

# Infecties met H1N1 bij Nederlandse kinderen. Een impressie vanuit een academisch centrum

H1N1 infections in Dutch children. Impressions from a university clinic

**Auteurs** I.M.L. Ahout, H.K. Brand, M.H. Nabuurs-Franssen, R. de Groot en A. Warris

**Trefwoorden** H1N1, influenza, kinderen, klinische epidemiologie

**Key words** children, clinical epidemiology, H1N1, influenza

## Samenvatting

Er lijkt een discrepantie te bestaan tussen ernst van ziekte die gerapporteerd is ten gevolge van de H1N1-pandemie op het noordelijk en zuidelijk halfrond, waarbij er nog maar summiere gegevens zijn over het ziektebeloop bij kinderen. In dit artikel wordt het klinisch beloop van H1N1-infecties bij Nederlandse kinderen beschreven die waren opgenomen in een academisch ziekenhuis. Van de opgenomen kinderen met een H1N1-infectie was het merendeel ouder dan 5 jaar (71%) en was het met name in deze leeftijdsgroep dat er sprake was van een ernstig ziektebeloop (47%). Een opvallend hoog percentage van de kinderen met een H1N1-infectie had een onderliggende aandoening (79%), met name congenitale cardiale aandoeningen, maar ook astma en maligniteiten en/of immunodeficiëntie kwamen frequent voor. De meeste acute presentaties deden zich echter voor bij voorheen gezonde kinderen onder de 3 jaar.

*(Tijdschr Infect 2010;5:145-51)*

## Summary

A discrepancy has been noted in the severity of the clinical course of H1N1 infections between countries of the Northern and Southern Hemisphere. In this article, we retrospectively review our experience with respect to the clinical epidemiology of H1N1 infections in children admitted to our university hospital. The largest part of the admitted children was aged >5 years (71%) and had a more severe course of disease (47%). A remarkably high percentage of underlying diseases was noted (79%) with congenital heart disease being the most frequently present disease, followed by chronic lung disease, malignancies and/or immunodeficiency. Nevertheless, most acute life-threatening presentations of disease occurred in previously healthy children under the age of 3 years.

## Inleiding

Het Nieuwe Influenza A (H1N1)-virus leidde van 23 oktober tot en met 24 december 2009 tot een epidemie in Nederland.<sup>1,2</sup> Influenza virussen worden op basis van hemagglutinine (H)-antigenen en neuraminidase (N)-antigenen onderverdeeld. Vervanging van het ene door het andere subtype

van het Influenza A-virus, de zogenoemde antigene shift, geeft een sprongsgewijze verandering van het H-antigeen en soms van het N-antigeen. Dit gaat per definitie gepaard met een pandemie.

In juni 2009 stelde de World Health Organization (WHO) vast dat er sprake was van een Nieuwe Influenza A (H1N1)-pandemie.<sup>3</sup> Na de eerste ontdekking

**Tabel 1. Demografische kenmerken van en onderliggende aandoeningen bij kinderen die met de verdenking op een H1N1-infectie werden opgenomen (NB: meer dan 1 onderliggende aandoening mogelijk).**

	Opgenomen kinderen n=61 (%)	H1N1 + n=24 (%)	H1N1 - n=37 (%)
Gemiddelde leeftijd in jaren (spreiding)	5,3 (0,03-17,8)	7,9 (0,1-6,7)	3,8 (0,03 -17,79)
Aantal jongens	37 (61%)	15 (63%)	22 (59%)
Onderliggend lijden:	40 (66%)	21 (79%)	19 (57%)
astma	8 (13%)	3 (13%)	5 (14%)
congenitale hartafwijking	6 (10%)	6 (25%)	0
immuunsuppressie/maligniteit	7 (12%)	2 (8%)	5 (14%)
syndroomaal	3 (5%)	2 (8%)	1 (3%)
metabool/Diabetes	3 (5%)	1 (4%)	2 (5%)
prematuritas	3 (5%)	2 (8%)	1 (3%)
overig	10 (16%)	5 (21%)	5 (14%)

