

Humane infecties met het H5N1 aviaire influenzavirus

H5N1 avian influenza virus infections in humans

Auteur C. Korteweg

Trefwoorden aviaire influenza A, H5N1, neuraminidaseremmers, PCR, pneumonie, respiratoir falen

Key words avian influenza A, H5N1, neuraminidase inhibitors, PCR, pneumonia, respiratory failure

Samenvatting

De recente pandemische uitbraak van het nieuwe influenza A (H1N1)-virus heeft wereldwijd tot grote bezorgdheid en waakzaamheid geleid. Hoewel dit virus zich in zeer korte tijd heeft verspreid en vele honderdduizenden mensen heeft besmet, is het tot nu toe echter een relatief ongevaarlijk griepvirus gebleken dat in de meeste gevallen slechts milde symptomen veroorzaakt en een lage mortaliteit heeft. Dit laatste geldt niet voor het hoogpathogene aviaire influenzavirus van het subtype H5N1. Hoewel dit virus tot 1997 alleen ziekte en sterfte onder pluimvee veroorzaakte, zijn er daarna enkele honderden gevallen beschreven waarbij het virus van vogel op mens is overgedragen en tot zeer ernstige ziekte heeft geleid. Infectie veroorzaakt bij de mens ernstige respiratoire symptomen en vaak ook meervoudig orgaanfalen. De ziekte kent een mortaliteit van omstreeks 60% op basis van de gerapporteerde infecties, een dusdanig hoog percentage dat wordt gevreesd voor een pandemie met vele sterfgevallen indien het virus zou muteren tot een humane vorm met behoud van virulentie. Dit overzichtsartikel belicht enkele belangrijke aspecten rondom de microbiologie van het H5N1-virus en de epidemiologie en pathogenese van de ziekte die door dit virus wordt veroorzaakt. Het klinische beloop en enkele ontwikkelingen aangaande de diagnostiek en behandeling komen eveneens aan de orde.

(Tijdschr Infect 2010;5:54-62)

Summary

The recent pandemic outbreak of the novel swine-origin influenza A virus (H1N1) has raised serious concerns and increased vigilance around the globe. Although the virus quickly spread to various countries and regions infecting hundreds of thousands individuals in a matter of months, its symptoms have proven so far to be relatively mild with low mortality. The opposite is true for the highly pathogenic avian influenza of subtype H5N1. Originally only causing disease and mortality among poultry, this virus successfully crossed the avian-human barrier in 1997 and since then the WHO has reported several hundreds of cases of human infections. Avian influenza H5N1 infection causes severe respiratory symptoms, and often multiple organ failure. The disease has a fatality rate of approximately 60% for known infections, a remarkably high rate causing deep concerns for a possibly devastating pandemic should the virus mutate into a form that can spread efficiently among humans. This review discusses some key aspects of the microbiology of the H5N1 virus, as well as the epidemiology and the pathogenesis of the disease caused by it. The clinical features and key developments in diagnostics and treatment will also be reviewed.

Inleiding

In 1997 vond voor zover bekend voor het eerst een grote uitbraak van vogelgriep onder mensen plaats. In Hong Kong raakten 18 mensen geïnfecteerd met het hoogpathogene aviaire influenza (HPAI) A-virus

van het subtype H5N1.¹ Tot die tijd hadden HPAI-virussen voornamelijk onder pluimvee ziekte en sterfte veroorzaakt, en waren er slechts sporadische gevallen bekend waarbij aviaire virussen van vogel op mens waren overgedragen.² De uitbraak van H5N1-

influenza in 1997 werd snel onder controle gebracht door het sluiten van pluimveemarkten en het ruimen van tienduizenden vogels. Het virus bleef echter circuleren onder (water)vogels en dook in januari 2003 opnieuw op in de menselijke populatie.³ Sinds 2003 zijn er door de World Health Organization (WHO) in 15 verschillende landen in totaal 436 humane gevallen geregistreerd.⁴ De ziekte wordt gekenmerkt door een hoge incidentie van respiratoir falen en een opvallend hoge mortaliteit van boven 60%. Ter vergelijking, het nieuwe influenza A (H1N1)-virus, de veroorzaker van de huidige griep пандemie, kent volgens de thans beschikbare gegevens slechts een mortaliteit van ver beneden 1%.⁵ Een belangrijk verschil tussen het nieuwe influenzavirus en het H5N1-influenzavirus is dat het laatstgenoemde virus tot op heden niet of vrijwel niet van mens op mens overdraagbaar is gebleken. Er bestaat een kans, zij het waarschijnlijk klein, dat het zeer virulente H5N1-influenzavirus alsnog muteert in een van mens tot mens overdraagbare vorm. In dat geval zal een veel ernstigere пандemie het gevolg kunnen zijn, vergelijkbaar met de Spaanse griep пандemie van 1918 waarbij wereldwijd tientallen miljoenen mensen stierven.

