

De Mexicaanse griep pandemie van 2009: een overzicht met focus op Nederland

J.C. de Jong, G.F. Rimmelzwaan, G.A. Donker, A. Meijer, W. van der Hoek, A.D.M.E. Osterhaus

Samenvatting

In 2009 ontstond er vanuit Mexico een goedaardige pandemie veroorzaakt door een tot dan toe onbekend varkensinfluenza-A(H1N1)-virus. Doordat het grootste deel van de bevolking geen antilichamen tegen dit virus bezat, kon dit virus zich snel en wereldwijd verspreiden en verdrong het bijna volledig de seizoensinfluenza-virussen-A(H1N1) en -A(H3N2). In seizoen 2010/2011 heeft het virus de plaats als gewoon seizoensinfluenza-virus overgenomen van het oude A(H1N1)-virus, naast het teruggekeerde A(H3N2)-virus. Er werden in zeven maanden vaccins ontwikkeld die in Nederland halverwege de herfstepidemie werden toegediend en niet-risicogroepen 80-90% bescherming boden tegen virologisch bevestigde Mexicaanse griep.

De impact van de pandemie was in de orde van een seizoensepidemie. De leeftijdsverdeling van de ziektelast was echter anders. Kinderen van 0-14 jaar werden het meest getroffen, 15-44-jarigen het minst. Personen tussen de 45 en 64 jaar hadden een kleinere kans om ziek te worden dan kinderen, maar een even groot risico op intensievecare-opname en overlijden. De 65-plussers waren relatief immuun. In Nederland stierven in het seizoen 2009/2010 63 personen aan virologisch bevestigde Mexicaanse griep. De ziekenhuizen en intensievecare-afdelingen werden extra belast.

Trefwoorden: influenza, pandemie, influenza-A(H1N1) 2009, epidemiologie, vaccinatie

Inleiding

Na de Spaanse griep in 1918 en de (milde) Russische griep in 1977 ontstond in maart 2009 in Mexico de derde influenzapandemie veroorzaakt door een A(H1N1)-virus in 100 jaar. De Mexicaanse griep – officieel influenza-A(H1N1) 2009 genoemd – werd veroorzaakt door een tot dan toe onbekend varkensvirus.¹ Ziektegevallen bij reizigers uit Mexico en de Verenigde Staten (VS) werden reeds in april wereldwijd ontdekt.² Later in 2009 volgden er epidemieën in de winter van het zuidelijk halfrond (juni - augustus), in juli in Engeland³ en in de herfst in de rest van het noordelijk halfrond.

Was de Mexicaanse griep wel een pandemie?

Op 11 juni 2009 verklaarde de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) de Mexicaanse epidemie tot pandemie. Deze beslissing werd bekritiseerd, omdat de impact niet ernstiger was dan van een gewone seizoensgriep. Toch werd voldaan aan de WHO-omschrijving van een pandemisch virus, versie 2009, opgesteld vóór het uitbreken van de Mexicaanse griep. Hierin waren (in tegenstelling met de vorige versie) geen criteria voor de pathogeniteit opgenomen.

1. Het Mexicaanse virus was van dierlijke oorsprong en week antigenetisch sterk af van de circulerende humane seizoensinfluenza-A(H1N1)-virussen.¹ Het grootste deel van de bevolking had er geen antilichamen tegen en het virus verspreidde zich snel en wereldwijd.

2. Tijdens de eerste epidemieën verdrong het nieuwe A(H1N1)-virus vrijwel volledig de oude seizoensinfluenza-A-virussen.⁴ Dit kunnen alleen pandemische virussen.

3. De Europese zomer laat geen significante verspreiding van seizoensinfluenzavirussen toe. Pandemische virussen kunnen dan wel epidemisch worden, omdat de afweer daartegen bij de bevolking veel lager is. De zomerepidemie in Engeland bevestigde dus het pandemisch karakter van de Mexicaanse griep.

In Nederland langzame verspreiding en een herfstepidemie

De eerste in Nederland herkende patiënt met Mexicaanse griep werd ziek op 27 april 2009. In de zomer van 2009 werden in Nederland twee kleine griepgolven van import-

Dr. J.C. de Jong, prof. dr. G.F. Rimmelzwaan en prof. dr. A.D.M.E. Osterhaus, virologen, Erasmus MC, afdeling Virologie, Nationaal Influenza Centrum, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.
Dr. G.A. Donker, huisarts-epidemioloog, NIVEL, Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg, afdeling CMR-peilstations Nederland, Postbus 1568, 3500 BN Utrecht.
Dr. A. Meijer, viroloog, RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven.
Drs. W. van der Hoek, arts-epidemioloog, RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven.
Correspondentieadres: dr. J.C. de Jong, Erasmus MC, Faculteit Geneeskunde, afdeling Virologie, Nationaal Influenza Centrum, Postbus 2040, 3000 CA, Rotterdam, e-mail: jong7662@planet.nl.

gevallen geregistreerd (figuur 1).⁵ Zoals ieder jaar werd de incidentie van (niet-virologisch onderzochte) influenza-achtige ziektebeelden (IAZ) wekelijks berekend door het NIVEL.⁶ Begin oktober 2009 (week 41) lag de incidentie van IAZ voor het eerst boven de achtergronddrempel van 5,1 gevallen op 10.000 inwoners (figuur 1). Tegelijkertijd stegen de aantallen virusdetecties (figuur 1) en ziekenhuisopnamen, en twee weken later de aantallen sterfgevallen. Half november (week 46) bereikte de incidentie van IAZ de piek met 19 gevallen op 10.000 inwoners. Half december (week 51) eindigde de epidemie.