van infecties bij de mens in Mexico verspreidde het virus zich snel. Karakteristieke aspecten van deze pandemie waren de snelle verspreiding van het H1N1-virus en de snelle berichtgeving over het gedrag van het virus op het zuidelijk halfrond via wetenschappelijke artikelen en de media. De informatie van het zuidelijk halfrond kwam bij ons in de zomerperiode aan en leidde aanvankelijk tot veel onrust. In die periode werden door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), in overleg met nationale en internationale deskundigen, beleidsmaatregelen genomen. Naast publieksvoorlichting en voorlichting aan professionele organisaties, werden ook adviezen gegeven over verscherpte hygiëne en isolatiemaatregelen. Daarnaast werden grote aantallen geadjuveerde vaccins ingekocht en werden adviezen gegeven over indicaties voor behandeling met oseltamivir.

Oseltamivir (Tamiflu) remt de werking van neuraminidases en verkort daarmee de ziekteduur.<sup>4-6</sup> De recente meta-analyse naar de klinische effectiviteit van neuraminidase remmers bij kinderen laat geen duidelijke invloed zien op het optreden van complicaties.<sup>6</sup> De vaccinatiecampagne in Nederland begon op 9 november voor risicogroepen. Op basis van het advies van de Gezondheidsraad werd op 23 november 2009 gestart met universele vaccinatie van kinderen >6 maanden en <5 jaar, en van de huisgenoten van kinderen jonger dan een half jaar.<sup>1,2,7</sup> Inmiddels wordt in toenemende mate duidelijk dat de H1N1-pandemie op het zuidelijk halfrond een ernstiger ziektebeeld heeft getoond dan op het noordelijk

halfrond is waargenomen.<sup>8-16</sup> Nu de pandemie over is, is het belangrijk om morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van H1N1-infecties te evalueren. Over de klinische aspecten van H1N1-infecties bij kinderen is nog relatief weinig bekend. Dit artikel beschrijft de klinische epidemiologie van H1N1-infecties bij kinderen gediagnosticeerd op een universitaire kinderafdeling gedurende de H1N1-uitbraak in Nederland in het najaar van 2009.

### Patiënten en methoden

Dit onderzoek betreft een retrospectieve descriptieve studie waarin een deel van de gegevens prospectief werd verzameld. De demografische en klinische gegevens (inclusief de medische voorgeschiedenis, de vaccinatiestatus, het opname beloop en de uitkomst) van de 61 kinderen van 0 tot 18 jaar die met de verdenking van een H1N1-infectie werden opgenomen, werden verzameld middels een 'case report form' (CRF). Bij alle kinderen werd een nasofarynxwat afgenomen waarop een 'quantitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction' (RT-qPCR) werd verricht. Deze Nieuwe Influenza A (H1N1) RT-qPCR bevat een matrix, maar daarnaast specifieke targets voor de pandemische H1 en de pandemische N1.<sup>17</sup> Op basis van deze uitslag werden kinderen onderverdeeld in de H1N1-positieve of -negatieve groep. Een verdere onderverdeling van deze groepen volgde op basis van ernst van ziekte (mild, matig en ernstig). Milde ziekte betekende opname zonder noodzaak tot O<sub>2</sub>-therapie of sondevoeding, bij matig ernstige ziekte

