

RIVM rapport 217617007/2006

Surveillance van het verloop van influenza-uitbraken en oseltamivir gebruik in verpleeg- en verzorgingshuizen in Nederland

Rapportage over influenzaseizoen 2003/2004

A.B. van Gageldonk-Lafeber, M.A.B. van der Sande, J.A. van Vliet, M.P.G. Koopmans, W.L.M. Ruijs¹, A. Meijer, B. Wilbrink, S.M. van der Plas

¹Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding

In samenwerking met GGD'en, Verpleeghuisartsen en het Landelijk Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding

Contact:

A.B. van Gageldonk-Lafeber
Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie
rienne.van.gageldonk@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), in het kader van van project V217617/01, Respiratoire infecties: surveillance en epidemiologie, incidentele opdracht.

Rapport in het kort

Surveillance van het verloop van influenza-uitbraken en oseltamivirgebruik in verpleeg- en verzorgingshuizen in Nederland

Rapportage over influenzaseizoen 2003/2004

Er is nog niet met zekerheid vastgesteld of het middel oseltamivir griepuitbraken in verpleeg- en verzorgingshuizen verkort. De lage vaccinatiegraad onder het personeel en verlate inzet van oseltamivir veroorzaken deze onzekerheid. Dit blijkt uit een surveillance in negen zorginstellingen in het winterseizoen 2003-2004. Deze surveillance is uitgevoerd door het RIVM, GGD'en en verpleeghuisartsen.

Oseltamivir is een antiviraal middel dat door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport beschikbaar werd gesteld. Het middel zou bewoners van zorginstellingen extra moeten beschermen tegen griep en griepuitbraken kunnen verkorten.

In de negen zorginstellingen was de vaccinatiegraad onder bewoners gemiddeld 93% en onder personeel 20%. In 6 instellingen kregen de bewoners oseltamivir om zowel griep te behandelen (therapeutisch) als te voorkomen (profylactisch). In 2 zorginstellingen werd oseltamivir alleen gebruikt om de bewoners te behandelen. In 1 instelling werd oseltamivir in sommige zorgeenheden gebruikt als therapie terwijl het in andere zorgeenheden gebruikt werd om griep te voorkomen. Door de vertraagde inzet van oseltamivir ter voorkoming van nieuwe grieppatiënten en de afwezigheid van controles (grieppatiënten waarbij geen oseltamivir toegediend is) is het onzeker of nieuwe casussen zijn uitgebleven door de behandeling of door de natuurlijke uitdoving van de epidemie.

Trefwoorden:

Influenza-uitbraak; oseltamivir; profylaxe; therapie; verpleeg-/verzorgingshuis

Abstract

Surveillance of influenza outbreaks and the use of oseltamivir in nursing homes in the Netherlands

Report on influenza season 2003/2004

Nursing home surveillance in the winter of 2003-2004 did not produce conclusive evidence as to the effect of oseltamivir on the course of influenza outbreaks after its administration to nursing home residents as post-exposition prophylaxis and/or therapy. Surveillance was carried out to assess the effect of oseltamivir in protecting nursing home residents from influenza infection. The Dutch Ministry of Health had urged provision of oseltamivir to this group after a mismatch between the epidemic influenza A(H3N2) strain and the A(H3N2) vaccine strain. In our study of the effect of oseltamivir on influenza outbreaks in institutions, we found that in 6 institutions residents of all care units were administered oseltamivir prophylaxis and/or therapy, while in 2 institutions all residents received only oseltamivir therapy. In one institution the method of administration varied per care-unit. Of care-units with a known treatment starting-date, no additional cases were found after the start of treatment both in 50% of the care-units that administered oseltamivir prophylaxis and/or therapy (n=12) and 50% of the care-units that administered only oseltamivir therapy (n=4). One additional case of clinical influenza was found in 2 care-units administered oseltamivir prophylaxis and/or therapy. Due to absence of control institutions and delayed administration of oseltamivir for prophylaxis, it is unclear if the few additional cases were the result of oseltamivir treatment or of a natural decline in the influenza epidemic in nursing homes. A study comparing the course of the influenza outbreaks in nursing homes administering oseltamivir with those not administering oseltamivir could clarify the effect of oseltamivir.

Key words:

Influenzaoutbreak; oseltamivir; prophylaxis; therapy; nursing
Influenzaoutbreak; oseltamivir; prophylaxis; therapy; nursing home

Voorwoord

In opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport werd in het winterseizoen 2003/2004 door het RIVM een surveillance opgezet onder verpleeg- en verzorgingshuizen. GGD'en en verpleeghuisartsen werd verzocht om epidemiologische en klinische gegevens te verzamelen wanneer een instelling getroffen werd door een influenza-uitbraak en de instelling hiertegen oseltamivir wilde inzetten (profylactisch en/of therapeutisch). De gegevens van influenza-uitbraken in 9 verpleeg- en verzorgingshuizen worden gepresenteerd in dit rapport. Bij deze willen wij de GGD'en, verpleeghuisartsen en de verschillende medisch microbiologische laboratoria hartelijk danken voor hun waardevolle bijdrage aan dit rapport.

Inhoud

Samenvatting 6

1. Inleiding 7

2. Materiaal en methoden 8

2.1 *Deelname aan surveillance* 8

2.2 *Wijze van dataverzameling* 8

2.2.1 Meldingsformulier 8

2.2.2 Monsternamen 9

3. Resultaten 10

3.1 *Resultaten voor alle instellingen* 10

3.1.1 Beschrijving van uitbraken 10

3.1.2 Gebruik oseltamivir 12

3.1.3 Diagnostiek 12

3.2 *Resultaten per instelling* 13

3.2.1 Instelling 1 13

3.2.2 Instelling 2 13

3.2.3 Instelling 3 14

3.2.4 Instelling 4 15

3.2.5 Instelling 5 15

3.2.6 Instelling 6 16

3.2.7 Instelling 7 16

3.2.8 Instelling 8 17

3.2.9 Instelling 9 17

4. Discussie 19

Literatuur 20

Bijlage 1 – Meldingsformulier 22

Samenvatting

Profylactisch en/of therapeutisch gebruik van oseltamivir wordt geadviseerd ter voorkoming van verdere verspreiding van influenza binnen zorginstellingen. De literatuur biedt echter onvoldoende bewijs over de effectiviteit van oseltamivirgebruik in deze instellingen. In het influenzaseizoen 2003/2004 werden in verpleeg- en verzorgingshuizen meer en ernstigere influenza-epidemieën verwacht vanwege de mismatch tussen de epidemische influenza A(H3N2) Fujian-achtige stam en de vaccinstam influenza A(H3N2). Het Ministerie van VWS besloot daarom het antivirale middel oseltamivir beschikbaar te stellen voor post-expositie profylaxe en therapie voor bewoners van verpleeg- en verzorgingshuizen. Het RIVM werd verzocht om verpleeg- en verzorgingshuizen te surveilleren op het effect van oseltamivir op het verloop van deze uitbraken.

De surveillance had alleen betrekking op verpleeghuizen waar oseltamivir werd ingezet. Hierdoor was het niet mogelijk om het verloop van influenza-uitbraken te vergelijken tussen instellingen met en zonder interventie. Het RIVM verzocht GGD'en en verpleeghuisartsen, wanneer een instelling getroffen werd door een influenza-uitbraak en deze hiertegen profylactisch en/of therapeutisch oseltamivir wilde inzetten, om op instelling-, zorgenheid- en patiëntniveau epidemiologische en klinische gegevens te verzamelen. Vóór toediening van oseltamivir werd bij alle klinische influenzapatiënten een neus-/keelwat afgenomen. Naast de diagnostiek verricht door medisch microbiologische laboratoria, verrichtte het RIVM aanvullende diagnostiek ter confirmatie van de klinische diagnose.

Negen verpleeg- en verzorgingshuizen verzamelden gegevens ten behoeve van deze surveillance. Instellingen meldde influenza-uitbraken bij GGD'en tussen 18 december 2003 en 27 januari 2004. Het aantal klinische influenza-gevallen lag in die periode tussen de 6 en 24 per instelling. Bij 7 van de 9 instellingen was sprake van laboratoriumbevestigde influenza. In totaal werden 205 bewoners met klinische influenza gemeld. De vaccinatiegraad onder bewoners was hoog (93% tot 100%), maar onder personeel was deze laag (0% tot 10%).

