



Dit rapport is een uitgave van het NIVEL.  
De gegevens mogen worden gebruikt met  
bronvermelding.

**Intensivering van de virologische diagnostiek bij de influenza  
surveillance via huisartspraktijken**  
Een haalbaarheidsstudie

M. Hooiveld  
C.J. Yzermans  
D. de Bakker  
F. Schellevis

U vindt dit rapport en andere publicaties van het NIVEL in PDF-format op: [www.nivel.nl](http://www.nivel.nl)

<http://www.nivel.nl>

[nivel@nivel.nl](mailto:nivel@nivel.nl)

Telefoon 030 2 729 700

Fax 030 2 729 729

©2009 NIVEL, Postbus 1568, 3500 BN UTRECHT

Niets van deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt worden door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het NIVEL te Utrecht. Het gebruik van cijfers en/of tekst als toelichting of ondersteuning in artikelen, boeken en scripties is toegestaan, mits de bron duidelijk wordt vermeld.

# Inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>5</b>
<b>1 Inleiding</b>	<b>7</b>
1.1 Surveillance van influenza	7
1.2 Doelstelling en onderzoeksvragen	8
<b>2 Uitwerking</b>	<b>9</b>
2.1 Huidige procedure monsterafname bij CMR-Peilstations	9
2.2 Richtlijnen voor de virologische diagnostiek bij griep-surveillance	10
2.3 Resultaten virologische diagnostiek bij de CMR-Peilstations	13
2.4 Benodigde aantallen monsters	15
2.5 Werkbelasting huisartsen	17
<b>3 Discussie en conclusie</b>	<b>19</b>
<b>4 Aanbevelingen</b>	<b>21</b>
<b>Literatuur</b>	<b>23</b>
Bijlage A. Instructiebrief huisartsen	
Bijlage B. Inzendformulier monsters	
Bijlage C. Brief bonus huisartsen	
Bijlage D. Capaciteit RIVM/Cib/LIS	
Bijlage E. Additionele kosten voor virologische diagnostiek	



## Samenvatting

De epidemiologische surveillance van influenza is in de meeste landen gebaseerd op een netwerk van huisartspraktijken die wekelijks rapporteren over het aantal gevallen van influenza-achtig ziektebeeld (IAZ), zoals aan hen gepresenteerd. In Nederland is deze surveillance georganiseerd binnen de Continue Morbiditeits Registratie Peilstations (CMR-Peilstations) van het NIVEL. Daarbij nemen de huisartsen per week bij (minimaal) twee van de patiënten met IAZ een keelwat en een neuswat af voor virologische diagnostiek.

In opdracht van VWS wordt momenteel gewerkt aan uitbreiding van de epidemiologische surveillance dat relevante en tijdige informatie over het verloop van een influenza-pandemie kan leveren. Hiervoor wordt het aantal deelnemende huisartspraktijken verhoogd, zodat een dekkingsgraad van 5% van de algemene bevolking verkregen wordt. Ook wordt dagelijkse in plaats van wekelijkse rapportage van het aantal ziektegevallen mogelijk gemaakt, zodat tijdig maatregelen getroffen kunnen worden bij plotselinge veranderingen in morbiditeit of mortaliteit. Bij deze uitbreiding van de epidemiologische surveillance is nog geen rekening gehouden met een mogelijke uitbreiding van de virologische diagnostiek van met name het influenzavirus. In dit rapport wordt de haalbaarheid van een uitbreiding van de virologie beschreven. Hiertoe is allereerst de huidige procedure van monsterafname bij de CMR-Peilstations beschreven. Vervolgens zijn relevante richtlijnen en aanbevelingen voor virologische diagnostiek bij influenza surveillance in kaart gebracht. Tenslotte zijn de behaalde resultaten van de virologische diagnostiek bij de CMR-Peilstations beschreven en zijn schattingen gemaakt van de aantallen monsters die nodig zouden zijn.

Op basis van de resultaten wordt aanbevolen de virologische diagnostiek mede uit te breiden bij het verhogen van de dekkingsgraad van de epidemiologische surveillance voor influenza. Deze uitbreiding zou op dezelfde wijze georganiseerd kunnen worden als de huidige procedure, hoewel wordt aanbevolen de uitgebreide virologische analyse slechts bij een (geselecteerde) steekproef van de monsters uit te voeren. Op deze wijze ontstaat een zeer betrouwbaar en robuust influenza surveillance-systeem, waarbij veranderingen in IAZ-incidentie wekelijks bevestigd (of juist uitgesloten) kunnen worden met behulp van virologische diagnostiek. Een alternatief scenario is om de huisartsen te vragen snelsten af te nemen, waarmee binnen een tijdsbestek van minuten de aanwezigheid van influenzavirus kan worden aangetoond. De monsters worden vervolgens ook naar het RIVM gestuurd, alwaar een deel verder onderzocht wordt. Voordeel is o.a. dat hiervoor minder capaciteit op het laboratorium nodig is. Nadelen zijn dat het meer werk is voor de huisartsen en dat de snelsten een beperkte sensitiviteit hebben. Voor beide scenario's kan worden overwogen het aantal monsters te beperken door de huisartsen te verzoeken om één monster per week per praktijk af te nemen in plaats van twee monsters per huisarts per week.



# 1 Inleiding

## 1.1 Surveillance van influenza

Influenza is een belangrijk volksgezondheidsprobleem. Elke winter melden duizenden mensen zich bij hun huisarts met griepachtige verschijnselen. Hoewel de ziekte meestal vanzelf overgaat, kan het in een aantal gevallen leiden tot ernstige complicaties, zoals longontsteking, of sterfte. In de vorige eeuw is het drie maal voorgekomen dat een nieuw influenza virus waartegen de mens geen immuniteit heeft zich uitbreidde over grote delen van de wereld en er sprake was van een pandemie. Tijdens de grootste, de Spaanse Griep van 1918, zijn naar schatting wereldwijd zo'n 20 tot 50 miljoen mensen overleden [Tumpey et al, 2005]. Om beter voorbereid te zijn op toekomstige epidemieën of pandemieën, zijn er in vele landen registratiesystemen voor influenza opgezet. Sinds 1970 wordt binnen de Continue Morbiditeits Registratie Peilstations (CMR-Peilstations) van het Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg (NIVEL) wekelijks vanuit 45 huisartspraktijken het aantal gevallen van influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) gerapporteerd [Donker 2008]. Daarbij wordt de artsen gevraagd per week bij minimaal twee van de patiënten met IAZ een keelwat en een neuswat af te nemen. Deze worden voor onderzoek opgestuurd naar het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb) van het RIVM. Wanneer in het monster influenzavirus wordt aangetroffen wordt, indien beschikbaar, het virusisolaat doorgestuurd naar het Erasmus MC in Rotterdam voor verdere karakterisering van de overeenkomst met het influenzavaccin. Wekelijks wordt de incidentie van gerapporteerde IAZ-patiënten (uitgedrukt per 10.000 ingeschreven patiënten bij de peilstation-praktijken) gepubliceerd in de Influenza Nieuwsbrief en op de NIVEL website. Als de incidentie boven de baseline van 5,1 per 10.000 komt (het huidige afkappunt) en er influenzavirus aangetoond wordt in de ingezonden monsters, is er sprake van verhoogde influenza-activiteit [Donker 2008]. Het NIVEL en het National Influenza Centrum (NIC, een samenwerkingsverband van het RIVM/CIb en het Erasmus MC) participeren samen in de vertegenwoordiging van Nederland voor de surveillance van influenza via het European Influenza Surveillance Scheme van het European Centre for Disease Prevention and Control ECDC [EISS 2009] en de WHO.

Momenteel beslaat de peilstation-populatie 0,8% van de Nederlandse bevolking. Deze dekkinggraad laat, in relatie tot de frequentie van het aantal ziektegevallen, niet meer toe dan een schatting van het verloop van influenza over 4 regio's in het land (Noord/Zuid/Oost/West) in een wekelijkse rapportage. Het systeem is minder geschikt voor de surveillance van infrequent optredende en/of geografisch geconcentreerde acute veranderingen in morbiditeit en mortaliteit [Nielen et al, 2006]. Ook in het kader van de voorbereiding op een grieppandemie heeft het ECDC aanbevolen de dekkinggraad te verhogen, om zodoende een robuuster systeem te verkrijgen [ECDC and VWS 2007]. Bij het NIVEL wordt momenteel in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) gewerkt aan uitbreiding van deze dekkinggraad naar 5% (ca. 275 huisartspraktijken met ca. 800.000 ingeschreven patiënten) ultimo 2010. Om tijdig maatregelen te kunnen treffen bij plotselinge veranderingen in morbiditeit of mortaliteit zal ook dagelijkse in plaats van wekelijkse rapportage van het aantal ziektegevallen mogelijk gemaakt worden.

Naast het verhogen van de dekkinggraad is het mogelijk ook relevant om de virologische diagnostiek van met name influenzavirus CMR-Peilstations uit te breiden, echter, op een duidelijke geprioriteerde manier om deze uitbreiding zowel in de interpandemische periode als tijdens een pandemische periode relevant te laten zijn.

Bij surveillance is het primaire doel van diagnostiek naar influenzavirus het verkrijgen van virologische bevestiging van de gerapporteerde IAZ-incidentie en bepalen van de impact van influenzavirus (sub)typen en antigene varianten in relatie tot overeenkomst met influenzavaccin op deze incidentie.