**Tabel 2. Klinische symptomen van kinderen die met de verdenking op een H1N1-infectie werden opgenomen.**

Symptomen bij presentatie	Opgenomen kinderen n=61 (%)	H1N1 + n=24 (%)	H1N1 - n=37 (%)
Koorts	46 (75%)	20 (83%)	26 (70%)
Koorts en luchtwegklachten	32 (52%)	15 (63%)	17 (46%)
Hoesten	31 (51%)	17 (71%)	14 (38%)
Gastro-intestinale klachten	10 (16%)	10 (42%)	4 (11%)
Braken	7 (12%)	5 (21%)	2 (5%)
Diarree	12 (20%)	9 (38%)	3 (8%)
Respiratoire/circulatoire insufficiëntie	8 (13%)	7 (29%)	1 (3%)
Koorts zonder luchtwegklachten	6 (10%)	2 (8%)	4 (11%)
Laryngitis subglottica	5 (8%)	1 (4%)	4 (11%)
Bovensteluchtwegklachten	1 (2%)	0 (0%)	1 (3%)
Overig	13 (21%)	4 (17%)	9 (24%)

was er sprake van toegenomen zuurstofbehoefte dan wel noodzaak tot sondevoeding, en in de ernstig zieke groep werden de kinderen beademd of overleden zij aan de infectie.

## Resultaten

In totaal werden 154 kinderen met symptomen van griep ('influenza-like-illness') getest op de Nieuwe Influenza A (H1N1)-infectie. Eenzestig kinderen werden opgenomen onder de verdenking van een H1N1-infectie. Van deze groep hadden 24 kinderen (39%) een positieve H1N1 RT-qPCR. Twee kinderen werden niet primair opgenomen met een verdenking van een H1N1-infectie, maar bleken positief tijdens een pre-operatieve screening (n=1) of tijdens chemotherapie (n=1) op basis van respiratoire klachten en/of koorts. De demografische gegevens en onderliggende aandoeningen van de studie populatie zijn weergegeven in *Tabel 1*. Bij tweederde van de opgenomen kinderen is er sprake van een onderliggende aandoening. Congenitale hartafwijkingen, astma, maligniteiten en/of een immuundeficiëntie waren hierbij de meest voorkomende aandoeningen. Redenen voor opname van de H1N1-positieve groep waren leeftijd (n=4), onderliggende ziekten (n=5), en ernst van klinische presentatie (n=15). De verdelingen naar leeftijd en ernst van ziekte zijn weergegeven in *Tabel 2*. In november was er een opnamepiek van 16 kinderen met een H1N1-infectie, in diezelfde maand startte de eerste H1N1-vaccinatieronde voor risicogroepen. Vaccinaties voor kinderen >6 maanden en <5 jaar startte op 23 november

2009. Vanaf augustus tot en met oktober 2009 werden 5 kinderen met een H1N1-infectie opgenomen, en in december volgden nog 3 kinderen. Eén patiënt was een week voor presentatie gevaccineerd en van 1 neonat die werd opgenomen hadden de ouders zich de week voor opname laten vaccineren.

## Symptomen

H1N1-positieve kinderen presenteerden zich vaak met koorts (83%), hoesten (71%) of een combinatie van deze 2 symptomen (63%), zie *Tabel 3*. Bij ruim 40% was sprake van gastro-intestinale klachten, waarbij diarree (38%) meer gemeld werd dan braken (21%). Gastro-intestinale klachten gingen altijd gepaard met hoesten en/of koorts. Twee kinderen (8%) werden vanuit een reanimatiesituatie thuis in het ziekenhuis opgenomen, 1 kind (4%) presenteerde zich met een circulatoire insufficiëntie op de spoedeisende hulp. Vier kinderen (17%) ontwikkelden later in het ziektebeloop een respiratoire of circulatoire insufficiëntie en werden hiervoor naar ons ziekenhuis overgeplaatst. In totaal werd 29% (n=7) van de kinderen beademd.

