

Influenza (griep)

J10-J11

1. Algemeen

Influenza is een infectieuze aandoening van de luchtwegen, veroorzaakt door één van de influenzavirussen. Hiervan zijn drie typen bekend: A, B en C. Influenza-A-virussen zijn van oorsprong pathogenen van (water)vogels. Besmetting, replicatie en ziekteverschijnselen voltrekken zich bij de vogels gastro-intestinaal. Deze aviaire influenza-A-virussen worden beschouwd als de bron van de influenza-A-virussen die bij bepaalde zoogdieren (mens, paard, varken) regelmatig worden geïsoleerd. Hierin handhaven zij zich om na kortere of langere reeksen van jaren te worden vervangen door de introductie uit de vogelwereld van een influenza-A-virus dat behoort tot een ander 'subtype', zie onder paragraaf 3. In de loop der evolutie heeft zich bij de mens, vermoedelijk uit een dergelijk tijdelijk circulerend influenza-A-virus, het type B-virus ontwikkeld, dat sindsdien blijvend de mens heeft gekoloniseerd. Influenza-B-virus komt, uitzonderingen daargelaten, alleen bij de mens voor. Influenza-C-virus, dat voorzover bekend ook alleen bij de mens voorkomt, is medisch niet van groot belang en zal in dit protocol niet verder ter sprake komen.

Overdracht van influenzavirussen en infectie verlopen bij de mens via de respiratoire route, waarbij de ziekteverschijnselen kunnen variëren van een subklinisch tot een zeer ernstig, soms zelfs fataal, beloop. Op het noordelijke halfrond treedt influenza epidemisch op in de wintermaanden; buiten deze periode wordt het virus zelden geïsoleerd. Epidemieën worden dikwijls veroorzaakt door nieuwe virusvarianten ('antigene drift', zie paragraaf 3). Zoals bovenstaand beschreven, kunnen op onvoorspelbare momenten aviaire influenza-A-virussen met een sterk afwijkende antigeenstructuur de menselijke populatie binnendringen ('antigene shift'), pandemieën veroorzaken en het oude subtype verdringen, zie paragraaf 3 en bijlage I. De afgelopen eeuw heeft zich dit verschijnsel driemaal voorgedaan, namelijk in 1918, 1957 en 1968. Het laatste aangetoonde incident met een potentieel-pandemisch influenzavirus, overigens zonder epidemische verspreiding, deed zich voor in 1997 tijdens de vogelgriep in Hongkong, zie bijlage I. Terrorisme op basis van een potentieel-pandemisch influenzavirus komt kort in bijlage II aan de orde.

2. Ziekte

2.1 Pathogenese

De porte d'entrée van influenzavirussen wordt gevormd door de luchtwegen. Het virus hecht zich via speciale receptoren aan de cellen van het respiratoire epitheel van neus, pharynx, larynx, trachea en bronchiën, penetreert deze en vermenigvuldigt zich hierin. De besmette cellen sterven, dit leidt tot beschadiging van (delen van) het respiratoire epitheel, vooral het trilhaarepitheel. Aspecifieke lichaamsafweer treedt onmiddellijk op. Enkele dagen na besmetting komt ook de specifieke afweer op gang. In het algemeen is het virus ongeveer vijf dagen na het begin van de ziekte uit het lichaam geëlimineerd. Soms kunnen ook de cellen van de pulmonaire alveoli besmet raken, met primaire virale pneumonie als gevolg. Bepaalde commensale bacteriën (*Haemophilus influenzae*, pneumokokken, *Staphylococcus aureus*) kunnen van de celbeschadigingen, vooral van het verlies van de trilhaarfunctie, gebruikmaken en een secundaire bacteriële infectie veroorzaken, bijvoorbeeld otitis media, sinusitis en bacteriële pneumonie, zie paragraaf 2.3.

2.2 Incubatieperiode

De incubatieperiode is kort: één tot twee dagen, soms oplopend tot vier dagen.

2.3 Ziekteverschijnselen

In ongeveer 50% van de gevallen, vooral bij volwassenen met (partiële) immuniteit, verloopt de infectie subklinisch. Wordt de ziekte symptomatisch, dan ontwikkelt zich meestal het zogenaamde influenza-achtige ziektebeeld: de trias van (i.) acuut begin, (ii.) respiratoire symptomen op de plaats van virusvermenigvuldiging: hoesten, neusverkoudheid, niezen, pijn ach-

ter het borstbeen, zere keel en (iii.) systemische symptomen veroorzaakt door lichaamseigen afweermechanismen: koorts (in het begin is dit vaak het enige symptoom), plotseling optredend en binnen enkele uren oplopend tot 39°C of hoger, arthralgie, hoofdpijn, koude rillingen, malaise, moeheid en myalgie. Bij daarvoor gezonde kinderen en jonge volwassenen is ongecompliceerde influenza zelfbeperkend en treedt, na daling van de lichaamstemperatuur gedurende twee tot zes dagen, binnen één tot drie weken volledig herstel op. De belangrijkste en meest voorkomende complicaties zijn secundaire bacteriële infecties, vooral otitis media en pneumonie (indicaties voor antibiotica; vooral de stafylokokkenpneumonie is levensbedreigend), acute bronchitis, myocarditis en primaire virale pneumonie. Complicaties bij personen met onderliggende kwalen worden in de volgende paragraaf genoemd.