Omvang van de Mexicaanse griepidemieën

In 2009 werden na de epidemieën seroprevalentiepercentages tot 30-40% gevonden.^{3,7} Dergelijke hoge serologische *attack rates* werden ook tijdens de influenza-A(H3N2)-pandemie van 1968 gerapporteerd.

Op basis van gegevens uit Australië en de VS kan worden geschat dat in 2009 vijf tot 20% van de wereldbevolking symptomatisch werd geïnfecteerd met het Mexicaanse virus.^{8,9} Door een beleidsverandering begin augustus 2009 is voor Nederland deze *attack rate* tijdens de herfstepidemie niet te berekenen.⁵

Vooraf kinderen kregen de Mexicaanse griep

Engels onderzoek van sera toonde aan dat in de zomer-epidemie van 2009 van de nul- tot vierjarigen, vijf- tot

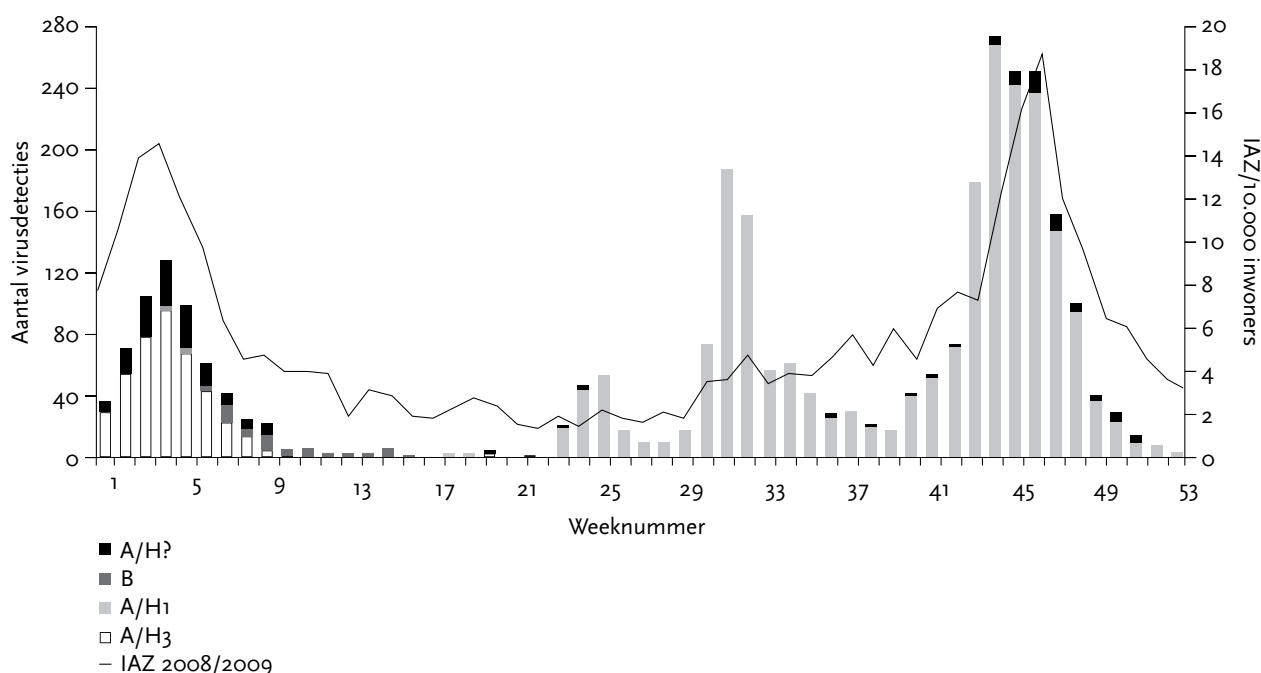
14-jarigen en 15-24-jarigen respectievelijk 21%, 42% en 21% werd geïnfecteerd met het Mexicaanse virus, terwijl in de hogere leeftijdsklassen de infectie niet kon worden aangetoond.³ In Nederland werden begin 2010 antilichamen gevonden bij 35% van de vijf- tot 19-jarigen, 7% van de 20-39-jarigen en minder dan 3% van de 40-60-jarigen.⁷ Figuur 2A geeft de incidenties van (niet-virologisch onderzochte) IAZ, berekend door het NIVEL. De hoogste incidentie lag bij nul- tot vierjarigen. Bij ernstiger ziektebeelden verschoven de incidentiepieken van virologisch bevestigde Mexicaanse griepgevallen naar hogere leeftijden (figuur 2B, 2C en 2D).¹⁰