## Co-infecties

Bij 15 van de 24 kinderen (63%) werd aanvullend onderzoek verricht naar co-infecties. Bij 9 van de 15 kinderen (60%) bleek er sprake van een co-infectie, 5 virale co-infecties werden middels een multiplex PCR aangetoond (respiratoir syncytiaal virus (RSV), rinovirus, bocavirus, adenovirus, norovirus) en bij 5 kinderen was er sprake van een secundaire bacteriële infectie (*Streptococcus pneumoniae* (sputum),

**Tabel 3. Leeftijdverdeling in relatie tot de ernst van ziekte bij H1N1-positieve en -negatieve patiënten.**

Leeftijdverdeling	Totaal aantal		0-1 jaar		1-2 jaar		2-5 jaar		5-19 jaar	
	H1N1 +	H1N1-	H1N1+	H1N1-	H1N1+	H1N1-	H1N1+	H1N1-	H1N1+	H1N1-
mild	13	30	3	9	1	3	0	11	9	7
matig	3	5	0	1	0	0	0	3	3	1
ernstig	8	2	1	0	0	0	2	1	5	1

*Streptococcus pyogenes* (empyeem), *Staphylococcus aureus* (bloed), *Acinetobacter baumannii* (bloed), *Enterococcus faecium* (bloed, urine)). Er was sprake van een ernstig ziektebeloop bij 7 van deze 9 kinderen met een fatale uitkomst bij 2 kinderen.

#### Opnamebeloop

De gemiddelde opnameduur voor de H1N1-positieve kinderen bedroeg 6 dagen (1 - 23 dagen). Twee kinderen met een ernstig en complex opnamebeloop op basis van hun onderliggende ziekten waren langer dan een maand opgenomen en zijn niet meegerekend voor de gemiddelde opnameduur. De opgenomen kinderen werden allen behandeld met oseltamivir en bij 54% werd antibiotica voorgeschreven. Indien het antibioticagebruik werd uitgesplitst naar ernst van ziekte, ontving 15% van de kinderen met een mild ziektebeloop antibiotica, terwijl dit in de matig en ernstig zieke groep 100% bedroeg. De verdeling naar ernst van ziekte en leeftijd is weergegeven in Tabel 3. Het percentage ernstig zieke kinderen ligt relatief hoog bij de oudere kinderen (5 van de 17 in de groep >5 jaar). In de jongste leeftijdscategorie werden 3 kinderen ter observatie opgenomen, en ook het kind in de leeftijdsgroep 1-2 jaar werd ter observatie opgenomen. Van de oudste leeftijdscategorie werden 4 kinderen ter observatie opgenomen of werd hun H1N1-infectie bij toeval ontdekt (n=2).

#### Uitkomst

Vier patiënten (17%) zijn overleden. Twee patiënten die vanuit thuis in een reanimatiesituatie werden opgenomen, overleden op de intensive care en waren beiden jonger dan 4 jaar. Bij 1 patiënt werd zowel een bacteriële als virale co-infectie aangetoond. Eén patiënt weigerde intensieve behandeling vanwege zijn onderliggend lijden en met instemming van zijn ouders en behandelend artsen is hieraan gehoor gegeven waarna de patiënt overleed. De vierde patiënt is aan zijn onderliggend lijden overleden waarbij er sprake was van een virale co-infectie. Deze laatste 2 patiënten waren beiden ouder dan 5 jaar.

#### Discussie

De H1N1-epidemie veroorzaakte in ons ziekenhuis een toename van consultaties en opnames die zich concentreerde in november 2009. Met name de confrontatie met een aantal reanimaties in de thuis-situatie bij jonge kinderen met een H1N1-infectie zonder onderliggende aandoening, gaf veel onrust en leidde tot een zeer laagdrempelige opname van kinderen <5 jaar met de verdenking op een H1N1-infectie. Achteraf kan gelukkig geconcludeerd worden dat de ernst van ziekte veroorzaakt door H1N1 mild was, hoewel er een aantal opmerkelijke observaties werd gedaan.

