

Griep®pandemie



Achtergronddocument

Bij de

Richtlijn

Handelen van de bedrijfsarts bij de preventie en beheersing van een

Influenzapandemie in arbeidsorganisaties



Inhoud

Inhoud	1
Samenstelling projectgroep	4
Inleiding	5
Aanleiding	5
Doelstelling	5
Gebruikers richtlijn	5
Samenstelling projectgroep	5
Werkwijze projectgroep	5
Commentaar, autorisatie en publicatie	6
Juridische betekenis	6
Belangenverstrengeling	6
Uitgangsvragen	6
Evaluatie en actualisering	7
Literatuurbetoordeeling	8
Richtlijnen	8
Maatregelen (organisatorisch, technisch en hygiënisch)	10
Vaccinatie	16
Antivirale middelen	18
Conclusies	20
Bijlage 1. Literatuursearces	27
Medline	27
Embase	30
Aanvulling compliance	33
Medline	33
Embase	36
Bijlage 2. Literatuurselectie	40
Bijlage 3. Evidence tabellen	42
Samenvatting richtlijnen	42
Maatregelen (organisatorisch, technisch en hygiënisch)	44
Compliance	45
Vaccinatie	48
Antivirale profylaxe	50
Bijlage 4. Opbouw van het achtergronddocument	52



Bijlage 5. Overzicht belangen bij commerciële bedrijven van leden van de projectgroep 54
Bijlage 6. Definities 55



Samenstelling projectgroep

De projectgroep die deze richtlijn voorbereidde, bestond uit de volgende personen:

- Dhr. dr. André Weel, bedrijfsarts en epidemioloog, Kwaliteitsbureau Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde, Utrecht (voorzitter en ondersteuning);
- Mw. drs. Mariska Tuut, epidemioloog, PROVA, Varsseveld (secretaris en ondersteuning);
- Mw. Margreet Alberts, teamhoofd spoedeisende hulp, St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht/Nieuwegein;
- Mw. drs. Nannet van der Geest, bedrijfsarts, Arbo- en milieudienst RU/UMC Radboud, Nijmegen;
- Dhr. ir. Edwin Hagelen, arbeidshygiënist, Arbo- en milieudienst, Universitair Medisch Centrum, Utrecht;
- Dhr. dr. Wim van der Hoek, arts-epidemioloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven;
- Dhr. dr. Jaap Maas, bedrijfsarts en epidemioloog, Nederlands Centrum voor Beroepsziekten en Kenniscentrum Infectieziekten en Arbeid, Amsterdam;
- Dhr. Ir. Ron Waumans, Director Corporate HSE, Essent RWE, Arnhem



Inleiding

Aanleiding

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde is de richtlijn 'Influenzapandemie' ontwikkeld. Deze richtlijn is het logische vervolg op de Leidraad Influenzapandemie, die als reactie op de H1N1-influenzapandemie is ontwikkeld en in september 2009 is verschenen. De Leidraad is ontwikkeld als praktisch handvat voor het handelen van de bedrijfsarts bij die pandemie. De behoefte aan een meer evidence-based richtlijn, die ook van toepassing is bij het uitbreken van nieuwe pandemieën (veroorzaakt door een ander influenzavirus), bleef echter bestaan. Deze nieuwe richtlijn voorziet in die behoefte. Naar aanleiding van de H1N1-influenzapandemie is veel wetenschappelijk onderzoek verricht. De resultaten daarvan zijn in deze richtlijn opgenomen. Voor de ontwikkeling van deze richtlijn is financiering verkregen van het Ministerie van VWS.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Het doel van de richtlijn is het beschrijven van de beste aanpak van een pandemische influenza, op het niveau van individuele werknemers en van arbeidsorganisaties.

Gebruikers richtlijn

Deze richtlijn is geschreven op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde. Deze richtlijn vormt dan ook de standaard voor alle bedrijfsartsen in Nederland. Ook andere beroepsgroepen, gerelateerd aan de arbeids- en bedrijfsgeneeskunde, kunnen hun voordeel doen met deze richtlijn. Hierbij kan gedacht worden aan ondermeer verpleegkundigen en arbeidshygiënisten, bijvoorbeeld bij advies aan werknemers en werkgevers over hygiënische maatregelen.

Samenstelling projectgroep

Voor de ontwikkeling van deze richtlijn is in het voorjaar van 2010 een projectgroep samengesteld. Deze projectgroep bestond uit bedrijfsartsen, epidemiologen, een verpleegkundige, een arbeidshygiënist en een vertegenwoordiger uit het bedrijfsleven. De projectgroep werd methodologisch, procedureel en secretariael ondersteund door een bedrijfsarts/epidemioloog van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde en een epidemioloog van PROVA.

De leden van deze projectgroep hebben onafhankelijk gehandeld. Zij hebben geparticipeerd zonder last of ruggespraak.

Werkwijze projectgroep

De projectgroep heeft zesmaal vergaderd om tot deze richtlijn te komen. In het begin is gediscussieerd over de uitgangsvragen. Nadat de uitgangsvragen zijn vastgesteld, is door de ondersteuners van de projectgroep gezocht naar goede wetenschappelijke literatuur. Deze is geselecteerd en beoordeeld. Een beknopte beschrijving van de literatuursearches staat beschreven in bijlage 1. De beschrijving van de literatuurselectie is opgenomen in bijlage 2. De beoordeling van de literatuur is samengevat in een evidence rapport met evidence tabellen. Deze evidence tabellen zijn weergegeven in bijlage 3. Dit evidence rapport (= achtergronddocument) is volgens een vast stramien opgebouwd, dit format staat vermeld in bijlage 4. De beoordeling van de evidence is besproken in de



projectgroep. Op basis van de evidence en aansluitende meningsvorming heeft de projectgroep aanbevelingen geformuleerd. Dit heeft geresulteerd in een conceptrichtlijn.

Commentaar, autorisatie en publicatie

De conceptrichtlijn zal ter commentaar worden voorgelegd aan een aantal experts, en aan een steekproef van NVAB-leden. Alle commentaar zal worden verwerkt tot een testversie, die in een praktijktest door een aantal bedrijfsartsen zal worden getest. Hierna zal de richtlijn door de autorisatiecommissie van de NVAB worden geautoriseerd. Tenslotte zal de richtlijn op de website van de NVAB worden gepubliceerd.

Juridische betekenis

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners, in dit geval bedrijfsartsen, moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Na autorisatie van de richtlijn door een beroepsvereniging, wordt de richtlijn gezien als deel van de 'professionele standaard'. Aangezien de aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zonedig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

Belangenverstrengeling

Alle leden van de projectgroep hebben een belangenverklaring ingevuld, waarin ze hun banden met commerciële bedrijven hebben aangegeven gedurende het richtlijnontwikkeltraject. Een overzicht van deze belangenverklaringen is opgenomen in bijlage 5.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen voor deze richtlijn zijn door middel van een matrix weergegeven, die gebruikt is bij het zoeken van literatuur volgens de PICO systematiek. Voor de P (patiëntencategorie) is hierbij gekeken naar werknemers (met eventueel een onderscheid naar risicogroepen) en derden (collega's, klanten en patiënten). De I (interventie) betreft achtereenvolgens organisatorische maatregelen, technische maatregelen, hygiënische maatregelen, vaccinatie en profylaxe met antivirale middelen. De O (outcome) tenslotte is gericht op transmissiekans, infectiekans, ziektekans en kans op ernstig beloop en overlijden. Schematisch ziet dit er als volgt uit:

Tabel 1. Schema uitgangsvragen

Interventie	Organisatorische maatregelen	Technische maatregelen	Hygiënische maatregelen	Vaccinatie	Profylaxe antivirale middelen
Outcome					
Transmissiekans					
Infectie-rate					
Ziektekans					
Kans op ernstig beloop en overlijden					
3 ^e dimensie: P:					
- bij werknemers (evt. onderscheid naar risicogroepen)					
- bij derden (collega's, klanten, patiënten)					



Evaluatie en actualisering

Evaluatie van het handelen van de bedrijfsarts bij influenzapandemie maakt onderdeel uit van deze richtlijn. De richtlijn zal drie tot vijf jaar na publicatie worden geactualiseerd, of zoveel eerder als nieuwe wetenschappelijke inzichten daartoe nopen.



Literatuurbewoordeling

Na de literatuursearch (zie bijlage 1) en literatuurselectie (zie bijlage 2) bleven 70 artikelen over die full-tekst zijn beoordeeld. Bij de bestudering hiervan vielen opnieuw een aantal artikelen af, met name omdat dit geen systematisch opgezet onderzoek betrof (maar bijvoorbeeld narratieve reviews of commentaren) of omdat de artikelen behandeling van patiënten met influenza betrof en niet over preventie gingen [Abed, 2006; Ahmed, 2001; Anonymous, 2003; Burch, 2009 (a); Burch, 2009 (b); Burls, 2002; Chapple, 2000; Cheng, 2010; Dreitlein, 2001; Durrer, 2003; Grandi, 2005; Guy, 2004; Hall, 2005; Hashikura, 2009; Hui, 2009; Journeay, 2009; Kaiser, 2000; Keech, 2008; Lalezari, 2001; Lee, 2009; MacMahon, 2008; McNicholl, 2001; Munasinghe, 2008; Nathan, 2001; O'Brien, 2003; O'Reilly, 2002; Pitts, 2002; Quispe-Laime, 2010; Singh, 2003; Sym, 2009; Taylor, 2010; Welton, 2008].

Volledigheidshalve moet vermeld worden dat veel studies in dit evidence rapport zijn uitgevoerd bij de 'gewone' seizoensgroep en dus niet in een situatie van een influenzapandemie. Inhoudelijk kunnen er derhalve verschillen zijn. Het is niet zeker dat de resultaten van deze studies extrapolieerbaar zijn naar resultaten bij een influenzapandemie.

Richtlijnen

In totaal werden in de search zeven influenzarichtlijnen gevonden, die onderstaand zijn beschreven [Cools, 2005; Fiore, 2010; Litchfield, 2010; Opstelten, 2008; Pearson, 2006; Stuart, 2009; Vawter, 2007]. In 2008 verscheen een standaard van het Nederlands Huisartsen Genootschap [Opstelten, 2008]. Deze herziening van een eerdere standaard bevat adviezen ten aanzien van influenzavaccinatie. De belangrijkste aanbeveling betreft het verlagen van de standaard vaccinatieleeftijd van 65 naar 60 jaar. Bovendien wordt vaccinatie tegen influenza aanbevolen voor gezondheidswerkers. Dit heeft tot doel de overdracht van het influenzavirus naar patiënten met een zeer hoog risico te reduceren. Ook wordt deze vaccinatie aanbevolen om het ziekteverzuim tijdens een influenzaepidemie te beperken, vanwege de verhoogde werkdruk tijdens zo'n epidemie. De andere Nederlandse richtlijn betreft de richtlijn 'Influenzapreventie in verpleeghuizen en verzorgingshuizen' van de Nederlandse Vereniging van Verpleeghuisartsen, thans Verenso [Cools, 2005]. Opgemerkt moet worden dat beide richtlijnen zijn verschenen voordat de H1N1-pandemie uitbrak. In de richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Verpleeghuisartsen staat expliciet vermeld dat deze richtlijn alleen van toepassing is gedurende het jaarlijkse, normale griepseizoen, maar niet tijdens een influenzapandemie. Deze richtlijn wordt hier dan ook verder niet besproken. In 2010 werd een nieuwe richtlijn van de Amerikaanse Occupational Safety and Health Administration (OSHA) gepubliceerd over de aanpak van H1N1 influenza op de werkvloer [Litchfield, 2010]. Deze richtlijn is met name van toepassing op werkers in de gezondheidszorg met een zeer hoog risico (bijvoorbeeld bij bronchoscopie) en hoog risico (bijvoorbeeld werken binnen korte afstand van patiënten met bevestigde H1N1 of verdacht van H1N1). In de richtlijn wordt aanbevolen deze groep professionals te beschermen tegen transmissie, omdat er geen bewijs is dat dit niet nodig zou zijn. De richtlijn is niet van toepassing op personen met een mild of laag risico op transmissie. Werknemers met een beroepsgerelateerde besmetting met H1N1 moeten dit melden. De OSHA voert inspecties uit van afdelingen met een hoog of zeer hoog expositierisico. Om deze richtlijn te implementeren is er een eendaagse cursus voor werknemers over de OSHA-richtlijn beschikbaar, als ook divers voorlichtingsmateriaal. Eveneens in 2010 verscheen van de Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention (CDC) een richtlijn over de preventie en controle van influenza door middel van vaccinaties [Fiore, 2010]. Opvallend is dat jaarlijkse vaccinatie in deze richtlijn wordt aanbevolen voor alle personen ouder dan zes maanden. Indien er schaarste aan vaccinaties is, dan is er een volgorde in prioritering aangegeven. In 2009 verscheen er een Australische richtlijn over preventie van verspreiding van influenzavirussen in zorginstellingen [Stuart, 2009]. Belangrijke maatregelen, ook op



het gebied van influenzapandemie, die in deze richtlijn zijn geadviseerd zijn: handhygiëne voor en na elk patiëntcontact of contact met de omgeving van de patiënt, desinfectie van de omgeving van de patiënt, vroege identificatie en isolatie van patiënten met verdenking op of bewezen influenza, realisatie van een grotere fysieke afstand tussen patiënten, gebruik van maskers en oogprotectie voor personen die binnen twee meter van een geïnfecteerde patiënt moeten werken, antivirale profylaxe alleen voor personen die een hoog risico hebben op ernstig beloop van influenza en werknemers met griepachtige verschijnselen worden geacht niet te werken. Vawter et al. publiceerden in 2007 een soort richtlijn met ethische aanbevelingen over de verdeling van vaccins bij een influenzapandemie [Vawter, 2007]. Deze richtlijn gaat niet over de indicatiestelling voor de inzet van influenzavaccinatie en wordt daarom verder buiten beschouwing gelaten. Tot slot werd er een artikel gevonden over een richtlijn voor influenzavaccinatie voor werkers in de gezondheidszorg [Pearson, 2006]. In deze richtlijn wordt jaarlijkse vaccinatie van alle personeel in de gezondheidszorg aanbevolen om personeel, patiënten en familie te beschermen tegen influenza en om ziekteverzuim te voorkomen tijdens een epidemie. Vaccinatie hoort hierbij plaats te vinden in het kader van een totaal gezondheidsprogramma voor werknemers. Het personeel behoort dan goed te worden voorgelicht over de voordelen van vaccinatie voor hen zelf en hun omgeving. De vaccinatiegraad moet goed in kaart worden gebracht; dit wordt aangegeven als indicator voor patiëntveiligheid.

Behalve de met de literatuursearch gevonden richtlijnen, werd uiteraard ook de richtlijn Influenza van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfseneeskunde geraadpleegd [NVAB, 2007]. Deze richtlijn biedt Nederlandse bedrijfsartsen een handvat bij adviezen voor werkgevers en werknemers over de preventie van influenza, het beleid bij een influenza-uitbraak en over staken en hervatten van werk door werknemers met influenza of influenza-achtig ziektebeeld. In deze richtlijn is ondermeer opgenomen dat jaarlijkse influenzavaccinatie wordt aanbevolen voor werknemers in zorginstellingen en werknemers die in het werk direct met patiënten in aanraking komen. Ook wordt aanbevolen een zo hoog mogelijke vaccinatiegraad onder dit personeel te bereiken, door middel van discussie en voorlichting. Het is belangrijk uitleg te geven over effecten, voor- en nadelen en de ethische aspecten van vaccinatie. Vaccinatie van medewerkers buiten zorginstellingen wordt niet aanbevolen, omdat daar doorgaans geen sprake is van kwetsbare derden zoals patiënten. Ter preventie van influenza wordt een goede handhygiëne en respiratoire hygiëne aanbevolen. Bij contact met (kwetsbare) patiënten dienen werknemers met beginnende influenzaklachten zich bij de bedrijfsarts te melden. Deze werknemers zouden bij contact met patiënten gebruik kunnen maken van een FFP2-masker of een N95-masker, dan wel het contact met kwetsbare patiënten vermijden. Algemeen gebruik van maskers tijdens het influenzaseizoen wordt niet aanbevolen. Frequent schoonmaken wordt geadviseerd in bedrijven waarbij sprake is van derden. Bij een influenza-uitbraak dienen protocollen aanwezig te zijn in een zorginstelling. Bij een uitbraak in een verpleeg- of verzorgingshuis wordt geadviseerd een crisisteam te vormen. Bij niet-zorginstellingen is er geen bedrijfsgezondheidskundige indicatie voor antivirale medicatie. In een zorginstelling moeten de voor- en nadelen van het voorschrijven van antivirale medicatie goed worden afgewogen.

Aanvullend werden nog de richtlijnen van de European Centre for Disease prevention and Control (ECDC) geraadpleegd. Vanuit de ECDC verschenen twee interim richtlijnen gedurende de H1N1 pandemie in 2009 [ECDC, 2009a; ECDC, 2009b]. In de eerste richtlijn worden aanbevelingen gedaan voor het gebruik van antivirale middelen bij een influenzapandemie [ECDC, 2009a]. Hierbij wordt een prioritering gegeven voor het voorschrijven van antivirale middelen. Eerst dienen patiënten met ernstige ziekte te worden behandeld (hierbij worden de antivirale middelen derhalve als behandeling en niet als profylaxe ingezet). Deze mensen dienen echter niet alleen met antivirale middelen te worden behandeld; ook dienen voldoende antibiotica beschikbaar te zijn om eventuele secundaire infecties te kunnen behandelen. Tweede in de prioritering zijn mensen die een groot risico op ernstige ziekte lopen (ook hierbij geldt de toediening van antivirale middelen als behandeling voor reeds



opgelopen influenza). Dit zijn de mensen voor wie vaccinatie geïndiceerd is (ouderen, mensen met een chronische ziekte en zorgverleners). De derde groep qua prioritering zijn alle mensen die minder dan 48 uur ziek zijn, omdat antivirale middelen dan het meest effectief zijn (ook voor deze groep geldt derhalve dan eigenlijk een behandelindicatie, hoewel hier ook preventie van verdere verspreiding een doel kan zijn). Op de vierde plaats staat het gebruik van antivirale middelen als profylaxe, bijvoorbeeld bij direct contact met patiënten, familie van patiënten en sleutelpersonen die de continuïteit van bepaalde processen moeten waarborgen. Zorgverleners met direct patiëntencontact vormen een aparte groep in deze prioritering. Voor deze groep wordt aangegeven dat het belangrijk is dat zij voldoende beschermd zijn. Indien deze personen ziek worden, adviseert de ECDC-richtlijn om antivirale middelen te gebruiken en om zich ziek te melden. Eventueel kunnen voor zorgverleners antivirale middelen als profylaxe worden gebruikt. Met name ook op het gebied van voorraadbeheer en verstrekkingen worden in deze richtlijn aanbevelingen gedaan.

