

Symptomen bij Nederlandse kinderen met Nieuwe Influenza A/H1N1

Clinical symptoms of the New Influenza A/H1N1 pandemic virus infection in Dutch children

Auteurs A.J. van Bakkum, E.G.W. Huijskens, J.W.A. Rossen, R.A. de Moor, C.C. Obihara

Trefwoorden H1N1, Nieuwe Influenza A/H1N1, kinderen, pediatrie, symptomen

Key words children, H1N1, New Influenza A/H1N1, paediatric, symptoms

Samenvatting

Tijdens het afgelopen Nieuwe Influenza A/H1N1-infectieseizoen werden in de internationale literatuur de hoogste morbiditeits- en mortaliteitscijfers bij kinderen gerapporteerd.¹⁻³ Het verloop van de Nieuwe Influenza A/H1N1-infectie onder Nederlandse kinderen is nog niet eerder beschreven. In dit artikel worden de klinische symptomen en het beloop van de Nieuwe Influenzavirus A/H1N1-infectie bij kinderen in Nederland besproken.

Alle kinderen <18 jaar die tijdens het afgelopen influenzaseizoen (tussen augustus en december 2009) met (luchtweg)infecties door de huisarts verwezen werden naar de kinderarts in 2 Tilburgse ziekenhuizen en een positieve H1N1-test hadden, werden in de studie geïncludeerd. Met deze inclusiecriteria werden 50 kinderen in de studie opgenomen. De mediane leeftijd was 4,9 jaar. De hoogste morbiditeit werd gezien bij kinderen in de leeftijdscategorie 0-2 jaar. De meest gedocu-

menteerde klachten bij presentatie waren koorts (n=50, 100%), hoesten (n=37, 76%) en braken (n=16, 32%). Van de kinderen die H1N1-positief waren, voldeed 26% niet aan de aanbevolen klinische testcriteria voor H1N1-infectie. Er waren geen H1N1-infecties met een fatale afloop of met ernstige levensbedreigende complicaties waarvoor een intensive care (IC)-opname noodzakelijk was. Ondanks de verwachting dat de infectie met het Nieuwe Influenzavirus A/H1N1 ook onder Nederlandse kinderen zou leiden tot een hoge morbiditeit, heeft de infectie bij deze geselecteerde studiepopulatie een mild ziektebeloop gehad.

De evidentie waarop de klinische testcriteria zijn gebaseerd wekt enige twijfel door het feit dat 26% van de kinderen die een positieve H1N1-test hadden, niet aan de aanbevolen klinische testcriteria voor de polymerase kettingreactie (PCR) op H1N1 voldeed.

(Tijdschr Infect 2010;5:138-44)

Summary

During the last New Influenza A/H1N1 pandemic virus season, the highest paediatric morbidity and mortality rates so far were reported in the literature.¹⁻³ The clinical outcome of the new Influenza A/H1N1 pandemic virus infection in Dutch children has not been studied previously. In this paper, the clinical symptoms and course of the New Influenza A/H1N1 pandemic virus infection in Dutch children are reported during the last New Influenza A/H1N1 pandemic virus season (between August and December 2009). Included

in this study were children \leq 18 years of age with respiratory infections and a positive H1N1 PCR result, referred by the general practitioner to the paediatric practice of two general hospitals in the city of Tilburg, The Netherlands. Using these inclusion criteria yielded 50 patients for this study. The median age of the children was 4.9 years. The highest morbidity rate was observed in children aged 0-2 years. The most frequent symptoms at presentation were fever (n=50, 100%), coughing (n=37, 76%) and vomiting (n=16, 32%). Neither serious life-threatening

complications requiring intensive care unit (ICU) admission nor fatal outcome occurred with any infected patient. Despite the expected high morbidity rate due to the New Influenza A/H1N1 pandemic virus infection in Dutch children, the selected population of children in this study showed a mild clinical course of the infection. The observation in this study that 26 % of child-

ren with a positive H1N1 test result did not meet the recommended test criteria for New Influenza A/H1N1 pandemic virus infection highlights the need to review the reliability of the evidence on which these recommended diagnostic test criteria have been based. This may be relevant for future recommendations regarding pandemic influenza outbreaks.