Ziektebeeld en sterfte

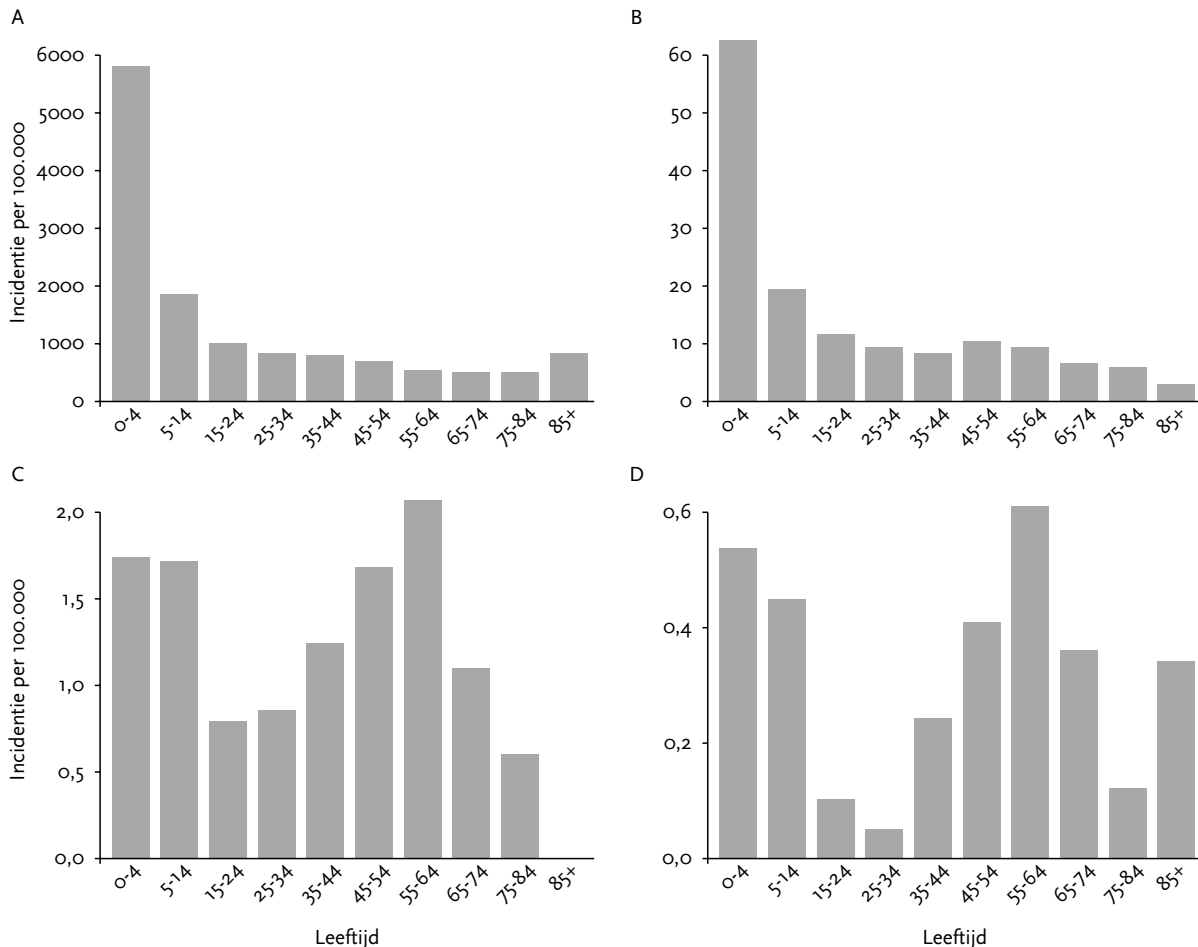
Buiten de risicogroepen had de pandemie vooral een goedaardig karakter. Complicaties werden het meeste gerapporteerd bij personen met onderliggend lijden. Tijdens de herfstepidemie hadden in Nederland rond 60% van de ziekenhuispatiënten en 90% van de overleden patiënten een medische problematiek.¹¹ Er was geen sprake van een opvallende toename in incidentie van pneumonie of een andere leeftijdsverdeling daarbij.

In Australië en Nieuw-Zeeland had rond 50% van de patiënten op intensievecare(IC)-afdelingen een virale pneumonie of het acuut respiratoir distresssyndroom (ARDS), waarbij antibiotica niet werkzaam zijn, 20% had een secundaire bacteriële longontsteking.¹²

Figuur 1. Incidenties in 2009 in Nederland per week van (niet-virologisch onderzochte) influenza-achtige ziektebeelden (IAZ) per 10.000 inwoners (rechters) en aantallen influenzavirusdetecties in klinisch materiaal uit ziekenhuizen en NIVEL-peilstations, ontvangen door het Nederlandse NIC (linkers). Vóór week 20 waren de gedetecteerde A(H1N1)-virussen seizoensvirussen, na week 20 Mexicaanse influenza-A(H1N1)-virussen, behalve in week 31 en 33, toen er nog twee seizoens-A(H1N1)-virussen werden aangetoond. Vanaf week 32 waren alleen detecties van het Mexicaanse influenza-A(H1N1)-virus bij ziekenhuisopname of overlijden meldingsplichtig, waardoor vanaf die week de wekelijkse aantallen hiervan abrupt lager werden. Bronnen: NIC, Nationaal Influenza Centrum en NIVEL, Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg.