De tweede ECDC richtlijn handelt specifiek over de H1N1 pandemie en het gebruik van vaccinatie [ECDC, 2009b]. Ook in deze richtlijn speelt de logistieke organisatie bij verdeling van vaccinatie op basis van prioritering een belangrijke rol. Hierbij worden twee belangrijke doelen genoemd: bescherming van mensen met het grootste risico op ernstige ziekte en bescherming van de openbare orde (essentiële processen in stand houden). Als risicogroepen voor ernstig beloop worden in deze richtlijn benoemd: mensen jonger dan 65 jaar met chronische aandoeningen (longaandoeningen, cardiovasculaire ziekten, metabole ziekten (met name diabetes), nier- en leveraandoeningen, verminderde immuniteit (aangeboren of verworven), neurologische of neuromusculaire aandoeningen en andere omstandigheden die de immuniteit of respiratoire functie beïnvloeden), jonge kinderen (vooral onder de twee jaar) en zwangeren. Daarnaast worden argumenten genoemd om oudere kinderen te vaccineren (vanwege de hoge attack rate) en ook om zorgverleners te vaccineren (om risicogroepen (patiënten) te beschermen en om ziekteverzuim te voorkomen tijdens een pandemie). Over oudere mensen, boven de 65 jaar, is de richtlijn niet erg duidelijk. Er lijkt op basis van infectiegegevens een lager risico op besmetting te zijn, maar mogelijk is er wel een hoger risico op een ernstiger beloop. Er wordt geen duidelijke uitspraak gedaan over het al dan niet vaccineren van deze grote groep mensen.

Van Verenso tenslotte is nog een Leidraad beschikbaar voor de preventie en aanpak van Influenza A (H1N1) in de ouderengeneeskunde [Verenso, 2009]. Dit is geen evidence-based richtlijn, maar een aanvulling op de eerder verschenen richtlijn 'Influenzapreventie in verpleeghuizen en verzorgingshuizen' van Verenso uit 2004. In deze leidraad staat vermeld dat vaccinatie geïndiceerd is, zowel bij bewoners als bij medewerkers in de patiëntenzorg. Bij zorgverleners met een influenza-achtig ziektebeeld moet overwogen worden deze te testen in overleg met de Arbo-arts. Zorgverleners met lichte influenzaverschijnselen wordt aangeraden thuis te blijven, dan wel geen directe zorgtaken te verrichten. Voor de persoonlijke hygiëne wordt aangeraden de WIP-richtlijnen te volgen. Medewerkers met influenza kunnen weer komen werken als de koorts voorbij is met inachtneming van goede hand- en hoesthygiëne.

Voor achtergrondinformatie wordt verder verwezen naar de diverse publicaties van de Gezondheidsraad over influenza H1N1, waarop de preventiestrategie die ten tijde van de influenzapandemie in Nederland werd uitgevoerd, is gebaseerd [Gezondheidsraad, 2009 (a,b)].

Maatregelen (organisatorisch, technisch en hygiënisch)

Veel artikelen werden gevonden over vaccinatie of antivirale profylaxe. Relatief weinig geschikte artikelen werden gevonden over andere maatregelen om besmetting met influenza te voorkomen. Hierbij werden twee Cochrane reviews gevonden, [Jefferson, 2007; Jefferson, 2010] en vier overige artikelen [Aledort, 2007; Gralton, 2010; Loeb, 2009; Morgan, 2009]. Bestudering van de Cochrane



reviews leert dat de review uit 2010 een update is van die van 2007. De Cochrane systematische review uit 2007 wordt hier dan ook verder niet besproken.

In 2010 verscheen een Cochrane review van Jefferson et al., waarin zij de effectiviteit van fysieke interventies bespreken om de verspreiding van respiratoire virussen te voorkomen of verminderen [Jefferson, 2010]. Deze review gaat weliswaar niet alleen over influenza, maar over respiratoire virussen in het algemeen, maar is daarom wel bruikbaar, omdat aannemelijk is dat maatregelen ter preventie van verspreiding van respiratoire virussen in het algemeen ook toepasbaar zijn bij influenza. In de review is niet alleen onderzoek met experimenteel design (zoals RCT's) opgenomen, maar ook ander vergelijkend onderzoek (zoals cohort- en patiënt-controle onderzoek). Qua interventies zijn alle interventies meegenomen die mens-mens of dier-mens transmissie van respiratoire virussen verminderen of voorkomen (isolatie, quarantaine, afzondering, barrières, persoonlijke bescherming en hygiëne). Alleen vaccinatie en antivirale profylaxe zijn geëxcludeerd. Bij de uitkomstmaten is gekeken naar aantal gevallen van de ziekte, ernst van de ziekte (bijv. werkverzuim, ziekenhuisopnames, risico op complicaties), mortaliteit en proxymaten voor de eerdere maten (bijvoorbeeld klinische symptomen). In totaal werden 59 artikelen meegenomen in deze review. De methoden die in deze systematische review zijn gebruikt, zijn uitstekend beschreven. In één gevonden patiënt-controle onderzoek werd gevonden dat er sprake is van minder verspreiding van respiratoire virussen bij desinfectie van de leefruimte (OR 0,30; 95% BI: 0,23-0,39). In dit onderzoek waren 330 patiënten en 660 controles geïnccludeerd. Een meta-analyse kon wel gedaan worden van studies op het gebied van frequent handen wassen. Hierbij werden in totaal zes studies geïnccludeerd met 575 patiënten en 1502 controles. Gevonden werd een gepoolde odds ratio van 0,45 (95% BI 0,36-0,57) in het voordeel van handen wassen. Ook voor het dragen van een mondmasker konden gepoolde data uit patiënt-controle onderzoeken worden verkregen. Hierbij werden vijf studies met in totaal 539 patiënten en 1452 controle gepoold. Het resultaat was een gepoolde odds ratio van 0,32 van het dragen van een masker ten opzichte van de controle (95% BI 0,25-,040). Twee studies met in totaal 49 patiënten en 291 controles keken naar het dragen van een N95 respirator. Hierbij werd een gepoolde odds ratio van 0,09 gevonden in het voordeel van de respirator (95% BI 0,03-0,30). Het dragen van handschoenen werd in vier studies onderzocht met in totaal 151 patiënten en 261 controles. Hierbij werd een gepoolde odds ratio van 0,43 gevonden (95% BI 0,29-0,65). Het dragen van een uniform werd in deze zelfde vier studies onderzocht, wat resulteerde in een gepoolde odds ratio van 0,23 (95% BI: 0,14-0,37). Alle gepoolde resultaten in deze studie bleken statistisch significant. Een belangrijke kanttekening hierbij echter is dat de gepoolde data alleen betrekking hebben op patiënt-controle onderzoeken, en niet op randomised controlled trials (wat gebruikelijker is bij Cochrane reviews). Dat maakt de betrouwbaarheid van de resultaten lager dan bij gepoolde data uit gerandomiseerd onderzoek, vanwege het grotere risico op vertekening. Ook is het uit de gepoolde data niet helemaal duidelijk om wat voor 'soort' patiënten het gaat, wanneer gekeken wordt naar de eerder beschreven uitkomstmaten: aantal gevallen van de ziekte, ernst van de ziekte of mortaliteit. Het lijkt om de eerste uitkomstmaat te gaan, maar dat is niet zeker. Tot slot, en dat is ook belangrijk, gelden de conclusies uit dit onderzoek voor de algemene populatie en niet specifiek voor werkenden. Deze opmerkingen maken dat de bevindingen uit deze review weliswaar nuttig kunnen zijn, maar met de nodige voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd.

Een specifieke studie over het beschermen van werkenden in de gezondheidszorg bij een influenzapandemie werd beschreven door Gralton et al [Gralton, 2010]. In deze systematische review werden N95 maskers vergeleken met chirurgische maskers. De methoden waarmee deze review is gedaan zijn redelijk omschreven. Er werden 21 humane studies in een gezondheidszorgomgeving geïnccludeerd, evenals 25 laboratoriumstudies en zes epidemiologische studies. Helaas is bij dit onderzoek geen meta-analyse gedaan, zodat er geen gepoold resultaat is. Dit leidt ertoe dat dit artikel eigenlijk niet bruikbaar is; de onderzoeken die in het artikel zijn gebruikt, zijn maar summier



beschreven. Hiermee kan geen goed oordeel van de kwaliteit van de achterliggende onderzoeken worden gevormd, zodat de resultaten mogelijk niet betrouwbaar zijn. Dit onderzoek wordt dan ook verder niet gebruikt.

Van Aledort et al. verscheen in 2007 een artikel over niet-farmaceutische public-health interventies bij een influenzapandemie [Aledort, 2007]. Voor dit artikel geldt eigenlijk hetzelfde als voor het vorige artikel. Er is geen sprake van geaggregeerde resultaten door middel van een meta-analyse. De individuele studies die genoemd zijn, zijn echter maar heel summier beschreven, zodat geen oordeel van de kwaliteit hiervan kan worden gevormd. Daarom kan ook dit artikel niet worden gebruikt om de uitgangsvragen in dit evidence rapport te beantwoorden.

Loeb et al. publiceerden in 2009 de resultaten van een randomised controlled trial waarin chirurgische maskers met N95 respiratoren werden vergeleken om werknemers in de gezondheidszorg te beschermen tegen influenza [Loeb, 2009]. Hiertoe includeerden zij verpleegkundigen uit verschillende soorten ziekenhuizen, die full-time werkten. Deze verpleegkundigen werden door middel van blokrandomisatie toegewezen aan een van beide groepen. Ze werden geïnstrueerd hun masker te dragen bij het verzorgen van patiënten met influenza-achtige symptomen gedurende het influenzaseizoen. Behalve het masker droegen de verpleegkundigen hierbij ook een uniform en handschoenen. Tweemaal per week werden de verpleegkundigen gemonitord, waarbij influenza-achtige symptomen in kaart werden gebracht (en virologische bevestiging, indien van toepassing). De primaire uitkomstmaat in dit onderzoek was bevestigde influenza. De aanwezigheid van andere bevestigde virussen was een secundaire uitkomstmaat, evenals doktersbezoek voor respiratoire aandoeningen en werkverzuim. De onderzoekers waren blind voor de randomisatie. In totaal werden 446 verpleegkundigen gerandomiseerd (225 chirurgisch masker, 221 N95 respirator). De uitval in beide groepen was vergelijkbaar, zowel qua hoeveelheid als voor de redenen van uitval. In totaal zaten 212 verpleegkundigen in de ene groep (chirurgisch masker) en 210 uit de andere groep in de analyse. Beide groepen waren vergelijkbaar qua leeftijd, geslacht, vaccinatiestatus, aandoeningen en afdeling (gemiddelde leeftijd 36 jaar, 94% vrouw). Influenza werd gevonden en bevestigd in 23% in beide groepen (uiteraard geen significant verschil). Ook voor submaten werd geen verschil gevonden tussen beide maskers, net als voor overige respiratoire virussen. In beide groepen bezocht 6% van de verpleegkundigen een arts vanwege een respiratoire aandoening. Het werkverzuim was in beide groepen ongeveer 19%. Tussen beide maskers werd derhalve geen verschil aangetoond. Manco van deze studie is dat er geen derde vergelijkingsarm, zonder masker, is geweest, zodat het netto effect van de maskers ten opzichte van geen bescherming uit deze studie niet bekend is geworden.

Morgan et al. beschreven de resultaten van een retrospectieve cohortstudie, waarin zij keken naar beschermende maatregelen bij het werken op kippenbedrijven (na uitbraak van de vogelgriep) [Morgan, 2009]. Hierbij werden in totaal in beginsel 142 personen geïncludeerd, die mogelijk aan het virus blootgesteld waren. Deze mensen kregen een vragenlijst. 103 personen vulden de vragenlijst in. Hiervan had 45% last van influenza-achtige symptomen. Gedeeltelijke persoonlijke bescherming in vergelijking met volledige persoonlijke bescherming was oververtegenwoordigd in de patiëntengroep (OR: 2,20; 95% BI: 0,97-4,83). De overige in het artikel genoemde resultaten waren niet relevant voor de uitgangsvraag in deze richtlijn.

Compliance

In een aanvullende literatuursearch werd gezocht naar geschikte literatuur over de compliance van werknemers aan organisatorische en hygiënische maatregelen. Hierbij werd niet alleen naar vergelijkend onderzoek, maar ook naar observationeel onderzoek gekeken. In deze aanvullende search werden 81 abstracts gevonden. Hiervan werden er 18 geselecteerd voor full-tekst bestudering. Artikelen die niet over compliance gingen, werden in tweede instantie alsnog geëxcludeerd [Andrieu,



2006; Blake, 2010; Cheng, 2010; Larson, 2010; Seet, 2009; Swaminathan, 2007; Wilder-Smith, 2005]. Het artikel van Fatiregun ging over beschermende maatregelen bij een populatie in Nigeria [Fatiregun, 2008]. De algemene hygiënische situatie in dit ontwikkelingsland is niet te vergelijken met die in de westerse wereld; om die reden is besloten dit artikel alsnog te excluderen. In het artikel van May et al. ontbrak een beschrijving van de gevolgde onderzoeksmethode totaal [May, 2010]. Hierdoor is het onmogelijk de betrouwbaarheid van de vermelde resultaten te beoordelen. Deze zijn daarom niet meegenomen in dit evidence rapport.

In het artikel van Baum et al. werden de resultaten beschreven van vier focusgroepinterviews over de acceptatie van preventieve maatregelen als infectiepreventie bij een influenzapandemie [Baum, 2009]. Elke focusgroep bestond uit acht tot tien deelnemers (totaal 37), gerekruteerd via flyers en advertenties. In elke groep zaten tenminste een aantal werkkenden en een aantal ouders van schoolgaande kinderen. Aan deze groep werden vragen gesteld over hun acceptatie van mogelijke sluiting van scholen en dagbehandelingen voordat er een influenzapandemie zou zijn en over sluiting van school, werk en religieuze instanties gedurende een pandemie. Ook werd gevraagd naar de wenselijkheid social distancing en quarantaine van geïnfecteerden (die mogelijk nog niet ziek zijn). Tot slot werd gevraagd wat de deelnemers aan beleidsmakers zouden adviseren. De deelnemers aan de focusgroepen bleken zich de mogelijke ernstige gevolgen van een influenzapandemie te realiseren. Toch hadden zij aanzienlijke bezwaren tegen social distancing maatregelen, bijvoorbeeld vanwege de economische gevolgen (bijvoorbeeld ouders moeten vrij nemen als kinderen niet naar school kunnen; dat zou tot baanverlies kunnen leiden). Ook religieuze bezwaren werden genoemd, omdat mensen vrij zouden moeten zijn om hun kerk te bezoeken. Er bleek een grote behoefte te zijn aan toegankelijke en accurate informatie over infectiepreventie. Ook vonden de deelnemers het belangrijk om de mening van burgers te betrekken in beleidsvorming op dit gebied. Tot slot bleek er een groot wantrouwen in de overheid.

Cai et al. bestudeerden de compliance aan beschermende maatregelen tegen influenzaoverdracht bij vogelruimers gedurende de vogelgriepepidemie in 2006 in Duitsland [Cai, 2009]. Deelnemers aan dit onderzoek moesten een vragenlijst invullen met demografische kenmerken, vragen over de vogels die zij hadden geruimd, vragen over gebruikte protectie en ondervonden problemen daarbij, vragen over hun vaccinatiestatus (met betrekking tot influenza) en vragen over acute respiratoire symptomen (tot vijf dagen na de ruiming). Voor de gebruikte bescherming werd een eigen PPE-score gebruikt. Ook werd serologisch onderzoek uitgevoerd. Van de beschikbare 159 personen, namen er 97 (61%) deel aan de studie. Van deze personen vulden er 94 de vragenlijst in. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 36 jaar (range: 18-60 jaar). Van de deelnemers had 13% altijd alle persoonlijke bescherming gedragen; 97% had altijd tenminste één beschermingsmiddel (masker, beschermende kleding, handschoenen, hoofdbedekking, beschermende bril, beschermende schoenen) gedragen. De gemiddelde PPE-score (range schaal 0-9) was 6,3. Brandweermannen (n=70) bleken significant meer gebruik te maken van beschermingsmiddelen dan veterinaire medewerkers (verschil in gemiddelde score 0,7; n=5) en rijksambtenaren (verschil in gemiddelde score 1,3; n=19). Het meest werden handschoenen gedragen, gevolgd door beschermend schoeisel, beschermende kleding, hoofdbedekking, een beschermende bril en tenslotte maskers. Een veelgehoord bezwaar tegen het dragen van bescherming was dat deze hinderde bij het uitvoeren van het werk (vooral bij brillen, maskers en kleding). Van de 90 deelnemers (er is blijkbaar sprake van uitval in de follow-up) hadden er 7 last van acute respiratoire symptomen. Geen van de participanten had koorts. Er werd geen verschil aangetoond in PPE-score of vaccinatiestatus. Van 78 deelnemers werd een bloedsample afgenomen. Bij vijf deelnemers was er sprake van seropositiviteit voor H5N1. Er was geen relatie met de PPE-score.



Condon et al. rapporteerden in 2010 de resultaten van een onderzoek naar het dragen van gezichtsmaskers gedurende de H1N1-pandemie uitbraak in Mexico [Condon, 2010]. Zij inventariseerden gedurende 13 dagen telkens bij 100 personen die in en uit de metro stapten of zij een gezichtsmaskers droegen. Deze studie is dermate oppervlakkig beschreven, dat de resultaten onmogelijk betrouwbaar genoemd kunnen worden. De resultaten van dit onderzoek worden daarom verder ook niet beschreven.