In 6 instellingen werden bewoners van alle zorgenheden zowel therapeutisch als profylactisch behandeld met oseltamivir, in 2 instellingen alleen therapeutisch en in één instelling varieerde de behandeling per zorgenheid. In de deelnemende instellingen werden in totaal 247 bewoners (7 instellingen) en 118 personeelsleden (5 instellingen) profylactisch behandeld met oseltamivir. Op het moment dat profylaxe werd ingezet, waren in de afzonderlijke instellingen tussen de 7 en 30 klinische influenza-gevallen bekend. Bij 2 van de 16 zorgenheden met een bekende oseltamivirbehandeling en een bekende startdatum van behandeling (n=16), werd 1 vervolgcasus van klinische influenza aangetroffen op respectievelijk dag 1 en dag 2 na de profylactische/therapeutische inzet van oseltamivir. Door vertraagde inzet van oseltamivir voor profylaxe en de afwezigheid van controles, is onzeker of nieuwe casussen uitbleven door de oseltamivirbehandeling of door natuurlijke uitdoving van de epidemie. De lage vaccinatiegraad onder personeel en tijdige inzet van oseltamivir blijven punten van aandacht bij bestrijding van influenza-uitbraken in verpleeg- en verzorgingshuizen.

1. Inleiding

Binnen een verpleeg- en verzorgingshuis kan een uitbraak van influenza verstrekkende gevolgen hebben. Naast een hoge morbiditeit en mortaliteit, kan infectie met influenza bij veelal verzwakte, chronisch zieke verpleeg- of verzorgingshuisbewoners leiden tot verdere beperkingen in het dagelijks functioneren. De toegenomen zorgvraag en uitval van personeel kunnen de dagelijkse routine in de instellingen in grote mate verstoren. Sinds 1996 wordt daarom influenzavaccinatie voor bewoners van verzorgingshuizen en verpleeghuizen in Nederland aanbevolen. De effectiviteit van vaccinatie is in deze risicogroep echter matig: de bescherming tegen klinische verschijnselen is circa 35% en tegen sterfte 80% (bij volwassenen onder de 65 jaar beschermt het vaccin in 70-90% van de gevallen tegen ziekte door influenza, bij volwassenen tussen de 65 en 70 jaar is dit naar schatting 58%).^{1,2} Het recent beschikbaar komen van neuraminidaseremmers (zoals oseltamivir) heeft de mogelijkheden tot bestrijding van influenza verbeterd. In de algemene bevolking is het nut van antivirale profylaxe met neuraminidase remmers in de preventie van influenza reeds aangetoond.³⁻⁵ Een studie van Hayden toonde aan dat post-expositieprofylaxe in combinatie met therapie voor de indexcase 58,5% effectiever was in het voorkomen van secundaire influenza-gevallen binnen huishoudens, vergeleken met het behandelen van alleen de indexcase.⁶ Eenduidige gegevens over de effectiviteit van post-expositie-profylaxe met neuraminidase-remmers in verpleeg- en verzorgingshuizen zijn echter beperkt.⁶⁻⁸

In het influenzaseizoen 2003/2004 was er sprake van een verminderde match tussen de epidemische influenza A(H3N2) Fujian-achtige stam en de influenzastam A(H3N2) in het vaccin.⁹⁻¹¹ Hierdoor werden meer en ernstigere influenza epidemieën in verpleeg- en verzorgingshuizen verwacht. Het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) besloot tot een aantal maatregelen om de bewoners van deze instellingen extra bescherming te bieden. Ten eerste werd het antivirale middel oseltamivir gratis beschikbaar gesteld als post-expositie profylaxe en therapie voor bewoners van verpleeg- en verzorgingshuizen, waarmee influenza-uitbraken binnen deze instellingen mogelijk zouden kunnen worden gecoupeerd. Ten tweede werd, omdat in de literatuur onvoldoende bewijs beschikbaar is over de effectiviteit van oseltamivir als post-expositie profylaxe, een surveillance onder verpleeg- en verzorgingshuizen opgezet om het effect van oseltamivir op het verloop van deze uitbraken te monitoren.

2. Materiaal en methoden

2.1 Deelname aan surveillance

Wanneer een influenza-uitbraak bij een GGD gemeld werd, stelde deze GGD de verpleeghuisartsen op de hoogte van de surveillance in verpleeghuizen en maakten hen attent op het protocol van de Landelijk Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding (LCI) 'Influenza in verpleeg- en verzorgingshuizen' en de mogelijkheid om gratis oseltamivir te ontvangen. Wanneer een verpleeg- of verzorgingshuis hier gebruik van wilde maken, bestelde Bureau LCI de benodigde doses oseltamivir bij het Nederlands Vaccin Instituut. Dataverzameling door de GGD'en in het kader van de surveillance werd gestart indien voldaan werd aan de volgende 3 voorwaarden:

1. Het verpleeg- of verzorgingshuis bij de GGD maakte melding van een influenza-uitbraak.
2. Het getroffen verpleeg- of verzorgingshuis koos voor therapeutisch en/of profylactisch voorschrijven van oseltamivir voor personeel en/of bewoners.
3. Het getroffen verpleeg- of verzorgingshuis wilde deelnemen aan de surveillance.

2.2 Wijze van dataverzameling

2.2.1 Meldingsformulier

Het meldingsformulier waarmee deze epidemiologische informatie werd verzameld (Bijlage 2) bestond uit drie delen:

1. *Algemene informatie over de instelling*

In dit deel van het meldingsformulier werd geïnformeerd naar het aantal bewoners en personeelsleden en de vaccinatiegraad in deze groepen. Tevens werd gevraagd naar het aantal zorgeenheden dat bij de influenza-uitbraak betrokken was.

2. *Informatie over de omvang van de uitbraak per zorgeenheid*

In dit deel van het meldingsformulier werden gegevens geregistreerd over de door de uitbraak getroffen zorgeenheid. Er werd geïnformeerd naar onder andere het type zorgeenheid (somatisch, psychogeriatrisch, revalidatie), het aantal bewoners en personeelsleden, het aantal klinische en door het laboratorium bevestigde influenza-gevallen, de wijze waarop oseltamivir was ingezet (therapeutisch of profylactisch) bij bewoners en personeel en het aantal gehospitaliseerden en overledenen tijdens de uitbraak.

3. *Individuele influenzapatiënten*

Met het derde deel van het meldingsformulier zijn gegevens verzameld over de individuele influenzapatiënten op de getroffen zorgeenheden. Dit betreft zowel de indexcases (d.w.z. de eerste patiënt van die uitbraak) op het moment van melding aan de GGD als daarop volgende klinische influenza-gevallen. Geïnformeerd werd naar de vaccinatiestatus van de patiënt, de eerste ziektedag, de wijze van diagnostiek verricht door het reguliere lab (kweek, PCR of sneltest) indien van toepassing, de uitslag van de diagnostiek en de wijze waarop oseltamivir was ingezet (therapeutisch/profylactisch en duur van de toediening).

2.2.2 Monstername

Bij alle influenzapatiënten (indexcases en daarop volgende klinische influenza-gevallen) is, vóór het toedienen van oseltamivir, een neus-/keelwat afgenomen ten behoeve van diagnostiek. De monsters van de indexcases werden gesplitst waarbij de ene helft werd verzonden naar de reguliere laboratoria en de andere helft naar het RIVM ter confirmatie van het virus met PCR. Van alle volgende klinische gevallen werden de gehele monsters naar het RIVM verzonden.

3. Resultaten

Eerst zal een overzicht gegeven worden van de resultaten van alle instellingen samen, zowel de surveillancedata als een overzicht van de individuele patiënten. Vervolgens wordt per instelling het verloop van de uitbraak beschreven.

3.1 Resultaten voor alle instellingen

3.1.1 Beschrijving van uitbraken

3.1.1.1 Deelnemende instellingen

Tabel 1 beschrijft de influenza-uitbraken van de instellingen die aan deze gegevensverzameling deelgenomen hebben. In de 9 verpleeg- en verzorgingshuizen waren totaal 27 bij de zorgeenheden betrokken. Het aantal bewoners per instelling varieerde van 43 tot 250 (gem. 101 per instelling, 8 instellingen) en het totale aantal personeelsleden per instelling van 18 tot 350 (gem. 103 per instelling, 7 instellingen). Uit de opmerkingen op de meldingsformulieren bleken aanzienlijke organisatorische verschillen tussen de deelnemende instellingen te bestaan, onder andere wat betreft het contact tussen bewoners en/of personeelsleden van de verschillende zorgeenheden. De vaccinatiegraad onder bewoners varieerde tussen de 93% en 100% (gem. 94% per instelling, 6 instellingen) en onder het personeel tussen de 0% en 10% (gem. 2% per instelling, 5 instellingen). 77% van de bewoners was gevaccineerd in de maanden oktober en november, van 23% was de vaccinatiedatum onbekend.

