

Veel onvoorspelbare factoren

Nieuw griepvirus treft

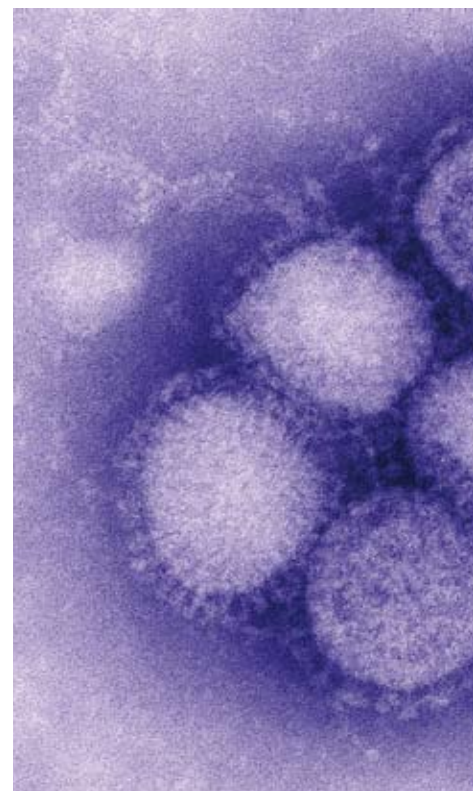
Moeten we ons veel zorgen maken over een uitbraak van nieuwe influenza A – voorheen Mexicaanse griep genoemd – in Nederland? Niemand weet het precies. Te veel onvoorspelbare factoren spelen mee, zoals virulentie, resistentie en besmettelijkheid. Vast staat dat nieuwe influenza A gevaarlijker is dan een gewone griep.

Tekst | Michiel Tent

Griep, ofwel influenza, heeft infectie met een influenzavirus als oorzaak. Er bestaan drie geslachten: de influenzavirussen typen A, B en C. Type A is in potentie de gevaarlijkste variant; deze heeft de drie pandemieën uit de twintigste eeuw veroorzaakt. De typen B en C zijn zowel zeldzamer als minder gevaarlijk. Om de verschillende soorten influenzavirussen type A te onderscheiden, wordt gebruikgemaakt van de HxNx-notatie. De H en de N staan voor respectievelijk de virusbestanddelen hemagglutinine (H) en neuraminidase

(N). Hemagglutinine is het eiwit waarmee het virus zich hecht aan de receptoren van een te infecteren cel; neuraminidase is een enzym dat virusdeeltjes losmaakt bij het uittreden uit een geïnfecteerde cel.

Hemagglutinine en neuraminidase worden ook wel de antigenen van het virus genoemd, omdat ze de menselijke afweer stimuleren tot aanmaak van afweerstoffen. Maar ieder virus heeft zijn eigen specifieke antigenen: een bepaalde combinatie van H en N. Er zijn zestien H- en negen N-varianten bekend, die samen maximaal 144 verschillende influen-



Het griepvirus Samenstelling, soorten en verspreiding

Het griepvirus is een klein pakketje genetisch materiaal dat zich via cellen van mens of dier vermenigvuldigt.

Hemagglutinine (H)

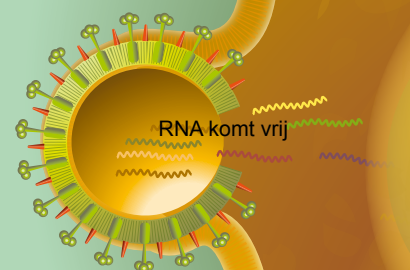
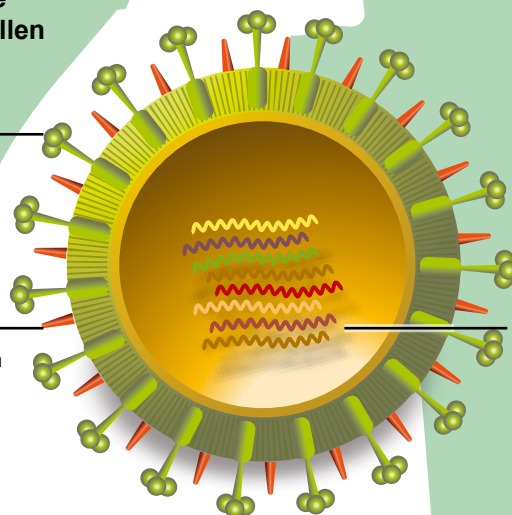
Het eiwit waarmee het virus zich hecht aan de receptoren op het oppervlak van een te infecteren cel. Er zijn 15 varianten bekend, waarvan 4 bij menselijke infecties: H1, H2, H3, H5.