Inleiding

De opkomst van een nieuw pandemisch influenzavirus A/H1N1 2009, hierna te noemen H1N1, heeft gezorgd voor een griepandemie in 2009.

Ten opzichte van oudere leeftijdscategorieën worden bij jonge kinderen in de literatuur de hoogste morbiditeits- en mortaliteitscijfers gerapporteerd.¹⁻³ Van de groep patiënten die in Nederland in het ziekenhuis werd opgenomen met een H1N1-infectie was 27% 0-4 jaar. Hiervan was bijna de helft 0-1 jaar.² Het H1N1 is een reassortant van aviaire-, menselijke- en varkensinfluenzavirussen. Het virus kan zich van mens tot mens verspreiden. Behalve in enkele uitzonderlijke gevallen is het beloop van de infectie tot op heden mild.² Kinderen met een H1N1-infectie presenteren zich met verschillende symptomen zoals koorts, hoesten, loopneus, kortademigheid, spieren gewrichtspijn, moeheid, braken en/of diarree.^{4,5} Slechts enkele van de H1N1-infecties werden gecompliceerd door ernstig respiratoir falen of zelfs overlijden.¹ De gevoeligste methode om het H1N1-virus te detecteren is de moleculaire diagnostiek, zoals *real-time* reverse-transcriptase polymerase kettingreactie (RT-qPCR). Het doel van deze studie is het retrospectief beschrijven van de klinische kenmerken en het beloop bij kinderen met een bewezen H1N1-infectie die via de huisarts werden verwezen naar de afdeling Kindergeneeskunde van 2 Nederlandse algemene ziekenhuizen met (luchtweg)infecties tijdens het afgelopen H1N1-seizoen (tussen augustus en december 2009).

Patiënten en methoden

Patiënten

Alle kinderen tot 18 jaar die tussen augustus en december 2009 met (luchtweg)infecties door de huisarts zijn verwezen naar de kinderarts (via de polikliniek of Spoedeisende Hulp) in het St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg, of naar de kinderarts in het TweeSteden Ziekenhuis, locatie Tilburg, en een positieve RT-qPCR-test voor H1N1 hadden, werden geïncludeerd.

Kinderen die niet door de huisarts naar de kinderarts zijn verwezen, maar die wel een positieve H1N1-test hadden, zijn in deze studie niet geïncludeerd omdat hun klinische gegevens niet beschikbaar waren.

Methode laboratoriumonderzoek

Bij iedere patiënt werd een diepe neus- en/of nasofarynxuitstrijk afgenomen. De afgenomen monsters werden onderzocht door middel van influenzavirus A RT-qPCR in het Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie van het St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg. Er werd door middel van deze test onderscheid gemaakt tussen het seizoensinfluenzavirus en de nieuwe H1N1-variant.