2.4 Verhoogde kans op ernstig beloop

Tijdens een gemiddelde winterepidemie overlijden in Nederland ongeveer 1000 tot 2000 personen direct of indirect aan influenza, bijna uitsluitend binnen de zogenaamde influenzarisicogroep: ouderen (circa 90% van de sterfgevallen is 65 jaar of ouder) en personen met een chronisch lijden (bijvoorbeeld diabetes mellitus, hart- en longaandoeningen) waar de influenzavirusinfectie een exacerbatie van de onderliggende aandoening kan veroorzaken (bijvoorbeeld astma-aanval, cystic fibrosis, decompensatio cordis, diabetisch coma en exacerbatie van COPD). Ook zuigelingen hebben een grotere kans op een ernstig beloop. Bij pandemieën is er bovendien een hoge mortaliteit onder zwangere vrouwen, terwijl bij de Spaanse griepiepidemie van 1918 om onbekende redenen vooral veel jongvolwassenen en weinig ouderen stierven.

2.5 Immuniteit

De infectie wordt acuut bestreden door aspecifieke afweermechanismen, later ondersteund door de specifieke (cellulaire en humorale) afweer. Neutraliserende antistof bereikt bij primaire infectie gewoonlijk in vier weken zijn maximale titer, na herinfectie eerder. De gevormde immuniteit kan gedurende circa vijf jaar herbesmetting met hetzelfde virus voorkomen, maar nieuwe virusvarianten ('antigene drift', zie paragraaf 3) omzeilen binnen één tot vijf jaar de eerder opgebouwde specifieke afweer. Echter, de dan bestaande partiële immuniteit vermindert de ziekteverschijnselen aanzienlijk. Pasgeborenen zijn door maternale antistoffen (ook in de moedermelk) beschermd indien nog geen antigene drift of shift is opgetreden.

3. Microbiologie

De influenza-A- en B-virussen behoren tot de RNA-virusfamilie der *Orthomyxoviridae*. Het virus-RNA is aanwezig in de vorm van acht fragmenten die coderen voor elf eiwitten. Het viruscapside wordt omsloten door een lipidemembraan met daarop de 'spike' proteïnen hemagglutinine (H) en neuraminidase (N). De capside-eiwitten bepalen het type (A of B). Bij de mens waren tot voor kort van het influenza-A-virus drie zogenaamde subtypen bekend, gekarakteriseerd door een bepaalde combinatie van H en N. Het subtype H1N1 circuleerde van 1918 t/m 1956 en van 1977 tot heden, H2N2 van 1957 t/m 1968 en H3N2 van 1968 tot heden. In het seizoen 2001/02 verscheen naast H3N2 en H1N1 een vierde subtype, namelijk H1N2. Van het influenza-B-virus bestaan geen subtypen. Vervanging van het ene door het andere subtype van het influenza-A-virus vanuit de vogelwereld, waarbij het H en soms ook het N sprongsgewijze verandert, heet 'antigene shift' en gaat per definitie gepaard met een 'pandemie', zie bijlage I. Tussen de pandemieën in ondergaan H en N frequent kleine cumulatieve antigene veranderingen. Binnen één tot vijf jaar ontstaat telkens weer een nieuwe virusvariant. Dit verschijnsel van de zogenaamde 'antigene drift' is, evenals de antigene shift, typisch voor het influenzavirus en komt ook bij het influenza-B-virus voor.

4. Besmetting

4.1 Reservoir

Het reservoir van de humane influenzavirussen is de mens. Overdracht vanuit dierlijke virusreservoirs (paarden, varkens, vogels) naar de mens komt sporadisch voor, in Nederland bijvoorbeeld bij boeren en dierenartsen. Dan bestaat de kans op kruising met humane influenzavirussen en de ontwikkeling van een pandemisch virus (zie paragraaf 3 en bijlage I). Deze kans is zeer laag maar aanwezig en vereist een continue surveillance, in Nederland op doorlopende basis verricht door het Nationaal Influenza Centrum (NIC).

4.2 Besmettingsweg

Influenzavirussen worden van mens tot mens voornamelijk overgedragen via aërogene druppelinfectie: de geïnfecteerde persoon verspreidt door hoesten of niezen virushoudende druppeltjes in de omgevende lucht, die door een potentieel slachtoffer wordt ingeademd. Kleine deeltjes met een diameter van één tot vijf μ lijken het effectiefst. De minimale aërogene besmettingsdosis ligt zeer laag, waarschijnlijk in de orde van één of enkele virusdeeltjes. Voor experimentele infectie door indruppelen van virus in de neus is honderdmaal meer virus nodig, zodat infectie door besmette handen of voorwerpen (deurknoppen, telefoonhoorns, toetsenborden) waarschijnlijk een veel kleinere rol speelt. Besmetting vindt meestal plaats in besloten ruimten: in de open lucht wordt het geaërosoliseerde virus snel verdund waardoor de kans op besmetting afneemt.

4.3 Besmettelijke periode

De besmettelijke periode komt overeen met de duur van de virusreproductie (één dag voor tot en met vijf tot zes dagen na het begin van de ziekteverschijnselen). Besmette personen kunnen dus al infectieus zijn voordat ziekteverschijnselen zijn opgetreden.

4.4 Besmettelijkheid

Het aantal uitgescheiden virusdeeltjes per patiënt per dag is leeftijdsafhankelijk en bij kinderen en adolescenten het grootst. De virusuitscheiding neemt toe met de ernst van de ziekte. In de periode van de ernstigste symptomen worden in het neusvocht virusconcentraties van 10^4 tot 10^7 infectieuze virusdeeltjes per ml aangetroffen. Virushoudende druppeltjes blijven het langst besmettelijk in droge en koude lucht (uren tot dagen), maar worden snel inactief in natte en warme lucht evenals onder inwerking van zonlicht (ultraviolet licht).