Het virus

Virustypering

Aviaire influenzavirussen worden geclassificeerd als type A-influenzavirussen.^{6,7} H5N1-virussen worden onderverdeeld in verschillende families (clades).⁸⁻¹⁰ Clade 1-virussen hebben tot 2007 veel humane infecties veroorzaakt in Hong Kong, Thailand, Vietnam en Cambodja en circuleren momenteel nog onder vogels in Cambodja, Vietnam en Thailand. Clade 2.1-virussen circuleren onder vogels in Indonesië en veroorzaken daar geregeld humane infecties. Clade 2.2-virussen hebben uitbraken veroorzaakt onder vogels in 60 verschillende landen in Afrika, Azië en Europa, met sporadisch tevens humane infecties. Turkije is in Europa het enige land waar ook humane gevallen van aviaire influenza zijn vastgesteld. Clade 2.3-virussen zijn aangetroffen bij vogels in Azië en zijn genetisch zeer divers. Zij hebben humane infecties veroorzaakt in China, Laos, Myanmar en Vietnam. In Nederland heeft er tot op heden noch onder pluimvee noch onder mensen een uitbraak van H5N1-influenza plaatsgevonden. In 2003 vond er in Nederland echter wel een uitbraak plaats van aviaire influenza met een H7N7-variant. Meerdere mensen raakten besmet en 1 persoon overleed aan de gevolgen van een ernstige virale pneumonie.¹¹

Virusmutatie

Typierend voor een influenzavirus is dat het net als andere RNA-virussen gemakkelijk muteert. Influenzavirussen kunnen op 2 manieren van samenstelling veranderen en zo de in de populatie aanwezige antistoffen, die als gevolg van eerdere infecties zijn ontstaan, buitenspel zetten: door antigene drift of antigene shift.⁷ Bij antigene drift vinden er natuurlijke mutaties plaats in de oppervlakte-eiwitten, waardoor het virus de afweer van de gastheer geheel of gedeeltelijk kan omzeilen. Dit verschijnsel verklaart waarom de samenstelling van het influenzavaccin jaarlijks gewijzigd moet worden.¹² Antigene shift treedt op indien een cel gelijktijdig wordt geïnfecteerd met 2 verschillende influenzavirussen en een uitwisseling van gensegmenten plaatsvindt. Aldus kunnen bijvoorbeeld een humaan en een aviair virus samengaan, waardoor een nieuw pathogeen humaan influenzavirus ontstaat waartegen geen of weinig immuniteit bestaat in de bevolking. De H2N2 en H3N2 humane influenzavirussen die respectievelijk in 1957 en 1968 een griep пандemie veroorzaakten, waren beide het gevolg van antigene shift, oftewel 'reassortment'.⁷ Ook het nieuwe H1N1-influenzavirus is het gevolg van 'reassortment'. Dit virus bevat 6 gensegmenten van een Noord-Amerikaans varkensvirus ('triple-reassortant') en 2 gensegmenten van de Euraziatische influenza varkens viruslijn.¹³ Indien het H5N1-virus op vergelijkbare wijze de eigenschappen zou verkrijgen van een ander, besmettelijker griepvirus – zoals het nieuwe influenza A-virus – dan zou dit een groot en acuut risico voor de volksgezondheid kunnen opleveren. Hoe groot de kans is dat een besmettelijkere variant van het H5N1-influenzavirus ontstaat door antigene shift of drift, is moeilijk in te schatten. Hoe dan ook is het risico op een succesvolle antigene shift vergroot nu het nieuwe influenza A-virus ook circuleert in regio's zoals Zuid-Oost- en Oost-Azië, waar het H5N1-influenzavirus voorkomt. Als gevolg hiervan bestaat er een grotere kans op een dubbelinfectie in dezelfde cel bij dezelfde persoon, met 'reassortment' als gevolg. Het is echter mogelijk dat mutatie tot een besmettelijkere variant gepaard gaat met een afname van de virulentie, hetgeen het doen van voorspellingen nog verder bemoeilijkt.

Reservoir en transmissie

Watervogels zijn het natuurlijke reservoir van aviaire influenzavirussen. Hoewel zij meestal zelf niet ziek worden nadat zij zijn geïnfecteerd, scheiden zij

het virus wel uit via de cloaca en de orofarynx. Als gevolg van contact met besmet materiaal kan ook pluimvee besmet raken. Door genetische mutaties kan een van oorsprong laagpathogeen aviaire influenzavirus overgaan in een hoogpathogeen virus dat onder pluimvee ernstige ziekte veroorzaakt. Vogel-trek heeft waarschijnlijk het virus vanuit Azië naar delen van Europa en Afrika verspreid.¹⁴ De tot op heden sporadische gevallen van humane besmettingen met het H5N1-influenzavirus waren vrijwel steeds het gevolg van rechtstreeks contact met ziek of dood geïnfecteerd pluimvee, op een enkel geval na waarbij overdracht van mens op mens door zeer nauw contact met een ernstig zieke patiënt niet met zekerheid kon worden uitgesloten.^{15,16} Ook andere zoogdieren zoals huiskatten, honden en tijgers kunnen door contact met vogels worden geïnfecteerd met het virus. In beginsel zou infectie van deze dieren ook tot transmissie naar mensen moeten kunnen leiden, maar tot op heden is deze wijze van transmissie niet vastgesteld.¹⁰ Contact met besmet water of excreta van vogels is eveneens een mogelijke transmissievorm. De porte d'entrée van het aviaire influenzavirus is in de meeste gevallen de tractus respiratorius. Het vermoeden dat de tractus gastrointestinalis ook een toegangspoort kan zijn, wordt ondersteund door het feit dat het H5N1-virus gekweekt kon worden uit feces van patiënten én de bevinding dat sommige patiënten met H5N1-influenza zich presenteerden met overwegend gastro-intestinale klachten.^{17,18}