Methode gegevensverzameling

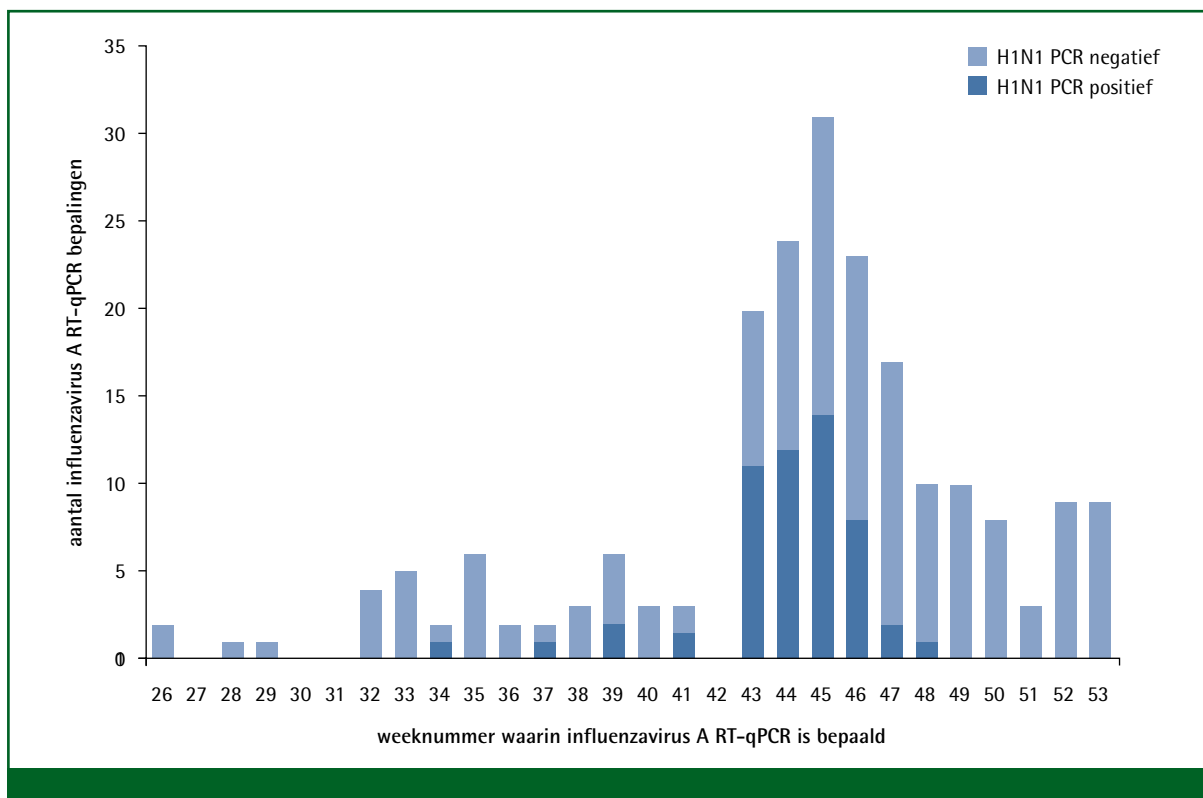
De patiëntendossiers van de geïncludeerde kinderen werden retrospectief geanalyseerd op leeftijd, geslacht, pre-existente comorbiditeit, eerste en laatste ziektedag, symptomen, aanvullende diagnostiek, gebruik van virusremmers en/of eventuele additionele therapieën, noodzaak tot ziekenhuisopname en complicaties van de influenzavirusinfectie.

Methode analyse gegevens

Het databestand werd met behulp van PASW Statistics 18 (IBM Company, Chicago, VS), geanalyseerd. Continue variabelen worden door middel van een mediaan of gemiddelde waarde met spreiding weergegeven, terwijl de prevalentie van symptomen en andere variabelen met zowel absolute waarden als percentages wordt vermeld. Voor berekening van categorische data werd gebruik gemaakt van de Chi-kwadraat toets.

Resultaten

Van een totaal van 262 door de huisarts verwezen kinderen met luchtwegklachten die op H1N1 getest werden hadden 50 kinderen een positieve en 212 een negatieve H1N1-test.



Figuur 1. Verloop van het aantal influenzavirus A RT-qPCR-bepalingen over het jaar 2009.

Tijdsbeloop en demografische gegevens

Hoewel in juni 2009 de eerste PCR op H1N1 werd ingezet, is er pas vanaf eind augustus 2009 een langzame stijging te zien van het aantal kinderen met een positieve PCR voor H1N1. Vanaf de derde week van oktober 2009 neemt dit aantal snel toe, tot de eerste week van november 2009 waarna een dalende trend zichtbaar wordt (zie *Figuur 1*). De mediane leeftijd van de kinderen was 4,9 jaar (spreiding, 0-17 jaar), waarbij kinderen in de leeftijd van 0-2 en 5-7 jaar het meest frequent gezien werden (zie *Figuur 2* op pagina 141). Jongens hadden vaker een bewezen H1N1-infectie dan meisjes (M:V= 7:3).