5. Desinfectie

Influenzavirussen zijn thermolabiel en verliezen hun infectiositeit bij een temperatuur van 56°C gedurende 30 minuten, een behandeling die bij serumonderzoek gebruikelijk is. De virussen zijn gevoelig voor alle gebruikelijke desinfectantia.

6. Verspreiding

6.1 Risicogroepen

Iedereen met sociale contacten loopt tijdens een epidemie risico met het influenzavirus te worden geïnfecteerd. De kans hierop is het grootst in besloten, drukbezochte ruimten (kantoor, openbaar vervoer, school, werkplaats, et cetera). De hoogste incidentie wordt bij vijf- tot veertienjarigen gevonden. Een door deze kinderen opgelopen infectie kan vervolgens op de andere gezinsleden worden overgedragen.

6.2 Verspreiding in de wereld

Influenza treedt epidemisch op tussen november en april op het noordelijke halfrond en tussen april en november op het zuidelijke halfrond. In tropische gebieden is influenza dikwijls endemisch gedurende het gehele jaar.

6.3 Voorkomen in Nederland

Het voorkomen in Nederland volgt het patroon van het noordelijke halfrond. Wanneer de jaarlijkse epidemie begint, is niet voorspelbaar. De gemiddelde duur van een epidemie is acht weken, waarin gemiddeld ongeveer 5% van de bevolking influenza krijgt. In Nederland wordt sinds het seizoen 1969/70 de klinische influenza-activiteit geregistreerd door de Continue Morbiditeits Registratie van het Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL) te Utrecht, dat haar gegevens krijgt van een netwerk van ongeveer 45 huisartspraktijken, de zogenaamde peilstations. Deze zijn evenredig verspreid naar regio en urbanisatiegraad en verzorgen circa 1% van de bevolking. Wekelijks geven zij de aantallen patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld in hun praktijk door aan het NIVEL. De virologische influenza-surveillance berust op twee pijlers. Enerzijds zenden genoemde NIVEL-peilstationartsen van een deel van hun patiënten respiratoir materiaal naar het RIVM te Bilthoven waar dit wordt onderzocht op influenza- en andere virussen. Anderzijds sturen de microbiologische diagnostische laboratoria de door hen (meestal bij ziekenhuispatiënten) geïsoleerde influenzavirusstammen naar het NIC in het Erasmus MC te Rotterdam, waar zij samen met de stammen uit het NIVEL/RIVM-systeem in detail worden geanalyseerd op hun antigeenstructuur.

Het NIC bundelt de klinische en virologische gegevens en publiceert deze in de epidemische periode regelmatig in de Nieuwsbrief Influenzasurveillance, die ook op de website is te lezen. Tevens verzendt het NIC, evenals de NIC's van andere landen, een selectie van de influenzavirusisolaten naar het WHO Collaborating Centre for Influenza Reference and Research in Londen. Op grond van de aldus verkregen gegevens uit de WHO-centra te Atlanta, Londen, Melbourne en Tokio stelt de WHO jaarlijks in februari/september in Genève voor het noordelijk/zuidelijk halfrond een aanbeveling op voor de samenstelling van het influenzavaccin voor het daaropvolgende seizoen.

7. Behandeling

Chemotherapie met neuraminidaseremmers

Recent zijn voor preventie en behandeling van influenza de zogenaamde neuraminidaseremmers ter beschikking gekomen. Dit zijn stoffen die specifiek de activiteit van het influenzavirale membraanenzym neuraminidase remmen waardoor de aanmaak van nieuwe virusdeeltjes wordt geblokkeerd. Hiertoe behoren oseltamivir (Tamiflu®) en zanamivir (Relenza®). Zanamivir is in Nederland sinds 1999 toegelaten voor de behandeling van influenza. Dit middel moet worden geïnhaleerd via een zogenaamde 'diskhaler' wat vooral voor zeer jonge kinderen en ouderen soms bezwaarlijk is. Onlangs is de oraal in te nemen neuraminidaseremmer oseltamivir (Tamiflu®) in Nederland toegelaten voor zowel profylaxe als therapie van influenza. Neuraminidaseremmers zijn werkzaam tegen zowel influenza A als B en hebben weinig bijwerkingen (oseltamivir veroorzaakt bij sommige gebruikers misselijkheid en braken) en contra-indicaties. Tegen neuraminidaseremmers resistente mutanten die klinisch van belang zijn, schijnen zelden voor te komen.

Therapeutische indicatie voor de neuraminidaseremmers: behandeling van patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld tijdens een influenza-epidemie binnen 48 uur na het begin van de klachten. Dosering: tweemaal daags oseltamivir 75 mg of zanamivir 10 mg gedurende vijf dagen. De te verwachten verkorting van de ziekteduur bedraagt dan één tot twee dagen, terwijl ook de ernst van de ziekte wordt verminderd. Hoewel er nog niet voldoende studies zijn uitgevoerd, zijn er aanwijzingen dat ook de kans op complicaties bij influenza (zie paragraaf 2.3 en 2.4) wordt verlaagd en dat het middel eveneens bij risicopatiënten werkzaam is.