Neuraminidase (N)

Een enzym waarmee nieuwe virusdeeltjes zich kunnen losmaken van een geïnfecteerde cel. Er zijn 9 varianten bekend, waarvan 2 bij mensen: N1, N2.

1 Infectie

Het virus zet zich vast op slijmvliescellen van de neus, keel en longen, en penetreert de celwand.

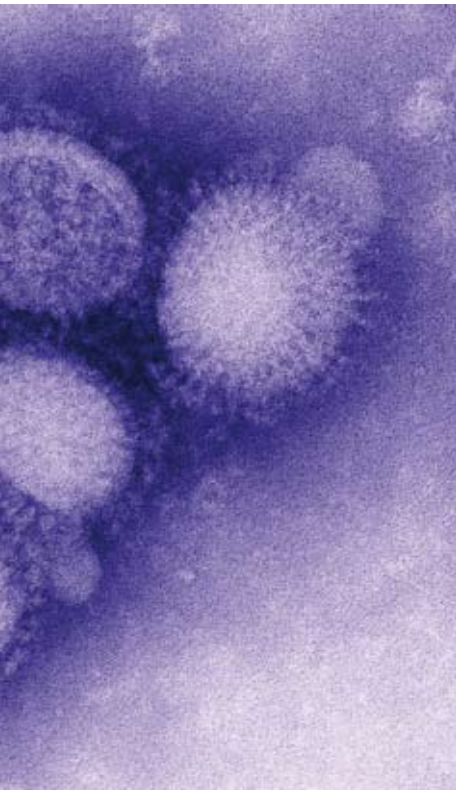


RNA komt vrij

Viraal RNA

Een griepvirus bij mensen is een proteïneschil met 10 genen op 8 RNA-segmenten.

vooral jonge mensen



Nieuw influenza A – H1N1

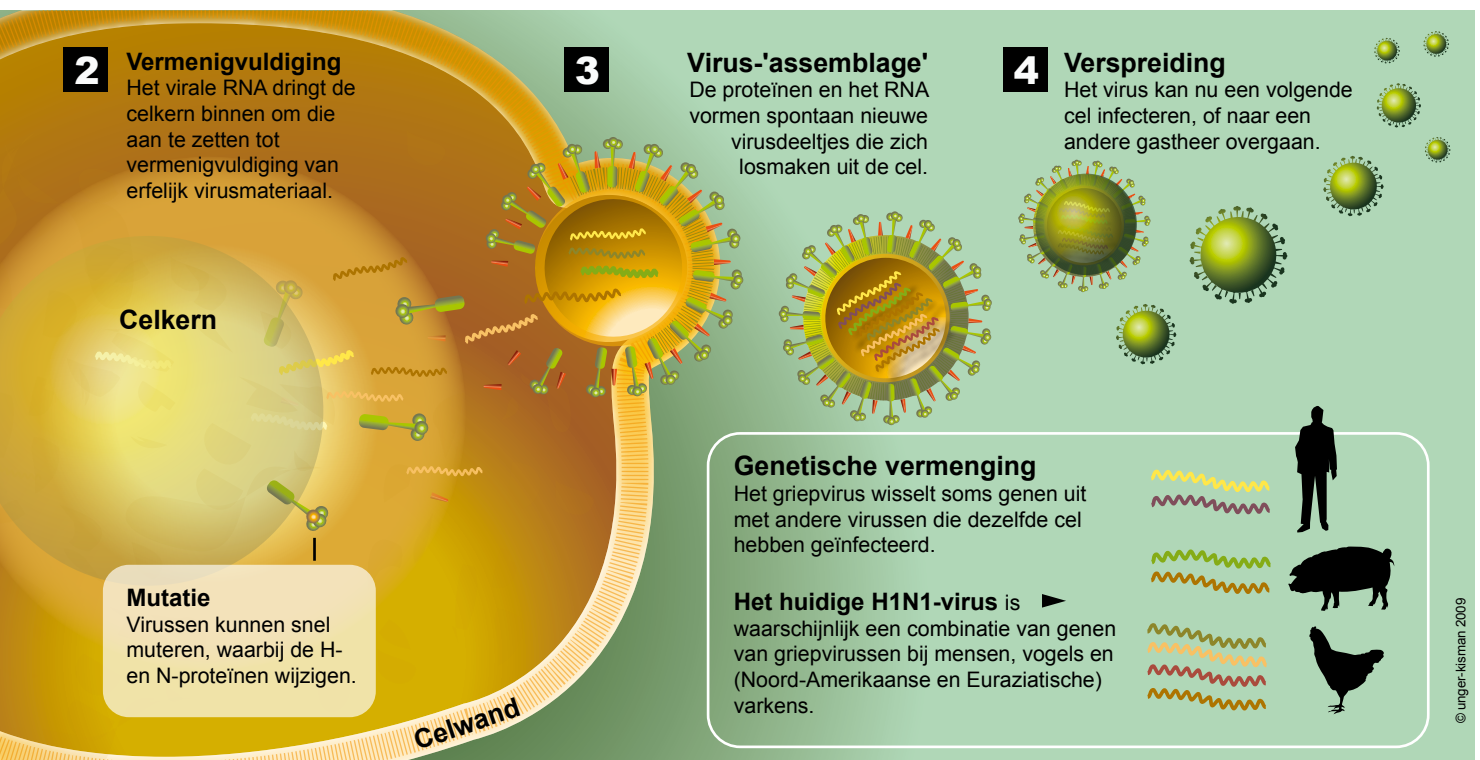
zasubtypen kunnen vormen. Bekend zijn het H1N1- en het H5N1-virus, beter bekend als Mexicaanse griep respectievelijk vogelgriep. De officiële naam van de Mexicaanse griep is 'nieuwe influenza A' (H1N1).