3.1.1.2 Influenza uitbraken

De meldingsdatum van de eerste uitbraak was 18 december 2003 en van de laatste 27 januari 2004. Het merendeel van de meldingen betrof somatische en psychogeriatrische zorgeenheden. Uitbraken op revalidatie afdelingen werden minder gemeld, maar revalidatieafdelingen kwamen ook minder voor. Op het moment van melding aan de GGD lag het aantal klinische influenza-gevallen tussen de 6 en 24 per instelling. De 9 instellingen meldden in totaal 205 patiënten (bewoners en personeel) met klinische influenza. De 'attack rate' varieerde van 15% tot 64%, met een gemiddelde van 36%. Drie bewoners werden vanwege influenza opgenomen in het ziekenhuis en 12 bewoners overleden aan de gevolgen van influenza. Cohortverpleging werd toegepast in 3 van de 9 instellingen, voor 7 van de 14 zorgeenheden. In 5 instellingen werd geen cohortverpleging toegepast. Voor 1 instelling ontbrak deze informatie.

3.1.1.3 Verrichte diagnostiek

Bij 7 van de 9 instellingen was er op het moment van melding aan de GGD sprake van een door het medisch microbiologische laboratorium (MML) bevestigde influenza. Voor zover bekend was dit influenza A. Het aantal laboratoriumbevestigde influenza-gevallen liep uiteen van 1 tot 12 gevallen (door het laboratorium bevestigd) per instelling. In de andere 2 instellingen werd op een later tijdstip de aanwezigheid van influenza bevestigd door het MML. Voor de algehele diagnostiek werd door 4 instellingen een kweek gebruikt, door 2 instellingen PCR en door twee instellingen een sneltest (immunofluorescentie en onbekende sneltest). De kweek werd voor 1 instelling gecombineerd met PCR en voor 2 instellingen met een sneltest (influenza antigeentest in het laboratorium). Van 1 instelling is de gebruikte methode van diagnostiek onbekend.

Tabel 1: Overzicht van influenza-uitbraken in deelnemende verpleeghuizen en verrichtte diagnostiek

Deelnemend verpleeghuis	Aantal bewoners in betrokken ZE*	Datum 1e klinische case	Meldingsdatum uitbraak	Totaal klinische cases	Attack rate	Aantal bemonsterd	Aantal labbevestigd (MML**)	Aantal verstuurd naar RIVM	Tot. PCR positieven RIVM	Overlap positieven RIVM vs MML	Behandeling***
1	61	29-dec-03	31-dec-03	9	14,8	3	3	0	nvt	nvt	TP
2	82	11-dec-03	18-dec-03	17	20,7	4	2	0	nvt	nvt	T
3	172	19-dec-03	27-dec-03	40	23,3	21	9	15	4	4	TP****
4	50	11-dec-03	29-dec-03	32	64,0	8	2	3	1	1	T
5	61	28-nov-03	29-dec-03	29	47,5	10	4	10	3	2	TP
6	43	4-jan-04	5-jan-04	19	44,2	19	4	14	1	0	TP
7	141	2-dec-03	5-jan-04	42	29,8	27	12	26	5	4	TP
8	30	5-jan-04	12-jan-04	10	33,3	10	1	5	0	0	TP
9	15	21-jan-04	27-jan-04	7	46,7	4	1	0	nvt	nvt	TP

* ZE= zorgeenheid, en functionele eenheid met eigen personeel

** MML=Medisch Microbiologisch Laboratorium

*** T=oseltamivir therapie, TP= oseltamivir therapie gecombineerd met oseltamivir profylaxe

**** Binnen deze instelling gaven een aantal zorgeenheden alleen therapie en een aantal zorgeenheden therapie en profylaxe

3.1.2 Gebruik oseltamivir

3.1.2.1 Behandeling met oseltamivir

In 6 instellingen werden de bewoners van alle zorgeenheden zowel therapeutisch als profylactisch behandeld met oseltamivir (11 zorgeenheden), terwijl in 2 instellingen alleen therapeutische behandeling werd toegepast (5 zorgeenheden). In 1 instelling werden de bewoners van 3 zorgeenheden zowel therapeutisch als profylactisch behandeld, terwijl in de 5 andere zorgeenheden alleen therapeutische behandeling toegepast werd. Het type behandeling was onbekend voor 3 zorgeenheden in 2 instellingen. In de deelnemende instellingen werden in totaal 247 bewoners (7 instellingen) en 118 personeelsleden (5 instellingen) profylactisch behandeld met 75 mg oseltamivir per dag gedurende gemiddeld 7 dagen (range: 5 tot 10 dgn). Deze profylaxe werd in alle gevallen gestart binnen 4 dagen na melding van de uitbraak aan de GGD. Op dat moment waren in de afzonderlijke instellingen tussen de 7 en 30 klinische influenza-gevallen bekend.

3.1.2.2 Effect van behandeling met oseltamivir

Het is onduidelijk of de inzet van oseltamivirtherapie of de inzet van oseltamivirprofylaxe in combinatie met oseltamivirtherapie effect heeft gehad op het aantal vervolgcasussen van klinische influenza. Van de 24 zorgeenheden met een bekend type behandeling (profylactisch/therapeutisch of alleen therapeutisch) was bij 8 zorgeenheden de startdatum van de behandeling onbekend. Bij 2 van de zorgeenheden met een bekende oseltamivir behandeling en een bekende startdatum van behandeling (n=16), werd 1 vervolgcasus van klinische influenza aangetroffen op respectievelijk dag 1 en dag 2 na de profylactisch/therapeutische inzet van oseltamivir.

3.1.3 Diagnostiek

Van de 205 klinische influenzapatiënten is bij 101 patiënten (36%) een neus-/keelwat voor diagnostiek afgenomen. Tabel 2 toont de resultaten van de uitgevoerde diagnostiek.

Tabel 2 Resultaten diagnostisch onderzoek

	totaal		Influenza positief		Influenza negatief***	
	N		N	%	N	%
Enkel kweek*	34		9	26,5	16	47,1
Kweek + sneltest**	28		14	50,0	14	50,0
PCR	1		1	100	0	-
Enkel sneltest	38		16	42,1	22	57,9
TOTAAL	101		40	39,6	52	51,5

* Voor 9 patiënten is de uitslag van de kweek onbekend

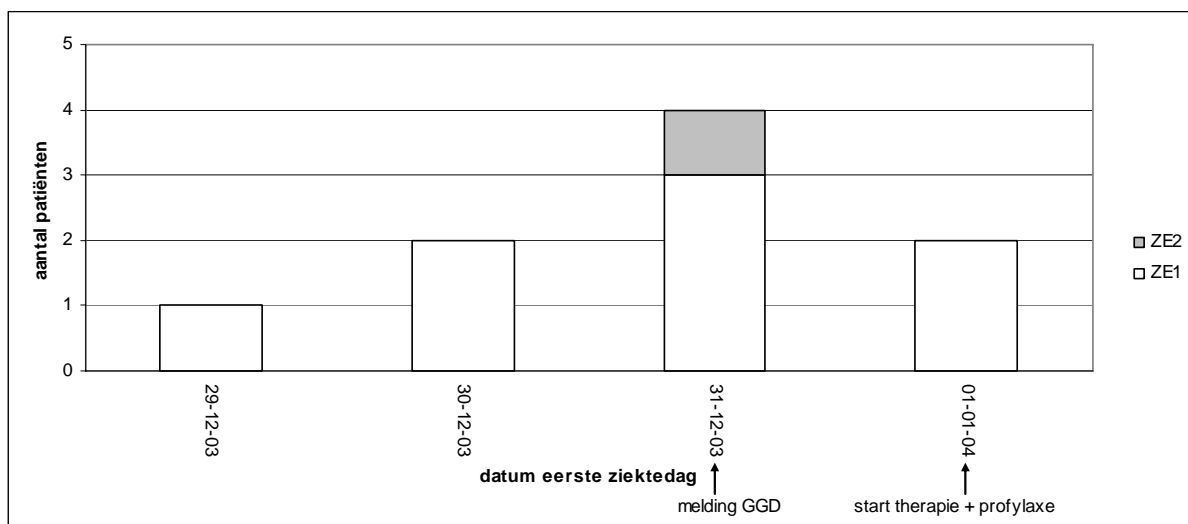
** Patiënten voor wie zowel kweek als sneltest werden uitgevoerd. Positief: influenza (voor zover bekend influenza A) aangetoond in kweek en/of sneltest. Negatief: kweek en sneltest negatief voor influenza A en B)