Van de opgenomen kinderen met een H1N1-infectie was het merendeel ouder dan 5 jaar (17 van de 24 kinderen, 71%) en het was met name in deze leeftijdsgroep dat er sprake was van een ernstig ziektebeloop (8 van de 17 kinderen, 47%). Een studie vanuit Canada waarin 58 kinderen met een H1N1-infectie worden beschreven, laat eenzelfde beeld zien qua leeftijdsverdeling. Vierenzestig procent van de kinderen met een H1N1-infectie was ouder dan 5 jaar, een significant verschil ten opzichte van de kinderen die in de 5 jaren daaraan voorafgaand werden opgenomen met een seizoensgebonden Influenza A-infectie.<sup>18</sup> Ook in de eerste gegevens vanuit het Verenigd Koninkrijk vinden we deze leeftijdsverdeling terug, waarbij 12 van de 13 kinderen die waren opgenomen op de intensive care met een H1N1-infectie, ouder dan 5 jaar is.<sup>9,11</sup>

De Nederlandse gegevens zoals verzameld door het RIVM laten zien dat het aantal opnames per 100.000 het hoogst is voor de leeftijdscategorie 0 tot 5 jaar (62,7).<sup>1,2,7</sup> Het aandeel van kinderen onder de 6 maanden in deze totale groep is 33%. Dit percentage geeft aan dat het aantal opnames in deze jonge leeftijdscategorie 0-4 jaar positief beïnvloed zal zijn door het advies om kinderen <3 maanden klinisch te observeren tijdens behandeling met oseltamivir. Het aantal opnames op intensive care per 100.000 voor deze leeftijdscategorie is echter gelijk aan het aantal intensive care opnames voor de leeftijdsca-

gorie van 5 tot 14 jaar (1,73 en 1,71 respectievelijk) terwijl de sterfte in de jongste leeftijdscategorie hoger is per 100.000 (0,54 versus 0,45 respectievelijk). Wanneer gekeken wordt naar absolute aantallen kinderen, dan zijn weliswaar meer kinderen van 0 tot 4 jaar opgenomen (581 versus 384), maar werden tweemaal zoveel kinderen van 5 tot 14 jaar opgenomen op de intensive care (32 versus 16). Uiteindelijk overleden meer kinderen in de leeftijdscategorie van 5 tot 14 jaar (9 versus 5).<sup>1,2,7</sup>

Er deden zich een aantal uitzonderlijk ernstige uitingen voor van H1N1-infecties in tevoren gezonde kinderen. Twee kinderen kwamen thuis in een reanimatiesituatie terecht, een derde kwam in shock op de spoedeisende hulp van ons ziekenhuis binnen. Deze 3 kinderen waren allen 3 jaar of jonger, en representeerden 43% van de kinderen die opgenomen werden in de leeftijdsgroep <5jaar; de overige kinderen (n=4) uit deze groep werden slechts ter observatie opgenomen. In de studie van Libster et al. wordt een overlijdenspercentage van 5% genoemd en dit ligt beduidend lager dan de 17% sterfte in onze populatie. Ook het aantal intensive care opnames (33 versus 19%) en het aantal beademde kinderen (23 versus 17%) is in onze populatie hoger.<sup>10</sup> De studie van Miroballi uit New York laat weliswaar eenzelfde percentage zien van intensive care opnames, maar met een lager percentage kunstmatige ventilatie en slechts een mortaliteit van 1%.<sup>14</sup> Een verklaring hiervoor is de academische setting waarin wij ons bevinden, de zorg voor een groot aantal kinderen met significante comorbiditeit en de functie als tertiair verwijscentrum voor de regio.

Het voorkomen van koorts (83%) en hoesten (71%) als presenterende symptomen van een H1N1-infectie bij kinderen is vergelijkbaar met de symptomen uit de literatuur (respectievelijk 84-92% en 69-91%).<sup>9,10,19</sup> Wel zijn er opvallende verschillen tussen onze studie en reeds gepubliceerde studies voor wat betreft de aanwezigheid van rinitis en bovenste-luchtwegsymptomen (variërend van 31-77% versus 0% in onze studie groep) en het vóórkomen van gastro-intestinale klachten (variërend van <10% tot 37% versus 42% in onze studiegroep).<sup>9-11,19</sup>