Figuur 2. Incidenties per 100.000 inwoners van de aangegeven leeftijdsklasse van influenza-achtige ziektebeelden (IAZ) (A, n=632), ziekenhuisopnamen (B, n=1962), opnamen op een intensievecare(IC)-afdeling (C, n=219) en sterfgevallen (D, n=53) in Nederland in de periode van 5 juni t/m 31 december 2009 (week 23 t/m week 53). Paneel A betreft niet-virologisch onderzochte gevallen van IAZ, panelen B, C en D patiënten met virologisch bevestigde Mexicaanse griep. Paneel B geeft de ziekenhuisopnamen weer zonder de opnamen op een IC-afdeling. Bronnen: NIVEL, Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg, RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.



Het aantal bij de WHO gemelde sterfgevallen aan virologisch bevestigde Mexicaanse griep was wereldwijd 18.449, in de Europese Unie (EU) 3000, in de VS 2689 en in Nederland 63. Per miljoen inwoners was de mortaliteit respectievelijk 2,7, 6,1, 3,8 en 8,7. Deze getallen zeggen weinig. De verschillen kunnen – naast aan ongelijke viruscirculatie – ook worden toegeschreven aan verschillen in surveillance, socio-economische omstandigheden en comorbiditeit met onder meer roken en COPD. Bovendien lagen de werkelijke aantallen zeker hoger. Alleen al voor de VS kwam men tot een schatting van 12.470.⁹

In Nederland werden in het seizoen 2009/2010 slechts 63 sterfgevallen gerapporteerd.¹¹ Voor seizoensinfluenza wordt het jaarlijkse aantal aan influenza toe te schrijven sterfgevallen tussen 1980 en 1990 op gemiddeld rond 800 geschat.¹³ Het verschil met de pandemie lijkt groot. De gebruikte meetmethoden lopen echter sterk uiteen. Voor 2009 betreffen de cijfers (verplichte) meldingen van sterfgevallen met virologisch bevestigde Mexicaanse griep.

De sterfte aan de seizoensgriep daarentegen is berekend als het verschil tussen de waargenomen totale sterfte tijdens de influenza-epidemie en de sterfte in overeenkomstige perioden zonder influenza-activiteit. De waarde van deze zogenoemde oversterfte is als verschil tussen twee grote getallen onnauwkeurig. Toch is de mortaliteit tijdens de herfstepidemie van 2009 ongetwijfeld veel lager geweest dan bij de seizoensinfluenza. Dat blijkt ook uit het ontbreken van meetbare oversterfte.¹¹

Voor de letaliteit (*case fatality ratio*) van de Mexicaanse pandemie berekende men in Nieuw-Zeeland een waarde van 0,005% en in de VS 0,02%.⁹ Voor de pandemieën van 1918, 1957 en 1968 kan de letaliteit worden geschat op respectievelijk 2%, 0,3% en 0,1%.^{14,15} Deze gegevens suggereren dat de Mexicaanse griep goedaardiger was dan de grote pandemieën uit de 20^e eeuw en ook groter dan de seizoensgriep waarbij de letaliteit voor Nederland op 0,2% kan worden geschat.¹³

Eén van de redenen van de lage mortaliteit was de eerdergenoemde relatieve immuniteit van ouderen.

Verder hebben ook jongeren influenza-A-virusinfecties doorgemaakt. Deze gaven hen eveneens enige weerstand tegen het Mexicaanse virus, hoewel niet in de vorm van antilichamen. Infecties met influenzavirussen induceren ook T-cel-immuniteit. Deze vertoont een grote kruisreactiviteit tussen de verschillende influenza-A-subtypen en verschaft een zekere mate van kruisbescherming.

De totale ziektelast

Vanaf de leeftijd van 65 jaar daalden de incidenties van ziekenhuisopnamen, IC-opnamen en sterfgevallen aan Mexicaanse griep (figuur 2). Dit is bij seizoensepidemieën ongewoon. Daarbij vindt gemiddeld 95% van de sterfgevallen plaats bij 65-plussers,¹⁶ bij de Mexicaanse pandemie was dit 14%.¹¹ Bij vergelijking van de totale ziektelast van de Mexicaanse griep met die van een gemiddelde seizoensepidemie is het daarom zinvoller niet het aantal sterfgevallen maar het aantal door sterfte verloren levensjaren te berekenen. Met de methode van de zogenaamde *Disability Adjusted Life Years*, werkend op basis van incidentie, ziekteduur, complicaties en door sterfte verloren levensjaren, is gevonden dat de ziektelast van de pandemie vergelijkbaar was met die van een gemiddelde seizoensepidemie.¹⁷

De totale ziektelast omvat ook de morbiditeit met haar gevolgen, zoals de extra belasting van medische voorzieningen. Het aantal opnamen in ziekenhuizen (2156)¹¹ en IC-afdelingen (1472)¹⁸ was tijdens de pandemie slechts weinig verhoogd ten opzichte van een gewone seizoensepidemie (respectievelijk 1915 en 1366).¹³ Er was echter een extra belasting wegens de eis dat patiënten met Mexicaanse griep geïsoleerd moesten worden verpleegd. Toch zijn er voor zover bekend geen grote capaciteitsproblemen geweest die niet konden worden opgelost door patiënten naar een ander ziekenhuis te vervoeren. Ook was het gunstig dat de piek van de jaarlijkse RS-virusepidemie pas optrad na de pandemische herfstgolf.