Daarnaast worden de monsters en resultaten gebruikt voor:

- Ondersteunen van artsen bij hun diagnostische en therapeutische beslissingen door de resultaten van de virologische diagnostiek naar hen terug te koppelen. Hiertoe worden de monsters ook op andere pathogenen dan influenzavirus onderzocht. Het pakket wordt periodiek aangepast.
- Evaluatie van de samenstelling en effectiviteit van het toegediende influenzavaccin in het betreffende seizoen en het bepalen van de samenstelling van het vaccin voor het volgende seizoen door de WHO.
- Monitoren van antivirale gevoeligheid.
- Monitoring van seizoentrends van circulerende influenzavirussen.

Bij het beantwoorden van de vraag hoe uitbreiding van de virologische bemonstering nuttig ingezet kan worden dient onderscheid gemaakt te worden naar deze verschillende doelen en naar de verschillende fasen (pandemisch en inter-pandemisch).

## 1.2 Doelstelling en onderzoeksvragen

Het doel van deze haalbaarheidsstudie is te onderzoeken of een uitbreiding van de virologische diagnostiek – bij de uitbreiding van de epidemiologische surveillance – nodig is en zo ja, in welke mate en onder welke voorwaarden.

Hiertoe dienen de volgende vragen te worden beantwoord:

1. Wat is de huidige procedure rondom monsterafname bij de CMR-Peilstations?
2. Wat zijn de (internationale) richtlijnen/eisen voor de virologische diagnostiek bij influenza-surveillance?
3. Wat zijn de resultaten van de virologische diagnostiek voor influenzavirus bij de CMR-Peilstations in de afgelopen jaren?
4. Welke aantallen monsters zijn er nodig voor (de verschillende doelen van) de virologische diagnostiek voor influenzavirus op peilstation-monsters?

Bij de bovenstaande vragen zal, indien relevant, onderscheid gemaakt worden naar de reguliere influenzasurveillance en een opgeschaalde situatie (pandemie). Bij het RIVM zal geïnformeerd worden naar de benodigde capaciteit van NIC/CIB/LIS voor analyse van bovengenoemde aantallen monsters en een indicatie van de additionele kosten voor uitbreiding van de virologische diagnostiek.



## 2 Uitwerking

### 2.1 Huidige procedure monsterafname bij CMR-Peilstations

Voor een compleet beeld van de huidige virologische diagnostiek binnen de CMR-Peilstations zijn gesprekken gevoerd met direct betrokkenen bij het NIVEL (dr. G.A. Donker) en RIVM (drs. W. van der Hoek, dr. M.A.B. van der Sande en dr. A. Meijer). Verdere informatie is verkregen uit de CMR-Peilstations jaarverslagen en de jaarrapportages respiratoire infectieziekten van het RIVM.

De deelnemende peilstation-artsen wordt gevraagd het hele jaar door alle patiënten te rapporteren met influenza-achtig ziektebeeld volgens de criteria van Pel [Pel 1965]:

1. Een acuut begin, dus hoogstens een prodromaal stadium van drie tot vier dagen (inclusief preëxistente luchtweginfectie op een niet ziek makend niveau).
2. De infectie moet gepaard gaan met een temperatuurverhoging (tenminste 38 °C, rectaal).
3. Tenminste één van de volgende symptomen moet aanwezig zijn: hoest, neusverkoudheid, rauwe keel, frontale hoofdpijn, retrosternale pijn, myalgieën.

IAZ wordt alleen tijdens kantooruren geregistreerd. Telefonische consulten en huisbezoeken worden ook gerapporteerd, weekeind- en avondwaarnemingen niet.

Na een haalbaarheidsstudie in het seizoen 1991-1992 [Bosman et al, 1991] werd door de deelnemende peilstation-artsen in het seizoen 1992-1993 begonnen met het verzamelen van monsters voor virologisch onderzoek. Er werd vanaf dat moment gevraagd het hele jaar door van minimaal twee IAZ-patiënten per week een neuswat en een keelwat per patiënt in te zenden, waarbij één patiënt een kind onder de 10 jaar is (zie bijlage A). Als de arts in een week geen patiënt met influenza-achtig ziektebeeld ziet, maar wel met acute luchtweginfectie anders dan IAZ, dan dienen per patiënt een neus- en een keelwat van 2 patiënten met acute respiratoire infectie (ARI) afgenomen te worden. Deze monsters dienen als versterking van de nulmeting, mede omdat het influenzavirus in lage prevalentie wel het hele jaar circuleert en omdat huisartsen in de periode dat influenza nog niet officieel circuleert eerder geneigd zijn ARI te rapporteren dan IAZ. Sinds het begin wordt ook diagnostiek naar RS-virus gedaan omdat dit in symptomatologie sterk op het influenzavirus lijkt. Sinds het seizoen 2005-2006 wordt de huisartsen gevraagd ook buiten het influenzaseizoen in de weken 20 tot 39 een keelwat en een neuswat af te nemen bij alle patiënten met IAZ of ARI.

De afgenomen watten worden direct (of maximaal na één dag) in een buisje met virustransportvloeistof naar het RIVM gestuurd met de reguliere post. Bij elk monster wordt een inzendformulier meegezonden (zie bijlage B).

Bij het RIVM worden de monsters op het Laboratorium voor Infectieziekten en Screening (CIb/LIS) onderzocht op influenzavirus en op additionele pathogenen waarover periodiek afspraken gemaakt worden in verband met relevantie en capaciteit. De technieken die toegepast worden zijn Polymerase Chain Reaction (PCR) en/of viruskweek op cellijnen. Tot en met seizoen 2007-2008 werden alle monsters van week 40-20 op viruskweek gezet en alle virusisolaten geïdentificeerd. In de inter-epidemische periode werden op geleide van PCR uitslagen

alleen influenzavirus positieve monsters gekweekt. [Dijkstra et al, 2008]. Met ingang van het seizoen 2008-2009 is deze procedure in verband met toegenomen monsterinzendingen, afgenomen labcapaciteit en gewijzigde prioritering ook in de epidemische periode gevolgd. Na een groot aantal jaren een breed spectrum aan pathogenen te hebben gemonitord is om dezelfde reden de keus gemaakt om met ingang van het seizoen 2008-2009 naast influenzavirus alleen RSV (als confounder van IAZ) en rhinovirus (die het meest voorkomt naast influenzavirus en RSV) met PCR te diagnosticeren. Omdat de huidige rhinovirus diagnostiek ook informatie levert over enterovirus wordt dat in seizoen 2008-2009 nog meegenomen in de surveillance, maar niet gerapporteerd aan de inzendende arts. Zodra de specifieke rhinovirus PCR gereed is zal niet meer op enterovirus gescreend worden. Om in de toekomst weer een brede inventarisatie te kunnen doen van voorkomende pathogenen in monsters wordt nu high-throughput diagnostiek ontwikkeld.

Wanneer een monster positief is bevonden voor influenzavirus, wordt het eventueel beschikbare influenzavirusisolaat doorgestuurd naar het NIC - Erasmus MC voor antigene en moleculaire karakterisering. De inzendende arts ontvangt de PCR-uitslag van influenzavirus en RSV diagnostiek maximaal anderhalve week na inzenden retour. Met ingang van 2008-2009 wordt de uitslag van de rhinovirus PCR zodra de uitslag bekend is naar de inzendende arts gecommuniceerd. De praktijken die regelmatig monsters hebben ingezonden ontvangen hiervoor een bonus van maximaal 300 Euro (zie bijlage C).

Het Erasmus MC ontvangt naast de influenzavirusisolaten die door RIVM/CIb/LIS uit de monsters van de CMR-Peilstations zijn geïsoleerd, ook influenzavirusisolaten van de microbiologische diagnostische laboratoria die door hen (meestal bij ziekenhuispatiënten) verzameld zijn. Het RIVM/CIb houdt een vergelijkbare registratie bij en voert virologische diagnostiek uit bij verpleeghuiscliënten met IAZ of een andere acute respiratoire infectie in het kader van het verpleeghuissurveillance project SNIV. Verzorgingshuizen zijn vertegenwoordigd in de deelnemende praktijken van de CMR-Peilstations.

Sinds het seizoen 2004-2005 worden de influenzavirusisolaten verkregen uit de CMR-Peilstations ook gebruikt voor de monitoring van de antivirale gevoeligheid van influenzavirussen. Dit is met name van belang om te weten welke antivirale middelen inzetbaar kunnen zijn bij uitbraken (i.e. in verpleeghuizen en instellingen) van influenza als vaccinatie onvoldoende blijkt te werken en als voorbereiding op een pandemie in verband met de voorraden antivirale middelen die zijn opgeslagen.

## **2.2 Richtlijnen voor de virologische diagnostiek bij griep-surveillance**

Omdat Nederland participeert in het European Influenza Surveillance Scheme van het European Centers for Disease Control (ECDC) en in het WHO Global Influenza Surveillance Network, zijn de richtlijnen en aanbevelingen van deze organisaties van toepassing. Daarnaast zijn richtlijnen van het Amerikaanse CDC bekeken.

In 2002 is door het EISS een protocol opgesteld voor de evaluatie van de kwaliteit van klinische data die binnen de verschillende Europese influenza surveillance netwerken verzameld worden [Aguilera 2002]. De conclusies en aanbevelingen in dit protocol zijn gebaseerd op: 1) een literatuuroverzicht van de evidence-based practices bij influenza surveillance op basis van peilsta-

tions; 2) WHO en CDC richtlijnen voor evaluatie van surveillance systemen; 3) EISS vereisten, zoals vermeld op de website [EISS 2009]; en 4) de resultaten van een Europese enquête naar de gang van zaken binnen de Europese influenza surveillance netwerken [Aguilera et al, 2001]. Het EISS heeft ook een protocol opgesteld met richtlijnen voor de monsterafname, om zodoende de harmonisatie en interpretatie van de virologische gegevens te verbeteren [Meerhoff 2007]. Van de WHO is recent een richtlijn voor de virologische en epidemiologische influenza surveillance verschenen [World Health Organization Western Pacific Region 2008]. Zowel de WHO als het CDC hebben specifieke aanbevelingen opgesteld voor het gebruik van sneltesten voor de diagnose van influenza [World Health Organization 2005; Centers for Disease Control 2009]. Tenslotte zijn de aanbevelingen van het ECDC voor de Nederlandse voorbereiding op een influenza pandemie meegenomen [ECDC and VWS 2007].