Symptomen

De belangrijkste symptomen bij eerste presentatie die werden gedocumenteerd tijdens de anamnese en/of tijdens het lichamelijk onderzoek, zijn in *Tabel 1* op pagina 142 weergegeven. Koorts (100%) en hoesten (74%) waren de meest voorkomende klachten. Braken/misselijkheid, neusverkoudheid, diarree, kortademigheid, buikpijn, oorpijn en keelpijn kwamen minder frequent voor (zie *Tabel 1* op pagina 142).

Pre-existente comorbiditeit

Bij 38 (76%) kinderen was sprake van reeds bekende

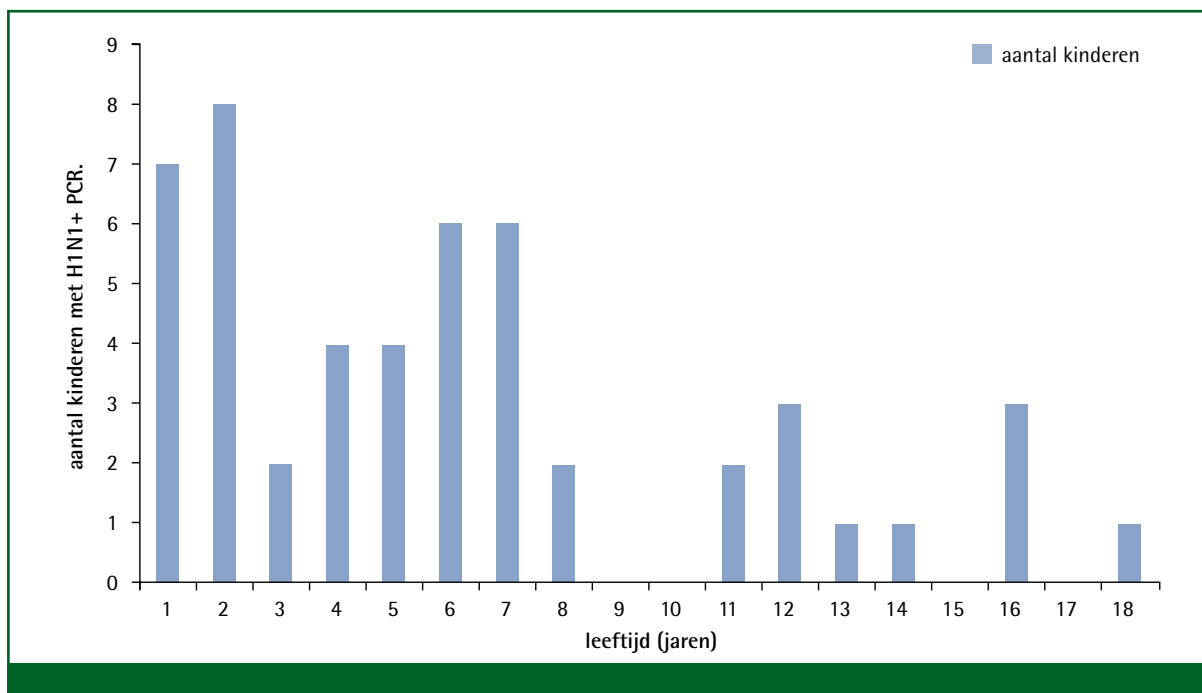
comorbiditeit waarbij recidiverende bronchusobstructieve klachten, zoals astma, het meest voorkomend waren.

Co-infectie

Bij 30 (60%) kinderen werd aanvullende diagnostiek verricht. Bij 20 van hen werd aanvullend infectiologisch onderzoek gedaan om het bestaan van een eventuele co-infectie aan te tonen. Het klinisch beeld was leidend in de keuze welke aanvullende diagnostiek werd ingezet. Eén kind (2%) bleek geïnfecteerd te zijn met zowel het H1N1- als het norovirus. Bij de overige kinderen was uitsluitend sprake van een H1N1-virusinfectie.