In 2009 verscheen het artikel van Daugherty et al. waarin zij het gebruik van protectiemiddelen tegen influenza in een survey analyseerden [Daugherty, 2009]. In dit onderzoek werden zorgverleners op intensive care en cardiac care units via een survey met 29 vragen bevroegd naar hun compliance. Naast demografische vragen en vragen over de aard van hun beroep werd de zorgverleners ook gevraagd naar gebruik van protectie, met name masker, jas en handschoenen. De survey werd gestuurd naar 292 zorgverleners (verpleging en artsen) in twee ziekenhuizen; de respons was 88%. Van de respondenten bleek 85% ervan op de hoogte als er voorzorgsmaatregelen bij patiënten nodig waren. Artsen bleken hier beter van op de hoogte dan de verpleging ($p < 0,001$). Slechts 63% van de zorgverleners bleek op de hoogte van de juiste bescherming bij deze patiënten. Zowel onderprotectie als overprotectie (bijv. respirator in plaats van masker) werd hierbij gezien. Van alle respondenten was 80% van mening dat gebruik van de beschermende middelen zou beschermen om zelf influenza te krijgen en 76% vond dat beschermende middelen ook de patiënt zouden beschermen. Van alle respondenten vond 21% dat het gebruik van protectie interfereerde met het geven van goede zorg aan de patiënt. De beschikbaarheid van beschermende middelen nabij de patiënt was volgens 72% in orde. Zorgverleners dachten in 56% van de gevallen dat zij erop aangesproken zouden worden als ze niet de juiste beschermende middelen gebruikten. 62% van de respondenten vond dat zij zelf goed (>80%) voldeden aan de aanbevolen bescherming, terwijl 53% vond dat collega's zich beter zouden kunnen beschermen. Direct na het verlaten van de patiëntenkamer verwijderde 96% van de respondenten de bescherming, terwijl 8% regelmatig vergat van bescherming te wisselen bij meerdere patiëntcontacten. Tot slot was 77% van mening dat zij zelf hun bescherming zouden kunnen verbeteren.

Eveneens in 2009 verscheen het artikel van Eastwood et al., waarin zij de resultaten van een survey beschreven naar de kennis over influenzapandemie en de compliance aan maatregelen onder Australiërs [Eastwood, 2009]. In dit onderzoek werden participanten (via randomisatie geselecteerde volwassenen) telefonisch geïnterviewd. Er werden 2201 telefooncontacten gelegd, maar 1166 respondenten deden mee aan het onderzoek (58%). Deelnemers werden gevraagd of zij de term influenzapandemie kenden. Bij bevestiging kregen zij vier aanvullende vragen (na aanvullende informatie). Aan personen die niet op de hoogte waren van de term influenzapandemie, werd deze uitgelegd. Van alle respondenten kende 44% het begrip influenzapandemie en was 31% hierover niet zeker. Van deze 44% wist 51% de juiste kenmerken van een influenzapandemie (kan ernstig zijn, komt in meerdere landen voor, kan alle leeftijden treffen en wordt makkelijk verspreid). Op de vraag of een influenzapandemie in de komende vijf jaar in Australië zou kunnen komen, waren de antwoorden verdeeld (15% waarschijnlijk, 44% mogelijk, 24% waarschijnlijk niet, 7% zeker niet). Van de werkenden gaf 14% aan dat zijn/haar werkgever maatregelen t.a.v. de bedrijfscontinuïteit zou nemen bij een pandemie. Er waren verschillende vragen ten aanzien van social distancing. Op al deze vragen gaf meer dan 90% aan dat zij hieraan mee zouden werken (bijv. 7-10 dagen thuisblijven bij contact met geïnfecteerden; kinderen van school houden). Initieel zouden 88% van de respondenten wel antivirale middelen willen gebruiken, maar toen zij op de hoogte waren van de niet-zekere werking en de mogelijke bijwerkingen daalde dit naar 70%. Van alle respondenten zou 75% wel een masker willen dragen en 94% zou bereid zijn naar een speciale kliniek te gaan in plaats van naar de eigen huisarts. Bij dit onderzoek moet worden opgemerkt dat de respondenten steeds een afweging maken in een hypothetische situatie die zij niet eerder hebben meegemaakt. Het is de vraag of zij de



voorgestelde maatregelen daadwerkelijk zouden toepassen wanneer er reëel sprake is van een influenzapandemie.

In 2008 werd het artikel van Turnberg et al gepubliceerd, waarin zij het gebruik van aanbevolen beschermende maatregelen in eerstelijns en spoedeisende hulp afdelingen evalueerden [Turnberg, 2008]. Hiertoe rekruteerden zij zorgverleners uit vijf centra in Washington. Van de beschikbare 1363 werknemers, deden er 653 mee door een vragenlijst in te vullen (53%). Hiervan voldeden er 630 aan de in- en exclusiecriteria (≥ 1 dag per week werkzaam, met routine contact met patiënten). Handhygiëne werd door 91% van de respondenten toegepast voor contact met een patiënt en door 95% na contact met een hoestende patiënt. Handhygiëne werd door 81% toegepast na het uitdoen van handschoenen (bij artsen minder dan bij andere zorgverleners; $p < 0,001$). 50% van de respondenten paste handhygiëne toe na het meten van de pols of bloeddruk. Ook droeg 50% van de respondenten handschoenen bij contact met patiënten met een influenza-achtige aandoening (verpleegkundigen meer dan artsen; $p < 0,001$). Van alle deelnemers gaf 77% aan dat zijn/haar goed beschreven procedures kende bij patiënten met influenza-achtige symptomen. Ongeveer een kwart van de respondenten gaf aan in het afgelopen jaar geen training op het gebied van infectiepreventie gehad te hebben. Van degenen die wel training hadden gehad, was dat in de helft van de gevallen minder dan een uur in het afgelopen jaar. Bij de interpretatie van de resultaten van deze studie moet in gedachten gehouden worden dat er vaak sprake is van overschatting van eigen handelen bij zelfrapportage.

Morgan et al. publiceerden in 2009 een artikel over het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen bij de uitbraak van de vogelgriep [Morgan, 2009]. Hierbij werden werknemers die betrokken waren bij de ruiming van vogels retrospectief telefonisch geïnterviewd. Aan deze mensen was gedurende het ruimen geadviseerd gebruik te maken van de persoonlijke beschermingsmiddelen. De onderzochte populatie bestond uit 142 personen, van wie er 103 de vragenlijst beantwoordden. Deze werden in de statistische analyse meegenomen. Naast een vragenlijstonderzoek werd er ook bloedonderzoek gedaan. Van de respondenten was 79% man, de mediane leeftijd was 40 jaar, 95% gebruikte oseltamivir profylaxe en had 80% een influenzavaccin (seizoensgriep). Van de 103 respondenten die meewerkten aan het onderzoek, hadden er 46 influenza-achtige symptomen. In het onderzoek werd gekeken naar het dragen van persoonlijke protectie. 81% van de respondenten gaf aan altijd 'coveralls' te dragen, 82% altijd beschermend schoeisel, 67% wegwerphandschoenen, 51% een gezichtsmasker, 24% een ander masker en 19% een beschermende bril. Van alle respondenten gaf 54% aan complete protectie te dragen. Er worden weinig relaties gelegd tussen het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen en het optreden van influenza(-achtige ziekte). Ook in deze studie gaat het om zelfgerapporteerde bevindingen, en dan ook nog twee maanden na het optreden van de vogelgriepepidemie. Een overschatting van het eigen handelen is hierbij zeker niet ondenkbaar.

Eveneens in 2009 verscheen het artikel van Ng et al., over het gebruik van protectiemiddelen door verpleegkundigen in een ziekenhuis in Hongkong, gedurende een griepseizoen [Ng, 2009]. Hierbij werd aan 194 verpleegkundigen een vragenlijst gestuurd met vragen over gebruik van persoonlijke protectie, blootstelling aan influenza en symptomen van influenza. Het responspercentage was 68,8%; 133 verpleegkundigen stuurden de vragenlijst retour. Van deze respondenten gaf 96,2% aan een masker te dragen, 92,5% waste en desinfecteerde de handen na patiëntencontact en had 50% zelf een influenzavaccin gehad. Als redenen om geen of niet voldoende persoonlijke protectie te gebruiken gaf 85% aan hiervoor te druk te zijn, 63% noemde discomfort als reden, 45% gaf irritatie bij het gebruik van handschoenen aan, 39% noemde vergeten als reden en beperkte beschikbaarheid van protectiemiddelen werd genoemd door 17% van de respondenten. Tot slot gaf 68% van de respondenten aan dat zij geen masker droegen wanneer zij contact hadden met een zieke collega.



Ook in dit onderzoek gaat het om zelfrapportage. De vragenlijsten zijn echter geanonimiseerd en het onderzoek is gedurende de epidemie uitgevoerd. De kans op overschatting van eigen handelen is daarom wat kleiner dan in de vorige beschreven studies, maar nog steeds aanwezig.

Vaccinatie

Over de effectiviteit en het nut van vaccinatie tegen influenza is een aantal artikelen gevonden. De Cochrane systematische review van Thomas et al. uit 2010 bleek een update te zijn van de ook gevonden review uit 2006 [Thomas, 2010; Thomas, 2006]. Deze laatste wordt derhalve niet in dit evidence rapport besproken. Een aantal artikelen betrof de effectiviteit van influenzavaccinatie in specifieke groepen patiënten, bijvoorbeeld met astma of COPD [Cates, 2009; Chang, 2009; Dharmaraj, 2009; Poole, 2010]. Deze vallen buiten het bestek van deze richtlijn en worden dan ook niet geanalyseerd. In de Cochrane systematische review van Thomas et al. uit 2010 zijn twee ook geselecteerde artikelen opgenomen [Burls, 2006; Carman, 2000]; deze artikelen worden dan ook navolgend niet verder besproken. Er was een aantal artikelen dat zich nadrukkelijk richtte op vaccinatie van een totale populatie van gezonde mensen, waarbij gekeken werd naar het effect van de vaccinatie op henzelf (derhalve voorkomen van influenza bij de gevaccineerde en niet bij bijvoorbeeld collega's, klanten of patiënten) [Demichelli, 2000; Langley, 2004; Williams, 2009]. Uit deze artikelen zijn geen conclusies te trekken over de mogelijk preventieve werking van vaccinatie van werknemers. Van Lester et al. verscheen in 2003 een artikel over influenzavaccinatie van huishoudelijk personeel [Lester, 2003]. Ook hierbij werd alleen gekeken naar de effectiviteit van de vaccinatie op de gevaccineerde zelf en niet op bijvoorbeeld collega's of klanten. Bovendien betrof dit onderzoek een retrospectief onderzoek waarbij de data verzameld werden onder vrijwillige inzenders van een vragenlijst, hetgeen vertekening van de gevonden resultaten waarschijnlijker maakt. Ook in het onderzoek van Mixeu et al. over de effectiviteit van vaccinatie onder vliegend personeel van een luchtvaartmaatschappij werd alleen gekeken naar effecten van vaccinatie op de gevaccineerde zelf [Mixeu, 2002]. Datzelfde geldt voor het onderzoek van Millot et al, waarbij gekeken werd naar de vaccinatiegraad en de effectiviteit van vaccinatie op de gevaccineerde zelf bij werknemers van een gasmaatschappij in Frankrijk [Millot, 2002]. In het onderzoek van Morales et al. werd vooral gekeken naar de kosten en opbrengsten van vaccinatie bij een populatie van werkenden bij een bank [Morales, 2004]. Ook hierbij werd alleen naar de effectiviteit van vaccinatie op de gevaccineerde zelf gekeken en niet naar beschermende effecten van vaccinatie op collega's, klanten en/of patiënten.

In 2010 publiceerden Thomas et al. een Cochrane systematische review over influenzavaccinatie bij werknemers in de zorg die met oudere mensen werken [Thomas, 2010]. De methoden waarmee dit onderzoek is gedaan zijn nauwkeurig omschreven, zodat een goed oordeel van de kwaliteit kan worden verkregen. In deze studie werden RCT's en andere vergelijkende studies (cohort- en patiënt-controle-onderzoeken) geïnccludeerd waarbij de vaccinatie tegen influenza werd vergeleken met placebo of geen interventie. Doelgroepen in dit onderzoek waren werknemers in de gezondheidszorg of werknemers in de ouderenzorg (niet alleen medisch personeel, maar bijvoorbeeld ook schoonmakers en vrijwilligers). Primair werd hierbij gekeken naar het aantal cases van influenza, het aantal patiënten met influenza dat werd opgenomen in het ziekenhuis en mortaliteit ten gevolge van influenza of complicaties. Het ging hierbij in alle gevallen om symptomen bij ouderen (degenen die verpleegd werden, dus niet de werknemers zelf). Secundair werd ook nog gekeken naar influenza-achtige ziekte, patiënten met influenza-achtige ziektebeelden die werden opgenomen in het ziekenhuis, overall mortaliteit en andere ziekte-indicatoren. Vanwege de behoorlijk specifieke search werden slechts vier cluster-RCT's gevonden die aan de criteria voldeden. Daarbij kwam nog één cohortonderzoek. De onderliggende studies kennen behoorlijke methodologische tekortkomingen, er is bijvoorbeeld niet geblindeerd en er is in bijna alle studies sprake van incomplete data (waar niks mee is gedaan). Na het geven van de resultaten concluderen de auteurs dan ook dat de nodige voorzichtigheid moet worden betracht bij het interpreteren van de data en het trekken van conclusies.



De auteurs adviseren nieuw onderzoek waarin deze mogelijke bias minder een rol speelt. Op de primaire uitkomstmaten is geen enkel resultaat statistisch significant in de meta-analyse van gepoolde data. De odds ratio voor het aantal gevallen van influenza bij bewoners/patiënten van vaccinatie ten opzichte van geen vaccinatie van het personeel bedraagt 0,86 (95% BI: 0,44-1,86). Voor opname in het ziekenhuis ten gevolge van influenza was dit 0,89 (95% BI: 0,75-1,06). De derde primaire uitkomstmaat, overlijden door pneumonie gaf een odds ratio van 0,82 (95% BI: 0,45-1,49). Bij de analyse op de secundaire uitkomstmaten waren er wel enkele statistisch significante resultaten uit de meta-analyse van gepoolde data. Het relatieve risico voor influenza-achtige ziekte bedroeg 0,71 (95% BI: 0,55-0,90) in het voordeel van de gevaccineerde groep. Artsbezoek vanwege griepachtige ziekte gaf een odds ratio van 0,48 (95% BI: 0,38-0,61) en overall mortaliteit tenslotte gaf een odds ratio van 0,66 (95% BI: 0,55-0,79). Zoals ook de auteurs van de systematische review zelf stellen: deze resultaten moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, vanwege de methodologische tekortkomingen van de onderliggende studies.

Door het expertteam werden twee artikelen van van den Dool et al. toegevoegd aan het evidence pakket [Dool, 2008; Dool, 2009]. In het artikel van uit 2008 beschrijven zij de effecten van influenzavaccinatie van zorgverleners in verpleeghuizen aan de hand van een mathematisch model [Dool, 2008]. In het model wordt uitgegaan van een verpleeghuissetting met dertig bedden en dertig zorgverleners in acht uren diensten. Hierbij is in het model zowel vaccinatie van patiënten als van zorgverleners opgenomen. Verder zijn in het model contactmomenten, transmissiekans en de infectierate in de algemene populatie opgenomen. De onderzoekers beschrijven een lineair verband tussen vaccinatiegraad van de medewerkers en het aantal patiënten dat geïnfecteerd raakt. Zij concluderen dat 66% van de infecties onder patiënten voorkomen kan worden wanneer de vaccinatiegraad onder zorgverleners stijgt van 0 naar 100%. De resultaten van dit onderzoek zijn zeker zinvol om de mogelijke effecten van vaccinatie te kunnen bestuderen. Van belang is echter ook dat dit een modelstudie betreft, derhalve geen studie onder 'echte' patiënten. De resultaten uit dit onderzoek zullen dan ook, wanneer zij in gecontroleerd experimenteel onderzoek bevestigd worden, van veel grotere waarde zijn.

Het tweede artikel van van den Dool et al. beschrijft eveneens een modelstudie over het effect van influenzavaccinatie, maar nu op ziekenhuisafdelingen [Dool, 2009]. Hiervoor is hetzelfde model gebruikt als in de vorige beschreven studie van van den Dool in verpleeghuizen, maar nu geadapteerd naar een ziekenhuissetting waarbij kort verblijf aan de orde is (is tegenstelling tot in het verpleeghuis). Hierbij is in het model een afdeling met 24 bedden opgenomen met wisselende patiënten. Voor het personeel is in het model uitgegaan van 40 verpleegkundigen, 4 artsen en een assistent. Ook in dit onderzoek werd een lineair verband gevonden tussen de vaccinatiegraad onder zorgverleners en de infectierate onder patiënten. Hierbij was de kans op infectie voor een patiënt 0,029 per dag indien geen van de zorgverleners is gevaccineerd; bij een 100% vaccinatiegraad onder de zorgverleners daalde deze infectiekans onder patiënten tot 0,016 per dag. De number-needed-to-treat onder zorgverleners om één infectie bij patiënten te voorkomen is drie. De methodologische beperkingen van het eerdere onderzoek van van den Dool et al. gelden ook voor dit onderzoek.