Pathologie en virusdistributie

Tot op heden is er slechts een beperkt aantal volledige obducties bij H5N1-patiënten beschreven, inclusief 1 obductie op een foetus.^{19,20} Het meeste is bekend over de pathologie in de longen. Het pathologisch-anatomische beeld in de longen wordt gekenmerkt door diffuse alveolaire schade met fibreuze exudaten, oedeem en hyaliene membranen.^{19,20} Ook andere organen tonen afwijkingen, zoals acute tubulusnecrose in de nieren en oedeem van de hersenen. De virusdistributie in het menselijke lichaam is onderzocht met behulp van verschillende technieken, zoals immunohistochemie, in-situhybridisatie (ISH) en RT-PCR-technieken. Hieruit bleek dat type II-pneumocyten de primaire doelwitcellen zijn in de longen.¹⁹ Ook alveolaire macrofagen kunnen worden geïnfecteerd met het H5N1-virus.²¹ Het virus kan zich tevens buiten de longen verspreiden en andere organen infecteren, zoals de hersenen

en de darmen, en ook de trachea.¹⁹ Viraal RNA is voorts gedetecteerd in serum, plasma en immuuncellen, en het virus zelf is ook gekweekt uit bloed.¹⁸ Het ligt in de rede dat extrapulmonale verspreiding het gevolg is van viremie dan wel van transport van het virus naar andere organen door geïnfecteerde immuuncellen. Ook in de placenta van een zwangere H5N1-patiënte zijn virale eiwitten en RNA aangetroffen. Uit het feit dat de foetus eveneens geïnfecteerd was met het H5N1-virus, blijkt dat het virus verticaal overdraagbaar is van moeder op foetus.¹⁹ Dit is een opvallend gegeven, aangezien geen gevallen bekend zijn waarbij humane influenzavirussen op deze wijze werden overgedragen.

Receptoren en transmissie naar mensen (receptorspecificiteit)

Influenzavirussen verschaffen zich toegang tot de gastheer door te binden aan specifieke receptoren op de membraan van gastheercellen. Het hemagglutinine (HA), een oppervlakte-eiwit van het virus, zorgt voor deze binding. Humane influenzavirussen binden aan andere receptoren dan aviaire influenzavirussen. Het HA van humane influenzavirussen bindt aan de $\alpha 2,6$ -gekoppelde siaalzuren die zich bevinden op de epitheelcellen van de bovenste luchtwegen van de mens. Het HA van aviaire influenzavirussen daarentegen bindt aan $\alpha 2,3$ -gekoppelde siaalzuren die in grote hoeveelheid voorkomen in de tractus digestivus van vogels.²² Deze zogenoemde aviaire-influenzavirusreceptoren komen óók voor bij de mens, maar dan vooral in de lagere luchtwegen, op type II-pneumocyten.²³ In de bovenste luchtwegen van de mens komen zij slechts in zeer geringe mate voor,^{24,25} hetgeen verklaart waarom virale overdracht van vogels op mensen niet vaak voorkomt. Aviaire-influenzavirusreceptoren zijn ook aanwezig op cellen van extrapulmonale organen in het menselijke lichaam. Opmerkelijk is echter dat er ook infectie heeft plaatsgevonden van celtypen waarin geen aviaire-influenzavirusreceptoren zijn aangetroffen (en vice versa).²⁵ Op grond daarvan wordt aangenomen dat andere receptoren eveneens een rol spelen in de interactie tussen virus en doelwitcellen. Voor efficiënte intermenselijke overdracht lijkt het noodzakelijk dat het HA van het influenzavirus preferentieel bindt aan humane virusreceptoren. Uit diermodellen blijkt bovendien dat er waarschijnlijk mutaties in meerdere virale genen vereist zijn voor efficiënte transmissie, en dat enkel een verhoogde affiniteit voor humane receptoren daartoe dus ontoereikend is.²⁶

Tabel 1. Basale functies van influenza virale genproducten en bijdrage aan de pathogeniciteit van aviaire influenza (H5N1).

Virale genproducten (eiwitten)	Basale functies ^{6,28}	Belangrijkste bijdrage aan pathogeniciteit H5N1-influenza
HA	receptorbinding aan gastheercel, membraanfusie met gastheercel, doelwit voor neutraliserende antistoffen	verhoogde kliefbaarheid van HA veroorzaakt hoge virulentie ^{9,28}
NA	loskoppeling van progenitorvirusdeeltjes na vermenigvuldiging in gastheercel	bepaalde substituties leiden tot oseltamivirresistentie ^{10,30}
NS	verwerken viraal RNA, antagoneren aangeboren en aangepaste immuunrespons	TFN- α - en interferonantagonist, dysregulatie van cytokines ²⁹
M1	virusassemblage	
M2	beïnvloeden pH	bepaalde mutaties veroorzaken resistentie voor amantadines ⁸
PB1, PB2, PA, PB1-F2, NP	RNA-replicatie en transcriptie van viraal RNA, PB1-F2 induceert apoptose	aanpassing aan zoogdieren, bepaalde mutaties dragen bij aan verhoogde virulentie in proefdieren ¹⁰

HA=hemagglutinine, NA=neuraminidase, NS=non-structurele proteïnen, M1 en M2=matrixeiwitten, PB en PA=polymeraseproteïnen, NP=nucleocapsideproteïnen.