De virusdiagnostische laboratoriumdiensten werden eveneens extra belast. Het aantal onderzochte monsters was in het Erasmus MC tijdens de pandemie ongeveer driemaal hoger dan in een gewone seizoensepidemie (rond 18.000 tegen rond 6000), de kosten bijna viermaal zo hoog (rond 1.100.000 tegen rond 300.000 euro). De werkdruk was ongeveer verdubbeld en af en toe moest er overwerk worden verricht.

Er waren diverse redenen voor de uitvoerige diagnostiek, die verschoven in de loop van de pandemie. In de zomer van 2009 werden alle bekende respiratoire patiënten bemonsterd om na te gaan in hoeverre het nieuwe virus al in de bevolking was doorgedrongen en hoe ernstig het ziektebeeld was teneinde de komende belasting van de medische voorzieningen te kunnen inschatten. In de herfst werden alleen nog ziekenhuispatiënten bemonsterd met als doel het beloop van de pandemie te volgen en

mogelijke veranderingen in ziektelast, ziektebeeld en pathogeniteit van het virus te kunnen signaleren. Bij vorige pandemieën werd soms een tweede golf met een hogere virulentie waargenomen, bijvoorbeeld tijdens de Spaanse griep van 1918, een ontwikkeling die zich gelukkig niet bij het nieuwe A(H1N1)-virus heeft voorgedaan. Een andere reden om patiënten te blijven bemonsteren, was om tijdig het ontstaan van resistentie van het virus tegen antivirale middelen te ontdekken. Dit verschijnsel is in 2008 bij het seizoensinfluenza-A(H1N1)-virus opgetreden en het is met name bij immuungecompromitteerde patiënten van belang dit te weten.

De relatieve immuniteit van ouderen

De (betrekkelijke) immuniteit van ouderen werd in vele landen gesignaleerd^{4,19} en werd ook waargenomen bij de pandemieën van 1918 (H1N1), 1957 (H2N2) en 1968 (H3N2).¹⁴ Bij de pandemie van 2009 was er evenwel meer aan de hand. In Australië bijvoorbeeld was de mediane leeftijd van de Mexicaanse griepgevallen 21 jaar en in 2008 voor het A(H3N2)-virus 33 jaar, maar in 2008 voor het seizoens-A(H1N1)-virus 23 jaar, niet significant afwijkend van die in 2009.⁴ De predispositie voor jongeren was – althans de laatste 100 jaar – karakteristiek voor subtype A(H1N1) in het algemeen.

Onverwacht waren in vele sera van 65-plussers – afgenomen in 2004 en 2005 – antilichamen tegen het Mexicaanse virus aantoonbaar. Boven de 80 jaar was zelfs de meerderheid seropositief, terwijl vrijwel alle personen jonger dan 65 jaar seronegatief waren.²⁰ Dit verklaart de genoemde weerstand van ouderen. Waarschijnlijk werd deze immuniteit verworven bij eerdere infecties met subtype-A(H1N1)-virussen, deels daterend van vóór 1957. Zelfs bleken antilichamen tegen het Mexicaanse virus ook het in 2005 gereconstrueerde Spaanse griepvirus uit 1918 te neutraliseren en vice versa.²¹

De immuniteit van ouderen bleek ook uit de bevindingen van het *Surveillance Network Infectieziekten Verpleeghuizen* van het RIVM dat in 2009 niet vaker IAZ of pneumonie en geen detectie van het Mexicaanse virus registreerde.¹¹

Vaccinatie: voorzichtigheid troef

Al vanaf de aanvang leek de Mexicaanse griep even goedaardig als de seizoensgriep en zou vaccinatie van de klassieke risicogroepen dus voldoende zijn. Er waren echter opmerkelijke overeenkomsten met de Spaanse griep. Bij beide was het virus subtype-A(H1N1) en beide hadden een predispositie voor jongeren. De Spaanse griep begon eveneens als milde ziekte en kreeg pas later haar ernstige verloop.¹⁵ Daarom wilde de Nederlandse overheid de optie van een algemene vaccinatie openhouden.

