



Vlaanderen
is zorgzaam en
gezond samenleven

RICHTLIJN INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING VLAANDEREN – INFLUENZA VAN DIERLIJKE OORSPRONG

Basistekst: LCI/Gr 09/2014

Vlaamse versie: Laatste gewijzigd 09/2025

VERSIEBEHEER:

September 2023: actualisatie door sciensano

- > Toevoegen informatie over de verwekker bij dieren (zie 2.1)
- > Aanvullingen bij ziekteverschijnselen (2.4)
- > Actualisatie diagnostiek: RT-PCR, genomische analyse, beperkingen van snelle antigenetest (zie 3.1)
- > Actualisatie van de epidemiologie in de wereld en in België (zie 6.3)
- > Actualisatie van de behandeling
 - Indicaties voor neuraminidaseremmers (NAI), M2-remmers en endonucleaseremmers (zie 7)
 - Dosis voor behandeling en profylaxe per leeftijd (bijlage 1)

Oktober 2025

- > Aanpassing persoonlijk beschermingsmateriaal bij staalname en verzorging (9.3)

INHOUD

VERSIEBEHEER	2
1 ALGEMEEN	5
2 ZIEKTE	5
2.1 verwekker	5
2.2 pathogenese	6
2.3 incubatieperiode	6
2.4 ziekteverschijnselen	7
2.4.1 Ziekteverschijnselen	7
2.4.2 Ziekteverschijnselen bij dieren	8
2.5 verhoogde kans op ernstig beloop	8
2.6 immuniteit	8
3 DIAGNOSTIEK	9
3.1 microbiologische diagnostiek	9
4 BESMETTING	10
4.1 Reservoir	10
4.2 Besmettingsweg	11
4.3 Besmettelijke periode	11
4.4 besmettelijkheid	11
5 DESINFECTIE	11
6 VERSPREIDING	11
6.1 Risicogroepen	11
6.2 Verspreiding in de wereld	12
6.3 Voorkomen in België	12
7 BEHANDELING	13
8 PRIMAIRE PREVENTIE	14
8.1 Immunisatie	14
8.2 Algemene preventieve maatregelen	15
9 MAATREGELEN NAAR AANLEIDING VAN EEN GEVAL	17
9.1 Bronopsporing	17
9.2 Contactonderzoek	17
9.3 Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten	18
9.4 profylaxe	19
9.5 wering van werk, school of kinderdagverblijf	19

10	OVERIGE ACTIVITEITEN	19
10.1	Meldingsplicht	19
10.2	Inschakelen van andere instanties	20
10.3	Andere richtlijnen	20
10.4	Landelijk beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal	20
10.5	Literatuur	20
11	BIJLAGE I OSELTAMIVIR	23

1 ALGEMEEN

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 naar de 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 (eventueel H7N7) kunnen een ernstig ziektebeeld veroorzaken.

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 bij de mens. Wereldwijd circuleren verschillende typen aviaire influenza onder wilde watervogels. Deze watervogels vormen het natuurlijke reservoir van de virussen die vooral onder pluimvee vogelgriep kunnen veroorzaken. Sommige van deze virustypen (H5 en H7) 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 geïnfecteerd worden met het aviaire influenzavirus, maar alleen bij direct en intensief contact met besmette dieren.

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 geïnfecteerd met een humaan influenzavirus en een dierlijk influenzavirus (reassortment). Een dergelijk nieuw virustype kan dan van mens op mens overdraagbaar worden en zo leiden tot een griep пандеміе. 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. 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.

2 ZIEKTE

2.1 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. 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 capside-eiwitten bepalen het type (A of B). Influenza A-virussen worden onderverdeeld in subtypes op basis van twee eiwitten op het oppervlak van het virus: hemagglutinine (HA) en neuraminidase (NA). Er zijn 18 HA-subtypes en 11 NA-subtypes bekend, met veel mogelijke combinaties van HA- en NA-eiwitten.

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.

2.4 ZIEKTEVERSCHIJNSELEN

2.4.1 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.

Laagpathogene Aviaire Influenza (LPAI) 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.

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 Aviaire Influenza (HPAI) kan bij overdracht naar mensen leiden tot grote ziektelast en kans op overlijden.

Hieronder wordt per subtype van aviaire influenza beschreven welke verschijnselen zij bij de mens kunnen veroorzaken. Hierbij moet worden opgemerkt dat de ziekteverschijnselen per subtype zelfs per epidemie kunnen verschillen.

Subtype H5N1

Het virus werd voor het eerst gedetecteerd in het zuiden van China en Hongkong in 1996. H5N1 heeft een hoge case fatality rate bij gevogelte maar is tot nu toe slecht aangepast voor infectie van de mens.

Hoewel besmettingen bij de mens uitzonderlijk zijn kunnen ze leiden tot ernstige ziekte. Tijdens een uitbraak in Hongkong in 1997 werden 18 mensen besmet, 6 van deze patiënten overleden ten gevolge van de infectie. Zij vertoonden klachten van pneumonie en Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Tussen 2003 en mei 2023 werden er door 23 verschillende landen 876 besmettingen bij mensen en 457 overlijdens gerapporteerd. In 2023 werden 7 besmettingen gerapporteerd in Cambodia, Chile, China, Ecuador en het Verenigd Koninkrijk (2 asymptomatische infecties bij personen die betrokken waren bij het ruimen van een pluimveebedrijf).

Subtype H3N8

Drie menselijke besmettingen met dit subtype werden gesignaleerd sinds 2022 in China, waaronder 1 infectie in 2023. Geen van deze infecties waren fataal.

Subtype H5N6

Tussen 2014 en mei 2023 werden er 84 besmettingen met dit virus gerapporteerd, waarvan 83 in China en 1 in Laos. Voor 29 van de patiënten liep de infectie fataal af. In 2021 werden in China 2 H5N6 virussen gedetecteerd met mutaties in de receptor specificiteit van aviair naar humaan.