Pathogenese

Virale replicatie

Net als bij het humane influenzavirussen wordt aangenomen dat infectie en replicatie van het H5N1-influenzavirus resulteert in cel- en orgaanschade als gevolg van cytolyse en apoptose. Actieve virale replicatie vindt plaats in de tractus respiratorius. Ook in de hersenen, de darmen en in het bloed is actieve virale replicatie aangetoond.¹⁹ De aanwezigheid van viraal materiaal in de liquor, het bloed en de feces duidt op extrapulmonale disseminatie.^{17,18} Ook de bevindingen bij dierexperimenten duiden op extrapulmonale disseminatie.²⁷ Aangezien het virus is geïsoleerd uit bloed en feces van geïnfecteerde patiënten, moet grote voorzichtigheid worden betracht bij ieder contact met deze lichaamsvloeistoffen van dragers van het virus.

Virale factoren

De 8 gensegmenten in het virale genoom van zowel aviaire als humane influenzavirussen coderen voor 11 virale eiwitten (genproducten). Dit betreffen de volgende eiwitten: hemagglutinine (HA), neuraminidase (NA), non-structurele proteïnen (NS1 en NS2), polymeraseproteïnen (PB1, PB2, PA en PB1-F2), nucleocapsideproteïne (NP) en matrixproteïne (M1 en M2).^{6,7} Deze virale eiwitten hebben verschillende functies, variërend van virale RNA-replicatie tot receptorbinding (zie *Tabel 1*). Sommige van deze eiwitten spelen ook een duidelijke rol in de pathogenese van H5N1-influenza. Het HA-eiwit zorgt voor

binding van het virus aan de receptoren van gastheercellen. Na binding wordt het HA gekliefd in HA1 en HA2, waarna het virus kan fuseren met de gastheercel.²⁸ De mate van kliefbaarheid van het HA is mede bepalend voor de virulentie van influenzavirussen. Bij alle tot op heden geïsoleerde aviaire virussen is een hoge mate van kliefbaarheid van HA vastgesteld. Als gevolg hiervan zijn zij (hoog)virulent en kunnen ernstige systemische infecties veroorzaken.⁹ Bepaalde mutaties in PB1-, PB2-, PA- en NS-genen dragen vermoedelijk ook bij aan de hoge virulentie van het H5N1-virus (zie *Tabel 1*).^{9,10,29} Net als bij humane influenzavirussen kunnen bepaalde mutaties in het NA- en M2-eiwit verminderde gevoeligheid voor respectievelijk oseltamivir en amantadine veroorzaken.^{8,10,30}

Gastheerfactoren

Er zijn sterke aanwijzingen dat dysregulatie van cytokines en chemokines een belangrijke rol speelt in de pathogenese van H5N1-influenza.¹⁸ Het is mogelijk dat een hoge virale load tot hyperinductie van cytokines en chemokines leidt, hetgeen op zijn beurt weer overmatige schade in het longweefsel teweegbrengt.¹⁸ Bevindingen van in-vitrostudies en dierexperimenten bevestigen deze rol van een overactief immuunsysteem.^{31,32} Het veelvuldig voorkomen van familiale (bloedverwante) clusters van H5N1-gevallen lijkt erop te duiden dat verhoogde vatbaarheid voor infectie genetisch bepaald kan zijn.³³

Tabel 2. Voor- en nadelen van de diverse diagnostische methoden voor aviaire influenza.

Techniek	Voordelen	Nadelen
RT-PCR	resultaat binnen 3-8 uur bekend, BSL 2-lab vereist (en geen BSL 3-lab); kan ook op andere klinische specimens, zoals feces en CSF, toegepast worden	negatieve test sluit infectie niet uit
viruskweek	viruskarakterisatie (mutaties en resistentiepatroon kunnen ook bepaald worden)	uitslag duurt 2-10 dagen (niet geschikt voor acute diagnostiek), BSL 3-lab vereist
virusserologie (microneutralisatie-testen)	geschikt voor epidemiologisch onderzoek	BSL 3-lab vereist (in verband met gebruik van levend virus om antistoffen aan te tonen), niet geschikt voor acute diagnostiek; nog weinig bekend over immuunrespons bij H5N1-gevallen, derhalve moeilijk te interpreteren
antigeentest	geen (niet aanbevolen)	lage sensitiviteit en specificiteit