Complicaties

Er werd bij 31 (62%) kinderen een gecompliceerd klinisch beloop gezien. Hierbij waren otitis media acuta (n=11, 22%), pneumonie (n=7, 14%) en bronchospasme (n=5, 10%) de meest geobserveerde complicaties. Andere minder frequent voorkomende complicaties waren milde respiratoire insufficiëntie waarvoor zuurstoftherapie (n=8, 16%) noodzakelijk was, koortsconvulsies (n=4, 8%), dehydratie (n=2, 4%), lymfadenitis mesenterica met buikkoliek (n=1, 2%)



Figuur 2. Leeftijdsverdeling van de geïncludeerde kinderen.

en laryngitis subglottica (n=1, 2%). Er waren geen fatale ziektegevallen. Eén kind met een positieve H1N1-PCR bleek een invaginatie van het colon te hebben. Uitgebreid virologisch en bacterieel onderzoek toonde geen andere verwekker aan.

Kinderen tot 12 maanden hadden significant minder vaak complicaties ten gevolge van de H1N1-infectie dan kinderen in de leeftijd van 12-24 maanden en oudere kinderen (respectievelijk 42,8% versus 75% en 62,8 %). Kinderen met comorbiditeit hadden vaker een gecompliceerd beloop dan kinderen zonder comorbiditeit (48,6% versus 38,5%). Dit verschil was echter niet statistisch significant.

Ziekenhuisopname

Van de 50 kinderen moesten er 26 (52%) in het ziekenhuis worden opgenomen. De mediane opnameduur was 4 dagen (spreiding, 2-7 dagen). Opnameindicaties waren toediening van antivirale therapie in gecontroleerde omstandigheden, behandeling van complicaties en observatie van kinderen met onderliggende comorbiditeit. De mediane ziekteduur was 7 dagen (spreiding, 2-18 dagen). Kinderen met een comorbiditeit werden niet vaker opgenomen (50% versus 58,3%) dan kinderen zonder comorbiditeit. Kinderen in de leeftijdscategorie 0-36 maanden werden daarentegen vaker in het ziekenhuis opgenomen dan oudere kinderen (66,7% versus 45,7%). Dit verschil was echter niet statistisch significant.

Behandeling

Van de 50 kinderen kregen 23 kinderen (46%) antivirale therapie in de vorm van Osetamivir (Tamiflu[®]). Redenen om af te zien van antivirale therapie waren onder andere een langere duur van de klachten bij presentatie (>48 uur) en een relatief milde kliniek. Antibiotica werden voorgeschreven (n=13, 26%) wanneer er aanwijzingen waren voor een pneumonie of bij een persisterende otitis media.

Bij 2 kinderen met een pneumonie was tevens ondersteunende zuurstoftherapie noodzakelijk, net als bij 4 van de 5 kinderen met bronchusobstructieve luchtwegklachten.

De kinderen met bronchusobstructieve klachten kregen allen bronchusverwijders door middel van inhalatie toegediend (ipratropiumbromide en salbutamol combinatie). Bij 2 van deze kinderen was hiernaast een corticosteroid stootkuur geïndiceerd. De patiënt met laryngitis subglottica werd behandeld met Pulmicort[®] inhalatie en ondersteunende zuurstoftherapie. Bij 1 patiënt (zui-geling, 9 maanden) met een invaginatie bleek een therapeutische coloninloophoto met contrast niet effectief, waardoor secundair chirurgisch opheffen van de invaginatie noodzakelijk was. Dertien (26%) kinderen die een positieve H1N1-test hadden, bleken achteraf niet aan de aanbevolen klinische criteria voor verdenking op H1N1-infectie te voldoen.

Tabel 1: Karakteristieken en klinische gegevens van de studiepopulatie in vergelijking tot Engelse en Argentijnse kinderen met een bewezen H1N1-infectie.