Subtype H7N3

In maart 2004 zijn in Canada 3 personen die contact hadden gehad met besmet pluimvee, besmet met H7N3. Deze personen hadden conjunctivitis en een van hen was neusverkouden.

Subtype H7N7

In 2003 heeft in Nederland een epizootie plaatsgevonden, waarbij overdracht van vogel op mens en van mens op mens mogelijk heeft plaatsgevonden. Besmette personen hadden conjunctivitis (rode, tranende, jeukende, pijnlijke, branderige, pussende of lichtgevoelige ogen) en/of griepachtige klachten (koorts en tenminste één van de volgende symptomen: hoesten, neusverkoudheid, keelpijn, spierpijn of hoofdpijn). De conjunctivitis verliep meestal mild, maar soms was er sprake van heftige keratoconjunctivitis. Er was ook een fataal geval van pneumonie met ARDS waarbij influenza H7N7 werd vastgesteld in de bronchio alveolaire lavage (BAL).

In 2003 waren er in België geen humane gevallen, maar er werd wel aviaire influenza vastgesteld bij vogels.

Subtype H7N9

Eind maart 2013 zijn 3 gevallen van het subtype H7N9 aangetoond in de regio Shanghai in China. Het ziektebeeld betrof een ernstige respiratoire aandoening met koorts.

H7N9 is het eerste LPAI virus dat geleid heeft tot overlijdens bij mensen. Het virus heeft zich ontwikkeld tot een zeer pathogene vorm die ook bij de mens infecties veroorzaakt. De massale vaccinatie van gevogelte in China heeft ertoe geleid dat menselijke besmettingen uitzonderlijk zijn. Het meest recente geval heeft zich voorgedaan in maart 2019.

Subtype H9N2

In 1999 is subtype H9N2 aangetoond bij 2 kinderen uit verschillende delen van Hongkong. De kinderen waren niet ernstig ziek en werden vanzelf weer beter.

Tussen 2018 en mei 2023 werden 123 besmettingen met H9N2 gerapporteerd, waarvan 5 in 2023 in China. De besmettingen deden zich voor in 8 verschillende (niet Europese) landen. De meerderheid van de infecties deden zich voor bij kinderen jonger dan 9 jaar en het virus treft vooral vrouwen. Het subtype is wijdverspreid aanwezig onder pluimvee in Azië.

Subtype H5N2 en H7N1

Geen overdracht van vogel op mens beschreven.

2.4.2 Ziekteverschijnselen bij dieren

Bij pluimvee veroorzaken sommige subtypen (hoogpathogene aviaire influenza of HPAI) een snel verlopende 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, vermeedert 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.

2.5 VERHOOGDE KANS OP ERNSTIG BELOOP

Een studie naar risicofactoren voor ernstig beloop bij influenza A H7N9 benoemt chronisch onderliggend lijden (zoals COPD, gebruik van immunosuppressiva en obesitas) als risicofactor (Huang 2013).

2.6 IMMUNITÄT

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.

3 DIAGNOSTIEK

3.1 MICROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIEK

Diverse technieken worden toegepast voor de microbiologisch diagnostiek van een influenzavirusinfectie (Dwyer06). Vermoedelijke gevallen van besmetting met het zoönotische influenzavirus vereisen laboratoriumbevestiging door middel van een specifieke PCR en, indien mogelijk, sequentiebepaling.

Directe detectie van viruscomponenten, met name door middel van polymerase-chain-reaction (PCR), maar ook door detectie van antigeen, is superieur ten opzichte van normale viruskweek en serologie vanwege de snelheid en de gevoeligheid die nodig is voor adequaat instellen van isolatie van de patiënt om transmissie te voorkomen, of voor adequate evaluatie van genomen maatregelen op grond van klinische diagnose (Allw02, Dwy06).

Detectie van het virus (met afnemende gevoeligheid) kan gedaan worden met (real-time) reverse-transcriptie (RT)-PCR voor detectie van viraal RNA, snelkweek gecombineerd met antigeendetectie of detectie van antigeen in een uitstrijk met immunofluorescentie, normale kweek en sneltesten voor detectie van antigeen. [Dwy06] Uiteraard dient voor een optimale detectie van het virus onafhankelijk van de techniek de monsterafname – een neus-, keel- en/of oogwisser en/of een nasofaryngeaal aspiraat – op de juiste wijze plaats te vinden en binnen 4 dagen na begin van symptomen (Dwy06, Foo09).

De diagnose van aviaire influenza wordt in de meeste laboratoria gesteld door detectie van viraal RNA in een neus-, keel- en/of oogwisser en/of een nasofaryngeaal aspiraat, aan de hand van een real-time **RT-PCR test**. Het resultaat van deze test is binnen minder dan drie uur beschikbaar, wat deze techniek uiterst nuttig maakt voor een snelle diagnose, vooral tijdens een uitbraak. De PCR test kan aviaire influenza detecteren in zowel levende als dode virussen. Specifieke primerparen en probes zijn ontworpen op basis van de bekende HA- en NA-sequenties van aviaire influenzavirussen (H5N1, H7N9, H7N7, enz.) en zullen specifiek de doelsequentie van slechts één subtype amplificeren.