De vaccinulering was een even lastig probleem. Bij vaccinstudies voor het vogelgriepvirus-A(H5N1) waren toevoeging van een adjuvans en twee vaccinaties

noodzakelijk gebleken om beschermende antilichaamtiteren te induceren. Meegevoegd werd ook dat bij een (te verwachten) aanvankelijk vaccintekort alle landen hetzelfde percentage van hun bestelling zouden ontvangen. Meer bestellen betekende meer ontvangen op een moment dat het vaccin het hardste nodig zou zijn. In juni 2009 bestelde Nederland 34 miljoen doses geadjuveerd vaccin. Later bleken de diverse kandidaatvaccins, ook de niet-geadjuveerde, al na één vaccinatie bevredigende antilichaamresponsen op te wekken. Deze trials waren echter uitgevoerd met kleine groepen gezonde vrijwilligers jonger dan 65 jaar. De Europese registratie-autoriteiten bleven daarom bij hun advies tweemaal te vaccineren. Het gebruik van een adjuvans is vaccindosisparend. De Nederlandse overheid heeft derhalve in november definitief gekozen voor de toediening van twee doses van een geadjuveerd vaccin.²²

Vaccinatie: doelgroepen, effectiviteit en bijwerkingen

In Nederland waren de doelgroepen voor het vaccin de klassieke risicogroepen en bovendien zwangeren in het tweede en derde trimester, kinderen van zes maanden tot en met vier jaar, gezondheidspersoneel en mantelzorgers van risicopatiënten.²² De eerste vaccinaties werden half november gegeven, toen de epidemie al halverwege haar beloop was. De opkomstpercentages varieerden van 50 tot 76% (tabel 1). De maatregel in november 2009 om zwangeren te vaccineren, was gebaseerd op het verhoogde risico op ernstige complicaties en overlijden tijdens eerdere pandemieën bij deze groep. Bij de opstelling van aanbevelingen voor het influenzavaccin voor het seizoen 2010/2011 is in de Europese Unie (EU) uitvoerig gediscussieerd over de vraag of deze indicatie moest worden gehandhaafd. In tegenstelling tot bijvoorbeeld Engeland heeft de *Nederlandse Gezondheidsraad* gemeend dat de ervaringen in 2009 hiervoor onvoldoende ondersteuning gaven.²³ Het Mexicaanse griepvirus heeft tot nu toe geen significante antigene verandering ondergaan.²⁴ Diverse studies vonden dan ook vaccineffectiviteiten tegen virologisch bevestigde Mexicaanse griep van 80-90% bij niet-risicogroepen van verschillende leeftijden.²⁵ Dit gold zowel voor vaccins zonder als met adjuvans en voor één zowel als twee vaccinaties. De bijwerkingen waren even gering als die bij de jaarlijkse griepvaccinatie.²⁶ Wel verschenen er berichten uit Finland, Zweden en IJsland over gevallen van narcolepsie na vaccinatie (vooral met Pandemrix®) tegen de Mexicaanse griep.²⁷ In Finland en Zweden was de incidentie van narcolepsie bij gevaccineerde kinderen en adolescenten significant verhoogd tot ongeveer één op 20.000 gevaccineerden. Uit andere landen zijn geen soortgelijke meldingen ontvangen, zodat er bij genoemde landen waarschijnlijk moet worden gedacht aan lokale genetische of omgevingsfactoren.²⁸ Toch waren deze berichten aanleiding voor de EMA (*European Medicines*

Tabel 1. Opkomstpercentages in 2009 bij de vaccinaties tegen de Mexicaanse griep in Nederland

CATEGORIE	1 OF 2 VACCINATIES	2 VACCINATIES	REFE-RENTIE
Medische risicogroepen	76%	70%	SNPG-RIVM *
Zorgpersoneel	ruwe schatting: 50% **		SNPG-RIVM *
Kinderen 6 maanden t/m 4 jaar	73% ***	60% ***	RCP ****
Huisgenoten 5 t/m 59 jaar van baby's van 0 t/m 5 maanden	64% ***	52% ***	RCP ****

* SNPG-RIVM: Stichting Nationaal Programma Grieppreventie. De gegevens zijn afkomstig uit de SNPG-database en een enquête voor zorginstellingen. De rapportage is gemaakt onder verantwoordelijkheid van het RIVM-Centrum voor Bevolkingsonderzoek en de Stichting Nationaal Programma Grieppreventie.

** Het opkomstpercentage wisselde sterk tussen de diverse instellingen
*** In de hier vermelde opkomstpercentages bij de GGD-campagne is geen rekening gehouden met de personen uit de doelgroepen die al eerder waren uitgenodigd en mogelijk waren gevaccineerd als behorende tot een medische risicogroep of als medewerker van een zorginstelling. De opkomstpercentages zijn derhalve een onderschatting van de acceptatiepercentages. De opkomstpercentages bij de eerste twee categorieën zijn wel gelijk te stellen aan de acceptatiepercentages.

**** RCP: Regionale Coördinatie Programma's. De gegevens zijn afkomstig uit de rapportage over het oproepen en de opkomst in de GGD-vaccinatiecampagne tegen de nieuwe influenza A (H1N1), november 2009 t/m januari 2010. Regionale Coördinatie Programma's (RCP), RIVM, 28 januari 2010.

Agency) om voor de gehele EU aan te bevelen het gebruik van Pandemrix® te beperken tot die gevallen waarin het trivalente seizoensvaccin niet kan worden toegepast.²⁸ Overigens is in China ook na infectie met het Mexicaanse griepvirus bij niet-gevaccineerde kinderen een significant hoger aantal gevallen van narcolepsie waargenomen.