Chemotherapie met amantadine

Al sinds de jaren zestig is amantadine (Symmetrel®) beschikbaar voor preventie en behandeling van influenza A, maar niet van influenza B. Gevallen van resistentie komen regelmatig voor, vooral bij gebruik in gesloten gemeenschappen. Dosering: tweemaal daags 100 mg. Kinderen jonger dan tien jaar 3 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal per dag; maximaal 150 mg per dag. Contra-indicaties zijn: epilepsie, ernstige lever- en nieraandoeningen, hartritmestoornissen, hypotensie en zwangerschap/lactatie. Bijwerkingen zijn soms aanzienlijk: concentra-

tieproblemen, duizeligheid, huiduitslag, maagklachten, nervositeit en sufheid. Bij ouderen kunnen de bijwerkingen sterker zijn wat echter grotendeels kan worden ondervangen door verlaging van de dosis tot 100 mg per dag. Amantadine wordt in Nederland wegens de bijwerkingen en de snelle resistentievorming slechts zelden toegepast en het is de vraag of er na de introductie van de neuraminidaseremmers nog wel plaats is voor het gebruik ervan, hoewel amantadine veel goedkoper is.

Antibiotica

Antibiotica zijn bij influenza alleen geïndiceerd wanneer zich een bacteriële complicatie voordoet, zie paragraaf 2.3. Vaak uit een dergelijke complicatie zich als tweede koortspiek.

8. Primaire preventie

8.1 Immunisatie

Actieve immunisatie

Jaarlijkse actieve immunisatie met een geïnactiveerd influenzavaccin is de hoeksteen van de influenzapreventie. Het vaccin bevat hemagglutine en neuraminidase van influenza-A- en B-virusstammen waarvan op basis van wereldwijde surveillancegegevens wordt verwacht dat ze het betreffende seizoen gaan circuleren. De effectiviteit van het vaccin in het voorkomen van ziekteverschijnselen is relatief hoog bij gezonde, immunocompetente mensen jonger dan 65 jaar: 70-90% bescherming wanneer de vaccinstammen goed overeenkomen met de circulerende stammen. Bij ouderen is de effectiviteit meestal lager. In aanmerking voor vaccinatie komen vooral patiënten met cardiovasculaire afwijkingen (zoals angina pectoris, doorgemaakt myocardinfarct, hartritmestoornissen), chronische longaandoeningen (bijvoorbeeld astma bronchiale, chronische bronchitis, emfyseem), diabetes mellitus (type I en II), chronische nierinsufficiëntie en furunculose (ook de gezinsleden). Ook bewoners van verpleeg- en verzorgingshuizen en alle (ook gezonde) personen boven de leeftijd van 65 jaar worden routinematig gevaccineerd. Het vaccin is bij ouderen effectiever in het voorkomen van ziekenhuisopname vanwege longontsteking (reductie 30-70%) dan in het voorkomen van ongecompliceerde influenza. Vaccinatie is vooral succesvol in het voorkomen van overlijden van ouderen tengevolge van influenza (reductie bij bewezen influenza 80%, reductie van de sterfte aan alle oorzaken 25-75%). Naast de al genoemde risicogroepen komen ook personen voor vaccinatie in aanmerking als ze nauwe contacten hebben met risicogroepen, zoals huishoudcontacten en personen werkzaam in de gezondheidszorg.

Toepassing: influenzavaccin subcutaan of intramusculair toedienen, eind oktober of begin november, juist voor de periode waarin influenza-epidemieën kunnen worden verwacht. Kinderen jonger dan zes jaar die voor het eerst worden gevaccineerd, moeten tweemaal worden gevaccineerd met een interval van vier tot zes weken. Personen met een acute ziekte of die overgevoelig zijn voor kippeneiwit mogen niet worden gevaccineerd.

Passieve immunisatie

Geen.

8.2 Algemene preventieve maatregelen

De mogelijkheden voor interventie tijdens een epidemie zijn beperkt. Omdat influenza vooral aërogeen wordt verspreid (zie paragraaf 4.2), zullen algemene hygiënemaatregelen zoals handen wassen, hygiëne bij het bereiden van voedsel en dranken, nies/hoesthygiëne et cetera, weinig effect sorteren. Het dragen van een neus-mondmasker, mits goed afsluitend op de huid, is wel zinvol.

9. Maatregelen naar aanleiding van een geval

9.1 Bronopsporing

Bronopsporing en contactonderzoek zijn bij gewone influenza-epidemieën niet zinvol. De betreffende influenzavirussen zijn dan al te zeer verspreid. Is in de directe omgeving van een (al dan niet gevaccineerde) persoon met verhoogd risico een geval van influenza opgetreden, dan kan profylactische behandeling van deze persoon worden overwogen.

9.2 Contactonderzoek

Zie paragraaf 9.1.

9.3 Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Het is aan te raden om influenzapatiënten te verplegen op een éénpersoonskamer of samen met andere influenzapatiënten, en om eenieder die deze kamer betreedt een neusmondmasker te laten dragen (advies WIP).