	Tilburg*		Birmingham†		Buenos Aires‡	
	(N=50)				(N=251)	
Demografische gegevens						
leeftijd in jaren – mediaan (spreiding)	4,9	(0-17)	5,7	(0-16)	0,8	(0-18)
mannelijk geslacht – no (%)	35	(70)	50/89	(56)	131	(52)
Symptomen						
koorts – no (%)	50	(100)	52/64	(81)	220	(88)
hoesten – no (%)	37	(74)	49/67	(73)	175	(70)
neusverkouden – no (%)	22	(44)	45/73	(62)	80	(32)
braken/ misselijkheid – no (%)	18	(36)	-	-	21	(8)
diarree – no (%)	13	(26)	-	-	18	(7)
oorpijn – no (%)	6	(12)	-	-	4	(2)
keelpijn – no (%)	5	(10)	-	-	9	(4)
hoofdpijn – no (%)	4	(8)	-	-	6	(2)
spierpijn – no (%)	1	(2)	-	-	6	(2)
wheezing – no (%)	1	(2)	-	-	39	(16)
Comorbiditeit – no (%)	38	(76)	31/77	(40)	81/241	(34)
Complicaties						
otitis – no (%)	11	(22)	1/63	(2)	-	-
pneumonie – no (%)	7	(14)	6/63	(10)	25	(10)
bronchospasme – no (%)	4	(8)	-	-	39	(16)
convulsie – no (%)	4	(8)	-	-	3	(1)
hypoxie – no (%)	8	(16)	-	-	206	(83)
Therapie en ziekenhuisopname						
antibiotica – no (%)	14	(28)	22/61	(36)	-	-
anti-virale therapie – no (%)	23	(46)	26/65	(40)	208	(83)
opname – no (%)	26	(52)	78	(100)	251	(100)
* = Studiepopulatie Tilburg: Kinderen die door de eerstelijnsgezondheidszorg verwezen zijn met (luchtweg)infecties naar Spoedeisende Hulp of polikliniek kindergeneeskunde van 2 publieke ziekenhuizen, met een positieve RT-qPCR voor H1N1; † = Studiepopulatie Birmingham: Kinderen met H1N1-positieve RT-qPCR, opgenomen in 3 publieke ziekenhuizen; ‡ = Studiepopulatie Buenos Aires: Kinderen met H1N1-positieve RT-qPCR, opgenomen in 6 publieke kinderziekenhuizen.						

Beschouwing

In dit artikel beschrijven wij de klinische symptomen en uitkomst bij een groep Nederlandse kinderen die met (luchtweg)infecties door de huisarts zijn verwezen naar de kinderartsenpraktijken van 2 algemene ziekenhuizen tijdens het afgelopen H1N1-seizoen, (augustus 2009 tot en met december 2009) en een bewezen H1N1-infectie bleken te hebben. De belangrijkste observaties van deze studie zijn onder andere het ontbreken van ernstige levensbedreigende complicaties en mortaliteit in de studiepopulatie.

Slechts enkele kinderen ontwikkelden een milde respiratoire insufficiëntie waarvoor zuurstoftherapie nodig was. Een kwart van de kinderen die een positieve H1N1-test had, voldeed niet aan de landelijk aanbevolen klinische testcriteria voor H1N1-infectie. Het grote aantal ziekenhuisopnames in de huidige studiepopulatie (52%) (met name bij kinderen jonger dan 2 jaar) is mogelijk deels te verklaren door het hoge percentage pre-existente comorbiditeit (76%). Hiernaast kan een verklaring worden gezocht in de onduidelijkheid in de literatuur over

de morbiditeit en mortaliteit van H1N1-infectie. In 2 studies werd er, in vergelijking met de gewone seizoensgriep, bij H1N1 een hogere morbiditeit, toename van ziekenhuisopnamen en een hogere mortaliteit gerapporteerd.^{1,4} Daarentegen lieten 2 andere studies een gelijk of minder ernstig beloop zien, ten opzichte van de eerdere seizoensgriep-epidemieën.^{3,6} Tot slot werd in de richtlijnen aanbevolen om het toedienen van antivirale middelen aan kinderen <2 jaar uitsluitend in gecontroleerde omstandigheden te laten plaatsvinden, waardoor deze kinderen ondanks relatief milde ziekteverschijnselen laagdrempelig in het ziekenhuis werden opgenomen.⁷ Het hoge percentage kinderen met pre-existente comorbiditeit bij de studiepopulatie komt overeen met bevindingen in het buitenland. In de eerder genoemde Argentijnse, Engelse en Canadese studies was sprake van comorbiditeit in respectievelijk 34%, 40% en 79% van de kinderen die in het ziekenhuis werden opgenomen als gevolg van een H1N1-infectie.^{1,4,6}