Diagnostiek

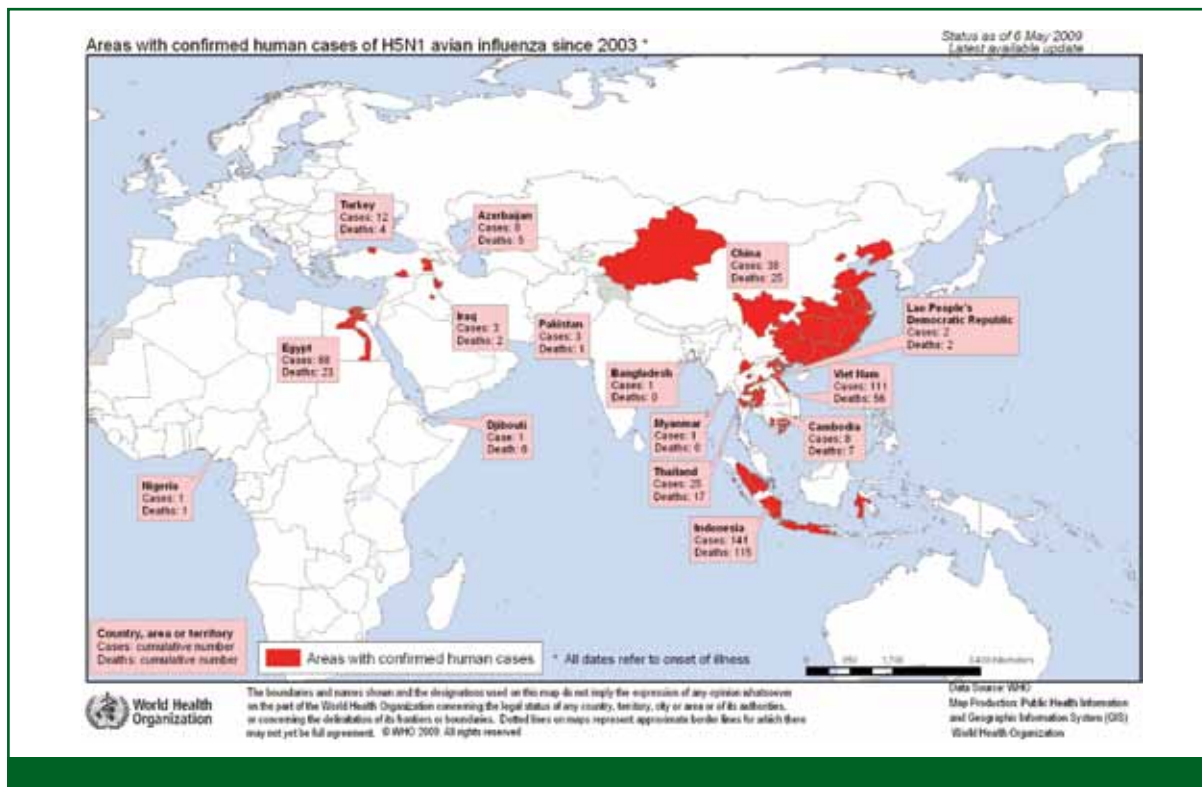
De diagnose 'H5N1-influenza' kan gesteld worden door middel van serologisch onderzoek, kweek en PCR-technieken (zie *Tabel 2*).³⁴ Antigeendetectie is een effectieve methode om influenza A-infectie vast te stellen, maar heeft slechts een beperkte waarde bij de diagnostiek van aviaire influenza H5N1. In de eerste plaats kunnen deze testen geen onderscheid maken tussen humane en aviaire influenzavirussen,³⁴ doordat de huidige testen zijn gericht op goed geconserveerde antigenen (zoals het nucleoproteïne of het matrixeiwit) die zowel in aviaire als humane virussen aanwezig zijn. Daarnaast hebben deze testen een relatief lage sensitiviteit voor aviaire influenzavirussen. Serologisch onderzoek richt zich op het aantonen van anti-H5-antistoffen met behulp van microneutralisatietesten. Voor het verrichten van deze testen is een laboratorium met het op één na hoogste 'biosafety level' vereist (BSL 3). Een titerstijging van 4 of meer of een titer van 1:80 in de convalescente fase duidt op een doorge maakte infectie. Om een titerstijging te kunnen aantonen, moeten 2 monsters afgenomen worden met een tussenliggende periode van ongeveer 2 weken, met als gevolg dat deze methode niet gebruikt kan worden voor het stellen van een acute diagnose.

Het kweken van H5N1-influenzavirus vereist eveneens een BSL 3-laboratorium. Het duurt 2 tot 10 dagen voordat de resultaten bekend zijn. Ook hier geldt dus dat deze techniek ongeschikt is voor de acute diagnostiek.³⁴ Een voordeel van viruskweek is echter dat virusmateriaal beschikbaar komt voor verdere viruskarakterisatie.

De effectiefste methode om een H5N1-infectie aan te tonen, is met behulp van PCR-technieken. Zowel de conventionele reversetranscriptase-PCR als de real-time reversetranscriptase-PCR kunnen worden

toegepast om viraal RNA te detecteren in klinische specimens en virale kweken.³⁴ De PCR-probes zijn gericht op detectie van H5 HA-genen en geconserveerde influenza A-genen, zoals het gen voor het matrixeiwit. De resultaten zijn binnen 3 tot 8 uur bekend, zodat de methode goed bruikbaar is in de acute diagnostiek. Nadeel is dat een negatieve test infectie niet altijd uitsluit, zodat testen soms bij herhaling moeten worden afgenomen. De opbrengst is hoger in keelwatten dan in neuswatten vanwege de hogere virale load in de keel. De hoogste opbrengst wordt verkregen bij PCR op tracheale aspiraten. PCR-diagnostiek kan ook worden toegepast op andere specimens, zoals feces en bloed, maar de opbrengst hiervan ligt beduidend lager. In Nederland kunnen monsters worden opgestuurd naar het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) of het Nationaal Influenza Centrum van het Erasmus MC, waar de influenzadiagnostiek gecentreerd is.

Humane infecties met een aviair influenzavirus zijn meldingsplichtig in het kader van de Wet Publieke Gezondheid (2008) en zijn ingedeeld in groep B1. Melding aan de GGD dient plaats te vinden binnen 24 uur als bij een patiënt de diagnose is bevestigd in het laboratorium of er een sterk vermoeden op de diagnose is. De GGD beoordeelt aan de hand van de melding of er besmettingsgevaar dreigt en of er maatregelen moeten worden genomen om de volksgezondheid te beschermen (zoals bron-contactopsporing, het geven van profylaxe aan contacten). De GGD stelt tevens het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM op de hoogte van de meldingsgegevens. Het RIVM gebruikt deze informatie voor de beoordeling van vaccineffectiviteit en eventueel voor landelijke bestrijdingsmaatregelen, en beoordeelt of melding aan de WHO dient plaats te vinden.