9.4 Profylaxe

Zanamivir is niet toegelaten voor profylactisch gebruik. Oseltamivir echter is onlangs ook toegelaten voor de preventie van influenza na contact met een klinisch vastgesteld geval van influenza. Voor deze situatie is aangetoond dat oseltamivir de kans op influenza bij de contactpersoon met 89% vermindert. Dosering: bij personen van dertien jaar en ouder eenmaal per dag 75 mg gedurende zeven dagen, bij kinderen beneden de dertien jaar is de dagdosering 2 mg/kg lichaamsgewicht met een maximum van 150 mg per dag. Gezien deze hoge profylactische effectiviteit van oseltamivir kan, vooruitlopend op registratie voor deze indicatie, profylaxe met dit middel worden overwogen als aanvulling op de vaccinatie, bijvoorbeeld tijdens een epidemie bij het overbruggen van de periode van veertien dagen na vaccinatie waarin het vaccin zijn beschermende effect moet opbouwen, bij een dreigende of bestaande epidemie in een verpleeg- of verzorgingshuis en bij een groot antigeenverschil tussen het vaccinvirus en de epidemische stam.

9.5 Wering van werk, school of kinderdagverblijf

Vanuit de medisch-epidemiologische invalshoek lijkt het sluiten van lagere en middelbare scholen een effectieve vertragende maatregel te zijn omdat daardoor een belangrijke schakel in de infectieketen wordt onderbroken. Deze vertraging kan de piekbelasting van medische diensten verminderen. Echter, op het moment dat de epidemie zo omvangrijk dreigt te worden dat een dergelijke ingreep kan worden overwogen, zal het te laat zijn om er nog resultaat van te mogen verwachten. Bij een dreigende pandemie kan de sluiting van scholen wel zinvol zijn, zie bijlage I.

10. Overige activiteiten

10.1 Meldingsplicht

Er bestaat geen meldingsplicht voor influenza. Uiteraard worden IGZ (tel. 070-3405979) en het Nationaal Influenza Centrum (NIC, tel 010-4088066) wel direct ingelicht en ingeschakeld bij isolering van een influenza-A-virus met een hemagglutinine anders dan H1 of H3.

10.2 Inschakelen van andere instanties

Bij een uitbraak in een verpleeg- of verzorgingshuis kan de plaatselijke GGD ingeschakeld worden.

10.3 Andere protocollen en richtlijnen

- CDC: Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2002;51(RR03):1-31.
- Essen GA, Sorgedragter YCG, Salemink GW, Govaert ThME, van den Hoogen JPH, van der Laan JR. NHG-Standaard Influenza en Influenzavaccinatie. In: Thomas S, Geijer RMM,

- van der Laan JR, Wiersma Tj, redactie. NHG-Standaarden voor de huisarts II. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap, 1996: 179-183.
- Gezondheidsraad: Vaccinatie tegen influenza seizoen 1998-1999. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1998; publicatienummer 1998/17.
 - Gezondheidsraad: Vaccinatie bij een griepandemie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatienummer 2000/01.
 - Nicholson KG, Managing Influenza in Primary Care. Blackwell Science, Oxford, 1999.
 - PHLS: The PHLS plan for pandemic influenza. Public Health Laboratory Service, London, July 2001.
 - WHO: Influenza pandemic preparedness plan. Responding to an influenza pandemic or its threat: The role of WHO and guidelines for national or regional planning. WHO, 1999.

10.4 Beschikbaar voorlichting- en informatiemateriaal

- Nieuwsbrief Influenza-Surveillance van het NIC.
- www.influenza-centrum.nl (Waarop de Nieuwsbrief).
- www.EISS.org (EISS: European Influenza Surveillance Scheme. Hierin actuele informatie over de influenzasituatie in Europa).
- WHO: FluNet: <http://oms2.b3e.jussieu.fr/flunet>, Weekly Epidemiological Record. (Dit laatste orgaan bevat onder meer informatie over de mondiale influenzasituatie, is echter niet actueel).

10.5 Literatuur

- Glezen WP, Couch RB. Influenza viruses. In: Viral Infections of Humans. Epidemiology and Control. Evans AS (red.), 3e druk, Plenum, New York, 1989, pp 419-449.
- Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (red.). Textbook of Influenza. Blackwell Science, Oxford, 1998.
- Hoepelman IM, Van der Noordaa J, Sauerwein R (red.). Microbiologie en Infectieziekten, Bohn Stafleu Van Loghum, Houten, 1999.
- Bestebroer TM, Bartelds AIM, Peeters MF et al. Virological NIVEL/RIVM surveillance of respiratory virus infections in the 1996/97 season. Bilthoven, RIVM (National Institute of Public Health and the Environment) report no 245607005, 1999.
- Bosch JMM van den, Bottema BJAM, Lammers J-WJ, Zaagsma J. Het pulmonaal formulairium. 3e editie. Bohn, Stafleu, Van Loghum, Houten, 2001.
- Voordouw ACG. Oseltamivir (Tamiflu®) geregistreerd. Geneesmiddelenbulletin 2002;36:144.

1. Inleiding

In 1997 werd de pluimveepopulatie (eenden, ganzen, kippen) van Hongkong getroffen door een uitbraak van een aviaire influenza-A-H5N1-stam met hoge morbiditeit en mortaliteit. Sporadisch werden ook mensen geïnfecteerd; van achttien personen met bewezen infecties overleden er zes. Een overdracht van mens op mens werd niet gezien. Nadat de autoriteiten van Hongkong eind 1997 het gehele pluimveebestand van het territorium hadden afgemaakt, deden zich bij de mens geen nieuwe gevallen voor. Voor de medische wereld was dit incident een nieuw bewijs dat de menselijke populatie continu wordt bedreigd door animale, vooral aviaire, influenza-A-virussen. In de afgelopen eeuw is deze bedreiging drie keer werkelijkheid geworden in de vorm van influenzapandemieën (1918: H1N1, 1957: H2N2, 1968: H3N2). Vooral de 'Spaanse griep' van 1918 eiste een enorme tol aan slachtoffers; schattingen lopen uiteen van twintig tot meer dan vijftig miljoen doden wereldwijd.