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is een nieuwe Cochrane systematische review verschenen over vaccinatie ter preventie van influenza in gezonde volwassenen [Jefferson, 2010]. Dit betreft een systematische review waarin de methoden uitstekend zijn beschreven, zodat een goede indruk van de kwaliteit van het onderzoek kan worden verkregen. Er werd gekeken naar drie soorten vaccins: geïnactiveerd parenteraal vaccin, levend aerosol en geïnactiveerd aerosol. Qua uitkomsten werd gekeken naar influenza, influenza-achtig ziektebeeld, ziekenhuisopnames, complicaties, werkverzuim en schade. Wanneer gekeken werd naar influenza-achtig ziektebeeld, bleek vaccinatie met geïnactiveerd parenteraal vaccin zinvol; de gepoolde risk ratio was 0,80 (95%



betrouwbaarheidsinterval: 0,71-0,89). Bij gebruik van een vaccin dat matchte met het vaccin dat door de WHO werd aangeraden was dit effect nog groter. Datzelfde geldt ook wanneer er werd gekeken naar het aantal gevallen van influenza als uitkomstmaat. Hierbij was de gepoolde risk ratio 0,39 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,30-0,52). Deze vergelijkingen werden overigens gepoold waarbij zeer veel mensen werden geïnccludeerd (meer dan 10.000 per vergelijking). Wanneer gekeken werd naar doktersbezoek, aantal personen dat vier dagen ziek was, voorschrijven van medicatie, voorschrijven van antibiotica, ziekteverzuim, hospitalisatie en longontsteking, werd er geen significant verschil gevonden. Gevaccineerden hadden significant meer last van lokale bijwerkingen (gepoolde risk ratio: 2,87 (95% betrouwbaarheidsinterval: 2,02-4,06)) en ook systemische schade kwam bij gevaccineerden vaker voor (gepoolde risk ratio: 1,29 (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,01-1,64)). Ten tweede werd in deze Cochrane review gekeken naar levend aerosol vaccin. Ook hier werden in de vergelijkingen duizenden mensen geïnccludeerd in de verschillende trials. Wanneer gekeken werd naar de uitkomst influenza-achtig ziektebeeld, dan bleek vaccinatie effectief; de gepoolde risk ratio was 0,90 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,84-0,96). Ook indien naar het aantal bevestigde influenzagevallen werd gekeken was vaccinatie actief; de gepoolde risk ratio was in dat geval 0,38 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,27-0,55). Er werd geen statistisch significant verschil gezien voor de uitkomsten complicaties en systemische bijwerkingen. Gevaccineerden hadden meer last van lokale bijwerkingen (gepoolde risk ratio 1,56 (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,31-1,87)). Tenslotte werd in deze studie nog gekeken naar het effect van vaccinatie met geïnccludeerd aerosol. Hierbij waren de aantallen geïnccludeerde mensen beduidend lager dan bij de eerste vergelijkingen (voor influenza-achtig ziektebeeld bijvoorbeeld 1339 gevaccineerden en 335 placebo/geen interventie). Voor deze uitkomstmaat bleek vaccinatie effectief; de gepoolde risk ratio was 0,58 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,40-0,83). Voor de overige vergelijkingen (lokale en systemische schade) werd geen statistisch significant verschil aangetoond.

Antivirale middelen

Cooper et al. beschreven in een systematische review met meta-analyse het effect van neuraminidaseremmers voor de behandeling en preventie van influenza A en B [Cooper, 2003]. Dit betreft een net opgezette studie volgens QUORUM statement, maar de geïnccludeerde studies zijn niet nieuw (inclusie tot en met 2001). In het artikel wordt een onderscheid gemaakt tussen effecten bij behandeling van influenza en ter preventie van influenza. De eerste categorie wordt in dit evidence rapport buiten beschouwing gelaten. Geïnccludeerd zijn placebogecontroleerde studies naar het effect van zanamivir en oseltamivir. Dit zijn de middelen waarvan door de overheid een voorraad is aangelegd. In totaal werden drie trials met zanamivir en vier met oseltamivir in de meta-analyse opgenomen. Met zanamivir werd een relatieve reductie van de kans op influenza van 69% (95% betrouwbaarheidsinterval 36%-86%) gevonden als seizoensprofylaxe in een gezonde populatie. Dit betrof de resultaten van slechts één onderliggende studie waarin 553 mensen gedurende vier weken met 10 mg behandeld werden (en placebogroep van 554 mensen). In de interventiegroep werden hierbij 11 gevallen van influenza geregistreerd; in de placebogroep waren dit er 34. Ook werd gekeken naar postexpositie profylaxe. Hierbij werden twee studies geïnccludeerd waarbij zanamivir in verschillende doseringen en verschillende behandelduur werd gegeven. De meta-analyse gaf een gepoolde relatieve reductie van 81% (95% betrouwbaarheidsinterval 62%-91%) van de kans op influenza. Bij behandeling met oseltamivir werd ook gekeken naar seizoensprofylaxe en postexpositie profylaxe. Bij de seizoensprofylaxe werd onderscheid gemaakt tussen de gezonde populatie (18-65 jaar) en oudere bewoners van verzorgingshuizen. Deze laatste groep is in dit evidence rapport achterwege gelaten. Voor de seizoensprofylaxe werden twee studies geïnccludeerd waarbij in beide studies zes weken behandeling met zes weken placebo werd vergeleken. De gevonden gepoolde odds ratio was hierbij 0,26 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,08-0,84). Een studie keek naar postexpositie profylaxe met oseltamivir. Hierbij werd 7 dagen behandeling vergeleken met placebo. De



gevonden odds ratio was 0,10 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,04-0,29). De opzet van dit onderzoek is degelijk, maar door de beperkte beschikbaarheid van onderliggende studies moet er toch rekening worden gehouden met de nodige onzekerheid van de resultaten. Daarnaast moeten de resultaten van dit onderzoek niet worden overschat: weliswaar zijn de gevonden effecten groot en statistisch significant; het absolute risico in de onderzochte populaties is relatief laag. Met andere woorden: ook zonder behandeling met antivirale middelen is de kans op het krijgen van influenza niet zo groot.

In 2009 verscheen een Cochrane review van Jefferson et al. over de effectiviteit van amantadine en rimantadine bij influenza A [Jefferson, 2009]. In Nederland worden deze middelen vrijwel niet toegepast, onder andere in verband met bijwerkingen en snelle resistentievorming. Zo is het pandemisch A (H1N1) 2009 influenza virus van nature resistent tegen de M2-ionkanaalremmers amantadine en rimantadine. Toch kan het bij een eventuele volgende pandemie nuttig zijn om over de effectiviteitskenmerken ervan kennis te hebben. Derhalve is deze review toch in dit evidence rapport meegenomen. In deze systematische review zijn gerandomiseerde studies opgenomen waarin amantadine en/of rimantadine werd vergeleken met placebo, andere medicatie of geen interventie bij gezonde volwassenen. Als uitkomsten werd gekeken naar aantal gevallen van influenza, aantal gevallen van ernstige ziekte en overlijden. Ook werd gekeken naar bijwerkingen. Het onderzoek betreft een degelijke studie die volgens Cochrane criteria is opgezet, met voldoende onderliggende studies. Als eerste werd gekeken naar gebruik van amantadine als profylaxe ter preventie van influenza. In totaal werden hierbij 2396 mensen met amantadine behandeld en 2249 met een placebo (totaal 11 studies). De gepoolde risk ratio was 0,39 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,24-0,65). In een subpopulatie van gevaccineerde personen (1 studie) was dit effect nog groter (RR 0,10 (95% BI: 0,03-0,34)). Wanneer naar de uitkomstmaat influenza-achtig ziektebeeld werd gekeken was de risk ratio minder uitgesproken, namelijk 0,75; maar nog steeds significant (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,64-0,87). Hierbij werden vijftien studies geïnccludeerd, waarbij in totaal 9481 mensen werden behandeld met amantadine, terwijl er 8015 mensen waren die een placebo kregen. Mensen die amantadine gebruikten hadden minder vaak last van bijwerkingen dan mensen die een placebo kregen. Hierbij zijn verschillende vergelijkingen gemaakt op het gebied van gastro-intestinale bijwerkingen, neurologische bijwerkingen, huidveranderingen en algemene bijwerkingen (verschillende maten, verschillende populaties). Bij rimantadine werd naar dezelfde uitkomsten gekeken. In totaal werden hierbij drie studies geïnccludeerd, waarbij werd gekeken naar het aantal influenzagevallen bij gebruik van rimantadine als profylaxe. In totaal kregen 347 mensen rimantadine en 341 een placebo. De gepoolde risk ratio was 0,28 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,08-1,08). Dit gevonden verschil was niet statistisch significant. In dezelfde populaties werd ook het ontstaan van influenza-achtig ziektebeeld onderzocht. De gevonden gepoolde risk ratio hierbij was 0,65 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,35-1,20). Ook bij rimantadine werd gekeken naar bijwerkingen. Die kwamen meer voor bij mensen die met rimantadine werden behandeld, in vergelijking met placebo (verschillende vergelijkingen). Tenslotte werden ook nog vergelijkende studies geïnccludeerd waarin amantadine werd vergeleken met rimantadine. De hierbij gevonden verschillen waren geen van alle statistisch significant.

Jefferson et al. publiceerden ook een Cochrane systematische review met meta-analyse over de effectiviteit van neuraminidaseremmers voor preventie en behandeling van influenza in gezonde volwassenen [Jefferson, 2010]. Ook dit betreft een goed opgezette systematische review, waarin de effectiviteit van oseltamivir en zanamivir in vergelijking met andere antivirale middelen of placebo of geen interventie werd geanalyseerd. Er zijn aparte, maar ook gecombineerde analyses gedaan voor oseltamivir en zanamivir. Voor de uitkomstmaat influenza-achtige ziekte werden in totaal vier studies met 2179 mensen in de behandelde groepen en 1370 in de placebogroepen geïnccludeerd in de meta-analyse. De gepoolde risk ratio was 0,92 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,59-1,44). Ook de separate vergelijkingen gaven geen statistisch significant resultaat. Wanneer gekeken werd naar symptomatische influenza als uitkomst, dan werd wel een significant resultaat gevonden. De



onderliggende studies waren dezelfde als bij de influenza-achtige ziekte. De gepoolde risk ratio was 0,33 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,23-0,48). Bij lagere doseringen zanamivir was het gevonden effect niet statistisch significant. Wanneer gekeken werd naar de combinatie van zowel symptomatische als asymptomatische influenza werd ook een statistisch significant, maar minder sterk verband gevonden; de gepoolde risk ratio was 0,61 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,49-0,76). Wanneer alleen naar asymptomatische influenza werd gekeken werd er geen statistisch significant resultaat gevonden. Wanneer gekeken werd naar bijwerkingen, dan waren die bijna altijd meer in de behandelde groep dan in de placebogroepen, alhoewel lang niet voor alle uitkomsten statistische significantie werd bereikt.

In 2006 was eveneens van Jefferson et al. een systematische review verschenen [Jefferson, 2006]. Hierbij werd gekeken naar de effectiviteit van diverse antivirale middelen (oseltamivir, zanamivir, amantadine, rimantadine) als profylaxe voor influenza. De onderliggende studies van deze review zijn dezelfde als in de beide Cochrane reviews van Jefferson et al. Deze studie wordt dan ook verder niet geanalyseerd. Datzelfde geldt voor de systematische review van Jefferson et al uit 2009 in de British Medical Journal [Jefferson, 2009]. Deze is gebaseerd op dezelfde gegevens als de Cochrane review van Jefferson et al. uit 2010.

In 2009 verscheen eveneens een systematische review van Khazeni et al. over de veiligheid en effectiviteit van antivirale middelen ter preventie van influenza [Khazeni, 2009]. De onderliggende studies die hierbij gevonden zijn, zijn ook opgenomen in de Cochrane systematische review van Jefferson et al. uit 2010. Daarnaast zijn de methoden in het onderzoek van Khazeni et al. niet erg duidelijk beschreven. Er zijn sterke aanwijzingen voor publicatiebias in dit onderzoek. De resultaten van dit onderzoek worden derhalve verder niet meegenomen in dit evidence rapport. Het artikel van Marra et al. is een systematische review waarin naar de effectiviteit van rimantadine is gekeken voor de preventie van influenza A in Canada [Marra, 2003]. De onderliggende studies die in deze review zijn opgenomen, zijn ook alle geïnccludeerd in de Cochrane review van Jefferson et al. over amantadine en rimantadine. Deze studie is daarom verder niet besproken. Ook het onderzoek van Tappenden et al. uit 2009 wordt achterwege gelaten [Tappenden, 2009]. In dit onderzoek is gekeken naar amantadine, oseltamivir en zanamivir als profylaxe voor influenza. Hierbij is ook een economische evaluatie gedaan. De methoden van dit onderzoek zijn echter zo summier beschreven, dat een valide beoordeling van de resultaten eigenlijk niet mogelijk is. De studie van Turner et al. tenslotte, een groot health technology assessment onderzoek naar de preventie en behandeling van influenza A en B werd ook geëxcludeerd, omdat de onderliggende studies al in recentere reviews zijn opgenomen [Turner, 2003].

Conclusies

Niveau 1	<p>Het toepassen van hygiënische maatregelen (desinfectie, frequent handen wassen, het dragen van een mondmasker of N95 respirator en het dragen van een uniform en handschoenen) door zorgverleners zijn effectieve maatregelen om verspreiding van respiratoire virussen te voorkomen of verminderen.</p> <p><i>A1 Jefferson, 2010</i></p>
Niveau 2	<p>Uit één studie bleek gelijke geschiktheid van een chirurgisch masker en een N95 respirator als bescherming tegen overdracht van influenzavirussen.</p> <p><i>A2 Loeb, 2009</i></p>



Niveau 3	<p>Er is tegenstrijdig bewijs over de acceptatie van social distancing en quarantaine van geïnfecteerden bij een influenzapandemie.</p> <p><i>C Baum, 2009; Eastwood, 2009</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat aanbevolen persoonlijke protectie niet altijd goed wordt gebruikt, bijvoorbeeld omdat deze hinderlijk is bij de uit te voeren werkzaamheden.</p> <p><i>C Cai, 2009; Daugherty, 2009; Morgan, 2009; Ng, 2009</i></p>
Niveau 3	<p>Er lijken meerdere belemmerende factoren te zijn voor het adequate gebruik van persoonlijke protectie, zoals gebrek aan kennis en training.</p> <p><i>C Daugherty, 2009, Turnberg, 2008</i></p>
Niveau 1	<p>Vaccinatie van personeel in de (ouderen)zorg lijkt geen effect te hebben op het aantal influenzagevallen onder patiënten of bewoners en ook niet op andere direct aan influenza gerelateerde uitkomstmaten. Er lijkt echter wel een verband te zijn met een lagere totale mortaliteit onder patiënten en bewoners, als ook met vermindering van het aantal mensen met een influenza-achtig ziektebeeld.</p> <p><i>A1 Thomas, 2010</i></p>
Niveau 1	<p>Vaccinatie van gezonde volwassenen ter preventie van influenza met geïnactiveerd parenteraal of levend aerosol vaccin is effectief in het voorkomen van influenza en influenza-achtige ziekte, maar niet in het voorkomen van complicaties of ziekenhuisopnames. Vaccinatie met geïnactiveerd aerosol vaccin is effectief in het voorkomen van influenza-achtig ziektebeeld.</p> <p><i>A1 Jefferson, 2010</i> <i>C Van den Dool, 2008; van den Dool, 2009</i></p>
Niveau 1	<p>Zanamivir en oseltamivir zijn effectief in het voorkomen van influenza, wanneer dit als seizoensprofylaxe wordt gegeven.</p> <p><i>A1 Cooper, 2003; Jefferson, 2010</i></p>
Niveau 1	<p>Zanamivir en oseltamivir zijn effectief in het voorkomen van influenza, wanneer dit als postexpositieprofylaxe wordt gegeven.</p> <p><i>A1 Cooper, 2003</i></p>
Niveau 1	<p>Amantadine is effectief en rimantadine is niet effectief in het voorkomen van influenza en influenza-achtig ziektebeeld wanneer dit als seizoensprofylaxe wordt gegeven.</p> <p><i>A1 Jefferson, 2009</i></p>



Literatuurlijst

- Abed Y, Boivin G. Treatment of respiratory virus infections. 2006.
- Ahmed F, Singleton JA, Franks AL. Influenza vaccination for healthy young adults. *NEJM* 2001; 345: 1543-7.
- Aledort JE, Lurie N, Wasserman J, Bozzette SA, Aledort JE, Lurie N, et al. Non-pharmaceutical public health interventions for pandemic influenza: an evaluation of the evidence base. *BMC Public Health* 2007; 7, 208.
- Andrieu AG, Paute J, Glomot L, Jarlier V, Belmin J, Andrieu AG, et al. [Nosocomial influenza outbreak in a geriatrics department: Effectiveness of preventive measures]. [French]. *Presse Medicale* 2006; 35: 1419-26.
- Anonymous. Evidence points to influenza vaccination being cost-saving in healthy working adults. *Drugs Ther Persp* 2003; 19: 22-25
- Baum NM, Jacobson PD, Goold SD, Baum NM, Jacobson PD, Goold SD. "Listen to the people": public deliberation about social distancing measures in a pandemic. *Am J Bioethics* 2009; 9: 4-14.
- Blake KD, Blendon RJ, Viswanath K, Blake KD, Blendon RJ, Viswanath K. Employment and compliance with pandemic influenza mitigation recommendations. *Emerging Inf Dis* 2010; 16: 212-8.
- Burch J, Paulden M, Conti S, Stock C, Corbett M, Welton NJ, et al. Antiviral drugs for the treatment of influenza: A systematic review and economic evaluation. *HTA* 2009; 13: 1-265 (a).
- Burch J, Corbett M, Stock C, Nicholson K, Elliot AJ, Duffy S, et al. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Inf Dis* 2009; 9: 537-45 (b).
- Burls A, Jordan R, Barton P, Olowokure B, Wake B, Albon E, et al. Vaccinating healthcare workers against influenza to protect the vulnerable--is it a good use of healthcare resources? A systematic review of the evidence and an economic evaluation. *Vaccine* 2006; 24:, 4212-21.
- Burls A, Clark W, Stewart T, Preston C, Bryan S, Jefferson T, et al. Zanamivir for the treatment of influenza in adults: a systematic review and economic evaluation. *HTA* 2002; 6:1-87
- Cai W, Schweiger B, Buchholz U, Buda S, Littmann M, Heusler J, et al. Protective measures and H5N1-seroprevalence among personnel tasked with bird collection during an outbreak of avian influenza A/H5N1 in wild birds, Ruegen, Germany, 2006. *BMC Infectious Diseases* 9, 170.
- Carman WFE. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: A randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 93-7.
- Cates CJ, Jefferson TO, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.(2):CD000364, 2008. [2], CD0003642008.
- Chang CC, Morris PS, Chang AB. Influenza vaccine for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.(3):CD006218, 2007. [3], CD0062182007.
- Chapple KJ, Hendrick AE, McCarthy MW. Zanamivir in the treatment and prevention of influenza. *Ann Pharm* 2000; 34: 798-801.
- Cheng VCC, Tai JWM, Wong LMW, Chan JFW, Li IWS, To KKW, et al. Prevention of nosocomial transmission of swine-origin pandemic influenza virus A/H1N1 by infection control bundle. *J Hosp Inf* 2010; 74: 271-7.
- Condon BJ, Sinha T, Condon BJ, Sinha T. Who is that masked person: the use of face masks on Mexico City public transportation during the Influenza A (H1N1) outbreak. *Health Policy* 2010; 95: 50-6.
- Cools HJ, van Essen GA, Dutch Society of Nursing Home Specialists., Cools HJM, van Essen GA, Dutch Society of Nursing Home Specialists. [Practice guideline 'Influenza prevention in nursing homes and care homes', issued by the Dutch Society of Nursing Home Specialists; division of tasks between nursing home specialist, general practitioner and company doctor]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149:, 119-24.
- Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner DA, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: Systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 326: 1235-9
- Daugherty EL, Perl TM, Needham DM, Rubinson L, Bilderback A, Rand CS, et al. The use of personal protective equipment for control of influenza among critical care clinicians: A survey study. *Crit Care Med* 2009; 37: 1210-6.



- Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000; 18: 957-1030.
- Dharmaraj P, Smyth RL. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.(4):CD001753, 2009. [4], CD0017532009.
- Dool C van den, Bonten MJM, Hak E, Heijne JCM, Wallinga J. The effects of influenza vaccination of health care workers in nursing homes: insights from a mathematical model. *PLoS Med* 2008; 5: e200: 1453-60.
- Dool C van den, Bonten MJM, Hak E, Wallinga J. Modeling the effects of influenza vaccination of health care workers in hospital departments. *Vaccine* 2009; 27: 6261-7.
- Dreitlein WB, Maratos J, Brocavich J. Zanamivir and oseltamivir: two new options for the treatment and prevention of influenza. *Clin Ther* 2001; 23: 327-55.
- Durrer P, Gluck U, Spyr C, Lang AB, Zurbriggen R, Herzog C, et al. Mucosal antibody response induced with a nasal virosome-based influenza vaccine. *Vaccine* 2003; 21: 4328-34.
- Eastwood K, Durrheim D, Francis JL, d'Espaignet ET, Duncan S, Islam F, et al. Knowledge about pandemic influenza and compliance with containment measures among Australians. *Bull World Health Organization* 2009; 87: 588-94.
- European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Interim guidance. Public health use of influenza antivirals during influenza pandemics. www.ecdc.europa.eu; 2009(a).
- European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Interim guidance. Use of specific pandemic influenza vaccines during the H1N1 2009 pandemic. www.ecdc.europa.eu; 2009(b).
- Fatiregun AA, Saani MM. Knowledge, attitudes and compliance of poultry workers with preventive measures for avian influenza in Lagelu, Oyo State, Nigeria. *J Inf Dev Countries* 2008; 2: 130-4.
- Ferguson JK, Stuart RL, Cheng AC, Marshall CL, Healthcare infection control special interest group of the Australian Society for Infectious Diseases., Ferguson JK, et al. ASID (HICSIG) position statement: infection control guidelines for patients with influenza-like illnesses, including pandemic (H1N1) influenza 2009, in Australian health care facilities. *Med J Austr* 2009; 191: 454-8.
- Gezondheidsraad. Briefadvies Vaccinatie tegen Mexicaanse griep. Gezondheidsraad Publicatie nr. 2009/08. 2009. (a)
- Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen pandemische influenza A/H1N1 2009: doelgroepen en prioritering. Gezondheidsraad Publicatie nr. 2009/10. 2009 (+ aanvullingen). (b)
- Gralton J, McLaws ML, Gralton J, McLaws ML. Protecting healthcare workers from pandemic influenza: N95 or surgical masks?. *Crit Care Med* 2010 38; 657-67.
- Grandi P, Franco G. Practising evidence-based occupational health in workers' groups: How to prevent sickness absence caused by influenza. *Occup Med* 2005; 55: 7-9.
- Guy RJ, Di NR, Kelly HA, Lambert SB, Tobin S, Robinson PM, et al. Influenza outbreaks in aged-care facilities: Staff vaccination and the emerging use of antiviral therapy. *Med J Austr* 2004; 180: 640-2.
- Hall M, Brown MD. Are amantadine and rimantadine effective in healthy adults with acute influenza? *Ann Emer Med* 2005; 46: 292-3.
- Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005; 54: 1-40.
- Hashikura M, Kizu J, Hashikura M, Kizu J. Stockpile of personal protective equipment in hospital settings: preparedness for influenza pandemics. *Am J Inf Contr* 2009; 37: 703-7.
- Hui DS, Chow BK, Chu LC, Ng SS, Hall SD, Gin T, et al. Exhaled air and aerosolized droplet dispersion during application of a jet nebulizer. *Chest* 2009; 135: 648-54.
- Jefferson T, Demicheli V, Di PC, Rivetti D. Amantadine and rimantadine for influenza A in adults. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* (2) (pp CD001169), 2006 (a).
- Jefferson T, Foxlee R, Del MC, Dooley L, Ferroni E, Hewak B, et al. Interventions for the interruption or reduction of the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.(4):CD006207, 2007. [4], CD0062072007.
- Jefferson T, Del MC, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.(1):CD006207, 2010. [1], CD0062072010.



- Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di PC, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: Systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303-13 (b).
- Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del MC. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b5106.
- Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del MC, Dooley L, Foxlee R. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2 () (pp CD001265), 2010.
- Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art.No.: CD001269. DOI: 10.1002/14651858.DC001269.pub4.
- Journeay WS, Burnstein MD. Pandemic influenza: Implications for occupational medicine. *J Occup Med Tox* 2009; 4.
- Kaiser L, Keene ON, Hammond JMJ, Elliott M, Hayden FG. Impact of zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. *Arch Int Med* 2000; 160: 3234-40.
- Keech M, Beardsworth P. The impact of influenza on working days lost: a review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 911-24.
- Khazeni N, Bravata DM, Holty JE, Uyeki TM, Stave CD, Gould MK. Systematic review: Safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza. *Ann Int Med* 2009; 151: 464-73
- Lalezari J, Campion K, Keene O, Silagy C. Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: A pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Int Med* 2001; 161: 212-7.
- Langley JM, Faughnan ME. Prevention of influenza in the general population. *CMAJ* 2004; 171: 1213-22.
- Larson EL, Ferng YH, Wong-McLoughlin J, Wang S, Haber M, Morse SS, et al. Impact of non-pharmaceutical interventions on URIs and influenza in crowded, urban households. *Public Health Reports* 2010; 125: 178-91.
- Lee VJ, Lye DC, Wilder-Smith A. Combination strategies for pandemic influenza response - a systematic review of mathematical modeling studies. *BMC medicine* 2009; 7: 76.
- Lester RTM. Use of, Effectiveness of, and Attitudes Regarding Influenza Vaccine among House Staff. *Inf Cont Hosp Epid* 2003; 24: 839-44.
- Litchfield SM. A new Occupational Safety and Health Administration directive regarding H1N1 influenza in the workplace. *AAOHN J* 2010; 58: 3-4.
- Loeb M, Dafoe N, Mahony J, John M, Sarabia A, Glavin V, et al. Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *JAMA* 2009; 302: 1865-71.
- MacMahon KL, Delaney LJ, Kullman G, Gibbins JD, Decker J, Kiefer MJ, et al. Protecting poultry workers from exposure to avian influenza viruses. *Public Health Reports* 2008; 123: 316-22.
- Marra F, Marra CA, Stiver HG. A case for rimantadine to be marketed in Canada for prophylaxis of influenza A virus infection. *Can Resp J* 2003; 10: 381-8.
- May L, Katz R, Johnston L, Sanza M, Petinaux B, May L, et al. Assessing physicians' in training attitudes and behaviors during the 2009 H1N1 influenza season: a cross-sectional survey of medical students and residents in an urban academic setting. *Influenza & Other Respiratory Viruses* 2010; 4: 267-75.
- McNicholl IR, McNicholl JJ. Neuraminidase inhibitors: Zanamivir and oseltamivir. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 57-70.
- Millott J-L, Aymard M, Bardol A. Reduced efficiency of influenza vaccine in prevention of influenza-like illness in working adults: A 7 month prospective survey in EDF Gaz de France employees, in Rhone-Alpes, 1996-1997. *Occup Med* 2002; 52: 281-92.
- Mixeu MSAG, Vespa GNR, Forleo-neto E, Toniolo-Neto J, Alves PM. Impact of influenza vaccination on civilian aircrew illness and absenteeism. *Av Space Environm Med* 2002; 73: 876-80.
- Morales AM. Costs and benefits of influenza vaccination and work productivity in a Colombian company from the employer's perspective. *Value in Health* 2004; 7: 433-41.



- Morgan O, Kuhne M, Nair P, Verlander NQ, Preece R, McDougal M, et al. Personal protective equipment and risk for avian influenza (H7N3). *Emerg Inf Dis* 2009; 15: 59-62.
- Mumford E, Bishop J, Hendrickx S, Embarek PB, Perdue M, Mumford E, et al. Avian influenza H5N1: risks at the human-animal interface. *Food & Nutrition Bulletin* 2007; 28: S357-63.
- Munasinghe S, Brown G, Pereira A, Keeble B, Nair P, Sundkvist T. Public health response to an avian influenza A (H5N1) poultry outbreak in Suffolk, United Kingdom, in November 2007. *Euro surveillance* 2008; 13.
- Nathan RA, Geddes D, Woodhead M. Management of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Aller Asthma Immunol* 2001; 87: 447-54.
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde. Richtlijn Influenza. Preventie en begeleiding door de bedrijfsarts. NVAB, Utrecht: 2007.
- Ng TC, Lee N, Hui SC, Lai R, Ip M, Ng TC, et al. Preventing healthcare workers from acquiring influenza. *Inf Cont Hosp Epid* 2009; 30: 292-5.
- O'Brien BJ, Goeree R, Blackhouse G, Smieja M, Loeb M. Oseltamivir for treatment of influenza in healthy adults: Pooled trial evidence and cost-effectiveness model for Canada. *Value in Health* 2003; 6: 116-25.
- Opstelten W, van Essen GA, van der Laan JR, Geijer RM, Goudswaard AN, Opstelten W, et al. [Summary of the practice guideline 'Influenza and influenza vaccination' (first revision) from the Dutch College of General Practitioners]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 2116-9.
- O'Reilly FW, Stevens AB. Sickness absence due to influenza. *Occup Med* 2002; 52: 265-9.
- Pearson ML, Bridges CB, Harper SA, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Influenza vaccination of health-care personnel: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006; 55: 1-16.
- Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.(1):CD002733, 2006. [1], CD0027332006.
- Pitts SR. Evidence-based emergency medicine/systematic review abstract. Use of the neuraminidase inhibitor class of antiviral drugs for treatment of healthy adults with an acute influenza-like illness. *Ann emerg med* 2002; 39: 552-4.
- Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, Campagne CG, Rolfo VE, Umberger R, et al. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: Response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. *Intensive Care Med* 2010; 36: 33-41.
- Seet RC, Lim EC, Oh VM, Ong BK, Goh KT, Fisher DA, et al. Readiness exercise to combat avian influenza. *Qjm* 2009; 102: 133-7.
- Singh S, Barghoorn J, Bagdonas A, Adler J, Treanor J, Kinnersley N, et al. Clinical benefits with oseltamivir in treating influenza in adult populations: Results of a pooled and subgroup analysis. *Clin Drug Invest* 2003; 23: 561-9.
- Swaminathan A, Martin R, Gamon S, Aboltins C, Athan E, Braitberg G, et al. Personal protective equipment and antiviral drug use during hospitalization for suspected avian or pandemic influenza. *Emer Inf Dis* 2007; 13: 1541-7.
- Sym D, Patel PN, El-Chaar GM. Seasonal, avian, and novel H1N1 influenza: prevention and treatment modalities. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 2001-11.
- Tappenden P, Jackson R, Cooper K, Rees A, Simpson E, Read R, et al. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation. *HTA* 2009; 13: 1-246
- Taylor BLM. Chapter 6. Protection of patients and staff during a pandemic. *Intensive Care Med* 2010; 36: S45-54.
- Thomas RE, Jefferson TO, Demicheli V, Rivetti D, Thomas RE, Jefferson TO, et al. Influenza vaccination for health-care workers who work with elderly people in institutions: a systematic review. *Lancet Inf Dis* 2006; 6: 273-9.
- Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ, Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 2, CD005187.



- Turnberg W, Daniell W, Seixas N, Simpson T, Van BJ, Lipkin E, et al. Appraisal of recommended respiratory infection control practices in primary care and emergency department settings. *Am J Inf Cont* 2008; 36: 268-75.
- Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *HTA* 2003; 7: 1-170.
- Vawter DE, Gervais KG, Garrett JE, Pandemic Influenza Ethics Work Group., Vawter DE, Gervais KG, et al. Allocating pandemic influenza vaccines in Minnesota: recommendations of the Pandemic Influenza Ethics Work Group. *Vaccine* 2007; 25: 6522-36.
- Verenso. Leidraad Preventie en aanpak van Influenza A (H1N1) in de ouderengeneeskunde. Verenso, 2009.
- Welton NJ, Cooper NJ, Ades AE, Lu G, Sutton AJ. Mixed treatment comparison with multiple outcomes reported inconsistently across trials: evaluation of antivirals for treatment of influenza A and B. *Stat med* 2008; 27: 5620-39.
- Wilder-Smith AL. Risk of respiratory infections in health care workers: Lessons on infection control emerge from the SARS outbreak. *Southeast As J Trop Med Public Health* 2005; 36: 481-8.
- Williams JM. 2009 update in prevention, evaluation, and outpatient treatment of influenza. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 817-28.



Bijlage 1. Literatuursearches

Voor het verkrijgen van wetenschappelijk bewijs uit de literatuur, zijn systematische literatuurzoekacties uitgevoerd in Medline en Embase. Hierbij is gezocht naar literatuur gepubliceerd tussen 2000 en de 4^e week van juli 2010. De hieronder beschreven searchstrategieën zijn hierbij gebruikt. De vetgedrukte regels betreffen de verzamelingen met literatuur, die in de selectieronde zijn gebruikt.

Medline

- 1 "algemene infectiepreventie CBO".ti. (0)
- 2 public health practice/ or exp communicable disease control/ (209373)
- 3 Primary Prevention/ (11381)
- 4 exp Immunization/ (117197)
- 5 infection control/ or patient isolation/ or quarantine/ or universal precautions/ (20581)
- 6 sterilization/ or disinfection/ (20832)
- 7 Disease Outbreaks/ (54706)
- 8 exp Disease Transmission, Infectious/ (41880)
- 9 exp social responsibility/ (17471)
- 10 masks/ or mouth protectors/ or exp protective clothing/ (12340)
- 11 National Health Programs/ (20591)
- 12 tm.fs. (100888)
- 13 humans/ and tm.fs. (84735)
- 14 Risk Management/ (12346)
- 15 disaster planning/ or mass casualty incidents/ (8836)
- 16 Safety Management/ (12320)
- 17 or/2-13 (439425)
- 18 "CBO searches voor influenzapandemie".ti. (0)
- 19 Influenza, Human/ (24390)
- 20 exp Influenzavirus A/ (20279)
- 21 influenza.tw. (47667)
- 22 ((seasonal or common) adj5 flu).tw. (154)
- 23 (flu adj5 season).tw. (162)
- 24 Influenza Vaccines/ (11523)
- 25 or/19-24 (55052)
- 26 "P voor influenza pandemie".ti. (0)
- 27 exp "Work"/ (10980)
- 28 "Workload"/ (11900)
- 29 exp "Employment"/ (44231)
- 30 exp "Occupational-Diseases"/ (96105)
- 31 exp "Occupational-Exposure"/ (41243)
- 32 "Occupational-Health"/ (20268)
- 33 "Noise-Occupational"/ (2208)
- 34 (work or working or occupation* or employment* or job*).tw. (620811)
- 35 "Women-Working"/ (4092)
- 36 sick leave.mp. or Sick Leave/ (4118)
- 37 absenteeism.mp. or Absenteeism/ (7704)
- 38 workplace.mp. or exp Workplace/ (21600)
- 39 disability evaluation.mp. or exp Disability Evaluation/ (30534)
- 40 Work Capacity Evaluation.mp. or Work Capacity Evaluation/ (4631)
- 41 disability evaluation.mp. or Disability Evaluation/ (27087)
- 42 rehabilitation.mp. or Rehabilitation/ or Rehabilitation, Vocational/ (92354)
- 43 workers.mp. or Workers' Compensation/ (106461)
- 44 adaptation psychological.mp. or exp Adaptation, Psychological/ (83144)
- 45 "filter medline voor werk".tw. (0)



- 46 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43
or 44 (950914)
- 47 17 and 25 and 46 (1321)
- 48 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline START".ti. (0)
- 49 meta analysis.pt. (25719)
- 50 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (46736)
- 51 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (3000)
- 52 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (29495)
- 53 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4331)
- 54 medline.tw. and review.pt. (25797)
- 55 (pooled adj3 analy*).tw. (4523)
- 56 or/49-55 (88751)
- 57 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline EINDE".ti. (0)
- 58 47 and 56 (18)
- 59 58 (18)
- 60 limit 59 to yr="2000 -Current" (17)
- 61 from 60 keep 1-14 (14) P algemene maatregelen systrev**
- 62 from 61 keep 1-14 (14)
- 63 25 and 56 (337)
- 64 cochrane.af. (19214)
- 65 pandemi*.af. (8632)
- 66 Triage/ (6116)
- 67 exp "Quality of Health Care"/ (3855746)
- 68 or/64-67 (3871399)
- 69 cochrane.jw. (6945)
- 70 pandemi*.ti. (3741)
- 71 69 or 70 (10686)
- 72 25 and 71 and 56 (60)
- 73 limit 72 to yr="2000 -Current" (60)
- 74 73 not 61 (54)
- 75 from 74 keep 1-44 (44)
- 76 from 75 keep 1-44 (44) influenza Cochrane of pandemic systrev**
- 77 og.fs. (310681)
- 78 25 and 46 and 56 (50)
- 79 limit 78 to yr="2000 -Current" (48)
- 80 79 not (61 or 76) (26) P + werk + systrev**
- 81 from 80 keep 1-19 (19)
- 82 from 81 keep 1-19 (19)
- 83 2 or 3 or 9 or 10 or 14 or 16 (270305)
- 84 *Communicable Disease Control/ (9957)
- 85 ((field adj2 strateg*) or (control adj3 program?) or precaution? or droplet? or shedding or (control
adj3 measure?)).tw. (64618)
- 86 ((protective adj3 equipment?) or preparedness or (closure adj3 decision?) or optimaladj3 tim8 or
(allocat* adj3 resources?)).tw. (9882)
- 87 or/83-86 (336513)
- 88 "maatregelen organisatorisch of technisch".ti. (0)
- 89 hygiene.mp. or exp Hygiene/ (47441)
- 90 handwashing.mp. or exp Handwashing/ (3962)
- 91 Equipment Contamination/ (7892)
- 92 Sanitation/ (4689)
- 93 or/89-92 (61206)
- 94 93 or 87 (381883)
- 95 25 and 46 and 94 (945)
- 96 "med091027 CBO filter rct Medline START".ti. (0)
- 97 randomized-controlled-trial.pt. (296794)
- 98 controlled-clinical-trial.pt. (82181)



