

## STAND VAN ZAKEN

## Bestrijding van de nieuwe influenza A (H1N1). I.

## OVERZICHT VAN DE RELEVANTE VIROLOGISCHE ASPECTEN

Marion P.G. Koopmans, Adam Meijer, Mariken I.M. van der Lubben, Charles Boucher, Ron A.M. Fouchier, Ab D.M.E. Osterhaus, Aura Timen, Menno D. de Jong en Jim E. van Steenbergen  
Gerelateerde artikelen: Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153:A771 en B420

- In april 2009 is er een nieuw influenzavirus ontdekt, dat zich vanuit Mexico over de wereld verspreidt.
- Het nieuwe influenza A(H1N1)-virus is genetisch verwant aan varkensgriepvirussen, en verschilt aanzienlijk van bekende seizoensinfluenzavirussen. Het kan zich van mens op mens verspreiden.
- Omdat het een geheel nieuw virus is, is er waarschijnlijk weinig immuniteit in de bevolking.
- Het beloop van de infecties is relatief mild, maar het is zeker dat het virus zal muteren en het is nog onzeker of de ernst van de klachten dan toe zal nemen.
- Huisartsen hebben een belangrijke rol bij de surveillance en de behandeling.
- Patiënten bij wie men de nieuwe influenza vermoedt, moeten bij de GGD gemeld worden.
- Hygiënemaatregelen en toediening van antivirale middelen aan patiënten en hun contacten kunnen de verspreiding remmen.
- Uitstel van grootschalige verspreiding in Nederland levert tijd op voor vaccinontwikkeling.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu,  
Bilthoven.  
Centrum Infectieziektebestrijding, Laboratorium  
voor Infectieziekten en Screening, afd. Virologie:  
prof.dr. M.P.G. Koopmans, viroloog (tevens:  
Erasmus MC, afd. Virologie, Rotterdam);  
dr. A. Meijer, viroloog;  
dr. M.I.M. van der Lubben, onderzoeker.  
Landelijke Coördinatie, Centrum  
Infectieziektebestrijding: drs. A. Timen,  
arts Infectieziektebestrijding, Maatschappij en  
Gezondheid; dr. J.E. van Steenbergen, arts  
Maatschappij en Gezondheid en epidemioloog.  
Erasmus MC, afd. Virologie, Rotterdam.  
Prof.dr. C. Boucher, medisch microbioloog;  
prof.dr. R.A.M. Fouchier en prof.dr. A.D.M.E.  
Osterhaus, virologen.  
Academisch Medisch Centrum/Universiteit van  
Amsterdam, afd. Medische Microbiologie,  
Amsterdam.  
Prof.dr. M.D. de Jong, medisch microbioloog.  
Contactpersoon: dr. J.E. van Steenbergen  
(jim.van.steenbergen@rivm.nl).

Het eerste bericht over de Mexicaanse griepvirusvariant dateert van 21 april 2009, toen de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in Atlanta meldde dat ze de infectie hadden vastgesteld bij 2 kinderen in Californië.<sup>1</sup> Beide kinderen hadden acute griepverschijnselen, respectievelijk sinds 28 en 30 maart. Omdat de type A-influenzavirussen die geïsoleerd werden in Californië niet gesubtypeerd konden worden, stuurde men ze door naar de CDC in Atlanta.

Het subtype van de virussen bleek uiteindelijk H1N1 te zijn, maar door moleculaire analyse werd duidelijk dat deze virussen sterk afwijken van de bekende humane H1N1-virussen die seizoensgriep veroorzaken. Ze zijn meer verwant aan varkensinfluenzavirussen. Ook in Nederland raken mensen af en toe geïnfecteerd met varkensinfluenzavirussen, maar verdere verspreiding van mens op mens komt zelden voor.<sup>2</sup> Bij de kinderen in Californië was het opmerkelijke dat zij géén contact met varkens hadden gehad. Enkele dagen later herkende men bij de gewone griepsurveillance 5 nieuwe gevallen. Dat bevestigde dat deze virussen in staat waren zich van mens op mens te verspreiden.