De lage incidentie van co-infecties is in tegenstelling met eerdere studies.^{1,4} Hoewel in onze studiepopulatie bij 30% van de kinderen aanvullende diagnostiek werd verricht om co-infectie naast H1N1 uit te sluiten, werd maar bij 1 patiënt (2%) een virale co-infectie (norovirus) gerapporteerd. Dit is in tegenstelling tot de Argentijnse kinderen, van wie 19% met H1N1 was geïnfecteerd.¹ Omdat de Argentijnse studiepopulatie uitsluitend werd gevormd door kinderen die in het ziekenhuis waren opgenomen, wordt dit percentageverschil mogelijk veroorzaakt door verschillen in studiepopulatie en ernst van de kliniek. Daarnaast heeft de Nederlandse H1N1-epidemie niet tegelijkertijd met de jaarlijkse epidemie van het respiratoir syncytiaal virus (RSV) plaatsgevonden, waardoor de kans op een H1N1/RSV co-infectie bij Nederlandse kinderen geringer was. Tot slot zou het mogelijk zijn dat in de genoemde studies, wegens een ernstiger klinisch beloop, vaker aanvullend onderzoek naar andere verwekkers werd ingezet.

De belangrijkste klinische symptomen bij presentatie van onze patiënten komen wel overeen met de Argentijnse- en Engelse studies (zie *Tabel 1* op pagina 142): dat de mortaliteit ten gevolge van H1N1-infectie bij kinderen in deze studie lager is dan in de literatuur, heeft waarschijnlijk te maken met al eerder genoemde verschillen in studiepopulatie, de ernst van de ziekte bij presentatie, de ernst van pre-existente comorbiditeit, bekendheid met de epidemiologie en symptomen van het H1N1-virus bij

medewerkers in de gezondheidszorg ten tijde van de landelijke pandemie en het bestaan van een 'patient/doctor delay' bij presentatie of opname.^{1,4} In tegenstelling tot de eerder genoemde studies betrof onze studiepopulatie naast kinderen die met een H1N1-infectie waren opgenomen, tevens kinderen met milde klinische symptomen die geen ziekenhuisopname behoeften.^{1,3,4,6}

In deze retrospectieve studie voldeed 26% van de kinderen niet aan de aanbevolen klinische testcriteria voor H1N1-infectie, zoals opgesteld door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).^{2,7} Ook bij de Engelse studie voldeed 40% van kinderen met bewezen H1N1-infectie niet aan de aanbevolen landelijke testcriteria voor het afnemen van H1N1-diagnostiek.⁴ Er kon geen verklaring worden gevonden waarom deze kinderen toch op H1N1 getest werden. Mogelijk is dit gerelateerd aan het feit dat de testcriteria in het beginstadium wat onduidelijk waren, dit in combinatie met het aanvankelijk verwachte ernstig beloop van de H1N1-infectie bij kinderen. Deze onafhankelijke, maar belangrijke observatie roept twijfels op aan de betrouwbaarheid van de evidentie voor die klinische criteria en het beleid waarop deze zijn gebaseerd. Dit is relevant voor aanbevelingen van testcriteria bij pandemische influenzavirusinfecties in de toekomst. Hoewel deze studie retrospectief van aard en van geringe omvang is, is het goed om tijdens een eventuele nieuwe H1N1-infectie te beseffen dat met de huidige testcriteria waarschijnlijk niet alle kinderen met een H1N1-infectie zullen worden gedetecteerd.