- 99 randomized controlled trial/ (296794)
 100 randomi?ed controlled trial?.tw. (46517)
 101 random-allocation.af. (70179)
 102 double-blind-method.af. (108150)
 103 single-blind-method.af. (14320)
 104 (random adj8 (selection? or sample?)).tw. (27420)
 105 random\$.tw. (521282)
 106 or/97-105 (723899)
 107 "med091027 CBO filter rct Medline EINDE".ti. (0)
 108 "med091027 CBO filter obs Medline START".ti. (0)
 109 epidemiologic studies/ (4828)
 110 exp case-control studies/ (475449)
 111 exp cohort studies/ (776021)
 112 cross-sectional studies/ (114284)
 113 (case adj3 control).af. (144348)
 114 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (148074)
 115 (follow-up adj5 (study or studies)).af. (433369)
 116 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1009627)
 117 (observational adj5 (study or studies)).af. (33321)
 118 or/109-117 (1492283)
 119 "med091027 CBO filter obs Medline EINDE".ti. (0)
 120 95 and 106 (79)
 121 exp *Workplace/ (4350)
 122 exp *"Employment"/ (22765)
 123 exp *"Occupational-Exposure"/ (24234)
 124 *"Occupational-Health"/ (15222)
 125 (work or working or occupation* or employment* or job*).ti. (133689)
 126 or/121-125 (173996)
 127 95 and 126 and (106 or 118) (18)
 128 exp agriculture/ or exp commerce/ or exp engineering/ or exp industry/ or exp power plants/ or
 exp technology/ or exp transportation/ (534165)
 129 95 and 128 and (106 or 118) (9)
 130 95 and 128 (42)
 131 from 130 keep 1-34 (34)
 132 127 not 131 (17)
 133 from 131 keep 1-34 (34)
 134 from 133 keep 1-34 (34)
 135 **limit 134 to yr="2000 -Current" (34) P + werk + alle maatregelen + werktak**
 136 Oseltamivir/ (1070)
 137 (tamiflu or oseltamivir).tw. (1183)
 138 Zanamivir/ (541)
 139 (relenza or zanamivir).tw. (555)
 140 Antiviral Agents/ (43323)
 141 or/136-140 (43752)
 142 "antivirale middelen".ti. (0)
 143 25 and 46 and 141 (177)
 144 25 and 141 and 56 (74)
 145 tu.fs. (1500699)
 146 144 and 145 (66)
 147 pc.fs. (834435)
 148 144 and 147 (41)
 149 146 or 148 (69)
 150 149 (69)
 151 **limit 150 to yr="2000 -Current" (66) antivirale middelen systrev**
 152 25 and (17 or 93 or 87) and (46 or 126 or 128) (1810)
 153 152 and (56 or 106 or 118) (314)



- 154 153 (314)
 155 limit 154 to yr="2000 -Current" (255)
 156 (effectiv* or safety or efficacy or feasibility or efficacious or outcome).tw. (1665443)
 157 treatment outcome/ (433991)
158 155 and (156 or 157) (108) influenza occupational breed system rct observat

Embase

- 1 "onderdeel werk in embase".ti. (0)
 2 *work/ or exp *work environment/ (6249)
 3 exp *absenteeism/ or exp *burnout/ or exp *job accommodation/ or exp *job performance/ or exp *job satisfaction/ or exp *job security/ or exp *job stress/ or exp *manual labor/ or exp *night work/ or exp *productivity/ or exp *work capacity/ or exp *workload/ or exp *workplace/ or work schedule/ or *personnel management/ (32935)
 4 exp *employment/ (6880)
 5 exp *Occupational Disease/ (30272)
 6 exp *Occupational Exposure/ (13401)
 7 occupational.af. (124181)
 8 or/2-7 (167122)
 9 "onderdeel werk".ti. (0)
 10 ("occupational health and industrial medicine" or "public health social medicine and epidemiology").ec. (1056304)
 11 exp influenza/ (26061)
 12 exp influenza virus/ (19895)
 13 influenza.tw. (29229)
 14 ((seasonal or common) adj5 flu).tw. (185)
 15 (flu adj5 season).tw. (182)
 16 influenza vaccine/ (13007)
 17 influenza vaccination/ (5252)
 18 or/11-17 (42850)
 19 "P influenza in embase".ti. (0)
 20 8 and 18 (781)
 21 exp *practice guideline/ (27357)
 22 20 and 21 (9)
 23 22 (9)
24 limit 23 to yr="2000 -Current" (8) P influenza guidelines
 25 18 and 21 (212)
 26 10 and 25 (102)
 27 "occupational health and industrial medicine".ec. (91125)
 28 25 and 27 (2)
 29 26 (102)
 30 limit 29 to yr="2000 -Current" (93)
 31 "pandemic influenza"/ (301)
 32 21 and 31 (3)
33 8 and 31 (3) influenza pandemic occupational
 34 disease management/ or exp economic evaluation/ (128659)
 35 from 24 keep 1-8 (8)
 36 from 33 keep 1-3 (3)
37 31 and 34 (10) emb pandemic disease management
 38 public health service/ (26522)
 39 from 37 keep 1-9 (9)
 40 infection control/ (37768)
 41 primary prevention/ (16044)
 42 exp immunization/ (92953)
 43 disinfection/ (8612)
 44 exp epidemic/ (41143)
 45 exp disease transmission/ (98432)



- 46 protective clothing/ or exp protective equipment/ (18201)
- 47 mask/ or face mask/ (3623)
- 48 risk management/ or risk reduction/ (51243)
- 49 disaster planning/ (5796)
- 50 exp *safety/ (24017)
- 51 or/40-50 (347302)
- 52 "algemene infectiepreventie CBO".ti. (0)
- 53 (8 or 10) and 18 and 51 (8101)
- 54 "emb081202 CBO filter rct Embase START".ti. (0)
- 55 controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ (241030)
- 56 randomization/ (41303)
- 57 Major Clinical Study/ (934259)
- 58 random\$.tw. (448623)
- 59 Double Blind Procedure/ (68435)
- 60 or/55-59 (1339588)
- 61 "eb081202 CBO filter rct Embase EINDE".ti. (0)
- 62 "emb091027 CBO filter sysrev & meta Embase START".ti. (0)
- 63 meta analysis/ (45702)
- 64 "systematic review"/ (34771)
- 65 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (35319)
- 66 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (31667)
- 67 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (1333)
- 68 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (163)
- 69 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (5556)
- 70 (pooled adj3 analy\$).tw. (4625)
- 71 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (1086)
- 72 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (431187)
- 73 review.pt. (1153097)
- 74 72 and 73 (50027)
- 75 or/63-71,74 (131438)
- 76 "emb091027 CBO filter sysrev & meta Embase EINDE".ti. (0)
- 77 "emb081202 CBO filter obs Embase START".ti. (0)
- 78 cohort analysis/ (80380)
- 79 longitudinal study/ (32666)
- 80 prospective study/ (126677)
- 81 retrospective study/ (174116)
- 82 comparative study/ (312047)
- 83 intermethod comparison/ (123160)
- 84 clinical study/ (19280)
- 85 case control study/ (42548)
- 86 family study/ (6057)
- 87 follow up/ (369570)
- 88 (cohort adj5 (study or studies or analy*)).tw. (67832)
- 89 (case adj5 control).tw. (51313)
- 90 (follow-up or followup or follow up).tw. (393003)
- 91 (epidemiologic\$ adj5 (study or studies)).tw. (44832)
- 92 (cross adj5 sectional adj5 (study or studies)).tw. (52557)
- 93 (prospect\$ adj5 (study or studies)).tw. (160735)
- 94 (observational adj5 (study or studies)).tw. (36777)
- 95 or/78-94 (1391619)
- 96 "emb081202 CBO filter obs Embase EINDE".ti. (0)
- 97 53 and 75 (131)
- 98 epidemic/dm, pc [Disease Management, Prevention] (4636)
- 99 from 97 keep 1-4,9-11,13-14,18,20,22,24 (13)
- 100 "pandemic influenza"/dm, pc (23)
- 101 18 or 31 (42850)



- 102 "P influenza uitgebreid".ti. (0)
 103 community care/ or preventive health service/ (36174)
 104 public health/ (53493)
 105 hygiene/ or hospital hygiene/ or exp personal hygiene/ or rural hygiene/ or school hygiene/ or social hygiene/ or urban hygiene/ (20154)
 106 hand washing/ (4226)
 107 sanitation/ or contamination/ (13989)
 108 quarantine.tw. (1364)
 109 ((field adj2 strateg*) or (control adj3 program?) or precaution? or droplet? or shedding or (control adj3 measure?)).tw. (46359)
 110 ((protective adj3 equipment?) or preparedness or (closure adj3 decision?) or optimaladj3 tim8 or (allocat* adj3 resources?)).tw. (8719)
 111 or/103-110 (174976)
 112 "maatregelen organisatorisch of technisch of hygienisch".ti. (0)
 113 (physical adj3 intervention?).tw. (2315)
 114 (wear* adj3 (maks? or glove?)).tw. (465)
 115 (global adj3 measure?).tw. (2461)
 116 (virucidal? or antiseptic*).tw. (3331)
 117 closure.tw. (40477)
 118 or/113-117 (48959)
 119 111 or 118 (222609)
 120 101 and 8 and 74 (2)
 121 101 and 8 and (75 or 60 or 95) (204)
 122 drug efficacy/ (294521)
 123 treatment outcome/ (477544)
 124 (safety or efficacy or feasibility or efficacious or outcome).tw. (860254)
 125 or/122-124 (1312151)
 126 121 and 125 (43)
 127 121 (204)
 128 or/2-4,6 (57406)
 129 127 and 128 (37)
 130 127 and (128 or 27) (119)
 131 130 (119)
 132 limit 131 to yr="2000 -Current" (102)
 133 (dutch or english or french or german).la. (9444212)
 134 132 and 133 (101)
 135 exp *occupation/ (23999)
 136 exp *named groups by occupation/ (155557)
 137 134 and (135 or 136) (22)
138 from 137 keep 1-22 (22) influenza maatregelen systrev rct of observat
 139 limit 126 to yr="2000 -Current" (35)
 140 from 138 keep 1-22 (22)
141 from 139 keep 1-35 (35) pandemic occupational extra
 142 oseltamivir/ (3753)
 143 (tamiflu or oseltamivir).tw. (2203)
 144 zanamivir/ (2510)
 145 (relenza or zanamivir).tw. (1299)
 146 exp *antivirus agent/ (119686)
 147 or/142-146 (122293)
 148 "antivirale middelen".ti. (0)
 149 101 and 8 and 147 (53)
 150 149 (53)
 151 limit 150 to yr="2000 -Current" (51)
 152 from 141 keep 1-35 (35)
153 from 151 keep 1-51 (51) influenza antivirale middelen occupational
 154 from 153 keep 1-51 (51)



- 155 exp *antivirus agent/dt [Drug Therapy] (58901)
- 156 101 and 155 and 75 (103)
- 157 156 (103)
- 158 limit 157 to yr="2000 -Current" (89)
- 159 158 and 133 (87) emb 20100806 influenza antivirale middelen therapeutisch systrev**

Aanvulling compliance

Medline

- 1 "algemene infectiepreventie CBO".ti. (0)
- 2 public health practice/ or exp communicable disease control/ (213134)
- 3 Primary Prevention/ (11569)
- 4 exp Immunization/ (119300)
- 5 infection control/ or patient isolation/ or quarantine/ or universal precautions/ (20875)
- 6 sterilization/ or disinfection/ (21045)
- 7 Disease Outbreaks/ (56077)
- 8 exp Disease Transmission, Infectious/ (42725)
- 9 exp social responsibility/ (17714)
- 10 masks/ or mouth protectors/ or exp protective clothing/ (12492)
- 11 National Health Programs/ (20922)
- 12 tm.fs. (102700)
- 13 humans/ and tm.fs. (86246)
- 14 Risk Management/ (12492)
- 15 disaster planning/ or mass casualty incidents/ (9017)
- 16 Safety Management/ (12629)
- 17 or/2-13 (447440)
- 18 "CBO searches voor influenzapandemie".ti. (0)
- 19 Influenza, Human/ (25395)
- 20 exp Influenzavirus A/ (21371)
- 21 influenza.tw. (49470)
- 22 ((seasonal or common) adj5 flu).tw. (166)
- 23 (flu adj5 season).tw. (166)
- 24 Influenza Vaccines/ (11868)
- 25 or/19-24 (57037)
- 26 "P voor influenza pandemie".ti. (0)
- 27 exp "Work"/ (11127)
- 28 "Workload"/ (12174)
- 29 exp "Employment"/ (44897)
- 30 exp "Occupational-Diseases"/ (96927)
- 31 exp "Occupational-Exposure"/ (41945)
- 32 "Occupational-Health"/ (20550)
- 33 "Noise-Occupational"/ (2231)
- 34 (work or working or occupation* or employment* or job*).tw. (637592)
- 35 "Women-Working"/ (4137)
- 36 sick leave.mp. or Sick Leave/ (4212)
- 37 absenteeism.mp. or Absenteeism/ (7855)
- 38 workplace.mp. or exp Workplace/ (22086)
- 39 disability evaluation.mp. or exp Disability Evaluation/ (31251)
- 40 Work Capacity Evaluation.mp. or Work Capacity Evaluation/ (4679)
- 41 disability evaluation.mp. or Disability Evaluation/ (27761)
- 42 rehabilitation.mp. or Rehabilitation/ or Rehabilitation, Vocational/ (93882)
- 43 workers.mp. or Workers' Compensation/ (108438)
- 44 adaptation psychological.mp. or exp Adaptation, Psychological/ (84868)
- 45 "filter medline voor werk".tw. (0)
- 46 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 (973047)



- 47 17 and 25 and 46 (1381)
 48 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline START".ti. (0)
 49 meta analysis.pt. (26887)
 50 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (48762)
 51 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (3100)
 52 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (31019)
 53 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4453)
 54 medline.tw. and review.pt. (26698)
 55 (pooled adj3 analy*).tw. (4746)
 56 or/49-55 (92397)
 57 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline EINDE".ti. (0)
 58 47 and 56 (18)
 59 58 (18)
 60 limit 59 to yr="2000 -Current" (17)
 61 from 60 keep 1-14 (14)
 62 from 61 keep 1-14 (14)
 63 25 and 56 (353)
 64 cochrane.af. (19979)
 65 pandemi*.af. (9297)
 66 Triage/ (6252)
 67 exp "Quality of Health Care"/ (3939525)
 68 or/64-67 (3955881)
 69 cochrane.jw. (7108)
 70 pandemi*.ti. (4095)
 71 69 or 70 (11203)
 72 25 and 71 and 56 (63)
 73 limit 72 to yr="2000 -Current" (63)
 74 73 not 61 (57)
 75 from 74 keep 1-44 (44)
 76 from 75 keep 1-44 (44)
 77 og.fs. (315328)
 78 25 and 46 and 56 (52)
 79 limit 78 to yr="2000 -Current" (50)
 80 79 not (61 or 76) (29)
 81 from 80 keep 1-19 (19)
 82 from 81 keep 1-19 (19)
 83 2 or 3 or 9 or 10 or 14 or 16 (275033)
 84 *Communicable Disease Control/ (10076)
 85 ((field adj2 strateg*) or (control adj3 program?) or precaution? or droplet? or shedding or (control adj3 measure?)).tw. (66419)
 86 ((protective adj3 equipment?) or preparedness or (closure adj3 decision?) or optimaladj3 tim8 or (allocat* adj3 resources?)).tw. (10222)
 87 or/83-86 (343190)
 88 "maatregelen organisatorisch of technisch".ti. (0)
 89 hygiene.mp. or exp Hygiene/ (48054)
 90 handwashing.mp. or exp Handwashing/ (4061)
 91 Equipment Contamination/ (8009)
 92 Sanitation/ (4740)
 93 or/89-92 (61997)
 94 93 or 87 (389094)
 95 25 and 46 and 94 (987)
 96 "med091027 CBO filter rct Medline START".ti. (0)
 97 randomized-controlled-trial.pt. (303011)
 98 controlled-clinical-trial.pt. (82942)
 99 randomized controlled trial/ (303011)
 100 randomi?ed controlled trial?.tw. (48491)