In dit artikel gaan we vooral in op de virologische aspecten van deze nieuwe virusvariant; in een tweede artikel komen de surveillance en de niet-medicamenteuze maatregelen aan de orde.<sup>3</sup>

## HERKOMST VAN INFLUENZA A (H1N1)

Het nieuwe H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>-virus heeft weliswaar de meeste verwantschap met varkensvirussen, maar wijkt daar toch sterk vanaf. Door de genen van het nieuwe virus te vergelijken met die van bekende influenzavirussen van dieren en mensen blijkt dat het nieuwe influenzavirus een gemengd genoom heeft. Het genoom is samengesteld uit genen van verschillende virussen: 6 van de gensegmenten zijn het meest verwant met virussen uit 1998 die in Noord-Amerika bij varkens circuleerden, de 2 andere (NA en M) lijken het meest op virussen die in Europa en Azië bij varkens zijn gevonden rond 1979 (<http://tree.bio.ed.ac.uk/groups/influenza>).

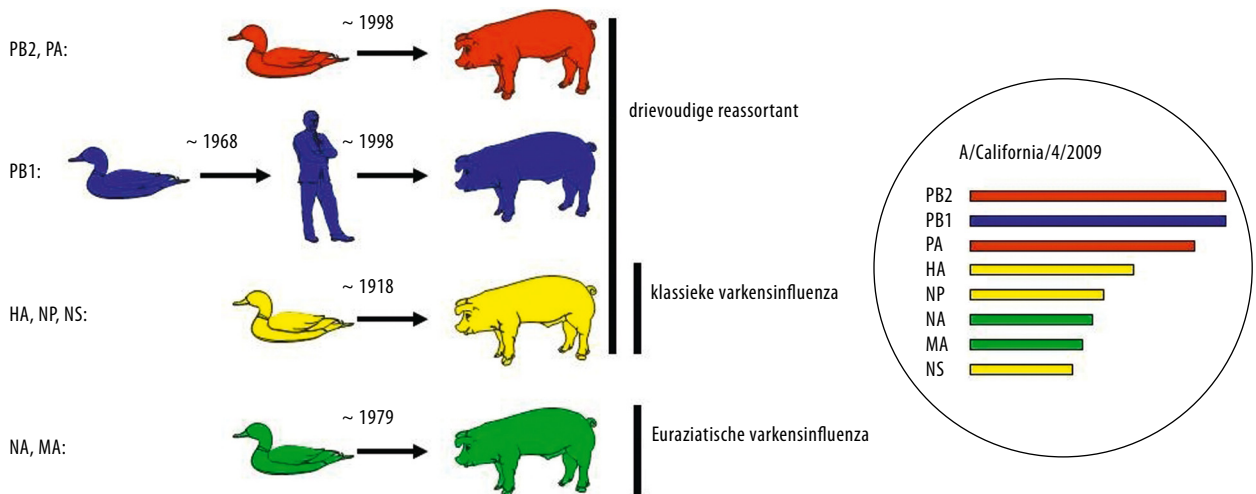
Van de Noord-Amerikaanse varkensvirussen uit 1998 is bekend dat ze een gemengd genoom hebben met gensegmenten die eerder uit aviaire influenza- en uit humane influenzavirussen in de varkenspopulatie terecht zijn gekomen. De samenstelling van het nieuwe griepvirus is dus complex en in deze vorm niet eerder gevonden (figuur 1).<sup>4</sup> We weten dat varkensinfluenza wereldwijd veel voorkomt onder varkens en tot ziekte leidt, maar over de verspreiding is veel minder bekend dan over die van humane influenza. Er is weinig monitoring van influenza bij varkens, vooral niet in Midden- en Zuid-Amerika, en daardoor is er weinig vergelijkingsmateriaal voor onderzoek naar de mogelijke datum van introductie van deze virussen bij varkens en in de menselijke populatie. Voorzichtige schattingen suggereren dat het nieuwe virus pas sinds enkele maanden circuleert.

De inmiddels verlaten naam 'varkensgriep' is begrijpelijk, maar feitelijk onjuist, omdat de overdracht van mens op mens nu centraal staat. De naam 'Mexicaanse griep' past goed in de traditie van Spaanse en Aziatische griep en HongKong-griep, maar is in harde onderhandelingen om politieke redenen van tafel verdwenen. Wij dienen ons nu te conformeren aan de naam 'nieuwe influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)'.