2. Het ontstaan van een pandemisch influenzavirus

Per definitie is een influenzapandemie een wereldwijde epidemie veroorzaakt door een nieuw subtype van het influenza-A-virus. Het ontstaan van een influenzapandemie wordt tegenwoordig als volgt verklaard: in de vogelwereld circuleren influenzavirussen met vijftien verschillende hemagglutinenen (H) en negen verschillende neuraminidasen (N). In principe kunnen virussen met alle $15 \times 9 = 135$ H-N-combinaties (subtypen) ook de mens besmetten. Nieuwe subtypen kunnen worden gevormd wanneer een humaan en een aviair (vooral aviair) virus tegelijkertijd eenzelfde cel van een mens of een ander zoogdier (vooral het varken) besmetten. Daar het genoom van influenza-A-virussen uit acht aparte RNA-ketens (genen) bestaat, die volgens het toeval over de nakomelingvirussen worden verdeeld, bevat de virale dochtergeneratie theoretisch virussen met alle denkbare combinaties van de 2x8 segmenten van de twee moedervirussen, te weten $2^8 = 256$ combinaties.

De meeste van de 256 gevormde 'reassortanten' zullen niet levensvatbaar zijn, dat wil zeggen niet in staat tot verdere replicatie en verspreiding. Echter, één van die reassortanten kan van het humane moedervirus de genen hebben overgenomen die zorgen voor een goede mens-op-mens overdracht en van het aviaire moedervirus het segment dat codeert voor het aviaire hemagglutinine, dit is het membraanewit waartegen de effectieve gastheerimmunitet zich vooral richt. Is het aviaire hemagglutinine niet H1 of H3, dan kan op dat moment een nieuw pandemisch virus zijn ontstaan. Tegen een dergelijk virus bestaat in de menselijke populatie – afhankelijk van het neuraminidase van de reassortant – weinig of geen weerstand, met als mogelijk gevolg een explosieve verspreiding en hoge morbiditeit en mortaliteit. Of ook het 'Spaanse' H1-virus en het H2-virus na een afwezigheid van respectievelijk 84 en 34 jaar bij de mens kunnen terugkeren, valt niet te voorspellen, evenmin als de gevolgen hiervan.

De kans op dubbelinfecties is maximaal wanneer de (zeldzame) infectie met een aviair influenzavirus zich voordoet tijdens de normale winterepidemie van humane influenza. Gelukkig traden in Hongkong de bovengenoemde sporadische gevallen van humane besmettingen met het aviaire H5N1-virus op tijdens de maanden waarin de humane influenza-activiteit laag was, zodat zich toen geen gevaarlijke reassortanten konden vormen. De bron van deze sporadische infecties werd eind 1997 door de massale slachting van pluimvee uitgeschakeld vlak voor het begin van de epidemische influenzaperiode in Hongkong in februari 1998.

Het is volledig onvoorspelbaar waar en wanneer er zich wel een levensvatbaar en goedoverdraagbaar pandemisch virus zal ontwikkelen. Volgens wetenschappelijke inzichten kan ook het varken functioneren als 'mixing vessel' voor influenzavirusgenen omdat ook zijn respiratoire cellen voor zowel humane als aviaire influenzavirussen de juiste receptoren bezitten.

3. Bestrijding van een influenzapandemie

De bescherming tegen een influenzapandemie is sterk afhankelijk van de beschikbare voorbereidingstijd. Van vitaal belang is daarom een intensieve, internationale epidemiologische surveillance. Als ergens in de wereld een nieuwe influenzavariant opduikt, moet deze zo snel

mogelijk worden gesignaleerd en gekarakteriseerd. De WHO en haar netwerk van nationale influenzacentra organiseren deze surveillance, die primair is gericht op het ontdekken van antigene-drift-varianten in verband met het jaarlijks actualiseren van het vaccin. Anno 2003 wordt door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) een draaiboek opgesteld voor de maatregelen die in Nederland moeten worden getroffen vóór en tijdens een (dreigende) pandemie. Er bestaan drie opties: ingrijpen in de infectieketen, vaccinatie en chemoprophylaxe.

3.1 Bestrijding van een influenzapandemie door ingrijpen in de infectieketen

Isolering van de patiënten en quarantaine, dat wil zeggen isolering van gezonde maar mogelijk-kerwijs besmette personen, zijn bij een dreigende influenzapandemie vanuit de ons omringende landen niet zinvol. Het pandemische virus is in Nederland dan al ongetwijfeld te zeer verspreid. Alleen in geval van een dreigende influenzapandemie vanuit verafgelegen landen (Azië) of van primaire isolering in Nederland van een potentieel-pandemisch influenza-A-virus zijn genoemde maatregelen aan te bevelen, evenals preventieve en therapeutische behandeling van de betrokken personen met een neuraminidaseremmer. In deze situatie is vertraging van de opmars van het virus namelijk van groot belang om de piekbelasting van medische diensten te verminderen en meer tijd ter beschikking te hebben voor het treffen van andere voorbereidingen.