Voor wat betreft het verzamelen van virologische gegevens voor de surveillance van influenza zijn de volgende eisen en aanbevelingen van belang:

- De virologische gegevens moeten van dezelfde populatie afkomstig zijn als de klinische gegevens en verzameld zijn op hetzelfde tijdstip. Deze populatie moet representatief zijn voor de algemene bevolking wat betreft de belangrijkste sociaal-demografische kenmerken, waaronder geografische verdeling, leeftijd en urbanisatiegraad.
- De monsters worden genomen bij patiënten die voldoen aan de Europese klinische criteria voor griep, namelijk griepachtige ziekte (IAZ) of acute respiratoire infectie (ARI). Hierbij wordt IAZ gedefinieerd als: acute symptomen EN ten minste een van de volgende vier systemische symptomen: koortsig of subfebril, malaise, hoofdpijn, spierpijn EN tenminste een van de volgende drie respiratoire symptomen: hoesten, keelpijn, kortademigheid. Een acute respiratoire infectie wordt gedefinieerd als: acute symptomen EN ten minste een van de volgende vier respiratoire symptomen: hoesten, keelpijn, kortademigheid, coyza EN het oordeel van een clinicus dat de ziekte het gevolg is van een infectie [De Commissie van de Europese Gemeenschappen 2008].
- Er worden monsters genomen tijdens alle fasen van de epidemie (inclusief de pre- en post-epidemische fase) en ook voor en na het griepseizoen. Binnen EISS zijn maar weinig landen die het hele jaar door monsters verzamelen (Tsjechië, Nederland, Polen, Slovenië en Zwitserland).
- Er wordt aanbevolen dat het peilstation-systeem berust op deelname van 1-5% van alle huisartsen in het land en dat, indien financieel haalbaar, al deze artsen een vast aantal monsters per week verzamelen. Er is binnen EISS geen consensus over het aantal monsters dat geanalyseerd zou moeten worden voor een goede sensitiviteit en specificiteit van influenza surveillance. Ter illustratie, in Frankrijk werden in het seizoen 2006-2007 4200 watten verzameld (7/100.000 inwoners), in Nederland 300 (2/100.000 inwoners). Gemiddeld verwerken de nationale influenza referentie laboratoria in Europa 35 monsters per week (range: 3 (Slovenië) - 200 (Duitsland, Schotland)) [Aguilera et al, 2001]. De meeste laboratoria verwerken 200-1.000 monsters per seizoen (inclusief monsters afkomstig van ziekenhuizen en andere artsen).
- De monsters moeten verzameld worden binnen de eerste vier dagen van ziekte. Bij patiënten met verminderd afweersysteem kunnen monsters tot een week na het begin van de ziekte genomen worden.
- Er wordt aanbevolen dat monsters worden genomen uit neus en/of keel. Daarnaast kan een neuskeelholte-wat gebruikt worden.

- De monsters moeten op de juiste wijze opgeslagen worden en zo snel mogelijk verstuurd worden naar een laboratorium.
- Indien mogelijk worden de monsters ook op andere respiratoire virussen onderzocht. De meeste aan EISS deelnemende landen testen minimaal op RSV; alleen in Ierland, Italië, België, Noorwegen, Denemarken en Slowakije wordt niet op andere pathogenen getest [Meerhoff et al, 2003]. In Europa zijn de meest gebruikte diagnostische methoden IF en/of ELISA en/of PCR.
- De uitslag van de test wordt teruggerapporteerd naar de betreffende huisarts. Het kwalitatief juist stellen van de diagnose IAZ door de huisarts wordt hierdoor verbeterd en door een goed onderscheid tussen virale en bacteriële infecties kan het gebruik van antibiotica worden teruggedrongen. De terugrapportage is ook een belangrijke factor bij de motivatie tot deelname aan het surveillancesysteem.
- Regelmatige controle van de validiteit en vergelijkbaarheid van de laboratoriumresultaten is noodzakelijk.
- Voor de laboratoria worden de richtlijnen van de WHO aanbevolen (<http://www.who.int/emc/surveill/>).

Naast deze monsters van peilstation artsen, worden er in veel landen – waaronder Nederland – ook monsters verzameld bij patiënten in ziekenhuizen en via andere artsen [Meerhoff et al, 2003]. Deze gegevens worden gebruikt als een tweede maat voor de influenza activiteit (dit is vooral van belang voor de vroegtijdige waarschuwing als het peilstation-systeem niet de hele populatie dekt) en voor validatie van de virologische data van de peilstations [Fleming et al, 1995]. Primair zijn deze virusisolaten echter bedoeld voor de analyse van de overeenkomst van circulerende influenzavirussen met de componenten in het influenzavaccin en voor de selectie van influenzavirussen die potentieel interessant zijn als kandidaatvirus voor het influenzavaccin.

In een aantal landen is de afgelopen jaren geëxperimenteerd met een sneller systeem voor de diagnostiek, gebaseerd op het gebruik van ‘near patient tests’ (NPT). Het principe is ook gebaseerd op een wattenstokje in neus en/of keel, maar hiermee kan binnen 30 minuten de aanwezigheid van influenzavirus antigen aangetoond worden zonder dat speciale apparatuur nodig is. Een taakgroep van het EISS heeft in 2003 aanbevelingen gedaan voor het gebruik van deze NPTs bij de influenza surveillance [Thomas et al, 2003]. De belangrijkste voordelen zijn de snelheid waarmee de resultaten beschikbaar zijn (minuten i.p.v. dagen) en het voorkomen van een overload van monsters bij het laboratorium tijdens epidemieën. Met name de hoge specificiteit (95%) en de snelheid waarmee de resultaten beschikbaar zijn maken de NPTs aantrekkelijk voor de klinische surveillance van influenza. Nadelen zijn dat de sensitiviteit beperkt is (66-85% van celkweek en nog slechter ten opzichte van real time PCR) en dat het meer werk is voor de huisartspraktijk. Buiten een influenza-epidemie zijn de sensitiviteit en specificiteit (veel) lager [LCI/RIVM richtlijn infectieziekten 2004]. NPTs mogen nooit de virologische surveillance op basis van virusisolatie vervangen, maar kunnen een aanvulling zijn. Virusisolatie blijft nodig voor antigene karakterisering in verband met de vaccin overeenkomst en het bepalen van het antiviraal profiel. In twee landen (Zwitserland en Italië) worden NPTs gebruikt voor de influenzasurveillance [Meerhoff et al, 2003].

Hoewel de rapportage over influenza door de verschillende Europese surveillance-netwerken, zowel individueel als gezamenlijk, gebaseerd is op de verzamelde gegevens gedurende het griep-seizoen, wordt aanbevolen de circulerende stammen gedurende het hele jaar in de gaten te houden [Meerhoff et al, 2003; World Health Organization Western Pacific Region 2008]. Dit

zou de waarschuwingsfunctie van het surveillance-systeem ten goede komen; immers, de Spaanse Griep is in de zomer begonnen.

### 2.3 Resultaten virologische diagnostiek bij de CMR-Peilstations

In het kalenderjaar 2008 hebben 45 praktijken in totaal 1056 monsters ingestuurd, variërend van 1 tot 88 monsters per praktijk. De praktijken ontvangen een bonus van 100 Euro bij inzenden van 1-20 monsters, 200 Euro bij 21-45 monsters en 300 Euro bij 75 monsters of meer. In 2008 is totaal ruim 5000 Euro uitgekeerd. Het aantal ingezonden monsters was hoger dan in voorgaande jaren. Er is een stijgende trend van 309 (in 2005), 609 (in 2006) tot 808 (in 2007) ingezonden monsters door respectievelijk 30, 36 en 41 praktijken. Voor een deel kan deze toename dus verklaard worden door het grotere aantal inzendende praktijken. Daarnaast speelt de invoering van het bonus-systeem in 2006 waarschijnlijk een rol.