### IMMUNITEIT EN MARKERS VOOR VIRULENTIE

Belangrijk voor het mogelijke beloop van een influenza-epidemie is de mate waarin de hemagglutinines van de nieuwe virussen afwijken van H-antigenen van seizoensgriepvirussen die al decennia onder mensen circuleren. Op basis van de analyse van gensequenties verwacht men dat de antigenen verschillen groot zijn, hoewel aan de experimentele bevestiging daarvan nog gewerkt wordt. Daarom is er op virologische gronden weinig bescherming te verwachten van neutraliserende antilichamen die mensen nu al hebben, opgewekt door vaccinatie of het doormaken van seizoensgriep.

Niettemin suggereren de epidemiologische gegevens op dit moment dat er toch een leeftijdsgebonden immuniteit bestaat. De gemiddelde leeftijd van patiënten is namelijk relatief laag. Er zijn echter nog maar weinig epidemiologische gegevens, omdat we pas aan het begin staan van de verspreiding van het virus. Voor de oververtegenwoordiging van jonge leeftijdsgroepen zijn ook andere verklaringen mogelijk, bijvoorbeeld de frequentere contacten tussen personen in jongere leeftijdsgroepen.



**FIGUUR** Afstamming van het nieuwe influenza A(H1N1)-virus, A/California/4/2009. De genen van het virus, hier aangeduid met afkortingen, hebben verschillende oorsprongen. De lengte van de balken in de cirkel geeft de relatieve lengte van de genen weer, de kleur staat voor de herkomst. 'Reassortant' betekent dat een virusstam genen bezit van verschillende influenzavirusstammen.

De mate van bestaande immuniteit is niet de enige factor die de ernst van een pandemie verklaart, ook de virulentie speelt een rol. Virulentie wordt bepaald door: (1) de efficiëntie van de virusvermeerdering, (2) de plaats waar het virus zich vermeerderd (lagere of bovenste luchtwegen) en (3) ontsnapping aan de afweer. Dat virussen verschillen in virulentie bleek al bij de Spaanse griep.

De RNA-sequentie van Spaanse-griepvirussen (H1N1) is geanalyseerd aan de hand van bewaard longweefsel van overleden soldaten en van longweefsel uit een opgegraven bevroren lichaam. Het hemagglutinine van dit virus blijkt een eigenschap te hebben waardoor het virus de natuurlijke afweer weet te omzeilen, in tegenstelling tot 'gewone' influenzavirussen.<sup>5,6</sup> Ook veranderingen in andere virale genen zoals *NS1* en *PB2* hangen samen met grotere virulentie.<sup>7,8</sup> Het is zeker dat het nieuwe influenzavirus veranderingen zal ondergaan, maar of dat zal leiden tot verergering van de klachten is niet te voorspellen.

### VIROLOGISCHE KENNIS VOOR OPTIMALE BESTRIJDING

Om overdracht te beperken zijn hygiëadviezen belangrijker dan medicatie (zie Uitleg). Frequent handenwassen is een bewezen effectieve manier om overdracht te beperken, zonder neveneffecten zoals bijwerkingen en resistentieontwikkeling.<sup>9</sup> De medicamenteuze en epidemiologische bestrijding van deze virussen kan alleen effectief gebeuren als we kennis hebben over hun genetische samenstelling, de infectieroute, de wijze en de mate van virusuitscheiding, de pathogenese en de virulentie, de kliniek, de epidemiologie, de gevoeligheid voor antivirale middelen en de antigene eigenschappen.

De efficiëntie van transmissie is een belangrijke parameter voor het vermogen van een virus om een pandemie te veroorzaken. Die efficiëntie wordt onder meer bepaald door de hoeveelheid virus in de bovenste luchtwegen, de vraag of iedereen die geïnfecteerd raakt symptomen krijgt, het effect van antivirale medicamenten op klachten en op de duur van uitscheiding, en het gemak waarmee resistentie tegen antivirale middelen ontstaat tijdens behandeling. Voor de nieuwe influenza zijn deze vragen nog onvoldoende beantwoord. We moeten het dus doen met gegevens en inzichten afkomstig van studies naar seizoensinfluenza of naar de aviaire influenzavirussen van subtype H5N1.