In dit verband dient dan contactonderzoek plaats te vinden om zoveel mogelijk geïnfecteerden op te sporen. Te verzamelen gegevens: contact van het indexgeval met anderen; in gezin, school, tijdens bijeenkomsten, vervoer, werk, enzovoort. Bij primaire isolering in Nederland moet ook worden nagegaan of er contact met varkens of vogels is geweest. Bovendien moet aan veterinaire deskundigen worden gevraagd of er bij dieren recent afwijkende influenzavarianten zijn geïsoleerd.

Schoolsluiting dient in deze situatie eveneens te worden overwogen omdat deze instelling een belangrijke schakel in de besmettingsketen is. Ligt de bron ver buiten Nederland, dan is het echter moeilijk hiervoor het goede moment te kiezen. Het kan dan namelijk wel enkele maanden duren voor het nieuwe subtype in Nederland arriveert. Is de pandemie al in één der omringende landen gaande, dan is directe sluiting van scholen dringend gewenst. Bij primaire isolatie in Nederland is dit eveneens het geval, althans in de regio van de geïnfecteerden.

3.2 Bestrijding van een influenzapandemie door vaccinatie

Vaccinatie tegen influenza vereist het aanmaken van snelgroeiende reassortanten, het aankweken van grote hoeveelheden virus (momenteel op kippeneieren), het opwerken van het virus tot vaccins en uiteindelijk de immunisatie van, in principe, de gehele bevolking. Dit proces zal in het gunstigste geval een half jaar duren gezien de ervaringen in de Verenigde Staten, waar in 1976 in een rekrutenkamp een H1N1-varkensvirus opdook en vervolgens een poging werd gedaan om alle inwoners van de VS daartegen te vaccineren. Knelpunten zijn de constructie van een vaccivirus (vier jaar na de H5N1-epidemie in Hongkong is ondanks veel onderzoek hiernaar nog geen bewezen effectief vaccivirus ontwikkeld) en de beschikbaarheid van kippeneieren. Op laatstgenoemd gebied heeft zich een technologische innovatie voorgedaan: viruskweek op een cellijn (MDCK). Deze technologie werd in 2001 in Nederland geregistreerd en zal de vaccinbereiding aanzienlijk flexibeler maken, versnellen en vergemakkelijken. Deze technologie zal in de loop van de volgende jaren industrieel kunnen worden gerealiseerd.

3.3 Bestrijding van een influenzapandemie door chemoprophylaxe

Als snel en effectief antwoord op het verschijnen van een pandemische influenzastam in Nederland is chemoprophylaxe van de gehele bevolking (of althans het meest kwetsbare gedeelte ervan en/of de voor de samenleving noodzakelijke diensten als brandweer, politie en dergelijke) de belangrijkste optie. Amantadine is goedkoop maar lijkt, gezien de neurologische bijwerkingen en de grote kans op resistentie, minder geschikt (discussie hierover duurt voort; mogelijk wel geschikt als profylaxe van noodzakelijke groepen functionarissen). Rimantadine

heeft minder bijwerkingen maar dezelfde resistentieproblematiek. De neuraminidaseremmers, vooral oseltamivir, zijn dan ook de antivirale middelen van eerste keuze ter bestrijding van pandemische influenza. De mogelijkheid van voorraadvorming van antivirale middelen wordt momenteel onderzocht door het ministerie van vws en de Europese Unie.

4. Aanbevolen literatuur

- WHO. Influenza pandemic preparedness plan. Responding to an influenza pandemic or its threat: The role of WHO and guidelines for national or regional planning. WHO, 1999.
- Nicholson KG, Managing Influenza in Primary Care. Blackwell Science, Oxford, 1999.
- De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Osterhaus ADME. Influenzapandemieën: verleden en toekomst. Ned Tijdschr Geneeskd 1999;143:1988-1991.
- Gezondheidsraad: Vaccinatie bij een griepandemie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatienr 2000/01.
- PHLS: The PHLS plan for pandemic influenza. Public Health Laboratory Service, London, July 2001.
- Laver G, Garman E: The origin and control of pandemic influenza. Science 2001; 293:1776 –1777.
- WHO: Responding to the deliberate use of biological agents as weapons. Wkly Epidemiol Record 2001; 76:314-6.

Terrorisme op basis van een potentieel-pandemisch influenzavirus**Bijlage II**

Terroristen kunnen op het idee komen om het natuurlijke ontstaan van een pandemisch virus in een virologisch laboratorium na te bootsen door aviaire en humane virusstammen te combineren tot een geschikte virulente reassortant, deze in grote aantallen aan te kweken en in de menselijke populatie te verspreiden. De technische kennis is verkrijgbaar uit de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur. De kans dat een dergelijk kunstmatig geconstrueerd virus ook werkelijk in staat is om zich efficiënt van mens tot mens te verspreiden en een epidemie te veroorzaken, lijkt overigens niet groot. De hiervoor verantwoordelijke factoren zijn namelijk grotendeels onbekend. Bijvoorbeeld, het H5N1-virus van Hongkong in 1997 bezat dit vermogen duidelijk niet. Aan de andere kant is de isolering van een potentieel-pandemisch virus bij één enkel individu al voldoende om de paniek te zaaien die het oogmerk van de terrorist vormt. De bescherming tegen deze terroristische aanvallen is identiek aan die tegen natuurlijk verschijnende pandemische virussen, zie bijlage I.

Aanbevolen literatuur

Zie bijlage I.