*** Ondanks klinisch beeld negatieve diagnostiek

3.2 Resultaten per instelling

3.2.1 Instelling 1

Deze uitbraak, die op 31 december 2003 aan de GGD gemeld werd, trof twee verpleegafdelingen. De instelling bestaat uit één psychogeriatrische verpleegafdeling (ZE1: 31 bewoners), één somatische verpleegafdeling (ZE2: 30 bewoners) en één verzorgingsafdeling (90 bewoners). Er is weinig uitwisseling tussen de verpleeg- en verzorgingsafdelingen. Figuur 1 toont de epidemische curve voor deze instelling. Op het moment van melding waren er 7 klinische influenza-gevallen, die nog niet bevestigd waren door het MML. In totaal waren 3 monsters beschikbaar, die alle positief waren voor influenza. Deze drie patiënten waren gevaccineerd tegen influenza. Vanaf 1 januari 2004 is op beide verpleegafdelingen zowel oseltamivirtherapie als profylaxe aangeboden aan 51 bewoners, maar niet aan het personeel. Geen van de 9 klinische influenza-gevallen had voor aanvang van de ziekte oseltamivir profylactisch gebruikt. Na de start van de profylaxe zijn geen nieuwe influenzapatiënten gemeld.

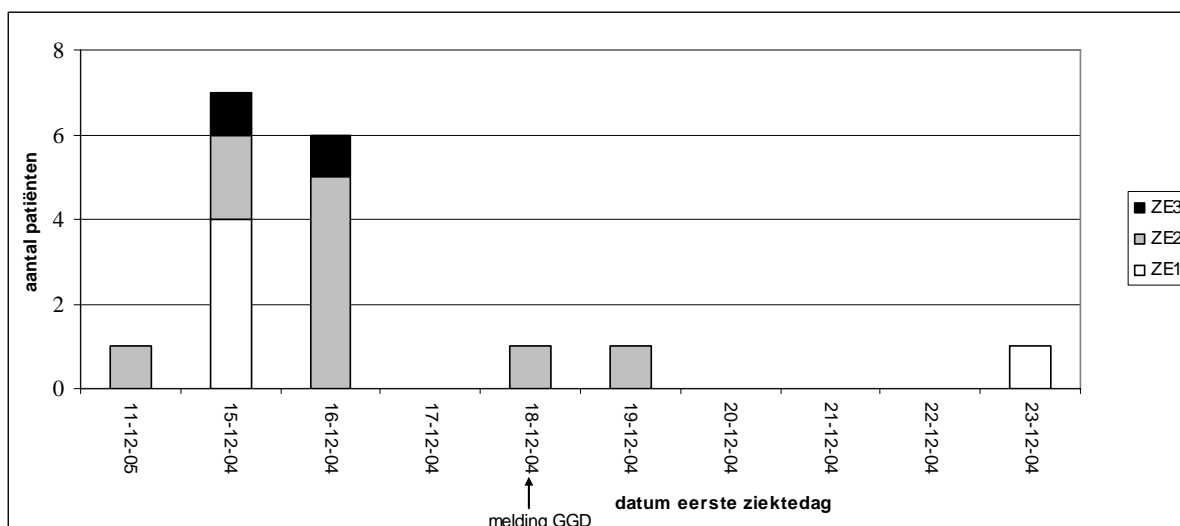


Figuur 1: Epidemische curve instelling 1

3.2.2 Instelling 2

Op 18 december 2003 werd de uitbraak in deze instelling gemeld aan de GGD. De instelling bestaat uit een psychogeriatrische (ZE1: 30 bewoners), revalidatie (ZE2: 27 bewoners) en somatische (ZE3: 25 bewoners) zorgeenheid. Alle drie werden getroffen door de uitbraak. Figuur 2 toont de epidemische curve van deze uitbraak. Op het moment van melding was sprake van 15 klinische influenza-gevallen, waarvan één laboratoriumbevestigd. Aan het einde van de epidemie in deze instelling bleken 2 van de 4 beschikbare monsters van de in totaal

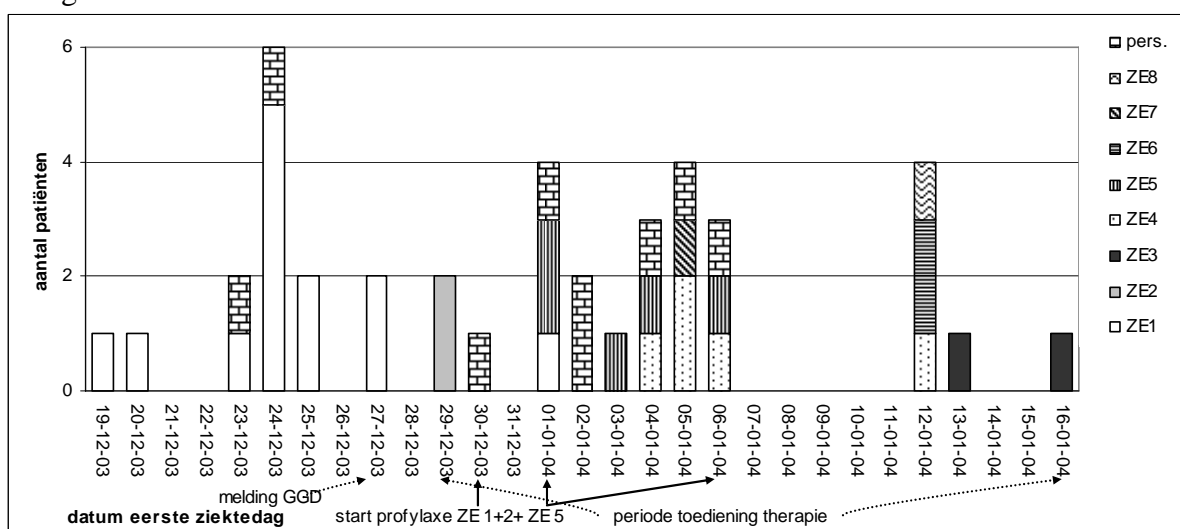
17 patiënten positief voor influenza. Van deze twee was van één patiënt bekend dat hij/zij tegen influenza was gevaccineerd. De overige 2 monsters waren negatief. Oseltamivir is alleen gebruikt als therapie (startdatum onbekend) en dus niet als profylaxe. Geen van de 15 klinische influenza-gevallen ontving voor aanvang van de ziekte profylactisch oseltamivir.