Figuur 1. Aantal gevallen van bevestigde humane infecties met H5N1 aviaire influenza per regio/land.⁴

Kliniek

Sinds 2003 zijn er 436 bevestigde gevallen van humane H5N1-influenza aan de WHO gerapporteerd (zie *Figuur 1*).⁴ In 85% van deze gevallen is de infectie vastgesteld in Aziatische landen. In 15% vond besmetting plaats in niet-Aziatische landen, waaronder Egypte, Djibouti en Nigeria. Het overgrote deel van de patiënten was jonger dan 40 jaar, met een gemiddelde leeftijd van rond 18 jaar.¹⁰

De incubatieperiode bedraagt gemiddeld 2 tot 5 dagen na blootstelling aan geïnfecteerd pluimvee, met een maximum van 7 dagen. De meeste patiënten presenteren zich pas relatief laat in het ziektebeloop, gemiddeld 4 dagen na de aanvang van de klachten.¹⁰ De klinische verschijnselen zijn zeer divers en kunnen variëren van klachten van een bovensteluchtweginfectie tot symptomen van een ernstige pneumonie met hoesten, koorts en kortademigheid.¹⁰ Met name bij kinderen is een milde presentatie van bovensteluchtwegsymptomen beschreven.³⁵ Het merendeel van de patiënten presenteert zich echter met een ernstige pneumonie, die vaak snel wordt gevolgd door de ontwikkeling van 'Acute Respiratory Distress Syndrome' (ARDS) en soms ook veelvoudig orgaanfalen. Er zijn ook enkele gevallen beschreven met specifieke symptomen, zoals gastro-intestinale en neurologische symptomen.¹⁷

Asymptomatische ziekte lijkt zelden voor te komen. Ruim 60% van de patiënten sterft aan de gevolgen van de infectie, waarbij de gemiddelde duur vanaf het ontstaan van de klachten tot aan het overlijden 9 tot 10 dagen is.¹⁰ In het laboratoriumonderzoek worden vaak leukopenie, lymfopenie, trombocytopenie, gestoorde leverenzymen en een verhoogde LDH-serumconcentratie gezien. Thoraxfoto's bij presentatie in het ziekenhuis tonen in de meeste gevallen uitgebreide consolidaties, meestal bilateraal.¹⁰

Behandeling

Tijdige onderdrukking van de virale replicatie met behulp van antivirale therapie is het belangrijkste onderdeel van een succesvolle behandeling van H5N1-influenza. Oseltamivir, een orale neuraminidaseremmer, is daarbij doorgaans de eerste keuze.^{10,36} Over de optimale dosering van oseltamivir en de duur van de behandeling is nog onvoldoende bekend. Men gaat ervan uit dat er hoog en lang gedoseerd moet worden, omdat de virale load in faryngeale monsters van H5N1-patiënten vergeleken met die van patiënten met humane influenza hoger is en langduriger verhoogd blijft. Momenteel adviseert de WHO een dosering van 2 maal daags 75 mg oseltamivir gedurende 5 dagen, zo snel mogelijk

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Aviaire influenza A van het subtype H5N1 is een meldingsplichtige ziekte.
2. De effectiefste methode om de diagnose te stellen is door het aantonen van viraal RNA in respiratoire specimens met behulp van RT-PCR-technieken. Hiervoor is een biosafety 2-laboratorium vereist. Voor virale kweek is een biosafety 3-laboratorium vereist.
3. Bij een verdenking op een infectie met H5N1 aviair influenzavirus moet zo snel mogelijk gestart worden met antivirale therapie (oseltamivir 2 dd 75 mg, al dan niet in combinatie met amantadine).
4. Patiënten moeten verpleegd worden in respiratoire isolatie en contactisolatie.
5. Wees beducht op het frequent voorkomen van meervoudig orgaanfalen bij patiënten met een H5N1-infectie.

te starten bij een gerede verdenking van een infectie. Indien er sprake is van ernstige klinische verschijnselen, kan een dubbele dosis gegeven worden (2 maal daags 150 mg). Bij onvoldoende klinische verbetering moet ook overwogen worden de dosering te verdubbelen en de behandeling met nog eens 5 dagen te verlengen.^{10,36,37} Clade 1- en clade 2.1-virussen zijn meestal volledig resistent voor amantadines, maar voor clade 2.2- en clade 2.3-virussen geldt dit over het algemeen niet. In gebieden waar het op basis hiervan in de lijn der verwachting ligt dat het H5N1-influenzavirus gevoelig is voor amantadines, is combinatietherapie van oseltamivir en amantadines geïndiceerd.^{10,36,37}

Een verontrustende ontwikkeling is dat er steeds meer gevallen voorkomen waarbij het virus verminderd gevoelig of zelfs volledig resistent blijkt voor oseltamivir.³⁰ Zanamivir en peramivir zijn beide neuraminidaseremmers die werkzaam zijn tegen oseltamivirresistente stammen en die momenteel in intraveneuze vorm in klinische ontwikkeling zijn. Immunotherapie met anti-H5N1-antistoffen, verkregen uit de sera van patiënten die een H5N1-infectie hebben overleefd of van mensen die zijn gevaccineerd, is wellicht ook een veelbelovende behandeling.