De afgelopen jaren hebben **genomische analyses** van pathogene micro-organismen een sleutelrol gespeeld bij het opsporen en beheersen van epidemieën van infectieziekten en bij het ondersteunen van de ontwikkeling van diagnostische tests en vaccins. Sequencingtechnologieën zijn sterk verbeterd en veel betaalbaarder geworden en laten nu een bredere analyse toe. De resolutie op nucleotidenniveau van diepgaande Whole Genome Sequencing maakt fylogenetische analyse en moleculaire epidemiologische studies mogelijk, om inzicht te krijgen in de oorzaak van de uitbraak en eventuele nieuw opkomende zoönotische influenzavirussen snel te kunnen detecteren. Vertaling van nucleotidesequenties van alle genomische segmenten naar aminozuursequenties geven informatie over andere viruskenmerken of eigenschappen zoals tropisme en gastheerbereikmarkers, inclusief inforlatie over zoönotische en voorspelde gevoeligheid voor antivirale geneesmiddelen.

Volgens de WHO-richtlijnen moeten alle positieve resultaten voor influenza A/H5, H7 of H9 die door een laboratorium bevestigd zijn, verder getest en bevestigd worden door een WHO H5-referentielaboratorium of een door de WHO aanbevolen laboratorium. (let wel: zoönotische influenzavirussen zijn niet beperkt zijn tot deze subtypes.) Als een laboratorium niet over de capaciteit beschikt om specifieke identificatieprocedures voor influenza A-subtypen uit te voeren, moet het de monsters/virusisolaten doorsturen naar het Nationaal Referentie Centrum (NRC) Influenza. Informatie over de sequentie moet tijdig worden doorgegeven aan het GISAID-sequentieplatform, GenBank of ENA sequentieplatform en mogelijk ook aan het Europees Nucleotide Archief (ENA).

fretten, walvissen, zeeleeuwen en vleermuizen hebben tot op heden niet tot ziektegevallen bij mensen geleid.

4.2 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.

De mest bevat grote hoeveelheden virus (10^7 tot 10^8 infectieuze eenheden per gram) en is daarom een belangrijke verspreidingsfactor. Het virus blijft in feces lang infectieus (tot 30 dagen). Deze mest kan verspreid worden door mensen die van bedrijf naar bedrijf gaan en onvoldoende van kleding en schoeisel wisselen, maar ook via mest aan eieren, materialen (bijvoorbeeld kratten) en apparaten. Ook het verplaatsen van levende dieren leidt tot verspreiding.

Er wordt gesuggereerd dat het eten van slecht verhit kippenvlees en eieren 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.

4.3 BESMETTELIJKE PERIODE

Uit laboratoriumonderzoek is gebleken dat de meeste positieve testen gevonden zijn in monsters die afgenomen zijn in de eerste 5 dagen na het ontstaan van de klachten. Als besmettelijke periode wordt beschouwd de periode vanaf 1 dag voor het begin van de symptomen tot 7 dagen na het verdwijnen van de symptomen.

4.4 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.

5 DESINFECTIE

(zie: Richtlijn Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg-Standaardmethoden.)

Geruimde verdachte of bewezen besmette pluimveebedrijven worden pas veterinaire virusvrij verklaard na reiniging en desinfectie.

6 VERSPREIDING

6.1 RISICOGROEPEN

- > 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.

6.2 VERSPREIDING IN DE WERELD

Wereldwijd komen verschillende influenzatypen voor bij mens en dier. Vaak is er sprake van geografische en dierspecifieke clustering van subtypen. Voor aviaire influenza komen er 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 een uitbraak in Nederland met H7N7 in 2003.

Humane infecties met varkensinfluenza (zogeneten varianttypen varkensinfluenza, influenza A(H3N2)v) werden 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.

Voor 2021 werd H5N1 slechts sporadisch gedetecteerd in wilde en gedomesticeerde vogels in Europa. Maar sinds 2021 is er een belangrijke voortdurende uitbraak van dit virus onder de Europese vogelpopulatie (wild en gedomesticeerd). In het seizoen 2021-2022 wordt het aantal besmettingen geschat op 50 miljoen.

Momenteel circuleren er in België en Europa voortdurend hoogpathogene H5-vogelgriepvirussen van de clade 2.3.4.4b bij wilde vogels en is ook het aantal gevallen in pluimveebedrijven toegenomen, waardoor de contactmogelijkheden met hoge virusconcentraties zijn toegenomen. Er zijn verscheidene verdachte gevallen bij de mens gemeld in verschillende Europese landen, de laatste in Spanje in 2022. Bovendien werd het virus aangetroffen bij verschillende soorten zoogdieren (met symptomen). De grote circulatie bij wilde vogels betekent dus een verhoogd risico van spill-over naar zoogdiersoorten, ook mensen, (rechtstreeks of via uitbraken bij pluimvee).

Deze verhoogde kans op accidentele spill-over naar nieuwe gastheersoorten vergroot de kans dat het vogelvirus zich aanpast aan zoogdieren, waaronder de mens. Voorlopig zijn er evenwel nog geen (epidemiologische of genetische) aanwijzingen gevonden die wijzen op een recent groter vermogen van overdracht van dier op mens, of tussen mensen onderling. De virussen behouden hun voorkeur voor binding en vermenigvuldiging in vogels. Overdracht op mensen is accidenteel wel mogelijk maar was tot nu zeldzaam. De reeds vastgestelde infecties bij mensen in Europa en Amerika hebben tot nu toe niet geleid tot een efficiënte vermenigvuldiging van het virus, en veroorzaakten over het algemeen geen of weinig symptomen.

6.3 VOORKOMEN IN BELGIË

Het virus H5N8 werd voor het eerst in België geïdentificeerd op 1 februari 2017 bij siervogels van een hobbykweker in de gemeente Lebbeke. Daarna werd het virus in februari en maart ook 4 keer ontdekt bij wilde vogels die men dood aangetroffen had in Oud-Heverlee, Huldenberg, Dilsen-Stokkem en Ottignies.