Figuur 2: Epidemische curve instelling 2

3.2.3 Instelling 3

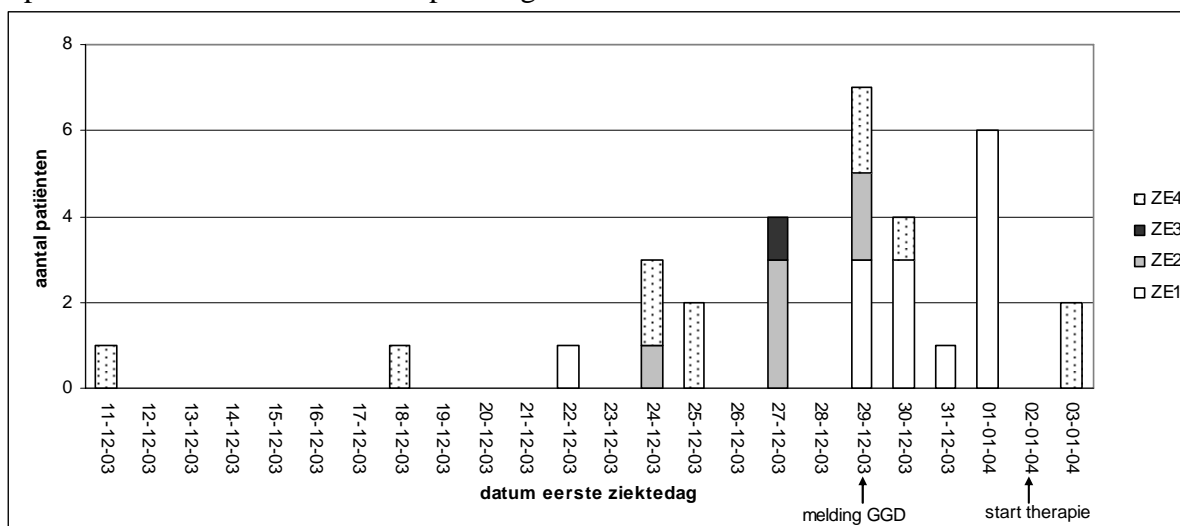
De uitbraak die op 27 december 2003 werd gemeld, begon met 9 klinische influenzagevallen waarvoor op dat moment nog géén laboratoriumbevestiging was verkregen, op een psychogeriatrische zorgeenheid (ZE1: 15 bewoners). Vervolgens werden nog 7 van de in totaal 18 zorgeenheden getroffen: twee psychogeriatrische (ZE2: 15 bewoners, ZE3: 30 bewoners), twee revalidatie (ZE4: 28 bewoners, ZE6: 28 bewoners) en drie somatische (ZE5: 8 bewoners, ZE7: 18 bewoners, ZE8: 30 bewoners) zorgeenheden. Het totale aantal klinische influenzapatiënten tijdens deze uitbraak was 40 (39 bewoners en 9 personeelsleden) (Figuur 3). Bij 21 patiënten is een monster afgenomen, waarvan 10 negatief en 9 positief waren voor influenza. Van 2 monsters is de uitslag onbekend. De 9 influenza-positieve patiënten waren tegen influenza gevaccineerd. Op 3 zorgeenheden is oseltamivir naast therapie ook aangeboden als profylaxe. De zorgeenheden 1 en 2 startten op 30 december. Zorgeenheid 5 verstrekke aan 2 bewoners profylactisch oseltamivir op 1 en 6 januari. In de tussenliggende periode werden op zorgeenheid 5 nog 2 bewoners ziek. Zij ontvingen oseltamivirtherapie. In totaal 20 patiënten ontvingen profylaxe. Drie van hen zijn vóór de toediening van de profylaxe ziek geweest, de overige 17 zijn na toediening van profylaxe niet ziek geworden.



Figuur 3: Epidemische curve instelling 3

3.2.4 Instelling 4

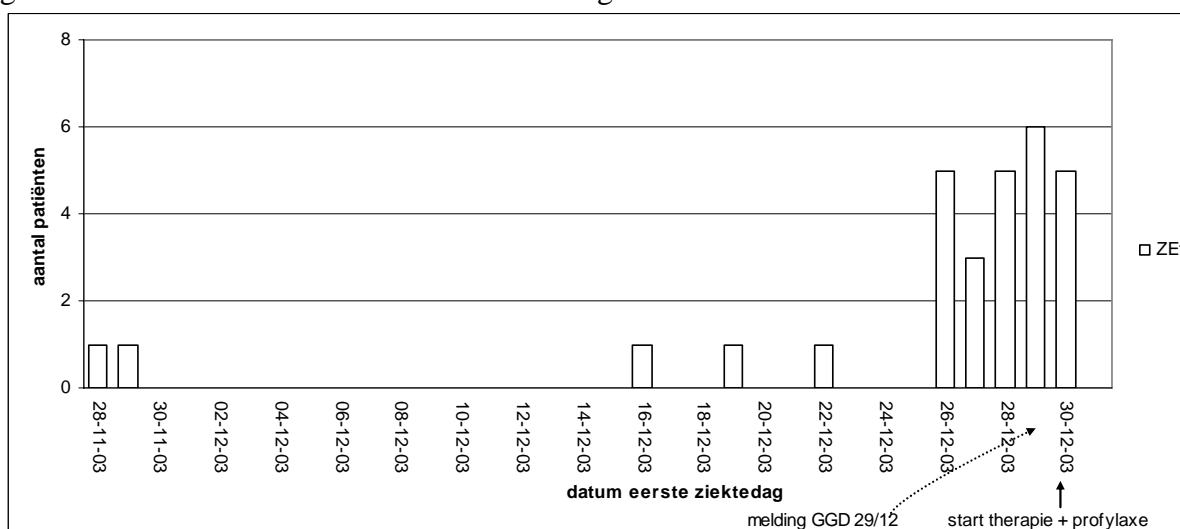
De uitbraak, die op 29 december 2003 werd gemeld, trof 4 van de in totaal 10 zorgeenheden (Figuur 4). Op dat moment waren er 19 klinische influenzapatiënten. In totaal zijn 32 klinische influenzapatiënten gemeld. Geen van deze patiënten gebruikte voor aanvang van de ziekte profylactisch oseltamivir. Bij 8 van hen is een monster afgenomen, waarvan er 2 positief en 3 negatief voor influenza bleken. Voor de overige 3 monsters was de testuitslag onbekend. De vaccinatiestatus van de twee influenza-positieve patiënten was onbekend. Aan 3 patiënten werd oseltamivirtherapie aangeboden.



Figuur 4: Epidemische curve instelling 4

3.2.5 Instelling 5

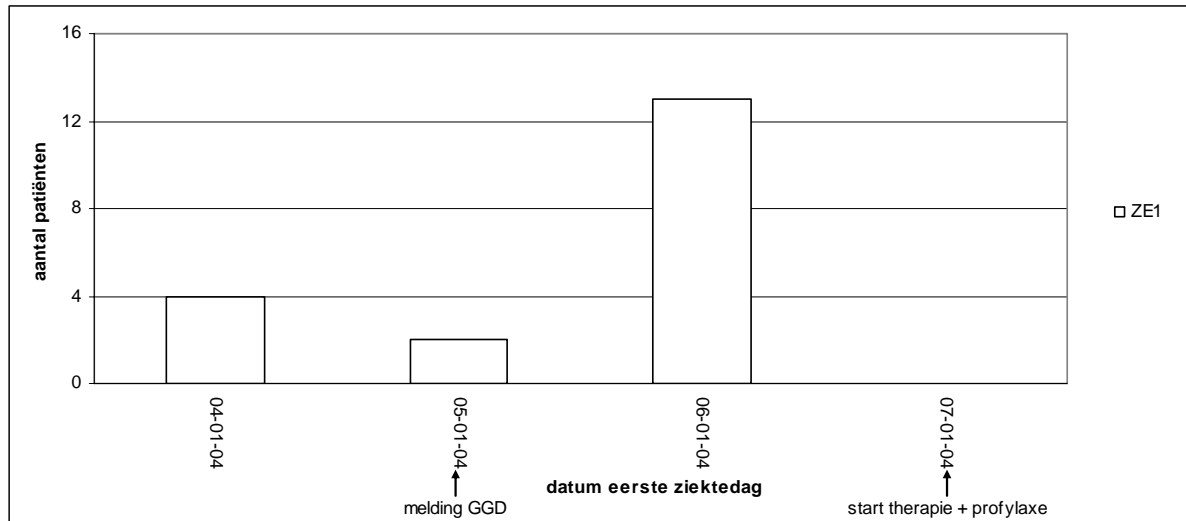
De uitbraak in dit verzorgingshuis werd op 29 december 2003 aan de GGD gemeld. Het verzorgingshuis bestaat uit één zorgeenheid met 61 bewoners en 80 personeelsleden. Figuur 5 toont het epidemische verloop van deze uitbraak. Op het moment van melding waren er 24 klinische influenza-gevallen, waarvan 4 bevestigd door het MML. Deze patiënten waren allen gevaccineerd. Op 31 december werd gestart met profylaxe aan 32 bewoners. Eén van hen was al ziek geweest voordat de profylaxe werd gestart. Aan de personeelsleden is geen profylaxe aangeboden. Na de start van de profylaxe zijn geen nieuwe influenzapatiënten gemeld en bleef het aantal klinische influenza-gevallen 29.