De invloed van co-infecties op het ziektebeloop en de uitkomst is nog niet duidelijk. Libster et al. beschrijven bij 10% van de kinderen met een H1N1-infectie een (vermoeden op een) bacteriële pneumonie, waarvan 16% een empyeem ontwikkelde. Bij 7% van de geteste kinderen (n=147) was er een positieve bloedkweek en bij 19% werd een virale co-infectie aangetoond, meestal RSV (89%). Vier kin-

deren met een aangetoonde co-infectie overleden in deze groep.<sup>10</sup> Miroballi et al. uit New York vonden geen virale co-infecties, maar wel bij 3,5% bacteriële co-infecties.<sup>14</sup> De resultaten van deze 2 studies laten geen toename van de mortaliteit zien op basis van de aanwezigheid van een co-infectie.<sup>10,14</sup> In onze populatie van kinderen met een H1N1-infectie werd niet systematisch naar virale en bacteriële co-infecties gekeken, hoewel uiteindelijk bij 63% van de kinderen diagnostiek werd ingezet naar co-infecties. Diagnostiek naar secundaire bacteriële infecties vond individueel plaats op basis van klinische parameters. Vijfenzeventig procent van de patiënten met een ernstig beloop had een virale of bacteriële co-infectie, ook bij 2 van de 4 overleden kinderen werd een co-infectie aangetoond. Op basis van het kleine aantal patiënten en het niet systematisch verrichten van diagnostiek naar co-infecties is het niet mogelijk een uitspraak te doen over de invloed van co-infecties op het ziektebeloop.

Onderliggend lijden is een belangrijke risicofactor voor ziekenhuisopname en overlijden door een influenza-infectie. Bij ruim 70% van opgenomen kinderen met een H1N1-infectie was er sprake van een onderliggende ziekte (chronische longaandoeningen, immuundeficiëntie, cardiale problematiek en neurologische ziekten). Anderen laten een veel lager percentage (40,3% en 34%) zien van onderliggende aandoeningen in een vergelijkbare pediatrische populatie.<sup>9,11</sup> Het functioneren van een tertiair verwijscentrum als eerder genoemd, kan hierbij een verklaring vormen voor het waargenomen verschil. In onze studiegroep was geen verschil in mortaliteit op basis van de aanwezigheid van een onderliggende aandoening. Vijftig procent (2 van 4 kinderen die overleden) had een onderliggende aandoening. In een Argentijnse studie was de aanwezigheid van een complexe onderliggende aandoening significant hoger in de groep kinderen die overleed aan een H1N1-infectie op de intensive care.<sup>20</sup>

## Conclusie

Bij het beschrijven van de klinische epidemiologie van de H1N1-infecties bij Nederlandse kinderen opgenomen in ons academisch ziekenhuis zijn er een aantal opvallende observaties gedaan: 1) van de kinderen die zijn opgenomen met een H1N1-infectie was het merendeel ouder dan 5 jaar (71%); 2) het was met name in deze laatstgenoemde leeftijdsgroep dat er sprake was van een ernstig ziektebeloop (47%); 3) een opvallend hoog percentage

### Aanwijzingen voor de praktijk

1. Een groot deel van de kinderen met een H1N1-infectie presenteerden zich met gastro-intestinale symptomen in combinatie met koorts en/of hoesten.
2. Het merendeel van de kinderen die zijn opgenomen met een H1N1-infectie was ouder dan 5 jaar.
3. Bij 79% van de opgenomen kinderen was er sprake van een onderliggende aandoening.
4. De meest ernstige acute presentaties werden gezien bij voorheen gezonde kinderen jonger dan 3 jaar.

van de kinderen met een H1N1-infectie had een onderliggende aandoening (79%); met name congenitale cardiale aandoeningen werden gevonden, maar ook astma, maligniteiten en/of immuundeficiëntie kwamen frequent voor; 4) de meest acute (levensbedreigende) presentaties deden zich echter voor bij voorheen gezonde kinderen onder de 3 jaar.