In juni en juli 2017 werden 13 besmettingen met het hoog pathogeen vogelgriepvirus H5N8 vastgesteld bij vogels van pluimveehandelaars in Oostkamp en Menen (West-Vlaanderen) en van hobbyhouders in Wellin en Saint-Ode (Luxemburg), in Soignies, Quiévrain, Ath, Courcelles, Tournai en Fleurus (Henegouwen), in Zuienkerke (West-Vlaanderen), in Couvin (Namen) en in Bassenge (Luik). (Bron: <https://favv-afscab.be/nl/themas/dieren/dierengezondheid/dierziekten/vogelgriep#Situatie>).

Seizoen 2021-2022:

Terwijl in 2020 slechts twee uitbraken van H5Nx werden vastgesteld, constateerde het Belgisch NRL aviaire influenza in 2021 11 uitbraken in bedrijven (6) en in gevangenschap levende dieren, en dit zonder een echte onderbreking tijdens de zomerperiode. Een opvallende evolutie, want tot dan toe kwamen de uitbraken van het influenzavirus hoofdzakelijk in de winterperiode voor en was er een kenmerkende “zomerpauze”. Het verlies aan seizoensgebondenheid zou kunnen wijzen op persistente circulatie van het virus bij in het wild levende dieren.

De najaarsmigratie van wilde vogels in 2021 blies de epidemie nieuw leven in door een stroom van nieuwe hoog pathogene H5Nx-virussen mee te brengen. De eerste positieve wilde vogel van de nieuwe golf in België werd op 12 november 2021 bevestigd, en werd gevolgd door het eerste positieve pluimveebedrijf op 8 december 2021. Het vogelgriepseizoen 2021-2022 bewees het nut van de surveillance van wilde vogels als waarschuwingssysteem.

In 2021 testten 30 wilde vogels, zoals ganzen, eenden, roofvogels en kustvogels positief voor hoog pathogene H5Nx-stam van het virus. In één maand tijd (januari 2022) kwamen hier een 30-tal nieuwe detecties in wilde vogels bij, wat betekent dat er op dat moment veel (hoog pathogeen H5) vogelgriepvirus onder deze dieren circuleert (hoge infectiedruk). Deze gevallen bij wilde vogels werden vooral gedetecteerd in het noorden van ons land, dat bijzonder dichtbevolkt is met watervogels, maar waar ook de overgrote meerderheid van onze pluimveebedrijven gevestigd zijn. De eerste wilde vogel die in Wallonië positief testte, werd op 9 februari 2021 gemeld in de provincie Luik.

De circulatie van het virus bij wilde vogels blijft in grote getale voortduren in het voorjaar en de zomer. Tijdens de zomer raakte een groot aantal kustvogels ('Laridae'-familie) besmet. Een selectie van dode of ziek aangetroffen vogels wordt opgestuurd voor diagnostisch onderzoek bij Sciensano. Van januari tot eind juli werden 74 wilde vogels besmet bevestigd, terwijl in mei 0 gevallen werden bevestigd, werden er hiervan 33 vastgesteld in juni en juli.

Seizoen 2022-2023:

Sinds 1 september 2022 bleef het aantal detecties van HP H5N1 hoog bij in het wild levende vogels. De infectiedruk in de natuur blijft dus ook erg hoog en wijst op een endemische situatie in de wilde vogel populatie.

Het aantal infecties bij in gevangenschap levende vogels is ook hoger, reeds 17 gevallen bij pluimveebedrijven (waaronder 4 bij handelaars), 20 gevallen bij privéhouders en 1 dierenpark werden vastgesteld. Bij een privéhouder waar een uitbraak bij kippen en eenden werden vastgesteld, werden ook fretten positief gedetecteerd met het virus. Vijftien vossen en drie bunzingen worden ook positief aangetoond.

Deze intense circulatie van het virus bevestigt de nood aan waakzaamheid en het behoud van een strikte bioveiligheid in de pluimvee sector om een introductie van het virus te vermijden. Cijfers en kaartje van AI H5N1 gevallen in België gedurende seizoen 2022-2023:

<https://www.sciensano.be/nl/gezondheidsonderwerpen/aviaire-influenza/cijfers> (interactive dashboard).

Tot hiertoe zijn er geen humane gevallen van aviaire influenza vastgesteld in België.

7 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.

Antivirale middelen zijn effectief gebleken bij de behandeling van infecties met het vogelgriepvirus bij mensen, waarbij de ernst en het risico op overlijden werden verlaagd. (ECDC advies over het gebruik van antivirale middelen voor de behandeling van vogelgriep, 2017)

Neuraminidaseremmers (NAI's) en M2-remmers (adamantanen) zijn beide toegelaten voor gebruik als behandeling van geïnfecteerde patiënten in de situatie van een influenzapandemie. Omwille van resistentie zijn M2-remmers (adamantanen) momenteel niet aanbevolen voor seizoensgriep, maar omdat vogelgriepvirussen A(H5N1) echter wel gevoelig zijn voor M2-blokkers blijven ze een behandelingsoptie voor vogelgriepinfecties bij mensen. Ze zijn echter niet meer beschikbaar op de Belgische markt. Momenteel is de NAI Oseltamivir beschikbaar op de Belgische markt. Daarnaast is ook de cap-afhankelijke endonucleaseremmer Xofluza (baloxavir marboxil) ook toegelaten en beschikbaar voor de behandeling van influenza in België.

De meeste infecties met het vogelgriepvirus kunnen worden behandeld met de huidige antivirale middelen tegen griep, als de behandeling vroeg na het begin van de symptomen wordt gestart. Er zijn echter aanwijzingen dat antivirale middelen tegen de vogelgriepvirussen A(H5N1) en A(H7N9) die voor het eerst in Azië zijn aangetroffen, resistentie kunnen vertonen. Voorzichtigheid bij het gebruik van antivirale middelen moet daarom aanbevolen worden.