De resultaten van de bemonstering worden in meer detail beschreven voor het respiratoire jaar 2007-2008 (gedefinieerd als de periode van 1 mei 2007 tot en met 30 april 2008), waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen het griepseizoen (van week 40 in 2007 tot en met week 19 in 2008) en buiten het seizoen (weken 20 tot en met 39 in 2007). Tijdens het respiratoire jaar 2007-2008 werden 1569 patiënten met IAZ door de huisartsen gezien en bij 531 (34%) van hen werd

Tabel 2.1 Kenmerken van IAZ-patiënten die in het respiratoire jaar 2007-2008 bemonsterd werden in het kader van de CMR peilstation-surveillance [Dijkstra et al, 2008]

Kenmerken	IAZ-patiënten		Bemonsterde IAZ-patiënten	
	N	(%)	N	(%) <sup>a</sup>
Totaal	1569	(100%)	531	(100%)
Leeftijd in jaren:				
0 – 4 jaar	200	(13,2%)	50	(9,4%)
5 – 14 jaar	158	(10,5%)	58	(10,9%)
15 – 44 jaar	550	(36,4%)	243	(45,7%)
45 – 64 jaar	361	(23,9%)	141	(26,6%)
65 jaar en ouder	241	(16,0%)	39	(7,3%)
Geslacht (= man)			251	(47,8%)
Gevaccineerd (=ja) <sup>b</sup>			67	(12,7%)
Respiratoire allergie (= ja)			31	(5,9%)
Immunosuppressie (= ja)			2	(0,4%)
Chronische ziekte (= ja)			53	(20,9%)
Vertraging in monsterafname in dagen (mediaan en 1 <sup>e</sup> en 3 <sup>e</sup> kwartiel) <sup>c</sup>			3	(2-4)

<sup>a</sup> Tenzij anders vermeld

<sup>b</sup> Influenzavaccinatie ontvangen voor het respiratoire jaar 2007-2008

<sup>c</sup> Aantal dagen tussen eerste ziektedag en datum van monsterafname

een monster afgenomen. Daarnaast werden watten ingestuurd van 438 ARI-patiënten. Het grootste deel van deze monsters (n = 821; 85%) werd ingezonden tijdens het griepseizoen 2007-2008 en gemiddeld werden er 26,5 monsters per week ingestuurd (range: 5 in week 18 – 49 in week 7). Als onderscheid wordt gemaakt naar vier provinciegroepen kwam dit gemiddelde niet boven de 10 monsters per week uit. Het aantal praktijken dat monsters instuurde was gemiddeld 16 en varieerde van 2 praktijken (in week 18) tot 25 praktijken (in week 8). Tijdens het seizoen was de verdeling 58% (473 monsters) van IAZ patiënten en 42% (348 monsters) van ARI patiënten, terwijl in de zomer deze verdeling 39% (58 monsters) en 61% (90 monsters) was. Dit verschil is logisch, omdat er buiten het seizoen minder IAZ patiënten gezien worden, waarop de huisartsen volgens instructie overschakelen op het bemonsteren van ARI patiënten. De leeftijdsverdeling van de IAZ patiënten in het respiratoire jaar 2007-2008 wordt gepresenteerd in tabel 2.1. Van de bemonsterde patiënten is tevens enige achtergrondinformatie beschikbaar. Het aantal kinderen (0 – 4 jaar) en ouderen (65+-ers) met IAZ waarbij een monster wordt afgenomen blijft wat achter in vergelijking met de middelste leeftijdsgroepen. Gemiddeld zijn de watten 3 dagen na de eerste ziektedag afgenomen; dit is binnen de aanbevolen termijn van 4 dagen. Voorlopige resultaten van het seizoen 2008-2009 (week 40 tot en met 13) laten zien dat het aantal ingezonden monsters hoger was. Gemiddeld werden er 35 monsters van zowel IAZ als ARI patiënten ingezonden (range: 14 – 79). Dit is vergelijkbaar met de aantallen in België, Portugal, Slowakije, Spanje en Zwitserland [Aguilera et al, 2001]. In de weken waarin de IAZ-incidentie boven de baseline lag, was dit gemiddeld 57 monsters (range: 30 – 79).

#### *Virologische bevestiging van gerapporteerde IAZ*

Van de 473 ingezonden watten van IAZ-patiënten tijdens het seizoen 2007-2008 waren er 141 (30%) positief voor influenzavirus type A of B. Tijdens de weken waarin de IAZ-incidentie boven de baseline van 5,1 per 10.000 patiënten lag (weken 2 tot en met 13) werden 110 van de 285 (38%) monsters positief voor een influenzavirus bevonden en tijdens de piekweek (week 8) zelfs 19 van de 35 (54%). In de zomer van 2008 werden 237 patiënten met IAZ gerapporteerd waarvan in 58 gevallen een monster werd ingestuurd. Slechts 1 maal werd hierin een influenzavirus type B aangetoond. Van de 348 ingezonden monsters van ARI-patiënten in het seizoen 2007-2008, werd in 42 (12%) gevallen influenzavirus A of B aangetoond. Tijdens de weken waarin de IAZ-incidentie boven de baseline lag was dit in 35 van de 127 ARI-monsters het geval (28%), terwijl in de zomer van 2008 één keer een influenzavirus A aangetoond werd.

#### *Vaccin effectiviteit*

De vaccinatiestatus van de bemonsterde IAZ-patiënten werd gebruikt om de effectiviteit van het toegediende influenzavaccin te bepalen. Hierbij worden alleen monsters meegenomen die afgenomen zijn na de periode van vaccinatie (oktober/november), vanaf de week dat er daadwerkelijk influenzavirussen aangetroffen worden in de monsters. In totaal waren dit er 377 in de periode 10 december 2007 tot en met 29 april 2008. De vaccin-effectiviteit (VE) wordt berekend als  $1 - OR$ , waarbij OR de odds ratio is voor vaccinatiestatus onder laboratorium bevestigde influenza patiënten (cases) versus vaccinatiestatus onder bemonsterde maar negatief geteste IAZ patiënten (controles) [CCDR 2005; Skowronski et al, 2007]. De VE (gecorrigeerd voor leeftijd) in het seizoen 2007-2008 was 58,5% (95% BI: 9,5 – 80,9%) [Dijkstra et al, 2008]. Bij de huidige aantallen monsters kan geen schatting gedaan worden van de VE in verschillende doelgroepen zoals ouderen en patiënten met chronische medische problematiek.

### *Antivirale gevoeligheid*

Voor het evalueren van de resistentie tegen de neuraminidaseremmers oseltamivir en zanamivir en de M2 ion-kanaal blokkers amantadine en rimantadine werden 173 influenzavirus-isolaten gebruikt afkomstig van de CMR-Peilstations. In verband met de gebleken resistentie van A(H1N1) virussen tegen oseltamivir werd deze monitoring met ingang van het seizoen 2007-2008 uitgebreid voor A(H1N1) virussen uit de non-sentinel surveillance (perifere laboratoria en ziekenhuizen). De resultaten werden gerapporteerd in de RIVM jaarrapportage [Dijkstra et al, 2008] en in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde [Rimmelzwaan et al, 2008].

## **2.4 Benodigde aantallen monsters**

Voor een uitbreiding van de dekkingsgraad van de influenza surveillance van 0,8% naar 5% is een populatie van ruim 800.000 ingeschreven patiënten nodig. Uitgaande van de gemiddelde praktijkomvang binnen de huidige CMR-Peilstations (3.000 patiënten) zouden dit ca. 275 praktijken zijn. Op dit moment worden er ca. 1.000 monsters per jaar ingestuurd van het theoretische aantal van ca. 5.000 (45 praktijken x 2 monsters x 52 weken). Bij 275 praktijken zouden dit er theoretisch  $275 \times 2 \times 52$  worden (28.600 monsters). Bij een zelfde inzend-fractie van ca. 1/5 zouden we er dan ca. 6.000 verwachten. Bij één monster per huisarts per week worden dit er ca. 3.000.

Op dit moment is geen sprake van een statistisch berekende steekproefomvang voor de virologische bemonstering. Dat is ook niet goed mogelijk omdat het patiënten betreft die voor bemonstering worden geselecteerd op basis van door de individuele huisarts gehanteerde criteria. Het aantal monsters dat noodzakelijk is voor de diverse analyses is afhankelijk van factoren die per seizoen kunnen variëren en niet allemaal te voorspellen zijn. Dit betreft vooral de vaccinatiegraad van de onderzoekspopulatie en het percentage patiënten met IAZ klachten dat werkelijk influenza heeft. Een statistische power berekening zal meestal pas achteraf (post hoc) kunnen plaatsvinden.

Tijdens het jaarlijkse griepseizoen wordt gewoonlijk in ca. 30% van de ingezonden monsters van IAZ-patiënten een influenzavirus aangetoond. Om dit in een steekproef te kunnen aantonen met een nauwkeurigheid ( $d$ ) van 5% en een betrouwbaarheid ( $1-\alpha$ ) van 95% zijn 323 monsters nodig. Bij een verwachting van 50% positieve monsters, zoals tijdens de piekweken, zijn er 384 monsters nodig. Bij een nog grotere proportie positieve monsters (in geval van een pandemie) zal het benodigde aantal monsters weer afnemen. In het griepseizoen 2007-2008 werden 473 monsters bij IAZ patiënten afgenomen en kon dus - na afloop van het seizoen - een goede schatting van het aantal influenzapositieve monsters gemaakt worden. Ook houdt het aantal influenza-positieve monsters over het algemeen gelijke tred met de landelijke IAZ-incidentie. De huidige aantallen zijn echter te klein om betrouwbare uitspraken te doen per dag of week, voor specifieke regio's of voor categorieën van patiënten.

Hoewel het bepalen van de vaccin-effectiviteit geen primair doel is van de virologische surveillance, worden de gegevens daar wel voor gebruikt. Voor wat betreft de benodigde aantallen monsters voor de evaluatie hiervan wordt aangenomen dat de vaccinatie dekking onder de bemonsterde IAZ-patiënten 13% is. Het aantal gevaccineerde IAZ-patiënten met een negatieve

laboratorium uitslag voor influenzavirus (de ‘controls’) is ongeveer twee keer zo groot als het aantal gevaccineerde IAZ-patiënten met een positieve uitslag (de ‘cases’); de control-case ratio voor de berekening wordt daarom gesteld op 1:2. Om een VE van 50% (odds ratio van 0,5) te kunnen aantonen met een onderscheidend vermogen (power) van 80% en een significantie van 95% zijn dan 876 monsters nodig (292 cases en 584 controls). Bij toenemende vaccinatiegraad zijn minder monsters nodig (tabel 2.2). Ook als het aantal negatieve monsters relatief groter wordt daalt de steekproefomvang ietwat. Voor het aantonen van een lagere VE zijn meer monsters nodig.