De duur van de uitscheiding van het humane influenzavirus is leeftijdsafhankelijk. Dit komt waarschijnlijk door verschillen in specifieke immuniteit. Zo scheiden kinderen die voor het eerst een infectie met influenzavirus doormaken, gedurende langere periodes grotere hoeveelheden virus uit, gemiddeld een week of langer. Voor de nieuwe influenza A (H1N1) moeten we rekening houden

#### HYGIËNEMAATREGELEN BIJ MOGELIJKE NIEUWE INFLUENZA A (H1N1)

Laat mogelijke patiënten thuisblijven en schakel de GGD in voor monsterafname.

Als beschermende maatregelen geïndiceerd zijn voor een gezondheidsmedewerker bij contact met een mogelijke patiënt met de nieuwe influenza ('Mexicaanse griep') bestaan deze uit:

- mond-neusmasker klasse FFP2;
- schort met lange mouwen, bril en handschoenen.

Voor en na gebruik van handschoenen altijd handenwassen.

([www.rivm.nl/cib/binaries/DB%20Intr%20nieuw%20humaan%20influenzavirus%20in%20Nederland%20juli%2006\\_tcm92-33375.doc](http://www.rivm.nl/cib/binaries/DB%20Intr%20nieuw%20humaan%20influenzavirus%20in%20Nederland%20juli%2006_tcm92-33375.doc))

met een mogelijk geringe tot afwezige immuniteit in alle leeftijdsgroepen. Dit geldt nog meer voor risicogroepen zoals immuungecompromitteerde en opgenomen patiënten. Het is dus niet uitgesloten dat virusuitscheiding langer doorgaat dan de 4-6 dagen die men verwacht bij patiënten met griep uit deze risicogroepen.

Ook kunnen nieuwe influenzavirussen resistent worden, zoals beschreven bij 18-24% van behandelde kinderen met seizoensgriep.<sup>10</sup> Daarom is een goede indicatiestelling voor behandeling nodig: eerst een microbiologisch bevestigde diagnose, dan pas medicamenteuze therapie in de juiste dosering en voldoende lang. Het is nog niet bekend welk effect resistentieontwikkeling heeft op de fitheid en transmissie van het nieuwe influenzavirus. Meestal gaat resistentie gepaard met verminderde fitheid en afgenomen transmissie. Resistentieontwikkeling zou echter ook kunnen leiden tot een pandemisch virus dat niet specifiek behandeld kan worden. Eventuele verspreiding van resistente virussen dienen we maximaal te bestrijden met hygiënische maatregelen zoals handenwassen, omdat we zo lang mogelijk effectieve antivirale therapie beschikbaar willen houden.

### WAT BETEKENT DIT VOOR DE PRAKTIJK?

Zolang we nog niet zeker weten dat het nieuwe griepvirus minder ziekmakend is dan de jaarlijkse seizoensgriep, willen we het zo lang mogelijk buiten Nederland houden, conform het Draaiboek incidentele introductie nieuw humaan influenzavirus ([www.rivm.nl/cib/themas/Mexicaansegriep/index.jsp#index\\_3](http://www.rivm.nl/cib/themas/Mexicaansegriep/index.jsp#index_3)). Nederland volgt het beleid dat dagelijks afgesproken wordt in Europees verband. We stellen ons vertrouwen in deze fase op de alertheid van patiënten: iedereen met koorts binnen 7 dagen na een verblijf in een land met lokale transmissie of na een contact met een patiënt met de nieuwe griep moet zich – bij voorkeur telefonisch – melden bij de huisarts. We weten dat patiënten al besmettelijk kunnen zijn vóór

het verschijnen van de koorts en accepteren daarmee dus dat teruggekeerde reizigers zonder symptomen het virus wellicht toch introduceren in Nederland. Het tot op heden milde beloop van de ziekte rechtvaardigt geen bredere maatregelen, zoals het in quarantaine zetten of bemonsteren van terugkerende reizigers uit de gebieden waar lokale transmissie is. Een uitzondering wordt gemaakt voor gezondheidswerkers die in een dergelijk gebied zorg hebben verleend aan geïnfecteerden. De kans op infectie en overdracht schatten wij in dergelijke situaties zo hoog in dat betrokkenen gedurende een week na terugkeer buiten de directe zorg moeten werken.