Figuur 5: Epidemische curve instelling 5

3.2.6 Instelling 6

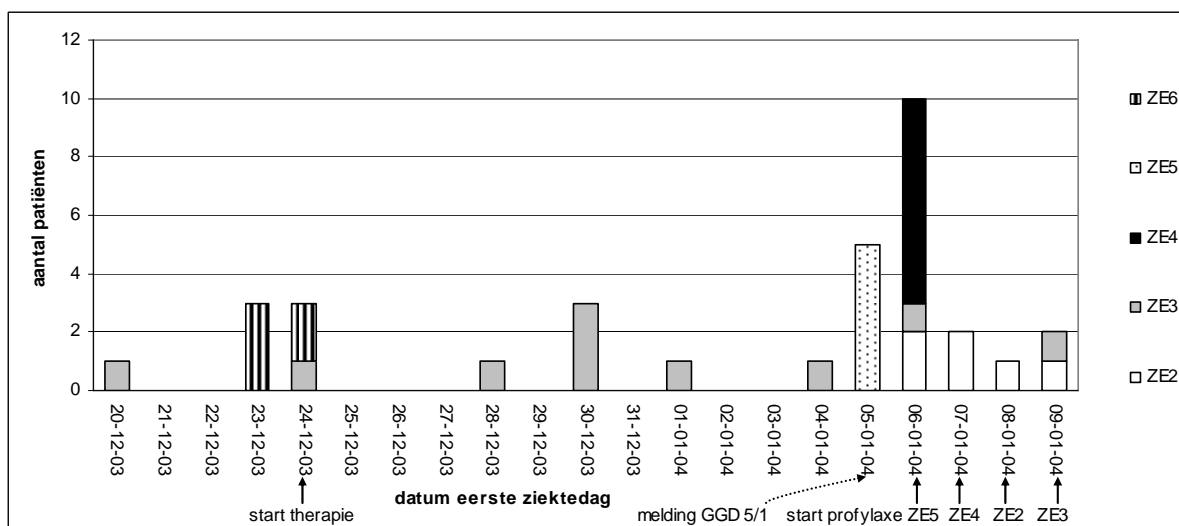
Dit verzorgingshuis bestaat uit 1 zorgeenheid met 43 bewoners en 50 personeelsleden. Op het moment van melding, 5 januari 2004, waren er 6 klinische influenzapatiënten waarvan 4 bevestigd door het MML. Zij waren allen gevaccineerd. In het totaal zijn 19 patiënten gemeld (Figuur 6). Bij 18 patiënten werd een monster afgenomen is. Vijf van de 18 monsters waren positieven, 8 negatief en van 5 monsters was geen uitslag bekend. Op 7 januari werd gestart met profylaxe aan 22 bewoners en 20 personeelsleden. Hierna zijn geen nieuwe patiënten meer gemeld.



Figuur 6: Epidemische curve instelling 6

3.2.7 Instelling 7

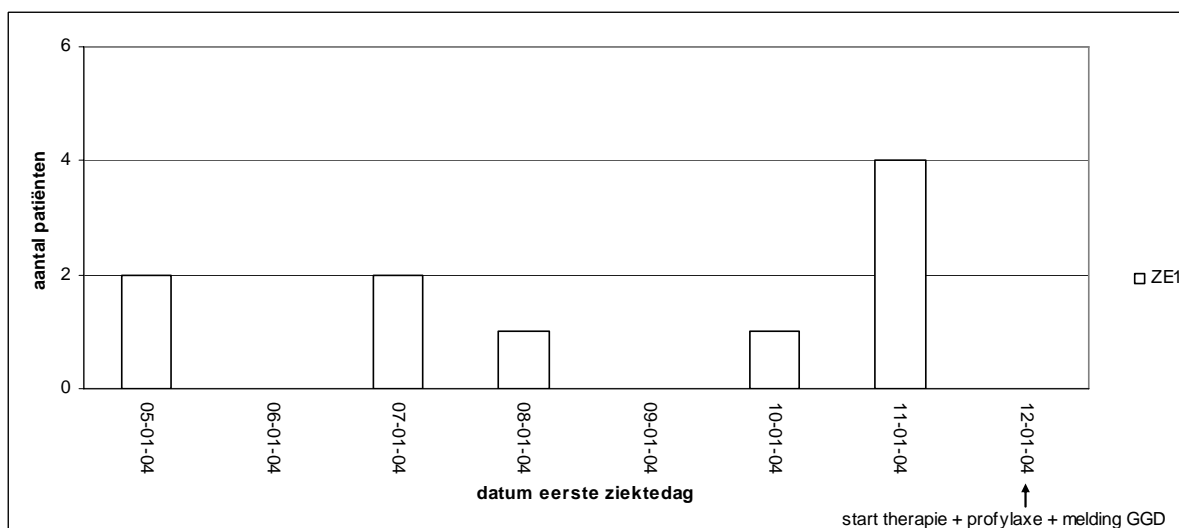
Deze uitbraak, gemeld op 5 januari 2004, trof 6 zorgeenheden: 2 somatische (ZE2: 28 bewoners, ZE3: 29 bewoners), 1 psychogeriatrische (ZE4: 30 bewoners), 1 revalidatie (ZE6: 32 bewoners) en twee onbekende zorgeenheden (ZE1: 33 bewoners, ZE5: 31 bewoners). Op zorgeenheid 3 werden op 3 en 7 november 2003 de eerste gevallen van influenza klinisch vastgesteld (data niet gepresenteerd in de figuur). Op het moment van melding waren er 20 klinische influenza-gevallen. Van 3 van de 20 werd de influenza-infectie bevestigd door het MML. In de periode van 6 tot en met 9 januari werd gestart met het aanbieden van oseltamivir als profylaxe aan zowel bewoners als personeelsleden (Figuur 7). In het totaal zijn 42 influenzapatiënten gemeld. Twaalf van de 27 beschikbare monsters werden positief bevonden door het MML. Tien van deze patiënten waren gevaccineerd. Na toediening van de profylaxe aan zorgeenheid 5 op 6 januari werden nog enkele klinische influenza-gevallen op zorgeenheid 2 en 3 gevonden. Na toediening van profylaxe aan zorgeenheid 3 op 9 januari, zijn in de hele instelling geen nieuwe gevallen meer gemeld.



Figuur 7: Epidemische curve instelling 7

3.2.8 Instelling 8

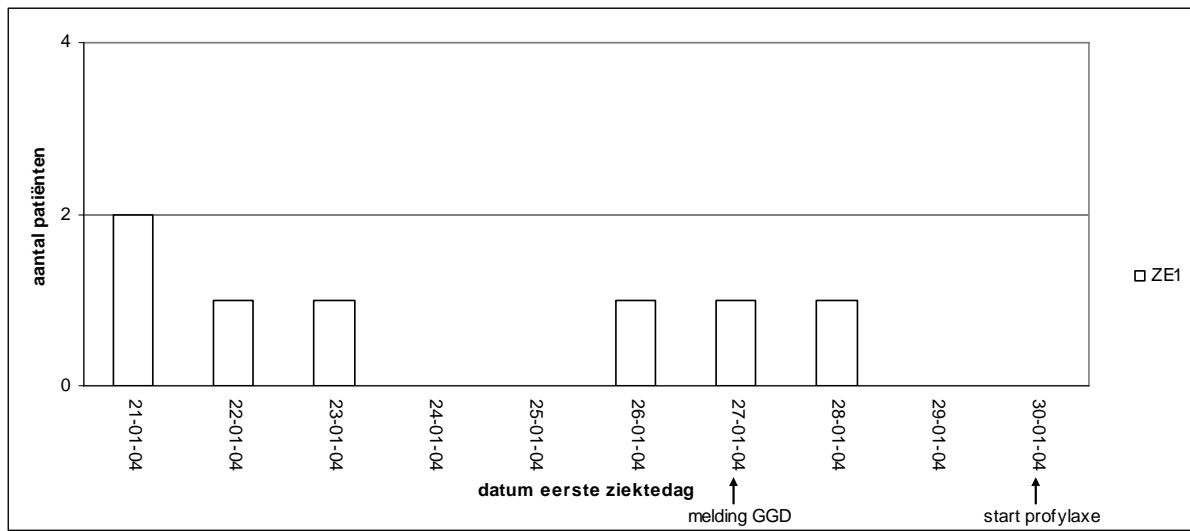
Deze uitbraak, gemeld op 12 januari 2004, trof een somatische verpleeghuisafdeling met 30 bewoners en 30 personeelsleden. Het aantal klinische influenza-gevallen op het moment van melding was 10, waarvan 1 door het MML werd bevestigd. Uiteindelijk waren er 10 beschikbare monsters, waarvan 4 negatief en 1 positief en 5 onbekend. In totaal zijn 10 patiënten gemeld (Figuur 8). Deze 10 patiënten waren allen gevaccineerd tegen influenza. Op 12 januari is gestart met profylaxe voor 19 bewoners en 19 personeelsleden. Na het starten met profylaxe zijn geen nieuwe gevallen gemeld.