Het beloop van deze Nieuwe Influenza A/H1N1-epidemie in deze studiepopulatie komt overeen met het landelijk aantal meldingen van H1N1 geregistreerd door het RIVM over het jaar 2009.²

Door de retrospectieve aard van de studie, waardoor vooraf gestandaardiseerde criteria voor klinische symptomen en dataverzameling in de betrokken ziekenhuizen ontbrak, is het mogelijk dat veel kinderen met een subklinische of atypisch verlopende infectie gemist zijn, met onderrapportage als gevolg. Het doel van deze studie is echter niet om de incidentie van het Nieuwe Influenza A/H1N1-virus te inventariseren maar om het klinisch spectrum en het beloop bij kinderen te beschrijven. Dat het effect van comorbiditeit en leeftijdsverschil op de morbiditeit en op het percentage ziekenhuisopname niet statistisch significant was, is zeer waarschijnlijk te wijten aan de geringe omvang van de studiepopulatie.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De klinische symptomen van een H1N1-infectie bij presentatie waren specifiek: koorts, hoesten en braken.
2. Een kwart van de kinderen met H1N1 had atypische klachten en voldeed dus niet aan de aanbevolen landelijke klinische criteria duidend op een H1N1-infectie.
3. Bij het merendeel van de met H1N1-geïnfecteerde kinderen die zich bij de kinderarts presenteerden was sprake van pre-existente comorbiditeit, van vooral de luchtwegen.

Conclusie

Het klinisch beloop bij deze populatie Nederlandse kinderen met een bewezen H1N1-infectie, die door de huisarts naar 2 kinderartspraktijken werden doorverwezen, was mild, ondanks het feit dat in de literatuur gewag werd gemaakt van ernstige morbiditeit en zelfs mortaliteit ten gevolge van H1N1-infectie. In deze studiepopulatie zijn uitsluitend niet levensbedreigende complicaties gerapporteerd, waaronder milde respiratoire insufficiëntie waarvoor extra zuurstof noodzakelijk was. De meest voorkomende symptomen waren koorts, hoesten en braken. Ruim een kwart van de kinderen voldeed niet aan de aanbevolen klinische criteria voor verdenking op H1N1.

Referenties

1. Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med* 2010;362:45-55.
2. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu- Centrum Infectieziektebestrijding (RIVM-CIB). Nieuwe Influenza A (H1N1) Overzicht 11 december 2009, week 50. Te raadplegen op: http://www.rivm.nl/cib/binaries/H1N1overzicht_tcm92-61018.pdf.
3. Costello BE, Simon HK, Massey R, Hirsh DA. Pandemic H1N1 Influenza in the Pediatric Emergency Department: A Comparison With Previous Seasonal Influenza Outbreaks. *Ann Emerg Med* (Epub ahead of print)
4. Hackett S, Hill L, Patel J, Ratnaraja N, Ifeyinwa A, Farooqi M, et al. Clinical characteristics of paediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK. *Lancet* 2009;374:605.
5. Vriend H, Hahné S, Donker T, Meijer A, Timen A, Osterhaus A, et al. De nieuwe influenza A(H1N1)-epidemie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A969.
6. O'Riordan S, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ*;182:39-44.
7. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, NVK-advies aanvullend beleid H1N1 ten aanzien van kinderen 31

augustus 2009 - laatst gewijzigd 22 november 2009.

Ontvangen 17 maart 2010, geaccepteerd 20 juli 2010

Correspondentieadres

Mw. drs. A.J. van Bekkum, arts-assistent

St. Franciscus Ziekenhuis
Afdeling Spoedeisende Hulp
Boerhaavelaan 25
4708 AE Roosendaal

Dhr. dr. C.C. Obihara, kinderarts

St. Elisabeth Ziekenhuis
Afdeling Kindergeneeskunde
Hilvarenbeekseweg 60
5022 GC Tilburg
E-mailadres: c.obihara@elisabeth.nl

Mw. drs. E.G.W. Huijskens, arts-assistent medische microbiologie

Dhr. dr. J.W.A. Rossen, medisch moleculair microbioloog

Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie

Dhr. drs. R.A. de Moor, kinderarts
Tweesteden Ziekenhuis, locatie Tilburg
Postbus 90107
5000 LA Tilburg

Correspondentie graag richten aan Dr. Obihara

Belangenconflict: geen gemeld
Financiële ondersteuning: geen gemeld