Het influenzavirus is in 1933 voor het eerst geïsoleerd, door het team van de Amerikaan Wilson Smith. Toen pas was definitief duidelijk dat het een virus is dat griep veroorzaakt, en niet een bacterie of omgevingsfactoren (zoals 'slechte lucht'). Men neemt aan dat al rond 1600 voor Christus vogel- en varkensvarianten van griepvirussen

zich kruisten en voor mensen gevaarlijke besmettelijke varianten gingen vormen. De oorzaak hiervan was dat de Chinezen dicht opeen kippen, eenden en varkens gingen fokken.

Gevaarlijker

Nieuwe influenza A is gevaarlijker dan een wintergriep. Dit is gebleken uit onderzoek van het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam, uitgevoerd door onder anderen prof. dr. A.D.M.E. Osterhaus, hoogleraar virologie. Prof. dr. R.A.M. Fouchier, hoog-



Nieuw griepvirus treft vooral jonge mensen

Vliegverkeer heeft het virus wereldwijd verspreid

Luchtvaartpassagiers hebben onbewust in maart en april 2009 het nieuwe influenza-A-virus vanuit Mexico over de hele wereld verspreid. Een analyse laat zien hoe belangrijk de luchtvaart is geweest bij de verspreiding [5]. In maart en april 2009 vlogen 2,35 miljoen mensen vanuit Mexico naar 1018 steden in 164 landen, in 80% van de gevallen naar de Verenigde Staten of Canada. Er bleek een zeer sterke correlatie tussen het volume reizigers uit Mexico en besmettingen met het nieuwe griepvirus. Landen die meer dan 1400 passagiers uit Mexico hadden gekregen, hadden significant meer kans op import van het nieuwe influenzavirus type A. Het internationale vliegvolume was meer dan 92% sensitief en specifiek in het voorspellen van import van het virus.

- > leraar moleculaire virologie aan het Erasmus Medisch Centrum, leidde het onderzoek. Het tijdschrift *Science* publiceerde de resultaten online op 2 juli 2009 [1].
Om de pathogenese en de transmissie te bestuderen gebruikte het team van Fouchier

een diemodel; hij koos voor fretten, omdat het virus zich bij deze dieren op een vergelijkbare manier ontwikkelt als bij mensen. Het huidige virus bleek pathogener dan de gewone wintergriep. Beide virussen verspreiden zich snel door de lucht. Maar daar waar