Gelet op de mogelijke rol van hyperinductie van het immuunsysteem werd aanvankelijk gedacht dat immuunsuppressie met behulp van hoge dosis corticosteroiden zou bijdragen aan betere overlevingskansen. Tot op heden is er echter geen voordelig effect aangetoond van behandeling met hoge doses steroiden en lijkt er slechts een rol te zijn voor lage doses steroiden bij de behandeling van refractaire septische shock.³⁶

Preventie

Chemische agentia zoals zeep, chloor en alcohol leiden tot inactivatie van (aviaire) influenzavirussen. Patiënten met een verdenking op of bewezen aviaire influenza moeten in respiratoire isolatie en contactisolatie verpleegd worden. Bij procedures waarbij aerosolen vrij kunnen komen, dienen de betrokken zorgverleners oogprotectie, handschoenen, schorten en ademhalingsbeschermende maskers te dragen.³⁸ Voor nadere toelichting zij verwezen naar de richtlijnen van het RIVM.^{39,40}

Bij verdenking van of bij vastgestelde aviaire influenza onder pluimvee (of andere dieren) moet de dierenarts of veehouder aangifte doen en zullen een aantal acties geboden zijn, variërend van het stilleggen/isoleren van het veebedrijf, het ruimen van het (pluim-)vee en het uitvaardigen van vervoersverboden tot het verstrekken van oseltamivirprofylaxe aan blootgestelde personen. Gedetailleerde informatie is beschikbaar in de richtlijnen van het ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Voedselkwaliteit.⁴¹

Op het gebied van vaccinaties zijn er vele ontwikkelingen gaande. In mei 2008 werd het eerste prepan-demische H5N1-influenza A-virusvaccin voor humaan gebruik geregistreerd. In Nederland buigt de Gezondheidsraad zich momenteel over de vraag of het toevoegen van deze component aan de jaarlijkse vaccinatie voor risicogroepen afdoende is of dat vaccinatie van de gehele bevolking gewenst is.⁴² Voor een uitgebreid overzicht van recente ontwikkelingen op het gebied van vaccinaties wordt verwezen naar recente publicaties van De Jong et al. en Gambotto et al.^{42,43}

Conclusie

Tot op heden is slechts een relatief beperkt aantal humane infecties van het H5N1-virus geconstateerd. De belangrijkste oorzaak daarvan is dat het virus in de huidige vorm – anders dan humane influenzavirussen – niet gemakkelijk overdraagbaar is van mens op mens. Het virus kent echter wel een bijzonder hoge virulentie, en een mortaliteit die vele tientallen malen hoger ligt dan die van humane influenzavirussen. Indien het virus muteert tot een besmettelijkere vorm mét behoud van virulentie, zou dit kunnen leiden tot een ernstige pandemie. Gelet op de potentieel verstrekende gevolgen van een dergelijke uitbraak is aanvullend onderzoek naar de pathogenese, de klinische diagnostiek, de behandeling en de preventie van zowel de humane als de aviaire variant van het virus dringend gewenst.

Dankwoord

Voor deze bijdrage ben ik dank verschuldigd aan professor J. Gu, Professor and Chair, Department of Pathology, Shantou, China, and Professor of Pathology, Beijing University Health Science Center. Voorts gaat mijn dank uit naar dr. J.C. Grutters, longarts, Sint Antonius Ziekenhuis Nieuwegein, die commentaar gaf op een eerdere versie van het manuscript.

Referenties

1. Claas EC, Osterhaus AD, Van Beek R, De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998;351:472-7.
2. Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:129-49.
3. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, Cheung CY, Ng WF, Nicholls JM, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004;363:617-9.
4. World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO. Te raadplegen op: www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2009_07_01/en/index.html (bekeken op 11 augustus 2009).
5. World Health Organization. Influenza A (H1N1) – update 60. Te raadplegen op: www.who.int/csr/don/2009_08_04/en/index.html (bekeken op 11 augustus 2009).
6. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992;56:152-79.
7. Steinhauer DA, Skehel JJ. Genetics of influenza viruses. *Annu Rev Genet* 2002;36:305-32.
8. World Health Organization Global Influenza Program Surveillance Network. Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1515-21.
9. World Health Organization. Antigenic and genetic characteristics of H5N1 viruses and candidate H5N1 vaccine viruses developed for potential use as pre-pandemic vaccines. September 2008. Te raadplegen op: www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/h5n1virus/en/index.html (bekeken op 1 december 2008).
10. Writing committee of the second World Health Organization consultation on clinical aspects of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med* 2008;358:261-73.
11. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, Natrop G, Van der Nat H, Vennema H, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004;363:587-93.
12. Meijer A, Rimmelzwaan GF, Dijkstra F, Donker GA. Actuele ontwikkelingen betreffende influenza; griepspotters in actie. *Tijdschr Infect* 2009;4:176-84.
13. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1)Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15.
14. Liu J, Xiao H, Lei F, Zhu Q, Qin K, Zhang XW, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds. *Science* 2005;309:1206.
15. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005;352:333-40.
16. Wang H, Feng Z, Shu Y, Yu H, Zhou L, Zu R, et al. Probable limited person-to-person transmission of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in China. *Lancet* 2008;371:1427-34.
17. De Jong MD, Van Cam B, Qui PT, Hien VM, Thanh TT, Hue NB, et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005;352:686-91.
18. De Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, Hien VM, Smith GJ, Chau TN, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med* 2006;12:1203-7.
19. Gu J, Xie Z, Gao Z, Liu J, Korteweg C, Ye J, et al. H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: a molecular pathology study. *Lancet* 2007;370:1137-45.
20. Korteweg C, Gu J. Pathology, molecular biology, and pathogenesis of avian influenza A (H5N1) infection in humans. *Am J Pathol* 2008;172:1155-70.
21. Nicholls JM, Chan MC, Chan WY, Wong HK, Cheung CY, Kwong DL, et al. Tropism of avian influenza A (H5N1) in the upper and lower respiratory tract. *Nat Med* 2007;13:147-9.