101 random-allocation.af. (71318)
 102 double-blind-method.af. (109942)
 103 single-blind-method.af. (14671)
 104 (random adj8 (selection? or sample?)).tw. (28100)
 105 random\$.tw. (536160)
 106 or/97-105 (741864)
 107 "med091027 CBO filter rct Medline EINDE".ti. (0)
 108 "med091027 CBO filter obs Medline START".ti. (0)
 109 epidemiologic studies/ (4962)
 110 exp case-control studies/ (487404)
 111 exp cohort studies/ (790651)
 112 cross-sectional studies/ (118464)
 113 (case adj3 control).af. (149259)
 114 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (153317)
 115 (follow-up adj5 (study or studies)).af. (439600)
 116 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1034447)
 117 (observational adj5 (study or studies)).af. (34779)
 118 or/109-117 (1526824)
 119 "med091027 CBO filter obs Medline EINDE".ti. (0)
 120 95 and 106 (83)
 121 exp *Workplace/ (4479)
 122 exp *"Employment"/ (23091)
 123 exp *"Occupational-Exposure"/ (24692)
 124 *"Occupational-Health"/ (15410)
 125 (work or working or occupation* or employment* or job*).ti. (135437)
 126 or/121-125 (176280)
 127 95 and 126 and (106 or 118) (18)
 128 exp agriculture/ or exp commerce/ or exp engineering/ or exp industry/ or exp power plants/ or
 exp technology/ or exp transportation/ (544038)
 129 95 and 128 and (106 or 118) (10)
 130 95 and 128 (45)
 131 from 130 keep 1-34 (34)
 132 127 not 131 (17)
 133 from 131 keep 1-34 (34)
 134 from 133 keep 1-34 (34)
 135 limit 134 to yr="2000 -Current" (34)
 136 Oseltamivir/ (1167)
 137 (tamiflu or oseltamivir).tw. (1291)
 138 Zanamivir/ (568)
 139 (relenza or zanamivir).tw. (588)
 140 Antiviral Agents/ (44498)
 141 or/136-140 (44950)
 142 "antivirale middelen".ti. (0)
 143 25 and 46 and 141 (190)
 144 25 and 141 and 56 (77)
 145 tu.fs. (1522778)
 146 144 and 145 (69)
 147 pc.fs. (849148)
 148 144 and 147 (44)
 149 146 or 148 (72)
 150 149 (72)
 151 limit 150 to yr="2000 -Current" (69)
 152 25 and (17 or 93 or 87) and (46 or 126 or 128) (1898)
 153 152 and (56 or 106 or 118) (334)
 154 153 (334)
 155 limit 154 to yr="2000 -Current" (274)



- 156 (effectiv* or safety or efficacy or feasibility or efficacious or outcome).tw. (1709529)
- 157 treatment outcome/ (446662)
- 158 155 and (156 or 157) (121)
- 159 from 158 keep 1-108 (108)
- 160 from 159 keep 1-108 (108)
- 161 75 (44)
- 162 150 not (61 or 76 or 80 or 135) (57)
- 163 80 (29)
- 164 Guideline Adherence/ (13645)
- 165 exp Patient Compliance/ (41779)
- 166 Health Knowledge, Attitudes, Practice/ (52094)
- 167 (adoption or comply or compliance or adherence).tw. (128928)
- 168 (daily adj3 practice).tw. (6515)
- 169 (behavioral adj3 chang*).tw. (8776)
- 170 or/164-169 (221662)
- 171 135 and 170 (3)
- 172 (dutch or german or french or english).la. (17158233)
- 173 25 and (46 or 128) and (87 or 94 or 141) and 170 and 172 (163)
- 174 173 (163)
- 175 limit 174 to yr="2000 -Current" (153)
- 176 (adherence or comply or compliance).tw. (112021)
- 177 164 or 165 or 176 (142650)
- 178 175 and 177 (84)
- 179 165 or 176 (134045)
- 180 175 and 179 (72)

Embase

- 1 "onderdeel werk in embase".ti. (0)
- 2 *work/ or exp *work environment/ (6339)
- 3 exp *absenteeism/ or exp *burnout/ or exp *job accommodation/ or exp *job performance/ or exp *job satisfaction/ or exp *job security/ or exp *job stress/ or exp *manual labor/ or exp *night work/ or exp *productivity/ or exp *work capacity/ or exp *workload/ or exp *workplace/ or work schedule/ or *personnel management/ (33730)
- 4 exp *employment/ (7016)
- 5 exp *Occupational Disease/ (30732)
- 6 exp *Occupational Exposure/ (13605)
- 7 occupational.af. (126729)
- 8 or/2-7 (170635)
- 9 "onderdeel werk".ti. (0)
- 10 ("occupational health and industrial medicine" or "public health social medicine and epidemiology").ec. (1077824)
- 11 exp influenza/ (27501)
- 12 exp influenza virus/ (20859)
- 13 influenza.tw. (30533)
- 14 ((seasonal or common) adj5 flu).tw. (194)
- 15 (flu adj5 season).tw. (186)
- 16 influenza vaccine/ (13489)
- 17 influenza vaccination/ (5480)
- 18 or/11-17 (44753)
- 19 "P influenza in embase".ti. (0)
- 20 8 and 18 (810)
- 21 exp *practice guideline/ (28006)
- 22 20 and 21 (9)
- 23 22 (9)
- 24 limit 23 to yr="2000 -Current" (8)
- 25 18 and 21 (216)



- 26 10 and 25 (105)
- 27 "occupational health and industrial medicine".ec. (92216)
- 28 25 and 27 (2)
- 29 26 (105)
- 30 limit 29 to yr="2000 -Current" (96)
- 31 "pandemic influenza"/ (495)
- 32 21 and 31 (3)
- 33 8 and 31 (4)
- 34 disease management/ or exp economic evaluation/ (131594)
- 35 from 24 keep 1-8 (8)
- 36 from 33 keep 1-3 (3)
- 37 31 and 34 (15)
- 38 public health service/ (27045)
- 39 from 37 keep 1-9 (9)
- 40 infection control/ (38446)
- 41 primary prevention/ (16477)
- 42 exp immunization/ (95423)
- 43 disinfection/ (8753)
- 44 exp epidemic/ (42168)
- 45 exp disease transmission/ (100564)
- 46 protective clothing/ or exp protective equipment/ (18606)
- 47 mask/ or face mask/ (3726)
- 48 risk management/ or risk reduction/ (53011)
- 49 disaster planning/ (5903)
- 50 exp *safety/ (25401)
- 51 or/40-50 (356827)
- 52 "algemene infectiepreventie CBO".ti. (0)
- 53 (8 or 10) and 18 and 51 (8372)
- 54 "emb081202 CBO filter rct Embase START".ti. (0)
- 55 controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ (258474)
- 56 randomization/ (42961)
- 57 Major Clinical Study/ (959695)
- 58 random\$.tw. (475525)
- 59 Double Blind Procedure/ (73001)
- 60 or/55-59 (1384883)
- 61 "eb081202 CBO filter rct Embase EINDE".ti. (0)
- 62 "emb091027 CBO filter sysrev & meta Embase START".ti. (0)
- 63 meta analysis/ (47092)
- 64 "systematic review"/ (36171)
- 65 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (37165)
- 66 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (33201)
- 67 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (1368)
- 68 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (167)
- 69 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (5830)
- 70 (pooled adj3 analy\$).tw. (4904)
- 71 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (1122)
- 72 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (442267)
- 73 review.pt. (1173263)
- 74 72 and 73 (51268)
- 75 or/63-71,74 (135722)
- 76 "emb091027 CBO filter sysrev & meta Embase EINDE".ti. (0)
- 77 "emb081202 CBO filter obs Embase START".ti. (0)
- 78 cohort analysis/ (83805)
- 79 longitudinal study/ (33896)
- 80 prospective study/ (132690)
- 81 retrospective study/ (180445)



- 82 comparative study/ (318479)
 83 intermethod comparison/ (126439)
 84 clinical study/ (20807)
 85 case control study/ (44426)
 86 family study/ (6165)
 87 follow up/ (386674)
 88 (cohort adj5 (study or studies or analy*)).tw. (71297)
 89 (case adj5 control).tw. (53156)
 90 (follow-up or followup or follow up).tw. (410638)
 91 (epidemiologic\$ adj5 (study or studies)).tw. (46205)
 92 (cross adj5 sectional adj5 (study or studies)).tw. (55001)
 93 (prospect\$ adj5 (study or studies)).tw. (167945)
 94 (observational adj5 (study or studies)).tw. (38758)
 95 or/78-94 (1440716)
 96 "emb081202 CBO filter obs Embase EINDE".ti. (0)
 97 53 and 75 (135)
 98 epidemic/dm, pc [Disease Management, Prevention] (4757)
 99 from 97 keep 1-4,9-11,13-14,18,20,22,24 (13)
 100 "pandemic influenza"/dm, pc (60)
 101 18 or 31 (44753)
 102 "P influenza uitgebreid".ti. (0)
 103 community care/ or preventive health service/ (36919)
 104 public health/ (55563)
 105 hygiene/ or hospital hygiene/ or exp personal hygiene/ or rural hygiene/ or school hygiene/ or social hygiene/ or urban hygiene/ (20660)
 106 hand washing/ (4355)
 107 sanitation/ or contamination/ (14337)
 108 quarantine.tw. (1411)
 109 ((field adj2 strateg*) or (control adj3 program?) or precaution? or droplet? or shedding or (control adj3 measure?)).tw. (47789)
 110 ((protective adj3 equipment?) or preparedness or (closure adj3 decision?) or optimaladj3 tim8 or (allocat* adj3 resources?)).tw. (9013)
 111 or/103-110 (180215)
 112 "maatregelen organisatorisch of technisch of hygienisch".ti. (0)
 113 (physical adj3 intervention?).tw. (2462)
 114 (wear* adj3 (maks? or glove?)).tw. (475)
 115 (global adj3 measure?).tw. (2567)
 116 (virucidal? or antiseptic*).tw. (3430)
 117 closure.tw. (41990)
 118 or/113-117 (50829)
 119 111 or 118 (229675)
 120 101 and 8 and 74 (2)
 121 101 and 8 and (75 or 60 or 95) (220)
 122 drug efficacy/ (303576)
 123 treatment outcome/ (489030)
 124 (safety or efficacy or feasibility or efficacious or outcome).tw. (898427)
 125 or/122-124 (1359826)
 126 121 and 125 (49)
 127 121 (220)
 128 or/2-4,6 (58589)
 129 127 and 128 (41)
 130 127 and (128 or 27) (126)
 131 130 (126)
 132 limit 131 to yr="2000 -Current" (109)
 133 (dutch or english or french or german).la. (9690148)
 134 132 and 133 (107)



135 exp *occupation/ (24502)
 136 exp *named groups by occupation/ (160579)
 137 134 and (135 or 136) (22)
 138 from 137 keep 1-22 (22)
 139 limit 126 to yr="2000 -Current" (41)
 140 from 138 keep 1-22 (22)
 141 from 139 keep 1-35 (35)
 142 oseltamivir/ (3992)
 143 (tamiflu or oseltamivir).tw. (2357)
 144 zanamivir/ (2592)
 145 (relenza or zanamivir).tw. (1338)
 146 exp *antivirus agent/ (122436)
 147 or/142-146 (125231)
 148 "antivirale middelen".ti. (0)
 149 101 and 8 and 147 (55)
 150 149 (55)
 151 limit 150 to yr="2000 -Current" (53)
 152 from 141 keep 1-35 (35)
 153 from 151 keep 1-51 (51)
 154 from 153 keep 1-51 (51)
 155 exp *antivirus agent/dt [Drug Therapy] (60033)
 156 101 and 155 and 75 (103)
 157 156 (103)
 158 limit 157 to yr="2000 -Current" (89)
 159 158 and 133 (87)
 160 101 and (8 or 135 or 136) and 75 (20)
 161 160 (20)
 162 limit 161 to yr="2000 -Current" (19)
 163 from 162 keep 1-18 (18)
 164 101 and 119 and (8 or 135 or 136 or 27) and 133 and (75 or 60 or 95) (61)
 165 164 (61)
 166 limit 165 to yr="2000 -Current" (60)
 167 from 166 keep 1-56 (56)
 168 limit 159 to yr="2000 -Current" (87)
 169 101 and 8 and (111 or 118 or 147) and 133 (215)
 170 limit 169 to yr="2000 -Current" (205)
 171 patient compliance/ (58244)
 172 (adherence or comply or compliance).tw. (94860)
 173 170 and (171 or 172) (15)
 174 101 and 8 and 133 and (171 or 172) (45)
 175 174 (45)
 176 limit 175 to yr="2000 -Current" (39)



Bijlage 2. Literatuurselectie

De literatuursearch heeft verschillende verzamelingen met literatuur opgeleverd, die in de selectieronde zijn geselecteerd. Een overzicht van de in de literatuursearch gevonden aantallen staat onderstaand weergegeven.

Tabel 1. Schematisch overzicht van de in de literatuursearch gevonden literatuur (na ontubbeling)

Naam file	Aantal artikelen
med 20100721 P influenza guidelines	38
med 20100804 influenza algemene maatregelen systrev	12
med 20100804 influenza antivirale middelen systrev	51
med 20100804 influenza occupational systrev	14
med 20100808 influenza occupational extra systrev	24
med 20100804 influenza focus occupational observat rct	34
med 20100808 cochrane of pandemic systrev	44
emb 20100806 influenza guidelines	7
emb 20100806 influenza pandemic disease management	4
emb 20100806 influenza antivirale middelen therapeutisch systrev	74
emb 20100806 influenza antivirale middelen occupational	46
emb 20100807 influenza maatregelen systrev rct of observat	21
emb 20100806 influenza pandemic occupational	1
emb 20100806 influenza pandemic occupational extra	34

Voor de selectie van de literatuur zijn de volgende criteria gebruikt:

- Methodologische criteria:
 - Narratieve reviews zijn niet meegenomen in de selectie;
 - Editorials zijn niet meegenomen in de selectie;
 - Letters zijn niet meegenomen in de selectie;
 - Commentaren zijn niet meegenomen in de selectie;
 - Congresverslagen zijn niet meegenomen in de selectie;
 - Case reports/case series zijn niet meegenomen in de selectie;
- Artikeleigenschappen:
 - Artikelen verschenen voor 2000 zijn geëxcludeerd;
 - Alleen artikelen verschenen in het Nederlands, Engels, Frans en Duits zijn geïnccludeerd;
 - Artikelen waarvan een update ook in de selectie is opgenomen zijn geëxcludeerd (dit geldt voor systematische reviews en richtlijnen);
- Populatiecriteria:
 - Artikelen die alleen gingen over kinderen, dan wel ouderen (boven de 65 jaar) zijn niet meegenomen in de selectie;
 - Artikelen over andere aandoeningen dan influenza zijn geëxcludeerd;
 - Artikelen die expliciet niet over werknemers gingen, zijn niet meegenomen;
 - Dierstudies zijn geëxcludeerd;
- Overige criteria:



- Artikelen die alleen farmaceutische eigenschappen van antivirale middelen beschrijven (zonder patiëntendata) zijn geëxcludeerd;
- Artikelen die alleen over bijwerkingen gaan zijn geëxcludeerd;
- Artikelen over alternatieve geneesmiddelen en homeopathie zijn geëxcludeerd;
- Artikelen over kosten van geneesmiddelen zijn niet meegenomen;
- Artikelen die niet over het effect van (preventieve) maatregelen tegen (verspreiding van) influenza gingen, zijn geëxcludeerd (bijvoorbeeld artikelen over ethische overwegingen, vaccinatiegraad);
- Modelstudies/studies over statistische modellen zijn niet meegenomen in de selectie;
- Artikelen die alleen gingen over de behandeling van complicaties van influenza zijn niet meegenomen.

Na de selectie van de abstracts bleven 70 artikelen over die fulltekst zijn opgevraagd en beoordeeld.

Bij de aanvullende search over compliance zijn 18 artikelen fulltekst opgevraagd en beoordeeld.



Bijlage 3. Evidence tabellen

Samenvatting richtlijnen

Richtlijn (1 ^o auteur, jaartal)	Maatregelen	Vaccinatie	Antivirale profylaxe	Opmerkingen
Nederlands Huisartsen Genootschap (Opstelten, 2008)		Vaccinatieleeftijd van 65 naar 60 jaar. Standaard vaccinatie voor gezondheidswerkers		
Verenso, destijds Nederlandse Vereniging van Verpleeghuisartsen (Cools, 2005)				Expliciet alleen voor seizoensinfluenza, niet voor pandemie
Occupational Safety and Health Administration (Litchfield, 2010)	Meldingsplicht bij besmettingen Ook cursus voor werknemers ter bevordering implementatie			Richtlijn specifiek voor werknemers in gezondheidszorg met (zeer) hoog risico Aanbeveling om werknemers te beschermen, omdat er geen bewijs is dat dit niet zou werken
Center for Disease Control and Prevention (Fiore, 2010)		Aanbevolen voor personen > 6 maanden		
Australische richtlijn (Stuart, 2009)	Handhygiëne voor en na patiëntencontact en contact met omgeving patiënt Desinfectie omgeving patiënt Vroege identificatie en isolatie patiënten met (verdenking op) influenza Grotere fysieke afstand tussen patiënten Gebruik maskers en oogprotectie voor mensen die < 2 meter v.e. geïnfecteerde patiënt werken Werknemers met griepachtige verschijnselen worden geacht niet te werken		Alleen voor mensen met een hoog risico op ernstig beloop	Richtlijn over preventie verspreiding influenza in zorginstellingen
Wawter, 2007				Richtlijn gaat niet over indicaties e.d., maar zijn ethische overwegingen
Pearson, 2006		Jaarlijks voor alle personeel in het kader van een totaal gezondheidsprogramma voor werknemers, inclusief goede voorlichting. Vaccinatiegraad wordt		Richtlijn voor werkers in de gezondheidszorg



<p>Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB, 2007)</p>	<p>gezien als indicator voor veilige zorg</p> <p>Goede handhygiëne en respiratoire hygiëne worden aanbevolen</p> <p>Bij contact met kwetsbare patiënten dienen werknemers met beginnende belang van influenza-klachten zich bij de bedrijfsarts te melden. Deze patiënten kunnen gebruik maken van een FFP2- of N95-masker, of het contact met patiënten vermijden. Algemeen gebruik van maskers wordt niet aanbevolen.</p> <p>Frequent schoonmaken wordt geadviseerd in bedrijven waar derden komen.</p> <p>Bij influenza-uitbraak in verpleeg- of verzorgingshuis wordt geadviseerd</p>	<p>Jaarlijks voor werknemers In een niet-die direct met patiënten in gezondheidszorginstelling geen aanraking komen. Inclusief indicatie op hoge bedrijfsgeneeskundige gronden.</p> <p>Bij zorginstellingen voor- en nadelen van antivirale middelen buiten goed afwegen.</p> <p>zorginstellingen niet</p>
<p>ECDC Antivirale Middelen (ECDC, 2009)</p>		<p>Prioritering voor verspreiding antivirale middelen in richtlijn aangegeven, enerzijds voor mensen met een verhoogde risico op ernstiger beloop, anderzijds voor werknemers in de gezondheidszorg</p>
<p>ECDC Vaccinatie (ECDC, 2009)</p>	<p>Doelen van vaccinatie: bescherming van mensen met grootste risico + bescherming openbare orde. Prioritering vaccinatie op basis van risico. Hierbij ook oudere kinderen, vanwege de hoge attack rate, en zorgverleners</p>	



Maatregelen (organisatorisch, technisch en hygiënisch)

Auteur (jaartal)	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. grootte)	Inclusiecriteria	Interventie (incl. duur, dosering, etc.)	Controle	Effectmaat (outcome, incl. follow-up)	Resultaat	Opmerkingen
Jefferson (2010)	A1*	Cochrane systematische review	59 artikelen, wisselende vergelijkingen	vergelijkende studies	isolatie, quarantaine, afzondering, barrières, persoonlijke bescherming, hygiëne	vergelijkende interventie, placebo of geen interventie	aantal besmettingen, ernst van infectie, mortaliteit, proxymaten	desinfectie leefruimte t.o.v. geen desinfectie: OR: 0,30 (95% BI: 0,23-0,39) Frequent wassen: OR 0,45 (95% BI: 0,36-0,57) Mondmasker: OR 0,32 (95% BI: 0,25-0,40) N95 respirator: OR: 0,09 (95% BI: 0,03-0,30) Handschoenen: OR: 0,43 (95% BI: 0,29-0,65). Uniform: OR: 0,23 (95% BI: 0,14-0,37)	Gepoolde data betrekking op patiënt-controle onderzoeken (bij 1 ^e vgl zelfs maar op 1 studie)
Loeb (2009)	A2	Enkelblinde RCT	446 verpleegkundigen	verpleegkundigen, full-time werkend, fit bevonden, werkend op eerste hulp en kinderafdelingen	Chirurgisch masker	N95 respirator	Bevestigde influenza (prim), de submaten en overige respiratoire virussen (sec) risicofactoren	Geen verschillen tussen de groepen: 23% influenza, 6% artsbezoek, 19% werkverzuim	Geen vgl met geen masker
Morgan (2009)	C	Retrospectief cohort	142 personen op een kippenbedrijf tijdens de vogelgriep-epidemie, analyse 103 personen, waarvan 45% met influenza-achtige verschijnselen	werkend werken op een kippenbedrijf tijdens de vogelgriep-epidemie	-	-	risicofactoren	Gedeeltelijke bescherming in vgl met volledige bescherming hoger risico op influenza (OR: 2,20; 95% BI: 0,97-4,83)	-

Afkortingen: 95%BI = 95% betrouwbaarheidsinterval; OR = odds ratio; prim = primair; RCT = randomised controlled trial; sec = secundair; vgl = vergelijking

* De onderliggende studies in deze review waren weliswaar vergelijkende studies, maar niet alleen RCT's. Toch is aan deze review het A1-niveau toegekend.