De raadselachtig stille winter van 2009/2010

In de winter van 2009/2010 kwam de IAZ-incidentie in Nederland niet boven het achtergrondniveau. Dit is sinds het begin van de NIVEL-registratie in 1969/1970 niet voorgekomen. Verder werd in deze winter geen van de drie seizoensinfluenzavirussen-A(H1N1), -A(H3N2) en -B aangetoond, hetgeen sinds 1968 evenmin is gebeurd. Diverse factoren kunnen hierbij een rol hebben gespeeld. Het influenza type-B-virus slaat vaker een seizoen over, maar de herfstepidemie lijkt wel de waarschijnlijkste oorzaak van de afwezigheid van de influenza-A-virussen, hoewel een verklaring van deze interferentie ontbreekt. Mogelijk is de eerdergenoemde T-cel-immuniteit tegen de bij influenza-A-virussen gemeenschappelijke interne viruseiwitten hiervoor verantwoordelijk.

De toekomst

De verrassende Mexicaanse pandemie heeft opnieuw aangetoond dat de epidemiologie van het influenzavirus zich moeilijk laat voorspellen. Over de toekomst willen we daarom volstaan met enkele relevante feiten.

Bij het Mexicaanse virus is (nog) geen sprake van toegenomen pathogeniteit. Wel zijn sporadisch potentieel ongunstige mutaties waargenomen, waaronder oseltamivir-resistentie.^{29,30} Deze mutanten werden evenwel niet op andere dan nauwe contacten overgedragen.

In de herfst van 2009 en de volgende seizoenen bouwt de bevolking groepsimmunitet op. Zoals in het verleden kan het virus deze in de toekomst omzeilen door antigene veranderingen. Na 1968 duurde het overigens nog vier jaar vóór het nieuwe A(H3N2)-virus zo'n 'antigene drift' vertoonde.

In 1957 en 1968 verdrong het pandemische subtype het oude subtype abrupt en volledig.¹⁵ Dat was bij de Mexicaanse pandemie niet het geval. Het seizoensinfluenza-A(H3N2)-virus heeft het afgelopen jaar wereldwijd – hoewel niet in Europa – alweer intensief gecirculeerd. Het seizoensinfluenza-A(H1N1)-virus is sinds 2009 slechts sporadisch in enkele landen aangetoond. Als de groepsimmunitet tegen het nieuwe A(H1N1)-virus voldoende is opgebouwd, kan een terugkeer van het oude A(H1N1)-virus naar het vroegere prevalentieniveau echter niet worden uitgesloten, omdat het genetisch beter aan de mens is aangepast dan het nieuwe A(H1N1)-virus.

Lessen voor een toekomstige pandemie

Les 1 is verbetering van de influenzasurveillance. Bij een goede surveillance in Mexico zou het nieuwe virus ten minste een maand eerder zijn ontdekt. In dat geval hadden de vaccinaties een maand eerder kunnen beginnen, in Nederland aan het begin van de herfstepidemie in plaats van halverwege.

Tot nu toe is de Mexicaanse griep goedaardig gebleven. Gelet op de ervaringen bij vorige pandemieën lijkt het echter ook bij een volgende gelegenheid niet verantwoord erop te vertrouwen dat een aanvankelijk milde pandemie dit karakter zal behouden.

Ondanks de jarenlang uitgesproken goede bedoelingen van de internationale gemeenschap hebben de armere landen het vaccin te laat en in volstrekt onvoldoende hoeveelheden ontvangen. Hieraan droeg bij dat diverse Europese landen (waaronder Nederland) op advies van de Europese registratie-autoriteiten vasthielden aan een tweevaccinatie-regime en de VS geen toestemming gaf voor het gebruik van vaccinosissparende adjuvantia. In een toekomstig vergelijkbare situatie is het naar onze mening wegens mondiaal-ethische redenen nodig deze voorzichtigheden opzij te zetten. De WHO heeft onlangs aanbevelingen opgesteld om de ontwikkelingslanden beter in staat te stellen griepvaccinatie het hoofd te bieden.

Abstract

The Mexican influenza A(H1N1) swine virus that emerged in 2009 caused a mild pandemic. In the absence of specific antibodies in the majority of the population, it spread rapidly and worldwide, almost completely replacing the seasonal influenzaviruses A(H1N1) en A(H3N2). In seven months, vaccines were developed, which were administered halfway the autumn epidemic offering non-risk groups 80-90% protection against virologically confirmed Mexican influenza. In the 2010/11 season, together with the returned A(H3N2) virus the new A(H1N1) virus caused an average seasonal epidemic.

The total burden from the Mexican influenza pandemic was of the same magnitude as from seasonal influenza but the age distribution was different. The pandemic was affecting the group of individuals 0-14 years of age mostly. People 15-44 years of age were least involved. Individuals aged 45-64 years were at low risk for infection and influenza-like illness but had an equally high risk of dying as children. People over 65 years of age were relatively immune. In the 2009/10 season, in the Netherlands, 63 persons died from laboratory confirmed Mexican influenza. There were more admittances to hospitals and critical care services than in an average influenza season.