Oseltamivir stopt de virus(re)productie binnen enkele uren wanneer het virus gevoelig is voor oseltamivir. Zwangere vrouwen en kinderen onder 1 jaar mogen dit middel niet gebruiken. 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 zoals pneumonie, dan is het raadzaam om alsnog met oseltamivir te starten (i.v.m. aanhoudende virusreproductie).

Het gebruik van antivirale middelen vóór en na blootstelling moet ook worden overwogen voor mensen die zijn blootgesteld aan aviaire influenza A(H5N1), met name mensen die geen persoonlijke beschermingsmiddelen (PPE) dragen of die hun persoonlijke beschermingsmiddelen niet dragen, en in verdachte gevallen van besmetting met aviaire influenza.

8 PRIMAIRE PREVENTIE

8.1 IMMUNISATIE

Humaan

Er zijn voorsnog geen humane vaccins tegen aviaire influenzavirussen ontwikkeld. 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). In België wordt vaccinatie van varkens uitgevoerd op advies van het FAVV. Voor paarden en ezels bestaan er vaccins tegen influenza. Vaccinatie voorkomt infectie en uitscheiding niet, maar verkort het ziektebeeld en vermindert beide uitscheiding en transmissie.

8.2 ALGEMENE PREVENTIEVE MAATREGELEN

Het FAVV heeft, om de eventuele introductie van vogelgriep op te sporen, al sinds 2004 diverse bewakingsprogramma's in de pluimveestapel en bij wilde vogels lopen (<https://favv-afscab.be/nl/themas/dieren/dierengezondheid/dierziekten/vogelgriep>).

Bij een uitbraak met een hoogpathogeen influenzavirus is er kans op besmetting van personen. Dit vormt in de eerste plaats een risico voor de persoon zelf, die een ernstige ziekte kan krijgen met mogelijk een dodelijke afloop. In de tweede plaats loopt de gehele samenleving een klein risico op de ontwikkeling van een pandemisch influenzavirus, namelijk als de desbetreffende persoon tegelijk is geïnfecteerd met een humaan influenzavirus. Om deze redenen dienen er diverse preventieve maatregelen te worden getroffen. 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.

Daarbij dient door middel van bronafscherming blootstelling zo veel mogelijk te worden voorkomen. Indien blootstelling niet uit te sluiten is, zal gewerkt moeten worden met persoonlijke beschermingsmiddelen (arbeidshygiënische strategie).

Maatregelen bij een verdacht bedrijf

- > 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;
 - > op elk bedrijf dient een register bijgehouden te worden met de namen en adressen van alle personen die in contact kunnen komen met het aviaire influenzavirus.
- > 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 het team infectieziektebestrijding.

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

> 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 het team infectieziektebestrijding. De blootgestelde personen komen hiervoor in aanmerking om de kans op gelijktijdige infectie met aviaire én humane influenza in 1 persoon terug te dringen. Dit is een vaccinatie met een geïnactiveerd vaccin (OSHA06, ECDC05, CDC06).

> 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.
- > Gezondheidszorgmedewerkers hanteren de voorschriften van druppelisolatie bij de opname van een patiënt met (of verdenking op) aviaire influenza.
- > Werknemers in endemische gebieden kunnen reisadviezen ten aanzien van aviaire influenza vinden op de website van de Wereld Diergezondheids Organisatie ([Home - WOA - World Organisation for Animal Health](https://www.who.int/publications/i/item/9789240095113)). 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 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240095113>, laboratory security guidance, WHO, 21.6.2024.

> Profylaxe (zie bijlage I)

Doel van de profylaxe is beperking van de kans op reassortment; het ontstaan van voor de mens nieuwe pathogene influenza-A-varianten. Bij vastgestelde HPAI of een sterke verdenking op HPAI dient oseltamivirprofylaxe aan alle blootgestelde werknemers aangeboden te worden. 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.

Iedereen die een bedrijf in deze periode bezoekt dient oseltamivir te slikken tot 7 dagen nadat de mest is gestapeld en de stallen zijn gereinigd en gedesinfecteerd (dit vindt ongeveer 2 weken na de ruiming plaats). De dosering is 1 dd 75 mg oseltamivir.

Politieagenten en militairen die werkzaam zijn bij de bewaking en de controle van het vervoersverbod en anderen die alleen even op het erf komen – en dus geen direct contact hebben met de dieren – komen niet in aanmerking voor antivirale middelen.

> Melding gezondheidsklachten

Alle bovengenoemde personen dienen gezondheidsklachten te melden (bijvoorbeeld griepachtige symptomen zoals koorts, conjunctivitis etc.) Nader onderzoek naar aviaire influenza dient dan alsnog plaats te vinden. (OSHA06)

Gezien de epidemiologische situatie, raad het ECDC sinds juni 2023 de volgende aanpak aan om sporadische ernstige infecties met het vogelgriepvirus bij mensen in ziekenhuizen op te sporen:

- Mensen die tijdens de zomermaanden in het ziekenhuis opgenomen worden met symptomen van acute luchtweginfectie moeten worden bevraagd naar blootstelling aan vogels (wilde vogels of pluimvee) of andere wilde dieren (dood of levend) in de twee weken voorafgaand aan de opname.
- Testen op influenzavirus moeten worden overwogen bij ziekenhuispatiënten met onverklaarde virale encefalitis / meningoencefalitis zonder duidelijk etiologisch agens.
- Alle influenza A-positieve monsters van gehospitaliseerde patiënten moeten worden gesubtypeerd voor de seizoensinfluenzavirussen A(H1)pdm09 en A(H3). Stalen die positief zijn voor het influenza type A-virus maar negatief voor A(H1)pdm09 of A(H3) moeten onmiddellijk naar het Nationaal ReferentieCentrum Influenza worden gestuurd voor verdere analyse en H5-tests.

> Desinfectie

Geruimde verdachte of bewezen besmette pluimveebedrijven worden pas veterinaire virusvrij verklaard na reiniging en desinfectie.