Hoogste prioriteit is de VE schatting onder mensen met een leeftijdindicatie, dat wil zeggen personen van 60 jaar en ouder. Omdat de vaccinatie dekking onder IAZ-patiënten uit deze leeftijdsgroep hoger is, zijn minder monsters nodig. Aan de andere kant neemt de vaccin-effectiviteit af op hogere leeftijd en zouden dus juist meer monsters nodig zijn. Het is dus van belang dat de VE wordt bepaald in verschillende leeftijdsgroepen. Als bijv. 3 leeftijdsgroepen worden gebruikt (60 t/m 64, 65 t/m 74 en 75 jaar en ouder) dan zal de benodigde steekproefomvang uiteraard toenemen. Dit geldt ook voor andere gestratificeerde analyses, bijv. op basis van onderliggende chronische medische problematiek of functionele status. Ook zal de VE schatting idealiter al snel na aanvang van een influenza epidemie / -pandemie worden vastgesteld en niet pas na afloop van het seizoen. Daarom wordt de VE in eerste instantie bepaald op basis van resultaten uit andere landen waar het influenzaseizoen al eerder begonnen is. In landen waar het influenzaseizoen later begint, gebruikt men dan weer de Nederlandse resultaten om hun beleid eventueel aan te passen.

Op dit moment valt slechts ongeveer 10% van de bemonsterde IAZ patiënten in de leeftijdsgroep van 60 jaar en ouder. Zelfs indien op termijn alle huisartspraktijken 2 monsters per week insturen, waarvan één van een volwassen patiënt, zal het aantal bemonsterde patiënten in deze leeftijdsgroep onvoldoende zijn voor betrouwbare gestratificeerde analyses. Bij een meer gerichte bemonstering van oudere patiënten zou het benodigde aantal wel gehaald kunnen worden. Maar, hiervoor is een uitbreiding van het aantal bemonsterde patiënten noodzakelijk.

Tabel 2.2 Benodigde aantal monsters van IAZ-patiënten voor evaluatie van de vaccin-effectiviteit

Betrouwbaarheid	Power	Case:control	Gevaccineerd	VE	Cases	Controls	Totaal
95%	80%	1:2	13%	50%	292	584	876
95%	80%	1:2	32%	50%	135	270	405
95%	80%	1:2	42%	50%	113	226	339
95%	80%	1:2,5	13%	50%	276	552	828
95%	80%	1:2,5	32%	50%	127	254	381
95%	80%	1:2,5	42%	50%	105	210	315
95%	80%	1:1,5	13%	50%	321	642	963
95%	80%	1:1,5	32%	50%	148	296	444
95%	80%	1:1,5	42%	50%	124	248	372
95%	80%	1:2	32%	40%	235	470	705
95%	80%	1:2	32%	60%	83	166	249
90%	80%	1:2	32%	50%	105	210	315



## 2.5 Werkbelasting huisartsen

De werkbelasting voor de deelnemende huisartspraktijken dient zo laag mogelijk te zijn, zodat dit geen (te grote) belemmerende factor is bij de uitvoering van de surveillance. Anders wordt de werving van nieuwe praktijken bemoeilijkt. De werkbelasting bestaat uit de registratie van IAZ in het huisartsinformatiesysteem via een pop-up systeem, het geven van patiëntinformatie vóór het afnemen van de neuswatten en keelwatten, het afnemen zelf, het invullen van het bijbehorende formulier voor het laboratorium en de verzending. Hierbij is waarschijnlijk vooral de patiëntinformatie een belemmerende factor, omdat patiënten tegenwoordig veel uitleg behoeven voordat je iets kunt doen waar ze ook nog eens persoonlijk geen direct voordeel van hebben. Voor kinderen geldt dit eens te meer en huisartsen zijn zich er van bewust dat zij zelf, het kind en de ouders niet gebaat zijn bij het creëren van angst bij kinderen. Dat is de reden dat waarschijnlijk weinig monsters bij kinderen afgenomen worden ondanks herhaalde oproep [Persoonlijke communicatie dr. G. Donker, coördinator CMR-Peilstations]. Bij de inzet van sneltesten zal de werkbelasting voor de huisartspraktijk toenemen, omdat de test immers ter plaatse uitgevoerd en afgelezen wordt.

De deelnemende huisartsen aan CMR-Peilstations krijgen jaarlijks een (kleine) vergoeding. Daarbij wordt een bonus toegekend voor grotere praktijken, of juist een korting vanwege slecht rapporteren. Bij de geplande uitbreiding van het aantal praktijken is er geen financiële dekking meer voor deze vergoeding. In ruil voor hun medewerking zullen de huisartsen in een andere vorm beloond worden, bijvoorbeeld met relevante spiegelinformatie die de praktijk vervolgens kan gebruiken voor beter inzicht in de eigen bedrijfsvoering, in onderhandelingen met zorgverzekeraars of om informatie uit het huisartsinformatiesysteem te genereren die nodig is bij praktijkaccreditering.



### 3 Discussie en conclusie

Het aantal monsters ingezonden door de CMR-Peilstations bedroeg 1056 in 2008. Ondanks dat er de afgelopen vier jaar een stijgende trend te zien was in het aantal monsters, was dit beduidend minder dan verwacht mocht worden op basis van de instructie om twee monsters per arts per week in te zenden. In het seizoen 2008-2009 werden meer monsters ingestuurd dan de seizoenen daarvoor en lag het (voorlopige) gemiddelde op 35 per week. Het aantal monsters dat afgenomen werd bij kinderen en bij ouderen was ietwat kleiner dan op basis van de leeftijdsverdeling van IAZ-patiënten verwacht mocht worden.

De resultaten van de virologische diagnostiek laten zien dat het aantal influenza-positieve monsters over het algemeen gelijke tred houdt met de IAZ-incidentie. Voor de bevestiging van de landelijke wekelijkse incidentie van IAZ tijdens de piekweken is het huidige aantal monsters op dit moment dus toereikend. Echter, een van de belangrijkste motivaties voor uitbreiding van de epidemiologische surveillance was te komen tot betrouwbare uitspraken over IAZ-incidenties gestratificeerd naar regio, leeftijdsgroepen, co-morbiditeit, patiëntengroepen, etc. en daarvoor is het huidige aantal monsters niet voldoende. Daarbij kan worden aangenomen dat in een pandemische situatie een deel van de huisartsen geen monsters meer (kan) insturen. Juist tijdens de aanloop naar het bereiken van een influenzapandemie en direct na de piek ervan is het belangrijk om voldoende virologische bevestiging van de IAZ-incidentie te verkrijgen. Om het systeem in zo'n geval operationeel te kunnen houden, is het van belang dat de totale groep getrainde en logistiek voorbereide peilstation-artsen voldoende groot is. Tijdens een pandemie is virusdetectie voldoende, terwijl de uitgebreidere analyse van virussen, zoals die tijdens een normaal influenzaseizoen uitgevoerd wordt, beperkt kan worden tot een representatief deel van de gedetecteerde influenzavirussen. Om goed voorbereid te zijn op een pandemie is het ook van belang dat de routine het gehele jaar door wordt vastgehouden, ook in de zomermaanden en door alle huisartspraktijken die deel uitmaken van de 5% dekkingsgraad. Dit is ook van belang voor de klinische diagnostiek; omdat de virologische diagnostiek voor de deelnemende huisartsen een vorm is van feedback op het eigen handelen, zouden er bij een gedeeltelijke uitbreiding verschillen kunnen ontstaan in de diagnostische kwaliteiten van huisartsen die wel of niet bemonsteren. Ook kan de motivatie van huisartsen om mee te doen met de epidemiologische surveillance voor influenza afnemen als er geen feedback plaatsvindt. Aan de andere kant kan de werving van nieuwe praktijken mogelijk ook juist bemoeilijkt worden, omdat we de huisartsen met extra werk belasten. Een ander punt van aandacht is dat bij een uitbreiding van de virologische diagnostiek de capaciteit op het laboratorium van het RIVM (verder) onder druk wordt gezet (zie bijlage D).

Op basis van de ingezonden monsters van de CMR-Peilstations kan aan het eind van het seizoen met voldoende power een betrouwbare schatting gegeven worden van de totale vaccin-effectiviteit. Het is echter zinvoller om uitspraken te kunnen doen voor specifieke doelgroepen of voor een vroegtijdigere evaluatie, maar daarvoor is het huidige aantal monsters te klein.

Naast het bepalen van influenzavirussen, wordt aanbevolen ook op aanwezigheid van andere pathogenen te testen. Daarbij gaat het vooral om RS-virus, dat meestal voorafgaand aan het jaarlijkse influenzaseizoen zorgt voor een of meerdere pieken in de IAZ-incidentie bij kinderen.

Vanwege de integratie van de influenzasurveillance in de Nederlandse huisartsenzorg kan de virologische diagnostiek ook een bijdrage leveren aan het uitsluiten van een (influenza-) virusinfectie als oorzaak van de symptomen, het vervolg van een influenza episode (denk aan longontsteking) en monitoring van kwetsbare groepen (chronisch zieken). Daarnaast is de infrastructuur van dit virologisch surveillance systeem uitermate geschikt indien monitoring van minder frequent voorkomende infectieziekten als Q-koorts, SARS, vogelpest, en dergelijke nodig is. Hiervoor dient het netwerk wel voldoende fijnmazig te zijn wat betreft geografische spreiding.