### Referenties

1. Van 't Klooster TM, Wielders CC, Donker T, Isken L, Meijer A, Van den Wijngaard CC et al. Surveillance of hospitalisations for 2009 pandemic influenza A(H1N1) in the Netherlands, 5 June - 31 December 2009. 2010 Te raadplegen op: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19461>
2. Vriend HJ, Hahné SJ, Donker T, Meijer A, Timen A, Osterhaus A et al. De nieuwe influenza A (H1N1)-epidemie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A969.
3. WHO and Chan M. World now at the start of 2009 influenza pandemic. 2010. Te raadplegen op: [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1\\_pandemic\\_phase6\\_20090611/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html).
4. Brasseur D. Antivirals for influenza in healthy adults. *Lancet* 2006;367:1572-3.
5. Matheson NJ, Harnden AR, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrahams M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002744.
6. Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2009; 339:b3172.
7. Van 't Klooster, TM. Number of hospitalised children in the Netherlands up to may 11th 2010. 18-5-2010, Personal Communication.
8. Centers for disease control and prevention. Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) Virus infection - United States, April-August 2009. *MMWR* 2009;58:941-7.
9. 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.
10. 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.
11. Lister P, Reynolds F, Parslow R, Chan A, Cooper M, Plunkett A, et al. Swine-origin influenza virus H1N1, seasonal influenza virus, and critical illness in children. *Lancet* 2009;374:605-7.
12. Mazick A, Gergonne B, Wuillaume F, Danis K, Vantarakis A, Uphoff H, et al. Higher all-cause mortality in children during autumn 2009 compared with the three previous years: pooled results from eight European countries. *Euro Surveill* 2010;15:pii:19480.
13. 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;375:1100-8.
14. Miroballi Y, Baird JS, Zackai S, Cannon JM, Messina M, Ravindranath T, et al. Novel influenza A(H1N1) in a pediatric health care facility in New York City during the first wave of the 2009 pandemic. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:24-30.
15. Nickel CH, Stephan FP, Dangel M, Blume K, Gehrisch R, Dumoulin A, et al. First wave of the influenza A/H1N1v pandemic in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2009;139:731-7.
16. Bishop JF, Murnane MP, Owen R. Australia's winter with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2009;361:2591-4.
17. Van der Vries E, Jonges M, Herfst S, Maaskant J, Van der Linden A, Guldemeester J, et al. Evaluation of a rapid molecular algorithm for detection of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus and screening for a key oseltamivir

resistance (H275Y) substitution in neuraminidase. *J Clin Virol* 2010;47:34-7.

18. 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. *Can Med Ass J* 2010;182:39-44.

19. Echevarria-Zuno S, Mejia-Arangure JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muniz C, Robles-Perez E, Gonzalez-Leon M, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet* 2009;374:2072-9.

20. Farias JA, Fernandez A, Monteverde E, Vidal N, Arias P, Montes MJ, et al. Critically ill infants and children with influenza A (H1N1) in pediatric intensive care units in Argentina. *Intensive Care Med* 2010 (epub ahead of print)

## Correspondentieadres

Mw. drs. I.M.L. Ahout, arts-onderzoeker  
Mw. drs. H.K. Brand, AGIKO Kindergeneeskunde  
Dhr. prof. dr. R. de Groot, kinderarts-infectioloog/  
immunoloog  
Mw. dr. A. Warris, kinderarts-infectioloog/immuno-  
loog

Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen  
Afdeling Pediatrische Infectieziekten & Immunologie  
en Laboratorium Kinderinfectieziekten, 833  
Postbus 9101  
6500 HB Nijmegen  
E-mailadres: a.warris@cukz.umcn.nl

Mw. dr. M.H. Nabuurs-Franssen, arts-microbioloog i.o.

Afdeling Medische Microbiologie

*Correspondentie graag richten aan de laatste auteur*

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.