9 MAATREGELEN NAAR AANLEIDING VAN EEN GEVAL

9.1 BRONOPSPORING

Alleen in uitzonderlijke gevallen (bijvoorbeeld bewezen infectie bij veehouder van ernstig subtype of importcase met ernstig subtype) zal bron- en contactonderzoek zijn geïndiceerd. Een importcase is iemand die in het buitenland een dierlijke influenza heeft opgedaan en in België klachten heeft ontwikkeld.

9.2 CONTACTONDERZOEK

Inventarisatie van de contacten gebeurt bij een mogelijk geval (kliniek en epidemiologische link).

Inventariseer dan de nauwe contacten van de patiënt vanaf 1 dag voor de eerste ziektedag tot 14 dagen erna.

Definiëring nauwe 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.

Contactonderzoek met bijkomende maatregelen voor de contacten wordt opgestart van zodra bevestiging van de diagnose bij de index.

9.4 PROFYLAXE

Zie paragraaf 8.2 Algemene preventieve maatregelen, Profylaxe.

9.5 WERING VAN WERK, SCHOOL OF KINDERDAGVEBRIJF

Bij verdenking van humane infectie met dierlijke influenza (kliniek en epidemiologische link) moeten mensen in isolatie blijven en getest worden. De contacten worden geïdentificeerd maar er zijn geen bijkomende maatregelen nodig tot bevestiging van de diagnose bij de index.

Voor asymptomatische 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.

10 OVERIGE ACTIVITEITEN

10.1 MELDINGSPLICHT

Dierlijke influenza bij de mens is een meldingsplichtige infectieziekte in Vlaanderen.

CRITERIA
Klinische criteria Eén van de volgende: • koorts ($>38^{\circ}\text{C}$) EN tekenen van onverklaarde acute respiratoire infectie of onverklaarde conjunctivitis • overlijden als gevolg van een onverklaarde acute respiratoire infectie
Epidemiologische criteria Minstens één van de volgende: • nauw contact ($<1\text{ m}$) met waarschijnlijk of bevestigd geval (binnen 14d voor start klachten) • nauw contact ($<1\text{ m}$) met dieren (bijvoorbeeld pluimvee, wilde watervogels of varkens) waarbij infectie met een dierlijk influenzavirus is vastgesteld (binnen 14d voor start klachten) • verblijf in een gebied /zone waar dierlijk influenza momenteel wordt vermoed of is bevestigd EN minstens één van de volgende (binnen 14d voor start klachten): ○ nauw contact ($<1\text{ m}$) met zieke of dode dieren (bijvoorbeeld pluimvee, wilde watervogels of varkens). Voor gebieden waar dierlijk influenzavirus circuleert: Home - WOA - World Organisation for Animal Health, ○ bezoek aan een boerderij 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) • bezoek laboratorium blootstelling waar er een potentiële blootstelling is aan aviaire influenza (binnen 14d voor start klachten)
Laboratoriumcriteria Waarschijnlijk labocriterium • preliminaire laboratoriumresultaten die dierlijk influenza suggereren (type A-positief, maar negatief voor de klassieke humane subtypes H1N1 of H3N2) Laboratoriumconfirmatie* • positieve real-time RT-PCR voor een dierlijk influenza type A subtype, waaronder A/H5Nx, A/H7Nx, A/H9Nx of een ander subtype van dierlijke oorsprong OF, (indien geen mogelijkheid tot PCR) • isolatie van een dierlijk influenza type A subtype, waaronder A/H5Nx, A/H7Nx, A/H9Nx of een ander subtype van dierlijke oorsprong uit een klinisch staal

- viervoudige titerstijging van specifieke antilichamen tegen dierlijk influenza virus (2 weken interval).
Om de antilichaamrespons te meten, moet men op voorhand weten over welk virus het gaat.

GEVALSDEFINITIE

Mogelijk

- patiënt met klinische EN epidemiologische criteria

Waarschijnlijk

- patiënt met klinische criteria EN epidemiologische criteria EN waarschijnlijk labocriterium

Bevestigd

- patiënt met klinische criteria EN epidemiologische criteria EN laboratoriumconfirmatie

** Diagnose moet worden gesteld door WHO erkend referentielaboratoria: NRC-influenza in Sciensano*

WHO beveelt aan om het virus te behandelen in categorie 3 van de biologische agentia.

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 veterinaire meldingsplichtig als bestrijdingsplichtig
- > laagpathogene AI (LPAI H5/H7) veterinaire meldingsplichtig en bestrijdingsplichtig
- > laagpathogene AI (niet zijnde LPAI H5/H7) veterinaire meldingsplichtig, niet bestrijdingsplichtig

10.2 INSCHAKELLEN VAN ANDERE INSTANTIES

Het Federaal Agentschap voor de veiligheid van de voedselketen is ook betrokken partij bij een uitbraak van dierlijk influenza.

10.3 ANDERE RICHTLIJNEN

–

10.4 LANDELIJK BESCHIKBAAR VOORLICHTINGS- EN INFORMATIEMATERIAAL

–

10.5 LITERATUUR

- > Adlhoch C, Baldinelli F, Fusaro A, Terregino C. Avian influenza, a new threat to public health in Europe? Clin Microbiol Infect. 2022 Feb;28(2):149-151. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.005. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34763057.
- > Cornelia Adlhoch, Alice Fusaro, José L Gonzales, Thijs Kuiken, Angeliki Melidou, Gražina Mirinavičiūtė, Éric Niqueux, Karl Ståhl, Christoph Staubach, Calogero Terregino, Francesca Baldinelli, Alessandro Broglia and Lisa Kohnle. Avian influenza overview April – June 2023. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control, European Union Reference Laboratory for Avian Influenza. www.efsa.europa.eu/efsajournal EFSA Journal 2023;21(5):8191. doi: 10.2903/j.efsa.2023.8191
- > Allwinn R, Preiser W, Rabenau H, Buxbaum S, Stürmer M, Doerr HW. Laboratory diagnosis of influenza--virology or serology? Med Microbiol Immunol 2002;191:157-60. Epub 2002 Aug 30.