Een tweede uitzondering betreft gezondheidswerkers die na een vakantieverblijf in dergelijke gebieden bij terugkeer directe zorg in een ziekenhuis verlenen aan patiënten met een zeer ernstige immuunstoornis, zoals hematologische en transplantatiepatiënten. Ook zij moeten gedurende een week na terugkeer elders werken. Dat is niet om de kans op introductie terug te dringen, maar om zeer kwetsbare personen te beschermen.

#### ROL VAN DE HUISARTS

We stellen ons vertrouwen evenzeer op de huisartsen en alle andere posten waar patiënten met koorts zich aandienen: ‘waar ben je geweest?’ is op dit moment een essentiële vraag. Bij alert reageren hoort ook melden aan de GGD, omdat de nieuwe influenza meldingsplichtig is

gemaakt (in de wet nog opgenomen als ‘Mexicaanse griep’; tabel).

De GGD neemt met een keelwat en een neuswat materiaal af als er een indicatie voor virologische diagnostiek is. De bepalingen worden dagelijks uitgevoerd bij het Laboratorium voor Infectieziekten en Screening (Centrum voor Infectieziektebestrijding) volgens de specificaties zoals die wereldwijd door de WHO voorgeschreven zijn. Materiaal gaat voor verder virologisch onderzoek ook naar het Erasmus MC, Rotterdam. Verspreid over het land bereiden 10 laboratoria zich voor op de diagnostiek bij een grote toevloed van inzendingen. Als ook die laboratoria de hoeveelheid aanvragen niet aankunnen, zullen protocollen, kennis en materialen aan alle virologische laboratoria ter beschikking worden gesteld om alle tests te kunnen verrichten.

Als de conditie van de patiënt het toelaat, wacht men de labresultaten af; deze zijn binnen 24 uur na ontvangst van de materialen bij het laboratorium bekend. Daarna kan de huisarts patiënten met het nieuwe virus oseltamivir of zanamivir voorschrijven. Deze antivirale middelen zijn voor deze indicatie beschikbaar via de GGD. De GGD identificeert de contacten, vraagt toestemming voor monsterafname en verstrekt de antivirale middelen. Als de contacten van de patiënt over meerdere regio’s verspreid wonen, zoals bij vliegtuigpassagiers of feestgangers, coördineert de GGD de verstrekking via andere GGD’s. De huisarts blijft behandelaar van de patiënt, de GGD is verantwoordelijk voor virologische en epidemiologische monitoring.

Als we op deze manier grootschalige verspreiding binnen Nederland kunnen uitstellen, is elke week uitstel winst. Die weken zijn nodig voor vaccinontwikkeling. Volgende effectieve vaccins kunnen we op zijn vroegst over 4 maanden verwachten. De kans bestaat dat een werkzaam vaccin veel langer op zich laat wachten.

Als de nieuwe influenza zich verspreidt over meerdere continenten, zal de WHO naar verwachting fase 6 afkondigen; de pandemie is dan formeel een feit. In Nederland gaan we dan niet direct over op ander beleid. We laten ons leiden door het succes of falen van het stoppen van lokale verspreiding na import. Als dat rigoureuze beleid faalt, zullen we niet langer bij elke patiënt wachten op een virologische diagnose, maar worden antivirale middelen voorgeschreven op basis van het klinische beeld en de kans op complicaties bij de patiënt.

#### TABEL Indicaties voor virologische diagnostiek bij vermoeden van de nieuwe influenza A (H1N1)

De indicatie wordt gesteld op basis van de volgende klinische criteria in combinatie met epidemiologische criteria:

##### klinische criteria

koorts  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  met symptomen of verschijnselen van acute luchtweginfectie, of ernstige pneumonie, of overlijden als gevolg van een onverklaarde acute luchtweginfectie

##### epidemiologische criteria

symptomen zijn ontstaan binnen 7 dagen na tenminste één van de volgende gebeurtenissen:

bezoek aan een gebied waar aanhoudende overdracht van mens op mens van het nieuwe influenzavirus gedocumenteerd is\*

of direct contact (< 1 m) met een infectieuze patiënt met het nieuwe influenzavirus gedurende de ziekteverschijnselen

\*Bij patiënten die terugkomen uit gebieden waar veel transmissie is (zoals de VS, waar enkele duizenden patiënten zijn gemeld dankzij een actief opsporingsbeleid) is het belangrijk om goed na te vragen of er sprake is van een (intensief) contact met een daadwerkelijk (bewezen) geval. De criteria bieden de ruimte om ook bij deze patiënten materiaal voor virologische diagnostiek af te nemen. Neem contact op met de GGD voor actuele informatie over gebieden waar veel transmissie is.