Compliance

Auteur (jaartal)	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. Inclusiecriteria)	Interventie (incl. Con- duur, dosering, tro- etc.)	Effectmaat (outcome, incl. follow-up)	Resultaat	Opmerkingen
Baum (2009)	C	Focusgroep interviews	4 focusgroepen, totaal 37 deelnemers, flyers algemene populatie, tenminste aantal volwassenen werkenden en aantal ouders van schoolgaande kinderen	Recrutering via Vragen en acceptatie distancing en quarantaine (dreigende) influenzapandemie	Geen interventie; - naar social en bij (dreigende) influenzapandemie	-	Economische en religieuze bezwaren. Groot wantrouwen in overheid
Cai (2009)	C	Niet vergelijkend onderzoek	Brandweerpersoneel, veterinaire medewerkers en rijksambtenaren betrokken bij ruiming wilde vogels bij vogelgriep epidemie op Rügen (Duitsland); n = 97. Gem. lft. 36	Betrokken vogelruiming en	bij Geen interventie; - vragen naar demografische kenmerken, gebruikte bescherming, problemen bij bescherming, vaccinatiestatus, symptomen	Eigen PPE-score, symptomen	13% had altijd alle bescherming gedragen, 97% tenminste één soort bescherming. Volgorde frequentie: PPE-score een handschoenen, schoeisel, kleding, goede maat is hoofdbedekking, bril, maskers. Meest om de mate gehoorde bezwaar: hinder tijdens van werk. Geen relatie PPE-score met bescherming in symptomen of serostatus kaart te brengen.
Daugherty (2009)	C	Survey	Zorgverleners op ICU en CCU, ziekenhuizen Baltimore (n=257)	Zorgverleners op ICU en CCU	Geen interventie, - vragen naar demografische kenmerken, kennis en attitude t.a.v. beschermende kleding	Vragenlijst uitkomsten	88% weet wanneer voorzorgsmaatregelen nodig zijn (artsen beter dan verpleging, p < 0,001). 63% kent juist protectie. 80% vindt dat protectie hen zelf beschermt en 76% dat protectie ptn beschermt. 21% vindt dat protectie interfereert met geven van zorg. Beschikbaarheid protectie nabij ptn volgens 75% goed. 56% denkt erop aangesproken te worden bij onvoldoende protectie. 62% vindt dat ze goed voldoen aan protectie aanbevelingen, 53% vindt



Auteur (jaartal)	Mate van bewijs	Studie type	Populatie grootte)	(incl. Inclusiecriteria	Interventie (incl. Con-	Effectmaat (outcome, incl. follow-up)	Resultaat	Opmerkingen	
Eastwood (2009)	C	Telefonische survey	1166 Australische burgers	volwassen volwassen, Engelssprekend	Geen interventie, - vragen naar demografische kenmerken, bekendheid met fenomeen influenzapandemie en waarschijnlijke compliance aan beschermende maatregelen	Antwoorden op vragen	dat collega's dit beter kunnen doen. 96% verwijderd bescherming direct na verlaten ptn, 8% vergeet regelmatig te wisselen tussen ptn. 77% vindt dat eigen bescherming beter kan	Respondenten daarvan kent 51% juiste kenmerken. antwoorden op 14% denkt dat werkgever vragen in maatregelen treft. >90% werkt mee bij hypothetische verschillende vormen van social situaties. Het is distancing. 88% wil antivirale de vraag of zij middelen gebruiken (maar bij info de over middelen daalde dit naar 70%). maatregelen 75% wil masker dragen. 94% wil naar ook speciale kliniek	daadwerkelijk toepassen als er echt een pandemie is.
Morgan (2009)	C	Retrospectief niet-vergelijkend onderzoek	103 vogels bij vogelgriep-epidemie	ruimers van Ruimers de vogelgriep-epidemie	bij Geen interventie, - telefonisch interview naar persoonlijke protectie en influenza-achtige symptomen 2 maanden na ruiming, + bloedonderzoek	Antwoorden op vragen, resultaten bloedonderzoek	Altijd dragen van: coveralls 81%, beschermend schoeisel 82%, wegwerphandschoenen 67%, gezichtsmasker 51%, ander masker 24%, beschermende bril 19%. Complete protectie: 54%	Zelfrapportage, zeker na 2 maanden, kan leiden tot overschatting van eigen handelen.	
Ng (2009)	C	Survey, niet-vergelijkend onderzoek	133 verpleegkundigen op een ziekenhuis met afdeling met veel influenzapatiënten in op Hongkong	verpleegkundigen ziekenhuisafdeling	Vragenlijst onderzoek naar persoonlijke protectie en symptomen	Antwoorden op vragen	96% droeg masker, 93% waste en desinfecteerde handen, 50% vaccin. Redenen voor onvoldoende protectie: te druk (85%), discomfort (63%), irritatie handen (45%), vergeten		



Auteur (jaartal)	Mate van bewijs	Studie type	Populatie grootte)	(incl. Inclusiecriteria	Interventie (incl. Con-	Effectmaat (outcome, incl. follow-up)	Resultaat	Opmerkingen
Turnberg (2008)	C	Niet vergelijkend onderzoek	Werknemers eerstelijns spoedeisende afdeling (Washington), n=630	in werknemers of eerstelijns hulp spoedeisende afdeling (Washington), hulp, ≥ 1 dag per week routine contact	in Geen interventie, - of vragenlijst demografische kenmerken, beroepskenmerken patiënten en hygiënemaatregelen	Antwoorden op vragen	(39%), beperkte beschikbaarheid (17%). 68% gaf aan geen masker te dragen bij contact met een zieke collega 91% handhygiëne voor en 95% na contact met ptn. 50% handhygiëne na meten pols of bloeddruk. 50% handschoenen bij ptn met influenza-achtige symptomen. 77% gaf aan goede procedures op afdeling te hebben bij ptn met influenza-achtige ziekte. 25% geen training in infectiepreventie laatste jaar. Bij respondenten met training: 50% < 1 uur in laatste jaar.	

Afkortingen: CCU = coronary care unit (hartbewaking); gem = gemiddelde; ICU = intensive care unit; lft = leeftijd; PPE = persoonlijke protectie middelen; ptn = patiënten



Vaccinatie

Auteur (jaartal)	Mate van bewij s	Studie type	Populatie (incl. grootte)	Inclusiecriteria	Interventie (incl. duur, e dosering, etc.)	Control	Effectmaat (outcome, incl. follow-up)	Resultaat	Opmerkingen
Thomas (2010)	A1*	Cochrane systematische review	4 cluster RCT's en 1 cohortonderzoek	1 in de gezondheidszorg of ouderenzorg (niet alleen medisch personeel, maar bijvoorbeeld schoonmakers)	Vaccinatie tegen influenza	Placebo of geen interventie	Prim: Influenza onderbewoners, ziekenhuisopname vanwege influenza, overlijden influenza complicaties Sec: influenza-achtige symptomen, opname vanwege influenza-achtige symptomen, overall mortaliteit	Data op prim uitkomsten niet significant in meta-analyse: Influenza: OR: 0,86 (95% BI: 0,44-1,86) Opname in ziekenhuis: OR: 0,89 (95% BI: 0,75-1,06) Overlijden door pneumonie: OR: 0,82 (95% BI: 0,45-1,49) Data op sec. uitkomsten deels wel significant: Influenza-achtige ziekte: RR: 0,71 (95% BI: 0,55-0,90) Artsbezoek vanwege influenza-achtige ziekte: OR: 0,48 (95% BI: 0,38-0,61) Overall mortaliteit: OR: 0,66 (95% BI: 0,55-0,79)	Klein aantal onderliggende studies met behoorlijke methodologische tekortkomingen
Dool (2008)	C	Modelstudie	Model met 30 ptn (verpleeghuis) en 30 zorgverleners		Vaccinatie tegen influenza in model	-	Infectierate onder patiënten	Lineair verband tussen vaccinatiegraad zorgverleners en infectierate ptn Bij stijgende vaccinatiegraad van 0 tot 100% zou 66% van de infectie onder ptn voorkomen kunnen worden.	Modelstudie
Dool (2009)	C	Modelstudie	Model met 24 bedden (ziekenhuis) en 45 zorgverleners		Vaccinatie tegen influenza in model	-	Infectierate onder patiënten	Lineair verband tussen vaccinatiegraad zorgverleners en infectierate ptn. Infectiekans 0,029 per dag bij 0% vaccinatie en 0,016 er dag bij 100% vaccinatie NNT: 3	Modelstudie
Jefferson (2010)	A1	Cochrane	Grote systematisch	RCT's gezonde	bij Vaccinatie (geïnactiveer	Placebo of geen	influenza-achtig ziektebeeld,	Geïnactiveerd parenteraal: influenza-achtig ziektebeeld RR 0,80 (95% BI: 0,71-0,89); influenza RR 0,39 (95% BI: 0,30-	



systematische review met volwassenen	d	inter-	influenza,	0,52); lokale bijwerkingen RR 2,87 (95% BI: 2,02-4,06);
-tische veel RCT's	parenteraal,	ventie	complicaties,	systemische bijwerkingen RR 1,29 (95% BI: 1,01-1,64);
review en zeer veel	levend		werkverzuim,	overige vgl niet statistisch significant
patiënten	aerosol,		schade	Levend aerosol: influenza-achtig ziektebeeld: RR 0,90
	geïnactiveerd			(95% BI 0,84-0,96); influenza: RR 0,38 (95% BI: 0,27-0,55);
	aerosol)			lokale bijwerkingen: RR 1,56 (95% BI: 1,31-1,87). Overige
				vgl niet statistisch significant
				Geïnactiveerd aerosol: influenza-achtig ziektebeeld: RR
				0,58 (95% BI: 0,40-0,83). Overige vgl. niet statistisch
				significant

Afkortingen: 95%BI = 95% betrouwbaarheidsinterval; NNT = number-needed-to-treat; OR = odds ratio; prim = primair; ptn = patiënten; RCT = randomised controlled trials; RR = risk ratio (relatief risico); sec = secundair; vgl = vergelijking

* De onderliggende studies in deze review waren weliswaar vergelijkende studies, maar niet alleen RCT's. Toch is aan deze review het A1-niveau toegekend.



Antivirale profylaxe

Auteur (jaartal)	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. grootte)	(incl. Inclusiecriteria)	Interventie (incl. duur, dosering, etc.)	Controle	Effectmaat (outcome, incl. follow-up)	Resultaat	Opmerkingen
Cooper (2003)	A1	Systematische review met meta-analyse	3 RCT's met zanamivir, 4 met oseltamivir, wisselende vergelijkingen	met RCT's met placebo behandeling of preventie influenza	met zanamivir of oseltamivir	of placebo	OR, relatieve reductie	zanamivir seizoensprofylaxe: OR 0,31 (95% BI: 0,14-0,64) zanamivir PEP: OR 0,19 (95% BI: 0,09-0,38) oseltamivir seizoensprofylaxe: OR 0,26 (95% BI: 0,08-0,84) oseltamivir PEP: OR 0,10 (95% BI: 0,04-0,29)	Klein aantal onderliggende studies; relatieve effecten, maar lage absolute risico's
Jefferson (2009)	A1	Cochrane systematische review met meta-analyse	Vergelijkingen met verschillende RCT's, amantadine hoeveelheden patiënten (duizenden), bij rimantadine 688	met RCT's placebo voor behandeling of preventie influenza	met amantadine of rimantadine	placebo, of onderlinge vgl amantadine en rimantadine	Gepoolde risk ratio	Amantadine: RR influenza 0,39 (95% BI: 0,24-0,65). RR influenza-achtig beeld 0,75 (95% BI: 0,64-0,87). Meer bijwerkingen bij gebruik amantadine dan bij placebo Rimantadine: RR influenza 0,28 (95% BI: 0,08-1,08). RR influenza-achtig beeld 0,65 (95% BI: 0,35-1,20). Meer bijwerkingen bij gebruik rimantadine dan bij placebo Amantadine vs rimantadine: geen significante verschillen	Middelen worden eigenlijk gebruikt in Nederland niet
Jefferson (2010)	A1	Cochrane systematische review met meta-analyse	Vergelijkingen met verschillende RCT's bij gezonde volwassenen. Voldoende aantallen (duizenden)	met RCT's placebo voor behandeling of preventie influenza	met oseltamivir of zanamivir	of placebo, of onderlinge vgl oseltamivir en zanamivir	Gepoolde risk ratio	Influenza-achtig ziektebeeld: RR 0,92 (95% BI: 0,59-1,44); symptomatische influenza: RR 0,33 (95% BI: 0,23-0,48). Combi en asymptotische influenza: RR 0,61 (95% BI: 0,49-0,76). Asymptotische influenza: niet significant. Bijwerkingen meer in de	



behandelde groepen, maar niet
overall significant.

Afkortingen: 95%BI = 95% betrouwbaarheidsinterval; NNT = number-needed-to-treat; OR = odds ratio; prim = primair; ptn = patiënten; PEP = postexpositie profylaxe; RCT = randomised controlled trials; RR = risk ratio (relatief risico); sec = secundair; vgl = vergelijking; vs = versus



Bijlage 4. Opbouw van het achtergronddocument

NVAB-richtlijnen bestaan uit twee delen: de 'kale' richtlijntekst, en het achtergronddocument (= het evidence rapport). Hiermee wordt beoogd het evidence-based karakter van de richtlijn goed tot zijn recht te laten komen. De opbouw van de richtlijntekst is gebaseerd op overwegingen van praktische aard: welke acties worden in de pre-pandemische fase aanbevolen, en welke in de pandemische?

Dit achtergronddocument is als volgt opgebouwd:

- Inleiding met o.a. de uitgangsvragen
- Literatuurbeoordeling
- Richtlijnen (zoals in de search gevonden)
- Maatregelen (organisatorisch, technisch en hygiënisch)
- Compliance
- Vaccinatie
- Antivirale middelen
- Conclusies (met niveau van bewijs en vermelding van geclassificeerde studies: zie tabel 2)
- Literatuurlijst (alfabetisch)

Kern van het achtergronddocument is een samenvatting van de uit de systematische search gevonden literatuur met classificatie van de onderliggende studies (zie tabel 1). De literatuur wordt daarnaast samengevat in evidence tabellen (zie bijlage 3).

Tabel 1. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade/bijwerkingen*, etiologie, prognose
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek



C	Niet-vergelijkend onderzoek
----------	-----------------------------

D	Mening van deskundigen
----------	------------------------

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Tabel 2. Niveau van conclusies

Conclusie gebaseerd op	
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen



Bijlage 5. Overzicht van belangen bij commerciële bedrijven van leden van de projectgroep

De leden van de projectgroep hebben verklaard in de laatste vier jaar onderstaande activiteiten te hebben uitgevoerd op uitnodiging van of met subsidie/sponsoring van een farmaceutische industrie in relatie tot het onderwerp van de richtlijn.

Naam	Activiteiten
André Weel	Consultatie/advisering/organiseren van nascholing voor Roche Nederland (september 2007 – november 2008), geen dienstverband
Mariska Tuut	geen
Margreet Alberts	geen
Nannet van der Geest	2x een presentatie gehouden bij een cursus voor GSK, geen dienstverband
Edwin Hagelen	geen
Wim van der Hoek	geen
Jaap Maas	Consultatie/advisering/organiseren van nascholing voor Roche Nederland (september 2007 – november 2008) Organiseren van nascholing aan bedrijfsartsen mogelijk gemaakt door GSK Nederland (november 2010)
Ron Waumans	geen



Bijlage 6. Definities

Influenza: een virologisch of serologisch bevestigde infectie met een influenzavirus.

Influenza-achtig ziektebeeld (IAZ): het klinische ziektebeeld dat onder andere door een infectie met een influenzavirus wordt veroorzaakt. In de volksmond wordt dit ziektebeeld vaak aangeduid als "griep". De term "griep" kan voor een breder symptomencomplex dan alleen IAZ worden gebruikt.

Attack rate

Infectierate