### *Conclusie*

Voor een betrouwbare influenza surveillance op basis van aan de huisarts gepresenteerde IAZ is bevestiging noodzakelijk door middel van virologische diagnostiek in een representatieve steekproef van IAZ-patiënten. Momenteel is deze steekproef voldoende groot voor de virologische bevestiging van de landelijke wekelijkse cijfers over de IAZ-incidenties tijdens de jaarlijkse griepedemie en de monitoring van de antivirale gevoeligheid van circulerende influenza-virussen. Ook kan *post hoc* de effectiviteit van het toegediende influenzavaccin bepaald worden en kan een bijdrage geleverd worden aan de keuze voor de samenstelling van het vaccin voor het volgende jaar.

Het huidige aantal monsters is echter niet voldoende om IAZ-incidentiecijfers te kunnen onderbouwen die gestratificeerd zijn naar regio, urbanisatiegraad, patiënt- of leeftijdscategorie. Omdat de aanwezigheid van het influenzavirus alleen kan worden aangetoond als snel na aanvang van de symptomen getest wordt, dient de virologische surveillance continu uitgerold te zijn; het is niet mogelijk de bemonstering pas te starten als een epidemie of pandemie wordt gesignaleerd via de epidemiologische surveillance. De evaluatie van de vaccin-effectiviteit is zinvoller als deze bepaald wordt voor specifieke hoog-risicogroepen (ouderen en mensen met een medische indicatie); hiervoor zijn meer monsters nodig uit deze groepen. En mocht er een pandemie uitbreken, dan is het huidige aantal huisartsen waarop de virologische diagnostiek gebaseerd is, onvoldoende robuust.

Door de virologische diagnostiek voor influenza mede uit te breiden bij de op handen zijnde verhoging van de dekkingsgraad van de epidemiologische influenzasurveillance, kunnen bovenstaande beperkingen verholpen worden. Hierbij wordt aanbevolen dat alle artsen die deelnemen aan de influenza surveillance regelmatig monsters inzenden, om verschillen in klinische diagnostiek te voorkomen. Om het totale aantal monsters enigszins te beperken, zou overgegaan kunnen worden op het inzenden van één monster per praktijk per week in plaats van twee per huisarts.

## 4 Aanbevelingen

Op basis van de resultaten en de daaruit getrokken conclusie komen wij tot de aanbeveling de virologische diagnostiek mede uit te breiden bij de op handen zijnde uitbreiding van de epidemiologische influenza surveillance. Hiervoor schetsen wij de volgende twee mogelijke scenario's:

1. De huidige systematiek van neus- en keelwatten, die bij het RIVM middels de PCR geanalyseerd worden op aanwezigheid van influenzavirus en andere pathogenen (met name RS-virus), wordt mede uitgebreid. Voor een geselecteerde steekproef van PCR positieve monsters vindt verdere antigene en moleculaire karakterisering en bepaling van antiviraal profiel plaats.  
Voordeel van dit scenario is dat er een zeer betrouwbaar en robuust influenzasurveillance systeem ontstaat, waarbij veranderingen in IAZ-incidentie – op nationaal niveau, maar ook voor specifieke subgroepen of regio's – wekelijks bevestigd (of juist uitgesloten) kunnen worden met behulp van virologische diagnostiek. Nadeel is dat uitbreiding via dit scenario de capaciteit en de prioritering op het laboratorium van het RIVM zal overschrijden.
2. Voor routinebepaling op aanwezigheid van influenza A/B wordt gebruik gemaakt van sneltesten (NPTs) in de huisartspraktijk. De watten worden vervolgens naar het RIVM gestuurd, waar in een gerichte steekproef (op basis van NPT-uitslag, geografische verdeling, urbanisatiegraad, leeftijd en vaccinatiestatus) van de monsters een uitgebreide virologische analyse voor influenzavirus uitgevoerd wordt. Er wordt niet meer getest op aanwezigheid van RSV, rhinovirus en enterovirus.  
Voordeel van dit scenario is dat de huisarts de uitslag van de test al binnen enkele minuten heeft in plaats van na enkele dagen. Ook wordt het meest efficiënt gebruik gemaakt van de laboratoriumcapaciteit op het RIVM betreffende de PCR, kweek en verdere karakterisering. Nadeel is de beperkte sensitiviteit van de sneltesten, die in de inter-epidemische periode nog verder daalt. Ook is op dit moment nog niet bekend of de gebruikte watten voor de sneltesten vervolgens nog geschikt zijn voor verdere analyse op het lab; dit zou uitgezocht moeten worden in een pilotstudie. Zonder virologische diagnostiek op aanwezigheid van RS-virus zal geen onderscheid meer gemaakt kunnen worden naar een piek in de IAZ-incidentie vanwege influenza of RSV, dat met name bij kinderen van belang is. En tenslotte zal uitgezocht moeten worden hoe de uitslagen van de sneltesten bij het NIVEL komen: direct via een technische aanpassing in het huisartsinformatiesysteem of indirect via het lab-informatie formulier dat met de monsters meegestuurd wordt naar het RIVM.

Door het RIVM is voor beide scenario's een begroting opgesteld (zie bijlage E). Daarnaast zal er bij het NIVEL een kleine uitbreiding nodig zijn voor de administratieve ondersteuning. Voor beide scenario's kan overwogen worden het aantal patiënten waarbij de huisartsen een monster afneemt terug te brengen van twee naar één per praktijk per week. In beide gevallen geldt dat het gekozen scenario in het seizoen 2009-2010 getest kan worden, waarbij vooral aandacht besteed dient te worden aan de werkbelasting voor de huisartspraktijken en, in geval van scenario 2, de kwaliteit van de NPTs ten opzichte van PCR/kweek.



# Literatuur

Aguilera, J-F. Protocol for the Evaluation of the Quality of Clinical Data within the European Influenza Surveillance Scheme. EISS protocol, december 2002.

Aguilera, J-F, Paget, J., Manuguerra, J-C, on behalf of EISS and EuroGROG. Survey of Influenza Surveillance Systems in Europe. EISS-EuroGROG Report, december 2001.

Bosman, A., Sprenger, M. J. W., Leentvaar-Kuijpers, A., Hoogenboom-Verdegaal, A. M. M., Blikert-Mooiman, M. A. J., and Ten Hoopen, A. J. Ontwikkeling, exploitatie en evaluatie van een geïnnoveerd surveillance netwerk voor infectieziekten; een haalbaarheidsstudie. RIVM rapport nr. 968905001. Bilthoven, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne: 1991.

CCDR. Effectiveness of vaccine against medical consultations due to laboratory-confirmed influenza: results from a sentinel physician pilot project in British Columbia, 2004-2005. *Can Commun Dis Rep* 2005;31:181-191.

Centers for Disease Control. Rapid diagnostic testing for influenza - information for clinical laboratory directors [Internet]. Laatst gewijzigd op 22-1-2009; geraadpleegd op 30-3-2009. Online beschikbaar op: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidlab.htm>.

De Commissie van de Europese Gemeenschappen. Beschikking van de Commissie van 28 april 2008 tot wijziging van Beschikking 2002/253/EG tot vaststelling van gevalsdefinities voor het melden van overdraagbare ziekten aan het communautaire netwerk krachtens Beschikking nr. 2119/98/EG van het Europees Parlement en de Raad (Kennisgeving geschied onder nummer C(2008) 1589) (Voor de EER relevante tekst) (2008/426/EG). Publicatieblad van de Europese Unie 2008;159:46-90. Online beschikbaar op: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:159:0046:0090:NL:PDF>

Dijkstra, F., van Gageldonk-Lafeber, A. B., Brandsema, P., Friesema, I. H. M., Robert-Du Ry van Beest Holle, M., van der Lubben, I. M., Wilbrink, B., Meijer, A., Van der Hoek, W., and van der Sande, M. A. B. Jaarrapportage respiratoire infectieziekten 2007/2008. RIVM rapportnr 210231003. Bilthoven, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu: 2008.

Donker, G. A. Jaarverslag Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland 2007. Utrecht, NIVEL: 2008.

ECDC and VWS. ECDC joint self-assessment report pandemic influenza preparedness The Netherlands. ECDC: 2007.

EISS. European Influenza Surveillance Scheme [Internet]. Geraadpleegd op 22-1-2009. Online beschikbaar op: [www.eiss.org](http://www.eiss.org).

Fleming DM, Chakraverty P, Sadler C, Litton P. Combined clinical and virological surveillance of influenza in winters of 1992 and 1993-4. *BMJ* 1995;311:290-291.

LCI/RIVM richtlijn infectieziekten. Diagnostiek van influenza. [Internet] Laatst gewijzigd op 2-2004, geraadpleegd op 30-3-2009. Online beschikbaar op: <http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/Influenza/index.jsp>

Meerhoff, T. on behalf of EISS. EISS sentinel swabbing protocol (version 1). (Manuscript in voorbereiding).

Meerhoff, T., Paget, J., on behalf of EISS. Survey of virological methods used for the surveillance of influenza in Europe. EISS report. Utrecht, EISS: 2003.

Nielen, M., Schellevis, F., DeBakker, D., Yzermans, J., Donker, G., Verheij, R., and Westert, G. Surveillance van acute veranderingen in morbiditeit en mortaliteit. Utrecht, NIVEL: 2006.

Rimmelzwaan GF, de Jong JC, Donker GA, Fouchier RAM, Osterhaus ADME. Het influenzaseizoen 2007/08 in Nederland: antigene variatie, resistentie tegen oseltamivir en de vaccinsamenstelling voor het seizoen 2008/09. Ned Tijdschr Geneeskd 2008;152:2138-2144.