- > Public Health Monitoring Plan for USDA APHIS Responders to Detections of Avian Influenza Virus in Poultry: https://www.aphis.usda.gov/animal_health/downloads/animal_diseases/ai/ai-monitoring-plan.pdf
- > Dwyer DE, Smith DW, Catton MG, Barr IG. Laboratory diagnosis of human seasonal and pandemic influenza virus infection. Med J Aust 2006;185(10 Suppl):S48-53.
- > European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of influenza – review of recent systematic reviews and meta-analyses. Stockholm: ECDC; 2017.
- > European Centre for Disease Prevention and Control. Public health situation for avian influenza A(H5) viruses <https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/z-disease-list/avian-influenza/threats-and-outbreaks/situation-ah5>
- > European Centre for Disease Prevention and Control. Testing and detection of zoonotic influenza virus infections in humans in the EU/EEA, and occupational safety and health measures for those exposed at work. Stockholm: ECDC; 2022.
- > European Medicines Authority. Summary of product characteristics (Oseltamivir), Annex 1. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tamiflu-epar-product-information_en.pdf. London: EMA. Last updated: 24/03/2023.
- > Europese richtlijn 2000/54/EG L 262/21, bijlage V. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:262:0021:0045:EN:PDF>
- > Foo H. Rapid tests for the diagnosis of influenza. Aust Prescr 2009;32:64-7.
- > 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
- > Ganzenmueller T, Kluba J, Hilfrich B, Puppe W, Verhagen W, Heim A, Schulz T, Henke-Gendo C. Performance of direct fluorescent antibody staining, point-of-care rapid antigen test and virus isolation for the detection of novel 2009 influenza A(H1N1) virus in comparison to RT-PCR in respiratory specimens. J Med Microbiol 2010 Mar 4. [Epub ahead of print]
- > Ginocchio CC, Zhang F, Manji R, Arora S, Bornfreund M, Falk L, Lotlikar M, Kowerska M, Becker G, Korologos D, de Geronimo M, Crawford JM. Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. J Clin Virol 2009;45:191-5. Epub 2009 Jun 16.
- > Govorkova EA, Takashita E, Daniels RS, Fujisaki S, Presser LD, Patel MC, Huang W, Lackenby A, Nguyen HT, Pereyaslov D, Rattigan A, Brown SK, Samaan M, Subbarao K, Wong S, Wang D, Webby RJ, Yen HL, Zhang W, Meijer A, Gubareva LV. Global update on the susceptibilities of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir, 2018-2020. Antiviral Res. 2022 Apr;200:105281.
- > Huang 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
- > Hurt AC, Baas C, Deng YM, Roberts S, Kelso A, Barr IG. Performance of influenza rapid point-of-care tests in the detection of swine lineage A(H1N1) influenza viruses. Influenza Other Respi Viruses. 2009;3:171-6.
- > Jefferson T et al. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. Lancet 2006;367:303-13.
- > Jong JC de, Palache AM, Beyer WE, Rimmelzwaan GF, Boon AC, Osterhaus AD. Haemagglutination-inhibiting antibody to influenza virus. Dev Biol (Basel) 2003;115:63-73.
- > 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
- > Mehta K, Goneau LW, Wong J, L'Huillier AG, Gubbay JB. Zoonotic Influenza and Human Health-Part 2: Clinical Features, Diagnosis, Treatment, and Prevention Strategies. *Curr Infect Dis Rep.* 2018 Aug 1;20(10):38.
- > 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
- > OSHA (Occupational Safety and Health Administration). OSHA Guidance update on protecting employees from avian flu (Avian Influenza) viruses. OSHA 3323-10N 2006, http://www.osha.gov/OshDoc/data_AvianFlu/avian_flu_guidance_english.pdf
- > Seok Y, Mauk MG, Li R, Qian C. Trends of respiratory virus detection in point-of-care testing: A review. *Anal Chim Acta.* 2023 Jul 11;1264:341283. doi: 10.1016/j.aca.2023.341283. Epub 2023 May 3.
- > Taubenberger JK, Kash JC, Influenza Virus Evolution, Host Adaptation and Pandemic Formation. *Cell Host Microbe* 2010 June
- > Taylor J, McPhie K, Druce J, Birch C, Dwyer DE. Evaluation of twenty rapid antigen tests for the detection of human influenza A H5N1, H3N2, H1N1, and B viruses. *J Med Virol.* 2009;81:1918-22.
- > Reperant L, Kuiken T, Osterhaus A. Influenza viruses from birds to humans. *Human vaccines and immunotherapeutics* 8:1, 7-16; January 2012.
- > De Wit E, Fouchier R. Emerging influenza. *Journal of clinical virology* 41 (2008) 1-6.
- > Reperant LA, Rimmelzwaan GF, Kuiken T, Avian influenza viruses in mammals. *Rev. sci. tech.* 2009; 28(1): 137-59.
- > Verhagen JH, Fouchier RAM, Lewis N. Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses at the Wild-Domestic Bird Interface in Europe: Future Directions for Research and Surveillance. *Viruses.* 2021 Jan 30;13(2):212.
- > WHO. WHO recommendations on the use of rapid testing for influenza diagnosis. 2005.
- > WHO Laboratory biosafety guidelines for handling specimens suspected of containing avian influenza A virus, 12 January 2005 (a),
- > Wang D, Zhu W, Yang L, Shu Y. The Epidemiology, Virology, and Pathogenicity of Human Infections with Avian Influenza Viruses. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2021 Apr 1;11(4):a038620.
- > Writing Committee of the World Health Organization (WHO). Consultation on human influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353: 1374-1385.