Dankbetuigingen

De auteurs willen hun erkentelijkheid betuigen aan de virologische laboratoria en de peilstationhuisartsen en de LINH-praktijken van het NIVEL voor hun bijdragen aan de virologische influenzasurveillance in het jaar 2009. De auteurs danken R. van Beek (Erasmus MC), M. Bagheri, T. Marzec, S. Jenny, P. Overduin, T. van 't Klooster en F. Dijkstra (RIVM), en M. Heshusius-van Valen (NIVEL) voor de uitstekende technische ondersteuning en M.-L. Heijnen, P. de Hoogh en P. Fraaij voor hun informatie.

Literatuur

1. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*. 2009;325:197-201.
2. CDC. Update: novel influenza A(H1N1) virus infections – worldwide, May 6, 2009. *MMWR* 2009;58:453-8.
3. Miller E, Hoschler K, Hardelid P, Stanford E, Andrews N, Zambon M. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet*. 2010;375(9720):1100-8.
4. Kelly H, Grant K. Interim analysis of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Australia: surveillance trends, age of infection and effectiveness of seasonal vaccination. *Euro Surveill*. 2009;14(31):19288.
5. Vriend HJ, Hahné SJM, Donker T, Meijer A, Timen A, Osterhaus ADME, et al. en het Nederlandse nieuwe influenza-A(H1N1)-onderzoeksteam. De nieuwe influenza-A(H1N1)-epidemie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2009;153:A969.
6. Donker G, Gravestein, J. De beste tijd voor griepvaccinatie. *Huisarts en Wetensch*. 2007;50:41.
7. Steens A, Waaijenborg S, Teunis PFM, Reimerink JHJ, Meijer A, van der Lubben M, et al. Age-dependent patterns of infection and severity explain the low impact of 2009 influenza A(H1N1): evidence from serial serological surveys in the Netherlands. *Am J Epidemiol*. 2011; in press.

8. Lum ME, McMillan AJ, Brook CW, Lester R, Piers LS. Impact of pandemic (H1N1) 2009 influenza on critical care capacity in Victoria. *Med J Aust.* 2009;191:502-6.
9. http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates_2009_h1n1.htm.
10. Klooster TM van 't, Wielders CC, Donker T, Isken L, Meijer A, Wijngaard CC van den, et al. Surveillance of hospitalisations for 2009 pandemic influenza A(H1N1) in the Netherlands, 5 June – 31 December 2009. *Euro Surveill.* 2010;15(2):19461.
11. http://www.rivm.nl/cib/binaries/H1N1overzicht_tcm92-61018.pdf.
12. ANZIC Influenza Investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med.* 2009;361:1925-34.
13. Genugten MLL van, Heijnen MLA, Jager JC. Scenario analysis of the expected number of hospitalisations and deaths due to pandemic influenza in the Netherlands. RIVM rapport 282701002/2002.
14. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis.* 1998;178:53-60.
15. Potter CW. Chronicle of influenza pandemics. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, editors. *Textbook of influenza.* Oxford: Blackwell Science;1998. p. 3-18.
16. Jansen AG, Sanders EA, Hoes AW, van Loon AM, Hak E. Influenza- and respiratory syncytial virus-associated mortality and hospitalisations. *Eur Respir J.* 2007;30:1158-66.
17. Wielders CC, van Lier EA, van 't Klooster TM, van Gageldonk-Lafeber AB, van den Wijngaard CC, Haagsma JA, et al. The burden of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in the Netherlands. *Eur J Public Health.* Published online 2010, Dec 22.
18. Annual Report IC Kinderen 2009, Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands.
19. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/surveillanceqa.htm>.
20. Ikonen N, Strengell M, Kinnunen L, Osterlund P, Pirhonen J, Broman M, et al. High frequency of cross-reacting antibodies against 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus among the elderly in Finland. *Euro Surveill.* 2010;15(5):19478.
21. Cohen J. Swine flu pandemic. What's old is new: 1918 virus matches 2009 H1N1 strain. *Science.* 2010;327:1563-4.
22. <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200916%2025nov2009.pdf>.
23. Gezondheidsraad. Vaccinatie van zwangere vrouwen tegen seizoensgriep 2010-2011. Advies nr 2010/14, Den Haag 31-8-2010.
24. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011-2012 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec.* 2011;86(10):81-92.
25. Wichmann O, Stocker P, Poggensee G, Altmann D, Walter D, Hellenbrand W, et al. Pandemic influenza A(H1N1) 2009 breakthrough infections and estimates of vaccine effectiveness in Germany 2009-2010. *Euro Surveill.* 2010;15(18):19561.
26. <http://www.ema.europa.eu/influenza/updates>.
27. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Cochen V, Desautels A, Einen M, Lin L. Post-H1N1 narcolepsy-cataplexy. *Sleep.* 2010;33:1428-30.
28. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109182.pdf.
29. Herfst S, Chutinimitkul S, Ye J, de Wit E, Munster VJ, Schrauwen EJ, et al. Introduction of virulence markers in PB2 of pandemic swine-origin influenza virus does not result in enhanced virulence or transmission. *J Virol.* 2010;84(8):3752-8.
30. Kilander A, Rykkvin R, Dudman SG, Hungnes O. Observed association between the HA1 mutation D222G in the 2009 pandemic influenza (H1N1) virus and severe clinical outcome, Norway 2009-2010. *Euro Surveill.* 2010;15(9):19498.