Skowronski DM, Masaro C, Kwindt TL, Mak A, Petric M, Li Y, Sebastian R, Chong M, Tam T, De Serres G. Estimating vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza using a sentinel physician network: results from the 2005-2006 season of dual A and B vaccine mismatch in Canada. Vaccine 2007;25:2842-2851.

Thomas, Y., Kaiser, L., Wunderli, W., on behalf of EISS Task Group on Near Patient Test. The use of near patient tests in influenza surveillance: Swiss experience and EISS recommendations. Eurosurveillance 2003;8(12):pii=438. Online beschikbaar op: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=438>

Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solorzano A, Swayne DE, Cox NJ, Katz JM, Taubenberger JK, Palese P, Garcia-Sastre A. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. Science 2005;310:77-80.

World Health Organization. WHO recommendations on the use of rapid testing for influenza diagnosis. Geneve, WHO: 2005. Online beschikbaar op: [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/rapid\\_testing/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/rapid_testing/en/)

World Health Organization Western Pacific Region. A Practical Guide to Harmonizing Virological and Epidemiological Influenza Surveillance. Geneve, WHO: 2008. Online beschikbaar op: <http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/55E9226F-C588-4618-87FC-0D286C96DA8F/0/GuideToHarmonizingInfluenzaSurveillancerevised2302.pdf>



## Bijlage A. Instructiebrief huisartsen

Aan de Peilstationartsen

Kenmerk: PEIL 24 GD/MHvV

Datum: 29 september 2008

Geachte collega,

Ieder jaar begint in week 40 het ‘influenzaseizoen’ en vanaf dat moment wordt in het kader van de deelname aan het European Influenza Surveillance Scheme (ECDC) verwacht dat wekelijks informatie wordt verstrekt over de ontwikkelingen in het aantal patiënten dat de huisarts bezoekt met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) en de virussen die voor de klachten verantwoordelijk zijn. Net als de afgelopen jaren ontvangt u bij regelmatig inzenden van monsters in januari een prestatiebonus en zult u regelmatig een samenvatting van de resultaten ontvangen.

**Wij vragen u daarom met ingang van heden minimaal twee patiënten per week met een IAZ te bemonsteren, waarvan één van een kind van 10 jaar of jonger. Met het oog op eventuele vogelgriep is het belangrijk de reisanamnese op de formulieren goed in te vullen. Patiënten met een andere acute respiratoire infectie komen voor het afnemen van een keel- en neuswat in aanmerking in weken waarin u geen of onvoldoende patiënten met IAZ ziet. Om spreiding in leeftijd van de monsterafname te bevorderen zou ik u willen vragen monsters en formulieren in verzorgingshuizen achter te laten, zodat uw patiënten daar na adequate instructie door personeel van het verzorgingshuis bemonsterd kunnen worden.**

Het is mogelijk dat er op dit moment nog pakketten in uw praktijk zijn waarvan het virus transport medium is verlopen (zie de expiratie datum). Pakketten bewaard op kamertemperatuur en in het donker zijn maar 1 jaar houdbaar. Deze pakketten kunt u naar het RIVM zenden met het verzoek nieuwe monsters toe te zenden. Ook als er geen pakketten in de praktijk zijn ontvangen wij of het RIVM graag per omgaande bericht, zodat we die nood kunnen lenigen.

Het verloop van de griep epidemie in Nederland en Europa kunt u volgen via [www.nivel.nl/griep](http://www.nivel.nl/griep). Tijdens de epidemie wordt elektronisch ongeveer 6 keer de influenza nieuwsbrief verzonden. Als u die wenst te ontvangen en nog niet ontvangen hebt, meldt u zichzelf aan op [www.virology.nl](http://www.virology.nl).

Met vriendelijke groet,

Mw. G.A. Donker,  
huisarts-epidemioloog, coördinator CMR-Peilstations



## Bijlage B. Inzendformulier monsters



### NIVEL/RIVM respiratoire surveillance

#### Inzendformulier bij monsters voor virologie (LIS/VIR-F045)

Naam arts: \_\_\_\_\_ Code peilstation: \_\_\_\_\_

Naam patiënt: \_\_\_\_\_

Geslacht patiënt: M / V

Geboortedatum patiënt: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (dag/maand/jaar)

Datum eerste ziektedag: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (dag/maand/jaar)

Datum afname materiaal: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (dag/maand/jaar)  neuswat  keelwat

Buitenlandhistorie:  nee  ja, waar en wanneer? \_\_\_\_\_

#### Symptomen: (één of meerdere aankruisen)

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Acut begin (prodromaal stadium max. 4 dagen) | <input type="checkbox"/> Rhinorrhoe         |
| <input type="checkbox"/> Koorts                                       | <input type="checkbox"/> Keelpijn           |
| <input type="checkbox"/> Malaise                                      | <input type="checkbox"/> Hoofdpijn          |
| <input type="checkbox"/> Spierpijn                                    | <input type="checkbox"/> Diarree            |
| <input type="checkbox"/> Hoesten                                      | <input type="checkbox"/> Anders, nl.: _____ |

#### Diagnose:

- Influenza-achtig ziektebeeld (IAZ)
- Andere acute respiratoire infectie (ARI), namelijk:
- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Gewone verkoudheid | <input type="checkbox"/> Acute tracheïtis   |
| <input type="checkbox"/> Acute sinusitis    | <input type="checkbox"/> Acute bronchitis   |
| <input type="checkbox"/> Acute otitis media | <input type="checkbox"/> Bronchiolitis      |
| <input type="checkbox"/> Acute faryngitis   | <input type="checkbox"/> Pneumonie          |
| <input type="checkbox"/> Acute tonsillitis  | <input type="checkbox"/> Anders, nl.: _____ |
| <input type="checkbox"/> Acute laryngitis   |   |

#### Nadere relevante gegevens:

Heeft de patiënt in de twee weken voorafgaand aan dit bezoek antivirale middelen gebruikt?  nee  ja, nl.: \_\_\_\_\_

Heeft een huishoudcontact van de patiënt in de twee weken voorafgaand aan dit bezoek antivirale middelen gebruikt?  nee  ja, nl.: \_\_\_\_\_

Schrijft u nu medicijnen ter behandeling van de acute ziekte aan patiënt voor?  nee  ja, nl.: \_\_\_\_\_  
Zo ja, op wiens initiatief?  arts  patiënt

Heeft de patiënt influenzavaccinatie voor dit seizoen ontvangen?  nee  ja

Lijdt de patiënt aan een respiratoire allergie?  nee  ja

Lijdt de patiënt aan immuundeficiëntie?  nee  ja

Lijdt de patiënt aan een chronische ziekte?  nee  ja, nl.: \_\_\_\_\_

Opmerkingen: \_\_\_\_\_

- Materiaal in transportvloeistof direct na afname versturen, of maximaal 1 dag bewaren bij 4 °C (niet invriezen) en dan versturen.
- De ongebruikte transportvloeistof kan bij kamertemperatuur, in het donker, in de ongeopende groene envelop bewaard worden. De transportvloeistof is op deze wijze tot 1 jaar na ontvangst houdbaar.
- Voor logistieke vragen kunt u contact opnemen met één van de analisten, tel. 030-274 4148/ 3702.
- Als u vragen heeft over de uitslag, kunt u terecht bij één van de virologen, Adam Meijer of Berry Wilbrink, tel. 030-274 3595 / 4705.
- Voor overige vragen kunt u contact opnemen met Frederika Dijkstra tel. 030-274 3781.

Versie 07.10.2008

## Instructie monsterafname virologische peilstationssurveillance IAZ/ARI

### Doelgroep

U wordt verzocht per week, per peilstation, monsters in te sturen van twee personen met influenza-achtig ziektebeeld (IAZ), of als die er niet zijn, van twee personen met acute respiratoire infectie (ARI), waarvan één van een kind van 10 jaar of jonger.

### Tijdstip bemonsteren en soort monsters

Bij voorkeur worden de monsters, een keelwat EN een neuswat, maximaal vier dagen na de eerste ziektedag afgenomen. Er wordt een keelwat EN een neuswat gevraagd omdat het ene agens het meest in de neus voorkomt en het andere het meest in de keel. Door beide plaatsen te bemonsteren wordt de pakkans van het oorzakelijke agens vergroot.

### Instructie

1. Zorg dat u afnamemateriaal (wattenstokken, transportmedium, en verzendmateriaal) klaar heeft staan.
2. Vul het aanvraagformulier in. Vergeet niet de buitenlandhistorie in te vullen omdat dit belangrijk is in verband met mogelijke blootstelling van de analisten aan aviaire influenzavirus.
3. Schrijf voorletters, naam, geboortedatum en afnamedatum op het etiket op de buis.
4. Neem met een wattenstok een neuswat af: steek de wattenstok zowel in het ene als in het andere neusgat (totdat u weerstand voelt) en draai een aantal malen in het rond.
5. Doe de wattenstok in de transportmediumbuis en knip hem af zodat het buisje na het afnemen van de keelwat dichtgedraaid kan worden.
6. Neem met een nieuwe wattenstok een keelwat af: steek de wattenstok zo diep mogelijk achter in de keel (bijna tot kokreflex) en draai de wattenstok rond en beweeg van links naar rechts over de achterwand van de keel.
7. Doe de wattenstok ook in de transportmediumbuis en knip hem af zodat het buisje dichtgedraaid kan worden.
8. Draai het buisje goed dicht.
9. Plaats het buisje in de doorzichtige container en sluit deze goed.
10. Plaats de doorzichtige container met buisje in de veiligheidszak, verwijder de beschermstrip, en plak de veiligheidszak goed dicht.
11. Stop het verpakte buisje en het ingevulde aanvraagformulier in de groene verzendenvolp.
12. Draai het kaartje in het venster van de enveloppe om zodat het adres van het RIVM aan de buitenkant goed zichtbaar is en sluit de enveloppe met de rits.
13. Stuur de verpakking zo spoedig mogelijk, het liefst dezelfde dag, per reguliere post naar het RIVM, of maximaal 1 dag bewaren bij 4°C (niet invriezen) en dan versturen.