22. Rogers GN, Paulson JC. Receptor determinants of human and animal influenza virus isolates: differences in receptor specificity of the H3 hemagglutinin based on species of origin. *Virology* 1983;127:361-73.
23. Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006;440:435-6.
24. Thompson CI, Barclay WS, Zambon MC, Pickles RJ. Infection of human airway epithelium by human and avian strains of influenza A virus. *J Virol* 2006;80:8060-8.
25. Yao L, Korteweg C, Hsueh W, Gu J. Avian influenza receptor expression in H5N1-infected and non-infected human tissues. *FASEB J* 2008;22:733-40.
26. Yen HL, Lipatov AS, Ilyushina NA, Govorkova EA, Franks J, Yilmaz N, et al. Inefficient transmission of H5N1 influenza viruses in a ferret contact model. *J Virol* 2007;81:6890-8.
27. Rimmelzwaan GF, Van Riel D, Baars M, Bestebroer TM, Van Amerongen G, Fouchier RA, et al. Influenza A virus (H5N1) infection in cats causes systemic disease with potential novel routes of virus spread within and between hosts. *Am J Pathol* 2006;168:176-83.
28. Skehel JJ, Wiley DC. Receptor binding and membrane fusion in virus entry: the influenza hemagglutinin. *Annu Rev Biochem* 2000;69:531-69.
29. Seo SH, Hoffmann E, Webster RG. Lethal H5N1 influenza viruses escape host anti-viral cytokine responses. *Nat Med* 2002;8:950-4.
30. Le MT, Wertheim HF, Nguyen HD, Taylor W, Hoang PV, Vuong CD, et al. Influenza A H5N1 clade 2.3.4 virus with a different antiviral susceptibility profile replaced clade 1 virus in humans in northern Vietnam. *PLoS One* 2008;3:e3339.
31. Cheung CY, Poon LL, Lau AS, Luk W, Lau YL, Shortridge KF, et al. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet* 2002;360:1831-7.
32. Lipatov AS, Andriantsky S, Webby RJ, Hulse DJ, Rehg EJ, Krauss S, et al. Pathogenesis of Hong Kong H5N1 influenza virus NS gene reassortants in mice: the role of cytokines and B- and T-cell responses. *J Gen Virol* 2005;86:1121-30.
33. Olsen SJ, Ungchusak K, Sovann L, Uyeki TM, Dowell SF, Cox NJ, et al. Family clustering of avian influenza A (H5N1). *Emerg Infect Dis* 2005;11:1799-1801.
34. World Health Organization. Recommendations and laboratory procedures for detection of avian influenza A(H5N1) virus in specimens from suspected human cases. August 2007. Te raadplegen op: www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelinstopics/en/index1.html (bekeken op 28 december 2008).
35. Oner AF, Bay A, Arslan S, Akdeniz, Sahin HA, Cesur Y, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in eastern Turkey in 2006. *N Engl J Med* 2006;355:2179-85.
36. World Health Organization. Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. 15 August 2007. Te raadplegen op: www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/ClinicalManagement07.pdf (bekeken op 30 november 2008).
37. White NJ, Webster RG, Govorkova EA, Uyeki TM. What is the optimal treatment for patients with H5N1 Influenza? *PLoS Med* 2009;6:e1000091.
38. World Health Organization. Infection control recommendations for avian influenza in health-care facilities. April 2008. Te raadplegen op: www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/aidememoireinfcont/en/index.html (bekeken op 1 december 2008).
39. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Influenza: Operationeel deeldraaiboek 1. Aviaire influenza, gevolgen voor de volksgezondheid. 2006. Te raadplegen op: www.rivm.nl (bekeken op 12 augustus 2009).
40. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Influenza: Operationeel deeldraaiboek 2: Incidentele introductie nieuw humaan influenzavirus in Nederland. Te raadplegen op: www.rivm.nl (bekeken op 12 augustus 2009).
41. Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Voedselkwaliteit. Beleidsdraaiboek Aviaire Influenza - versie 1.0 - juli 2007. Te raadplegen op: www.minlnv.nl (bekeken op 12 augustus 2009).
42. De Jong JC, Osterhaus AD. Het eerste in Europa geregistreerde humane vaccin tegen de hoogpathogene vorm van vogelgriepvirus: overwegingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:2113-5.
43. Gambotto A, Barratt-Boyes SM, De Jong MD, Neumann G, Kawaoka Y. Human infection with highly pathogenic H5N1 influenza virus. *Lancet* 2008;371:1464-75.

Ontvangen 23 mei 2009, geaccepteerd 8 oktober 2009.

Correspondentieadres

Mw. drs. C. Korteweg, longarts
Associate professor

Shantou University Medical College
22, Xinling Road, Shantou
Guangdong, 515041
Volksrepubliek China
E-mailadres: kortewegc@gmail.com

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: National Natural Science Foundation of China (Research Fellowship for International Young Scientists; grant number: 30950110335).