#### TENSLOTTE

Ondanks het relatief milde beloop van de infecties die buiten Mexico zijn vastgesteld, verloopt de verspreiding van dit virus zo snel dat indammen lastig lijkt (de verspreiding is te volgen op [www.who.int/csr/disease/swine](http://www.who.int/csr/disease/swine)

flu/updates/en/index.html). Bij verdere circulatie kunnen genetische veranderingen optreden, waardoor het virus zich gemakkelijker kan verspreiden. Of dat zal leiden tot ernstiger klachten is niet te voorspellen.

De alertheid is hoog, zodat op dit moment ook diagnoses worden gesteld bij personen met geringe klachten, die normaal gesproken niet bij een huisarts zouden komen. Hierdoor is het beeld ontstaan dat een pandemie door dit virus een storm in een glas water is. Het is echter te vroeg om te concluderen dat het bij een milde griep zal blijven.

De volgende personen hebben bijgedragen aan de bestrijding van de nieuwe influenza: C. Swaan, H. Ruijs, R. Appels, M. van Dam, T. Oomen, A. Jacobi, R. Seidell, J. Reimerink, E. de Bruin, B. van der Veer, S. Jenny, B. Wilbrink,

I. Zutt, H. Vennema, H. van der Avoort, R. van Binnendijk, E. Duizer, M. Jonges, E. Heerkens, M. Bagheri, T. Marzec, J. Dekkers, H. Krul, D. Notermans, T. Kortbeek, S. van der Sanden, S. Ditrach, P. Overduin, L. Timmermans, M. Schutten, G. Rimmelzwaan, T. Bestebroer, T. Beersma, J. Vlug, P. Brandsema, R. van Gageldonk, F. Dijkstra, P. Bijkerk, I. Friesema en de artsen en verpleegkundigen van de betrokken GGD's.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 24 mei 2009

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:A770

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

## LITERATUUR

- Centers for disease control and prevention. Update: swine influenza A (H1N1) infections – California and Texas, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:435-7.
- Thacker E, Janke B. Swine influenza virus: zoonotic potential and vaccination strategies for the control of avian and swine influenzas. *J Infect Dis.* 2008;197 Suppl 1:S19-24.
- Van der Sande MAB, van der Hoek W, Hooiveld M, Donker GA, van Steenberghe JE, van Boven M, et al. Bestrijding van de nieuwe influenza A (H1N1). II. Epidemiologie en niet-medicamenteuze maatregelen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2009;153:A771.
- Trifonov V, H Khiabaniyan, B Greenbaum, R Rabadan. The origin of the recent swine influenza virus A(H1N1) virus infecting humans. *Eurosurveill.* 2009;14;pii=191393.
- Kobasa D, Takada A, Shinya K, Hatta M, Halfmann P, Theriault S, et al. Enhanced virulence of influenza A viruses with the haemagglutinin of the 1918 pandemic virus. *Nature.* 2004;431:703-7.
- Taubenberger JK, Hultin JV, Morens DM. Discovery and characterization of the 1918 pandemic influenza virus in historical context. *Antivir Ther.* 2007;12(4 Pt B):581-91.
- Shinya K, Hamm S, Hatta M, Ito H, Ito T, Kawaoka Y. PB2 amino acid at position 627 affects replicative efficiency, but not cell tropism, of Hong Kong H5N1 influenza A viruses in mice. *Virology.* 2004;320:258-66.
- Solórzano A, Webby RJ, Lager KM, Janke BH, García-Sastre A, Richt JA. Mutations in the NS1 protein of swine influenza virus impair anti-interferon activity and confer attenuation in pigs. *J Virol.* 2005;79:7535-43.
- Grayson M, Melvani S, Druce J, Barr IG, Ballard SA, Johnson PD, et al. Efficacy of soap and water and alcohol-based hand-rub preparations against live H1N1 influenza virus on the hands of human volunteers. *Clin Infect Dis.* 2009;48:285-91.
- Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet.* 2004;364:759-65.