### Vragen over monsterafname

Neem hiervoor contact op met één van de virologen, Adam Meijer of Berry Wilbrink, tel. 030-274 3595 / 4705.

## Bijlage C. Brief bonus huisartsen

Kenmerk: PEIL 03 GD/MHvV

Datum: 24 januari 2008

Geachte collega,

We hebben het aantal ingezonden griepkweken per peilstation over 2007 geanalyseerd en met het RIVM net als het voorgaande jaar onderhandeld over een extra bonus voor peilstations, die regelmatig griepkweken inzenden. Dit heeft geresulteerd in een extra bonus van 100 Euro voor peilstations, die  $\geq 20$  griepmonsters naar het RIVM hebben verzonden in 2007 en een extra bonus van 200 Euro voor peilstations, die  $\geq 45$  griepkweken hebben verzonden gedurende het jaar 2007.

Ook voor 2008 is een bonus toegezegd voor praktijken, die regelmatig griepmonsters inzenden. In 2007 heeft uw praktijk .. monsters ingezonden. U kunt in april dan ook een bonus van .. Euro tegemoet zien. We hebben grote waardering voor uw inzet.

Zoals ik u eerder heb bericht, wordt het momenteel voor de volksgezondheid van groot belang geacht de exacte virussamenstelling van griep vast te stellen, Deze gegevens worden onder meer gebruikt voor de vaccinsamenstelling van het volgende seizoen, U wordt gevraagd om minimaal 2 monsters per week in te sturen, waarvan 1 bij voorkeur van een kind jonger dan 10 jaar.

De actuele griepsituatie, zoals aangeleverd door de peilstations, kunt U ook bekijken op de website van het Nivel ([www.nivel.nl](http://www.nivel.nl)) middels het aanklikken van 'griep' links op de website, De afgelopen week bevond het niveau zich net boven de baseline van 51 per 100.000 met zowel influenza A als B in de monsters, zodat het de komende weken zeker de moeite waard is de website te bestuderen. Voor het bestuderen van de Europese griepsituatie dient U op dezelfde website rechts op EISS te klikken (een link naar de website van EISS: [www.eiss.org](http://www.eiss.org)). Bijgaand ontvangt u ook de griepnieuwsbrief met analyses van de monsters, die de afgelopen periode door de peilstations ingezonden zijn.

Met vriendelijke groet,

Gé Donker  
huisarts-epidemioloog, projectleider CMR-Peilstations



## **Bijlage D. Capaciteit RIVM/Cib/LIS**

Op dit moment wordt de PCR voor influenzavirus detectie 1 keer per week op maandag ingezet om op woensdag de resultaten op te kunnen leveren voor de nationale en internationale wekelijkse rapportage. Op dinsdag worden de subtyperings PCR-en ingezet zodat op woensdag in de loop van de dag de resultaten gevalideerd en gerapporteerd kunnen worden. Alle monsters worden in hetzelfde tijdpad met PCR ook getest op RSV A en B. Daarnaast worden op dinsdag monsters met een influenzavirus positieve PCR-uitslag op kweek gezet. Naast de surveillance van influenza voor de CMR-Peilstations lopen er nog een aantal projecten waarvoor alle monsters met diverse PCR-en getest moeten worden. Voor alle PCR-en is er door taakstelling RIVM in plaats van 1,6 fte analist nu nog 1 fte analist beschikbaar en wordt er bijgesprongen door stagiaires.

Gedurende de week worden elke dag alle monsters uitgekapt, administratief verwerkt en geprocesst zodanig dat ze gereed zijn voor RNA isolatie en eventuele kweek. Met inbegrip van de andere monsters die uitgekapt moeten worden kost dit per dag circa 3 tot 4 uur werk voor een analist. Het uitvoeren van de kweek en de monitoring van antivirale gevoeligheid wordt door 1,6 fte analist uitgevoerd. Met het huidige proces van monster tot uitslag naar type en subtype influenzavirus, RSV en rhinovirus, rekening houdend met werkzaamheden voor andere projecten en de beschikbaarheid van één analist voor de bediening van de PCR, is de capaciteit maximaal 50 CMR-Peilstation monsters per week. Deze capaciteit is dus in de epidemische periode ontoereikend voor het tijdig opleveren van de data. Tijdens de piekweken in het influenzaseizoen wordt tijdelijk voorrang gegeven aan de CMR-Peilstation monsters ten koste van ander onderzoek door een deel van de monsters op donderdag al voor te bewerken voor de PCR. Met de huidige bezetting en kortdurende additionele hulp (stagiaires) kan de capaciteit daarmee voor enkele weken verhoogd worden tot maximaal 100 CMR-Peilstation monsters per week. Circa 20% van de capaciteit wordt gebruikt voor het in stand houden van de kwaliteit van de lopende testen en ontwikkeling van nieuwe testen om een hogere vraag het hoofd te kunnen bieden. Dit is in bovenstaande verdisconteerd.

Naast de capaciteit-problematiek is het beleid van het virologie laboratorium om het aantal routinematige bepalingen niet uit te breiden als dat niet strikt noodzakelijk is of anders op te lossen is, zodat dit niet ten koste gaat van de noodzakelijke diepteanalyse van influenzavirussen, waarvoor capaciteit nu ook al tekortschiet. Door taakstelling RIVM is realisatie van extra analisten capaciteit alleen mogelijk ten koste van ander onderzoek, of via externe aanstelling.

[Persoonlijke communicatie dr. A. Meijer, RIVM/Cib/LIS]





## Bijlage E. Additionale kosten voor virologische diagnostiek

### Kosten voor het RIVM

[Persoonlijke communicatie dr. A. Meijer, RIVM/Cib/LIS]

#### Scenario 0. Handhaven virologische surveillance op 1% (huidige situatie)

- materiaalkosten neus- en keelwatten, 1.000 monsters = 2.000 pakketjes + verzending à €6,- per stuk	12.000
- bonus huisartsen	5.000
- 3,4 fte analisten (influenzavirus, RSV, rhinovirus, enterovirus PCRen op 1000 monsters en uitgebreide virologische analyse van 200 influenzavirus positieve monsters)	368.270
- 0,64 fte academische ondersteuning	124.000
- administratieve ondersteuning	2.000
- ICT ondersteuning	7.000
<b>TOTAAL per jaar</b>	<b>518.270</b>

#### Scenario 1. Uitbreiding virologische surveillance naar 5%<sup>1</sup>

(tussen haakjes staan de benodigheden als elke huisarts bij 1 i.p.v. 2 patiënten per week een monster afneemt)

	2 monsters	1 monster
- materiaalkosten neus- en keelwatten, 6.000 (3.000) monsters = 12.000 (6.000) pakketjes + verzending à €6,- per stuk	72.000	36.000
- min 80 vriezer, eenmalig	10.000	10.000
- Magnapure 96 voor RNA isolatie, eenmalig	50.000	50.000
- bonus huisartsen	30.000	15.000
- 5,9 (5,4) fte analisten (influenzavirus PCR op 6.000 (3.000) monsters, subtypering op 1.600 (800) influenzavirus positieve monsters en uitgebreide virologische analyse van 200 influenzavirus positieve monsters)	624.520	573.270
- 0,64 fte academische ondersteuning	124.000	124.000
- administratieve ondersteuning	16.400	8.200
- ICT ondersteuning	7.000	7.000
<b>TOTAAL per jaar</b>	<b>873.920</b>	<b>763.470</b>
<b>eenmalig</b>	<b>60.000</b>	<b>60.000</b>

<sup>1</sup> Hiermee wordt bedoeld: bij een epidemiologische surveillance met een dekkingsgraad van 5% van de algemene populatie worden bij alle deelnemende praktijken monsters afgenomen bij een vast aantal patiënten per week.

## Scenario 2. Uitbreiding naar 5% met sneltesten

(tussen haakjes staan de benodigdheden als elke huisarts bij 1 i.p.v. 2 patiënten per week een monster afneemt)

	2 monsters	1 monster
- materiaalkosten NPTs + verzenden 6.000 (of 3.000) monsters = 12.000 (6.000) pakketjes + verzending à €18,- per stuk	216.000	108.000
- min 80 vriezer, eenmalig	10.000	10.000
- bonus huisartsen	30.000	15.000
- 4,4 fte analisten (lablogistiek en handling 6.000 (of 3.000) monsters, influenza PCR 1.000 monsters, en uitgebreide virologische analyse inclusief subtypering van 400 influenzavirus positieve monsters)	470.770	470.770
- 0,64 fte academische ondersteuning	124.000	124.000
- administratieve ondersteuning	16.400	8.200
- ICT ondersteuning	7.000	7.000
<b>TOTAAL per jaar</b>	<b>864.170</b>	<b>732.970</b>
<b>eenmalig</b>	<b>10.000</b>	<b>10.000</b>

### **Kosten voor het NIVEL**

De verantwoordelijkheid voor het op peil houden van het aantal ingezonden monsters door de praktijken ligt bij het NIVEL. In geval van scenario 1 of 2 zal hiervoor een kleine taakuitbreiding (0,2 fte) nodig zijn voor administratieve ondersteuning.