Diagnostiek van influenza

Bijlage III

Influenzavirussen kunnen in een microbiologisch laboratorium uit broncho-alveolaire lavage, keel/neuswatten, nasopharynxaspiraats, neus- en keelspoelsel, sputum of (post mortem) een tracheaal biopt, worden gekweekt in bepaalde celculturen of in bebroede kippeneieren. Het beste materiaal is een nasopharynxaspiraats. Is dit lastig verkrijgbaar, dan vormt een gecombineerde neus/keelwat of neusspoelsel een goed alternatief. De duur tot positieve uitslag bij een klassieke kweek is enkele dagen tot een week, met immunofluorescentie kan al na 48 uur een uitslag worden afgegeven. Tegenwoordig wordt toenemend overgegaan op de zogenaamde PCR-methode, waarbij het influenzavirus-RNA wordt aangetoond. Hierdoor wordt de gevoeligheid van de virusdetectie verhoogd en de uitslag vervroegd (binnen 16 uur). Ook kan de diagnose 'influenza' serologisch worden gesteld, waarbij in gepaarde patiëntensera een antistofstijging wordt aangetoond: eerste serum afnemen zo vroeg mogelijk na begin van de klachten (binnen vijf dagen) en een tweede serum twee tot drie weken later.

Influenzadiagnostiek vindt plaats in vrijwel alle Nederlandse microbiologische laboratoria. Geïsoleerde influenzavirussen worden voor typering en verdere karakterisering doorgestuurd naar het NIC van de WHO, gevestigd in de Afdeling Virologie van het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam, tel. 010-4088066. Het NIC is een samenwerkingsverband tussen het Erasmus MC en het RIVM te Bilthoven. Zie ook onder paragraaf 6.3 van de hoofdtekst.

Daarnaast zijn er ook sneltesten betreffende influenzavirus op de markt, zie onderstaande tabel. Deze zijn geschikt om – vooruitlopend op het beschreven laboratoriumonderzoek – bij een uitbraak snel de rol van dit virus in te schatten. Hun beperkte gevoeligheid en specificiteit maakt dat het gebruik van deze testen niet zinvol is bij sporadische gevallen en voor de behandeling van individuen. Enkele ervan zijn ook 'aan het bed' bruikbaar, zie de laatste rij van de tabel. Wel dienen de testen te worden uitgevoerd door geïnstrueerde personen. De waarden in de tabel voor de gevoeligheid en de specificiteit werden tijdens een influenza-epidemie bepaald; daarbuiten is de specificiteit lager, zonder enige influenza-activiteit in de samenleving zelfs nul.

Sneltesten op influenzavirus, commercieel verkrijgbaar

Eigenschappen	Dir A [®]	Dir A+B [®]	QuickVue [®]	Flu OIA [®]	ZstatFlu [®]
Detectie van type	A	A en B	A en B	A en B	A en B
Differentiatie A en B	n.v.t.	ja	nee	nee	nee
Gevoeligheid: mediaan	87% (13)	88% (2)	82% (6)	73% (14)	66% (7)
Gevoeligheid: range	64-100%	88-89%	73-95%	37-93%	41-76%
Specificiteit: mediaan	98% (13)	92% (2)	93% (5)	81% (14)	83% (7)
Specificiteit: range	84-100%	88-97%	76-95%	65-98%	63-92%
Totale duur	15 min	15 min	10 min	15 min	20 min
Netto duur	15 min	15 min	1 min	15 min	2 min
Houdbaarheid reagentia	maanden	maanden	1 jaar	1 jaar	3 jaar
Reagentia bewaren bij	kamertemp	kamertemp	kamertemp	4-8°C	kamertemp
Toepasbaar in het veld	mogelijk	mogelijk	ja	ja	moeilijk

'Dir A' en 'Dir A+B' zijn de aanduidingen voor Directigen FLU-A[®] respectievelijk de nieuwe toetsuitvoering Directigen FLU A+B[®] van Becton Dickinson, Cockeysville, Maryland, USA. In de kolom 'Dir A+B' hebben gevoeligheid en specificiteit alleen betrekking op influenza-B-virus. QuickVue[®] wordt gemaakt door de Quidel Corp, San Diego, California, USA, Flu OIA[®] door BioStar Inc, Boulder, Colorado, USA, en ZstatFlu[®] door ZymeTx, Oklahoma City, Oklahoma, USA.

Een deel van de vermelde gegevens werd ontleend aan de overzichten van A. Linde in Antiviral Research 2001;51:81-94 en van H. Uphoff en C. Metzger in het Deutsche Medizinische Wochenschrift 2002;127:1096-1101. De waarden voor gevoeligheid en specificiteit hebben betrekking op virusdetectie in klinische monsters en werden apart ontleend aan peer-reviewed artikelen. Ze werden berekend ten opzichte van de viruskweek; de gevoeligheid hiervan in vergelijking met een toets op influenzavirus-RNA was over acht studies gemiddeld 80%. Tussen haken staan de aantallen studies waarop de vermelde waarden werden gebaseerd.

Tijdens een influenza-epidemie hoeft in de meeste gevallen geen virusisolatie plaats te vinden. Echter, in de aanvang van een epidemie is het isoleren van een aantal virusstammen wel van belang om de antigene verwantschap tussen het epidemische virus en het vaccinivirus na te gaan. Is deze onvoldoende, dan komt voor risicopatiënten, ook de al gevaccineerde, toediening van antivirale middelen in aanmerking. Verder is influenza- en andere respiratoire virusdiagnostiek belangrijk bij transplantatiepatiënten met koorts: bij het vaststellen van een virale infectie dient het immuunsuppressieve regiem te worden verzacht.