij casus worden gemist. Wel heeft het OMT geadviseerd om bij patiënten laagdrempelig influenza diagnostiek te overwegen, zoals bij een pneumonie met onbekende verwekker. Hier ligt dus een taak voor de medisch microbiologische laboratoria. Ook bij niet-klinische patiënten, die niet door de triage van de GGD heenkomen, maar wel een influenza-achtig ziektebeeld hebben en bijvoorbeeld een reisanamnese anders dan Mexico/VS (voor gebieden met meer A(H1N1)v verspreiding: zie o.a. www.ecdc.eu) dient men influenza A (H1N1)v diagnostiek te overwegen.

De InfluenzaA (H1N1)v diagnostiek.

Deze diagnostiek kan worden uitgevoerd door een laboratorium waar een influenza PCR, die gevalideerd is voor detectie van A(H1N1)v wordt gebruikt. Antigeen sneltesten worden vanwege de lage sensitiviteit ontraden. Viruskweek gericht op isolatie van A(H1N1)v valt (vooralsnog) onder BSL3-condities. Voldoet de patiënt echter niet aan de definitie, dan moet men in laboratoria waar routinematig viruskweek wordt verricht er toch op bedacht zijn dat mogelijk onbedoeld A(H1N1)v wordt geïsoleerd: voorzorgsmaatregelen dienen zo mogelijk aangescherpt te worden. PCR (onder BSL-2 condities) vormt derhalve de aangewezen diagnostiek. De voor A(H1N1)v gevalideerde matrix PCR kan aan een panel van PCR's voor respiratoire infecties worden toegevoegd waarmee brede virusdiagnostiek is gewaarborgd. Indien patiëntenmateriaal positief test voor Influenza A, dient dit doorgestuurd te worden naar het CIB of een van de opschalingslaboratoria voor subtypering (zie inf@ct bericht update 25 van 25 juni, jl). De casus dient tevens als waarschijnlijk geval van A(H1N1)v aan de GGD gemeld te worden.

Ziekenhuisdiagnostiek en hygiëne en infectiepreventie

Het aantal secundaire gevallen in Nederland is tot nu toe beperkt, maar verwacht mag worden dat de circulatie van het virus binnen Nederland in de komende weken of maanden op gang zal komen. Met de zomerperiode in het vooruitzicht is moeilijk in te schatten wanneer dit zal zijn. Onze zorg is een ongemerkte introductie van A(H1N1)v in een ziekenhuis of verpleegtehuis, hetzij via een patient, via personeel, of een bezoeker. In het geval van clusters (bv op een school) kan men de school tijdelijk sluiten maar een dergelijke maatregel is niet of slechts beperkt uitvoerbaar in ziekenhuizen en verpleegtehuizen. Men kan overwegen om, analoog aan het MRSA-beleid, verspreiding van A(H1N1)v binnen de instelling zo lang mogelijk tegen te houden door een laagdrempelig testbeleid (verruimde casusdefinitie) niet alleen voor patienten maar ook voor ziek personeel te hanteren. Personeel hoeft immers niet in het ziekenhuis te zijn besmet.

Het voorstel is dan als volgt:

- Casusdefinitie verruimen tot (i) griep-achtige klachten en/of gastro-intestinale klachten, **en** (ii) temp $\geq 38^{\circ}$ C **en** (iii) verdachte reisanamnese: de reisanamnese niet langer beperken tot recente terugkeer uit Mexico of VS, maar uitbreiden met landen waaruit op dit moment veel influenza activiteit wordt gemeld (zie ECDC daily update: <http://ecdc.europa.eu/>), evt zelfs een recente vliegreis aangezien luchtverkeer een belangrijke factor is gebleken bij de verspreiding van A(H1N1)v.
- Patiënten volgens deze definitie testen op A(H1N1)v (bv matrix PCR toevoegen aan respiratoir panel, en evt ook patient met gastroenteritis + koorts + verdachte reisanamnese testen). Een aantal laboratoria heeft hier reeds toe besloten.
- Personeel dat zich ziek meldt en voldoet aan bovenstaande definitie, testen op A(H1N1)v.

NB 1) Binnen de opschalingslabs en labs die de matrix PCR uitvoeren is bovenstaande voorstel realiseerbaar maar daarbuiten niet. Laboratoria dienen onderling over de uitvoering van de test afspraken te maken. Willen maatregelen effectief zijn dan zal een patiënt die aan de aangepaste definitie voldoet in druppel-isolatie moeten tot de diagnose bekend is. Wil men verspreiding voorkómen dan zal tracering van contacten binnen het ziekenhuis binnen c.a. 24 uur plaats moeten vinden (korte incubatietijd en besmettelijkheid vóór de ziekte zich manifesteert): Dit zal soms vragen om spoedonderzoek.

Wij raden collegae aan met hun eigen laboratorium en afdeling infectiepreventie na te gaan wat in eigen huis mogelijk en haalbaar is, mede aan de hand van lokale protocollen (zie ook: Draaiboek Incidentele introductie nieuw humaan influenzavirus in Nederland, <http://www.rivm.nl/cib/themas/nieuwe-influenza/index.jsp>).

NB 2) Het is goed om nog eens te benadrukken dat het aantal bevestigde gevallen in Nederland op dit moment nog zo laag is dat a priori de kans op besmetting met A(H1N1)v zonder reis-anamnese of

contact met een bevestigd geval zeer laag is. Er is geen directe noodzaak is om het protocol snel in te voeren, maar dat kan snel veranderen. Omgekeerd zal, wanneer eenmaal sprake is van uitgebreide circulatie, ook dit protocol niet langer hanteerbaar zijn. Het voorstel betreft dus een tussenfase waarin een onverhoopte introductie binnen het ziekenhuis nog op een haalbare wijze kan worden uitgesteld of ingedamd.

Wij hopen u met bovenstaande informatie van dienst te zijn.

Met vriendelijke groet,

Namens de Nederlandse Werkgroepen Klinische Virologie, Openbare Gezondheidszorg en Infectieziekten en Hygiene- en Infectiepreventie,

Joep Galama

Wendelien Dorigo