het gewone virus zich alleen in de neusholte van fretten vermenigvuldigde, deed nieuwe influenza A dat ook in de luchtpijp, de bronchiën en de bronchiolen. Hierdoor is de kans op een longontsteking groter dan bij een wintergriep. De bovenste luchtwegen van de proefdieren scheidden bovendien meer virusdeeltjes van nieuwe influenza A af. Het virus kan zich verplaatsen via minuscule druppeltjes in de lucht, zo bleek. Daarom kan het virus zich zo goed verspreiden, bijvoorbeeld via luchtverversingssystemen. Dit is een cruciaal verschil met het *severe acute respiratory syndrome*-virus (sars-virus), dat nauwelijks het vermogen had zich door de lucht te voort te bewegen). “Meer mensen die besmet raken, worden daadwerkelijk ziek. En meer mensen die ziek worden, zullen sterven”, zei Fouchier naar aanleiding van de resultaten in het *Algemeen Dagblad* van 3 juli 2009.

Een Amerikaanse onderzoeksgroep van de Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta heeft soortgelijk onderzoek uitgevoerd, dat eveneens op 2 juli 2009 online beschikbaar kwam op de website van *Science* (www.sciencemag.org) [2]. Deze groep verrichtte onderzoek bij muizen en fretten. De conclusies komen overeen met die van Fouchier en zijn medewerkers.

Jonge mensen vatbaar

Een beschrijving van het klinische ziekteverloop van achttien patiënten in Mexico tussen maart en mei 2009 laat zien dat een infectie kan leiden tot ernstige ziekteverschijnselen, tot het *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) en tot de dood bij mensen van jonge tot middelbare leeftijd die daarvoor niets mankeerden (zie figuur).

Leeg omhulsel virus als vaccin

Immuniteit tegen het nieuwe influenza-A-virus is relatief snel te realiseren door lege omhulsels van het virus te kweken en die aan het griepvaccin toe te voegen [Bron: www.c2w.nl]. Dat stelde Ted Ross van de University of Pittsburgh 18 mei 2009 tijdens een congres van de American Society for Microbiology. Dergelijke lege hulzen, *virus-like particles* (VLP's) genoemd, bevatten DNA noch RNA, en vermenigvuldigen zich niet. Toch kunnen ze leiden tot een immuunrespons die beschermt tegen griepvirussen, omdat het lichaam de VLP's aanziet voor een echt virus. Het onlangs geïntroduceerde vaccin tegen het humane papillomavirus is gebaseerd op VLP's. Ross zei al volledig beschermende VLP-vaccins te hebben gemaakt tegen de H5N1-vogelgriep en de zeer virulente Spaanse H1N1-griep van 1918. VLP's kunnen vrij eenvoudig worden geproduceerd door in celculturen genen in te bouwen die coderen voor de manteleiwitten. Daartoe volstaat het genoom van het virus, een monster van het virus zelf is niet per se nodig.

Circa 2500 v.C.

Influenza A springt over van wilde naar tamme eenden.

Rond 1600 v.C.

Chinezen fokken eenden, kippen en varkens dicht bijeen. Er ontstaan voor de mens besmettelijke stammen.

412 v.C.

Hippocrates beschrijft een epidemie die veel weg heeft van griep.

1889-1890

Epidemie in Rusland van het type H2N2 waarbij veel doden vallen. Vanaf dan alle moderne menselijke griepvarianten in omloop.

1918-1919

De Spaanse griep eist 50 miljoen slachtoffers, veroorzaakt door H1N1-subtype.



1933

Bewijs dat griep veroorzaakt wordt door een virus.

Rond 1940

Virus gekweekt in kippeneieren.

Circa 1950

Vaccin ontwikkeld en getest.

Overigens zijn geen van de secundaire infecties bij hun behandelaars ernstig verlopen [3].

Het is een opvallend gegeven dat vooral jonge mensen (10-45 jaar) vatbaar zijn voor nieuwe influenza A. Dit gold in 1918 ook bij de ongekend agressieve Spaanse griep. Verder lopen mensen met een chronische ziekte en/of obesitas en zwangeren een groter risico op een ernstiger beloop. Fouchier: "Mensen die zijn geboren voor 1957 hebben al enige immuniteit verworven, omdat ze aan het begin van hun leven zijn blootgesteld aan H1N1-varianten die op het huidige virus lijken." Dit beschermende mechanisme wordt wel de 'antigene erfzonde' genoemd.