Figuur 8: Epidemische curve instelling 8

3.2.9 Instelling 9

Deze uitbraak, gemeld op 27 januari 2004, trof een psychogeriatrische zorgenheid met 15 bewoners en 18 personeelsleden. Op het moment van melding waren er 6 klinische influenza-gevallen, waarvan 1 bevestigd door het MML. Uiteindelijk zijn in totaal 7 klinische influenza-gevallen gemeld. Vier monsters zijn afgenomen waarvan 1 positief en 3 negatief voor influenza bleken. De startdatum van de therapie is onbekend, terwijl op 30 januari gestart is met profylaxe voor 11 bewoners en 18 personeelsleden. Na inzet van de profylaxe zijn geen nieuwe influenzapatiënten gemeld.



Figuur 9: Epidemische curve instelling 9

4. Discussie

In het seizoen 2003/2004 zijn influenza-uitbraken gemeld door 9 verpleeg- en verzorgingshuizen. Dit zijn alleen die uitbraken waarbij het getroffen verpleeg- of verzorgingshuis koos voor therapeutisch en/of profylactisch voorschrijven van oseltamivir aan personeel en/of bewoners. Geen enkele instelling gebruikte oseltamivir alleen als profylaxe tegen influenza.

Het effect van oseltamivirprofylaxe en/of -therapie op het verloop van de influenza-uitbraken is nog onzeker. Bij het merendeel van de instellingen werden vanaf het moment van toediening van profylaxe geen nieuwe influenzapatiënten meer gemeld. Echter de profylaxe werd meer dan eens met vertraging ingezet. Hierdoor is niet duidelijk of nieuwe casussen uitblijven als gevolg van de oseltamivirbehandeling of door de natuurlijke uitdoving van de epidemie. Bovendien kan de kwaliteit van de data een rol gespeeld hebben: van 11 zorgeenheden was de startdatum van de oseltamivirbehandeling onbekend zodat niet kon worden beoordeeld of klinische influenza-gevallen voor of na de start van behandeling plaatsvonden. Ook was van een groot aantal klinische influenza-gevallen de eerste ziektedag onbekend. Tenslotte zijn geen gegevens beschikbaar over het verloop van influenza-uitbraken in verpleeghuizen waar *geen* oseltamivir werd gebruikt waarmee de huidige gegevens kunnen worden vergeleken.

Onze bevindingen sluiten aan bij de resultaten van een onderzoek van Monto et al. waarbij in verpleeghuizen met een vertraagde inzet van therapie en/of profylaxe (5-30 dagen na herkenning of bevestiging van influenza-achtige activiteit) geen of enkele additionele klinische influenza-gevallen werden gevonden.¹² Echter, ook na een 'vroeg' start met oseltamivirtherapie en/of profylaxe (binnen 3 dagen na herkenning van influenza-achtige activiteit op de zorgeenheid/instelling en binnen 24 uur na bevestiging door het laboratorium) werden gelijksoortige resultaten behaald.¹² Hoewel het uitblijven van gevallen na behandeling als een positief effect van oseltamivir zou kunnen worden gezien, wekt het voorkomen van enkele additionele gevallen (ook na vroeg' behandeling) de suggestie dat nog winst kan worden behaald ten aanzien van het tijdig inzetten van oseltamivir in verpleeg- en verzorgingshuizen. De NVVA (Nederlandse Vereniging van Verpleeghuisartsen) adviseert te starten met oseltamivirprofylaxe binnen 48 uur na de klinische diagnose wanneer deze door het laboratorium bevestigd is en te starten met oseltamivir-therapie binnen 48 uur na aanvang van symptomen.¹³ Gebleken is dat de inzet van profylaxe al effectief is wanneer de indexcase nog geen koorts vertoont.⁵ Dit betekent dat al bij waarneming van verminderd functioneren van de indexcase (bijvoorbeeld vallen, toegenomen afhankelijkheid of verlies van eetlust) activiteiten voor het vaststellen van een infectie kunnen worden gestart en ook de profylaxe vroeger ingezet kan worden.¹⁴ Ook van antivirale therapie is bekend dat vroegtijdige inzet de periode van virusuitscheiding kan verkorten.⁴ Naast oseltamivirprofylaxe, zou dus ook oseltamivirtherapie voor bewoners waarbij nog *beginnende* symptomen worden waargenomen een deel van de transmissie kunnen voorkomen. Voor vroeg' profylaxe en vroeg' therapie is echter wel hoge waakzaamheid van het verpleeghuispersoneel geboden. In de praktijk lijkt behandeling op basis van beginnende symptomen echter een moeilijk te realiseren optie gezien de veelheid aan pathologie bij verpleeghuisbewoners die zich vaker manifesteert met beginnende symptomen als toegenomen afhankelijkheid, verminderde eetlust en vallen.

Een andere overeenkomst met een eerder onderzoek van Monto et al. is dat ondanks de hoge vaccinatiegraad van bewoners toch transmissie van influenza plaatsvond.³ Echter, dit kan ook deels te wijten zijn aan het vaccin dat afgelopen seizoen verminderde bescherming bood. Studies hebben laten zien dat in seizoen 2003-2004 de vaccineffectiviteit bij kinderen varieerde tussen 25% en 49% (influenza-achtig ziektebeeld) en bij volwassenen tussen 38%

en 52% (laboratoriumbevestigde influenza). Wanneer de circulerende influenzastam en de vaccinstam goed op elkaar aansluiten ligt de vaccineffectiviteit bij volwassenen jonger dan 65 jaar tussen de 70% en 90% (laboratoriumbevestigde influenza).¹⁵ Bewoners van instellingen kunnen beter worden beschermd indien naast vaccinatie van bewoners en gebruik van antivirale middelen ook andere preventieve maatregelen worden ingezet. Zowel de NVVA als de Centers for Disease Control and Prevention adviseren naast de twee bovenstaande maatregelen: een goede voorlichting van verplegend personeel, goede interne signalering en vroegtijdige diagnostiek, vaccinatie van personeelsleden en cohortverpleging. Het CDC noemt ter voorkoming van verspreiding bovendien nog het annuleren van groepsactiviteiten tijdens uitbraken van respiratoire infecties.¹⁵ In het huidige onderzoek was slechts in 3 van de 9 instellingen sprake van cohortverpleging tijdens de uitbraak. Bovendien was de gemiddelde vaccinatiegraad van personeel slechts 20%.

Voor een beter beeld van het effect van oseltamivir zou het verloop van een uitbraak in verpleeg- of verzorgingshuizen waar oseltamivir gebruikt wordt, vergeleken moeten worden met instellingen waar dit niet gebruikt wordt. Uit een enquête naar het gebruik van oseltamivir in verpleeghuizen in het seizoen 2004/2005 bleek bijna 90% van de verpleeghuisartsen bij een virologisch bevestigde influenza-uitbraak therapeutisch antivirale middelen voor te schrijven. Daarnaast zette tweederde het middel profylactisch in ter beperking van virustransmissie, hoewel de meerderheid van de artsen tegelijkertijd aangaf oseltamivirgebruik problematisch te vinden door het ontbreken van wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit hiervan in verpleeghuizen.¹⁸ Daarom is inmiddels een voorstel ingediend voor een gerandomiseerde gecontroleerde studie naar de effectiviteit van post-expositie profylaxe met oseltamivir op transmissie van influenza in verpleeghuizen. Tevens biedt dit onderzoek de mogelijkheid om de eventuele ontwikkeling van resistentie tegen oseltamivir te onderzoeken door het optreden van virale mutaties na therapie in kaart te brengen. Een recente studie van Kiso et al. toonde aan dat resistentie-ontwikkeling bij kinderen na behandeling met oseltamivir groter is dan in eerste instantie werd aangenomen.¹⁶ In fretten werd aangetoond dat bepaalde oseltamivir-resistente influenzastammen kunnen worden overgedragen, hoewel soms een hogere dosis en meer tijd nodig was om de transmissie tot stand te brengen.¹⁷ Het is nog onbekend in hoeverre langdurig gebruik van oseltamivir bij ouderen in instellingen leidt tot resistentie-ontwikkeling. Om dit te onderzoeken zouden bij elke patiënt zowel voor als na gebruik van oseltamivir een monster afgenomen moeten worden om de gevoeligheid van het influenzavirus voor oseltamivir te bepalen.