11 BIJLAGE I OSELTAMIVIR

De profylaxe (oseltamivir) dient - bij voorkeur in overleg met het team infectieziektebestrijding - 'op maat' en 'met mate' gebruikt 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.

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 (i.v.m. aanhoudende virusreproductie).

Dosering en wijze van toediening

In België zijn capsules verkrijgbaar van 30, 45 en 75 mg.

Behandeling van influenza

Behandeling dient zo snel mogelijk gestart te worden en steeds binnen de eerste 2 dagen na aanvang van de symptomen van influenza. Voor volwassenen en adolescenten van 13 jaar of ouder (die meer dan 40 kg wegen) bedraagt de aanbevolen orale dosis oseltamivir 75 mg 2 keer per dag gedurende 5 dagen. De aanbevolen behandelingsduur bij immuungecompromitteerde volwassenen en adolescenten is 10 dagen.

Voor kinderen van 1 tot 12 jaar wordt bij behandeling volgende dosering voorgesteld:

Lichaamsgewicht	Aanbevolen dosis gedurende 5 dagen* (behandeling)
15 kg of minder	30 mg tweemaal daags
Meer dan 15 kg t/m 23 kg	45 mg tweemaal daags
Meer dan 23 kg t/m 40 kg	60 mg tweemaal daags
Meer dan 40 kg	75 mg tweemaal daags (75 mg bestaat uit een dosis van 30 mg + een dosis van 45 mg)

*10 dagen in immuungecompromitteerde patiënten

De aanbevolen behandelingsdosis voor zuigelingen van 0-12 maanden is 3 mg/kg tweemaal daags gedurende 5 dagen (10 dagen in immuungecompromitteerde zuigelingen). Deze doseringsaanbeveling is echter niet bedoeld voor premature kinderen, met een postconceptionele leeftijd jonger dan 36 weken. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor deze patiënten, bij wie een andere dosering nodig kan zijn vanwege de onvolgroeide fysiologische functies.

Preventie van influenza na blootstelling (nauw contact met een geïnfecteerd persoon of pluimveebedrijf)

Bij volwassenen en adolescenten van dertien jaar of ouder is de aanbevolen dosis voor de preventie van influenza volgende op nauw contact met een geïnfecteerd persoon of pluimveebedrijf éénmaal daags 75 mg

oseltamivir gedurende tenminste 10 dagen. De behandeling dient zo snel mogelijk gestart te worden binnen 2 dagen na contact met een geïnfecteerd persoon.

Voor kinderen van 1 tot 12 jaar wordt bij behandeling volgende dosering voorgesteld:

Lichaamsgewicht	Aanbevolen dosis gedurende 5 dagen* (behandeling)
15 kg of minder	30 mg eenmaal daags
Meer dan 15 kg t/m 23 kg	45 mg eenmaal daags
Meer dan 23 kg t/m 40 kg	60 mg eenmaal daags
Meer dan 40 kg	75 mg eenmaal daags (75 mg bestaat uit een dosis van 30 mg + een dosis van 45 mg)

*10 dagen in immuungecompromitteerde patiënten

Oseltamivir kan overwogen worden voor zuigelingen na blootstelling tijdens een *pandemische* uitbraak. De aanbevolen dosis na blootstelling voor zuigelingen van 0-12 maanden is 3 mg/kg eenmaal daags gedurende 5 dagen (10 dagen in immuungecompromitteerde zuigelingen). Ook deze doseringsaanbeveling is niet bedoeld voor premature kinderen, met een postconceptionele leeftijd jonger dan 36 weken, omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar voor deze patiënten.

Preventie van influenza tijdens een epidemie

De aanbevolen dosis bij volwassenen en adolescenten van dertien jaar of ouder voor de preventie van influenza tijdens een uitbraak in de gemeenschap is 75 mg oseltamivir eenmaal daags gedurende maximaal 6 weken (of maximaal 12 weken bij immuungecompromitteerde patiënten). De mogelijkheid tot preventie tijdens een influenza-epidemie werd niet onderzocht bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor oseltamivirfosfaat of voor één van de hulpstoffen. Voor zowel behandeling als preventie bij volwassenen met ernstige nierinsufficiëntie wordt dosisaanpassing aanbevolen. Er zijn geen gegevens met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid van oseltamivir bij kinderen met nierinsufficiëntie.

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van oseltamivir door zwangere vrouwen. Dierproeven wijzen niet op een direct of indirect schadelijk effect met betrekking tot zwangerschap en embryonale/foetale of postnatale ontwikkeling. Oseltamivir mag daarom alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het potentiële voordeel voor de moeder het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt.

De veiligheid en werkzaamheid van de behandeling met oseltamivir van kinderen jonger dan 1 jaar zijn niet vastgesteld. De veiligheid en werkzaamheid van oseltamivir bij de preventie van influenza bij kinderen van 12 jaar of jonger zijn niet vastgesteld.

Ten aanzien van de veiligheid en werkzaamheid van oseltamivir is er geen informatie beschikbaar betreffende patiënten met enigerlei ziekte die zo ernstig of onstabiel is, dat zij het dreigend risico lopen in het ziekenhuis opgenomen te worden. De veiligheid en werkzaamheid van oseltamivir bij ofwel de behandeling ofwel de preventie van influenza bij immuno-incompetente patiënten zijn niet vastgesteld. De werkzaamheid van oseltamivir bij de behandeling van personen met niet-chronische hartziekte en/of ademhalingsziekte is niet vastgesteld. Voor wat betreft de incidentie van complicaties werd geen verschil waargenomen tussen de behandelingsgroep en de placebogroep in deze populatie.