Dit rapport geeft inzicht in de wijze waarop oseltamivir in verpleeg- en verzorgingshuizen wordt ingezet ter coupering van influenza-uitbraken. In de verpleeg- en verzorgingshuizen die aan deze gegevensverzameling deelnamen was gemiddeld sprake van een hoge vaccinatiegraad onder bewoners, maar van een lage vaccinatiegraad onder personeel. De meeste instellingen zetten oseltamivir zowel profylactisch als therapeutisch in. Onzeker is nog of oseltamivirprofylaxe gecombineerd met oseltamivirtherapie of oseltamivirtherapie alleen, een uitbraak van influenza in een instelling daadwerkelijk kunnen couperen. Vaak werd de gekozen oseltamivirbehandeling met vertraging ingezet, waardoor onduidelijk is of het uitblijven van klinische influenzapatiënten het gevolg is van de behandeling of van een natuurlijk einde van de epidemie in de instelling. Zowel de tijdige inzet van oseltamivir als de vaccinatie van personeel moeten een punt van aandacht zijn bij de bestrijding van toekomstige influenza-uitbraken in verpleeg- en verzorgingshuizen.

Literatuur

1. Bridges CB, Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2003; 52(RR-8):1-34; quiz CE1-4.
2. LCI. LCI protocol influenza (j10-j11) Bijlage IV: Influenza in verpleeg- en verzorgingshuizen. Utrecht: 2004.
3. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM Jr, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282(1):31-5.
4. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS *et al.* Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 1999; 282(13):1240-6.
5. Welliver R, Monto AS, Carewicz O *et al.* Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(6):748-54.
6. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C *et al.* Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004; 189(3):440-9.
7. Harling R, Hayward A, Watson JM. Implications of the incidence of influenza-like illness in nursing homes for influenza chemoprophylaxis: descriptive study. *BMJ* 2004; 329(7467):663-4.
8. Peters PH Jr, Gravenstein S, Norwood P *et al.* Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(8):1025-31.
9. Rimmelzwaan GF, de Jong JC, Bartelds AI, Wilbrink B, Fouchier RA, Osterhaus AD. The 2003/2004 influenza season in the Netherlands with a limited epidemic of the virus variant A/Fujian, and the vaccine composition for the 2004/2005 season. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148(40):1984-8.
10. Gagnon L. Fujian flu more severe, but not unusual. *CMAJ* 2004; 170(3):325.
11. CDC. Update: influenza activity--United States, 2003-04 season. *MMWR* 2004; 53(13):284-7.
12. Monto AS, Rotthoff J, Teich E *et al.* Detection and control of influenza outbreaks in well-vaccinated nursing home populations. *Clin Infect Dis* 2004; 39(4):459-64.
13. Cools HJM, Essen van GA. De richtlijn Influenzapreventie verpleeghuizen en verzorgingshuizen van de Nederlandse Vereniging van Verpleeghuisartsen; taakverdeling tussen verpleeghuisarts, huisarts en bedrijfsarts. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(3):119-24.
14. Drinka PJ, Krause P, Nest L, Gravenstein S, Goodman B, Shult P. Delays in the application of outbreak control prophylaxis for influenza A in a nursing home. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23(10):600-3.
15. CDC. Assessment of the effectiveness of the 2003-04 influenza vaccine among children and adults--Colorado, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1913; 53(31):707-10.
16. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y *et al.* Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364(9436):759-65.
17. Herlocher ML, Truscon R, Elias S *et al.* Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets. *J Infect Dis* 2004; 190(9):1627-30.

18. Van der Sande MAB, Cools HJM. RIVM-enquête: Toepassing van antivirale middelen bij influenza-uitbraken in verpleeghuizen in het influenzaseizoen 2004-2005. Infectieziektenbulletin 2005; 16(7): 240-242.

Bijlage 1 Meldingsformulier

Meldingsformulier Influenza-outbreak in verpleeg- of verzorgingshuis

I Gegevens van de instelling waar de outbreak plaatsvond
--

Ingevuld op ____/____/____ door:

Naam: _____ Tel: _____

Instelling: _____

Adres Instelling: _____

Postcode: _____ Plaats: _____

Betrokken laboratorium: _____

Contactpersoon laboratorium: _____ Tel: _____

Betrokken GGD: _____

Contactpersoon GGD: _____ Tel: _____

Datum waarop de outbreak aan de GGD werd gemeld: __/__/__

Totaal aantal bewoners: _____

Totaal aantal personeelsleden: _____

Aantal zorgeenheden (functionele eenheid met eigen personeel): _____

Percentage dit seizoen gevaccineerde bewoners: ____%

Percentage dit seizoen gevaccineerd personeel: ____%

Toelichting op de structuur (b.v. afdelingen) of op situatie (b.v. dagbehandeling, mobiliteit bewoners) van het verpleeghuis:

Waren de influenzapatiënten (bewoners/personeel) afkomstig van dezelfde zorgeenheid?

Nee

Ja

Hoeveel zorgeenheden waren er bij de outbreak betrokken? _____

Wilt u per getroffen zorgeenheid ook deel II van de vragenlijst invullen?

II Gegevens omvang influenza-outbreak <u>per zorgeenheid</u>
--

Onder zorgeenheid wordt verstaan: een functionele eenheid met eigen personeel. Graag de onderstaande vragen invullen per zorgeenheid. Indien binnen dezelfde instelling nog een andere zorgeenheid getroffen wordt door een influenza-outbreak, vult u dan voor die eenheid een apart formulier (deel II) in.

1. Naam en plaats van het verpleeghuis: _____
2. Naam / nummer (identificatie) van de zorgeenheid: _____
3. Type zorgeenheid:
 - Psychogeriatric
 - Revalidatie
 - Somatisch
 - Anders, nl. _____
4. Totaal aantal bewoners van de zorgeenheid: _____
5. Totaal aantal personeelsleden werkzaam op de zorgeenheid: _____
6. Hoeveel *klinische* influenza-gevallen (bewoners en personeel) waren er toen de outbreak aan de GGD werd gemeld? _____
7. Hoeveel *laboratorium-bevestigde* influenza-gevallen (bewoners en personeel) waren er toen de outbreak aan de GGD werd gemeld? _____
8. Welke laboratoriumdiagnostiek werd toegepast? (meer antwoorden mogelijk)
 - Kweek op keel/neuswat
 - PCR op keel/neuswat
 - Anders, namelijk _____
9. Is in de zorgeenheid bij deze influenza-outbreak overgegaan op:
 - Oseltamivir therapie en profylaxe
 - Oseltamivir profylaxe, ga door naar vraag 10
 - Oseltamivir therapie, ga door naar vraag 14
- 10a. Vanaf wanneer werd de profylaxe op deze zorgeenheid voorgeschreven?
Vanaf (datum) ____/____/____
- 10b. Hoeveel bewoners van de zorgeenheid ontvingen profylactisch oseltamivir? _____
bewoners

- 11a. Werd aan het personeel van de zorgseenheid profylactisch oseltamivir voorgeschreven?
- Nee
 - Ja, vanaf (datum) ____/____/____
- 11b. Hoeveel personeelsleden van de zorgseenheid ontvingen profylactisch oseltamivir?
__ personeelsleden
12. Voor hoeveel dagen werd profylaxe voorgeschreven? ____ dagen
13. Welke dosis werd voorgeschreven? _____ mg/dag
14. Waren er ziekenhuisopnames onder bewoners?
- Nee
 - Ja _____ mannen, _____ vrouwen
15. Waren er overlijdensgevallen onder bewoners?
- Nee
 - Ja _____ mannen, _____ vrouwen
16. Is de zorgseenheid naar aanleiding van de influenza-outbreak overgegaan op cohortverpleging:
- Nee
 - Ja

Wilt u per patiënt op de getroffen zorgseenheid een apart formulier (deel III van de vragenlijst) invullen?