Ook is gesuggereerd dat nieuwe influenza A – juist bij jonge, verder gezonde mensen – een 'cytokinestorm' zou kunnen veroorzaken. Dit is een door het virus veroorzaakte verhoging van de cytokineproductie om de afweer te verhogen. Als deze verhoging te plotseling optreedt, keren de vrijgekomen immuuncellen zich tegen het lichaam, met mogelijk fatale gevolgen. Zo kan een cytokinestorm in de longen door een opeenhoping van vocht en immuuncellen de luchtwegen blokkeren. Fouchier vindt cytokinestorm een lelijke term. "Met deze term bedoelt men een reactie die nodig is en normaal gesproken de afweer versterkt. Of dit fenomeen een negatieve rol speelt bij de afweer tegen nieuwe influenza A, weten we niet. Zoals ook onbekend is waarom kinderen jonger dan 5 jaar weinig last hebben van deze griep."

Pandemie

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft nieuwe influenza A tot pandemie uitgeroepen. De eerste griepandemie sinds



Jonge mensen lopen veel risico. Het vliegverkeer draagt in hoge mate bij aan de verspreiding van virussen.

1968 is hiermee een feit. Volgens recente gegevens van de WHO waren er op 6 juli 2009 meer dan 94.000 bevestigde gevallen van nieuwe influenza A, waarvan 134 in Nederland. Het aantal doden bedroeg 429. Het grootste aantal slachtoffers werd geteld in de Verenigde Staten (170), gevolgd door

Mexico (119) en Argentinië (60). De indruk bestond dat het virus buiten Mexico aan virulentie inboet en minder dodelijk is, wat door bovengenoemde cijfers al enigszins gelogenstraft is. "In de Verenigde Staten is meteen heel agressief behandeld met oseltamivir, anders zou het aantal doden er wellicht >

1951
Wereld gezondheidsorganisatie start influenza-monitoring.

1957-1958
De Aziatische griep H2N2 eist 1 miljoen doden.



1968-1969
Hong Konggriep H3N2 eist 700.000 doden.



1977
Wilde pandemie door H1N1.

1997
Hong Kong: 6 doden door H5N1. Virus niet van mens tot mens

1999
H9N2 bij twee kinderen Hong Kong.

2003
Hong Kong: 2 doden door H5N1.

April 2003
83 besmettingen bij ruim 30 miljoen kippen door H7N7.

2004
Vogelpestepidemie H5N1 eist 42 doden in Azië.

2009
Nieuwe influenza A (H1N1) veroorzaakt vanuit Mexico een pandemie, met tot nu toe ruim 400 doden.



Nieuw griepvirus treft vooral jonge mensen

Kenmerken van nieuwe influenza A

- Naam: luidt nu officieel 'nieuwe influenza A', niet langer Mexicaanse griep.
- Symptomen: lijken op die van een gewone griep.
- Diagnose: wie in Nederland koorts en luchtwegklachten krijgt kort na verblijf in Mexico of de Verenigde Staten kan laboratoriumonderzoek aanvragen, om vast te stellen of het om nieuwe influenza A gaat. Na ongeveer 12 uur is de uitslag bekend.
- Incubatietijd: gemiddeld 2 tot 4 dagen (maximaal 7 dagen).
- Besmettelijk: vanaf 1 dag voor tot 5 of 6 dagen na de eerste ziekteverschijnselen.
- Risicogroepen: de gemiddelde leeftijd van de patiënten is relatief laag (10-45 jaar).
- Ernst: het H1N1-virus dringt dieper de luchtwegen binnen, waardoor het risico op een longontsteking groter is dan bij een wintergriep.
- Mortaliteit: nieuwe influenza A kan dodelijk zijn. Ook aan 'gewone' griep overlijden mensen, in Nederland zo'n duizend per jaar.
- Meer informatie: www.rivm.nl (informatie voor artsen, draaiboeken, voorbeeldbrieven, et cetera).

> nog hoger zijn”, denkt Fouchier. “In minder moderne en rijke landen zijn de middelen om daadkrachtig in te grijpen in mindere mate aanwezig. In Mexico is de uitbraak bovendien laat waargenomen. Mogelijk speelt ook de slechte kwaliteit van de lucht in Mexico-stad een rol. En meer in het algemeen de hygiëni-

sche omstandigheden, waardoor patiënten mogelijk ook besmet zijn met andere virussen of bacteriën.”

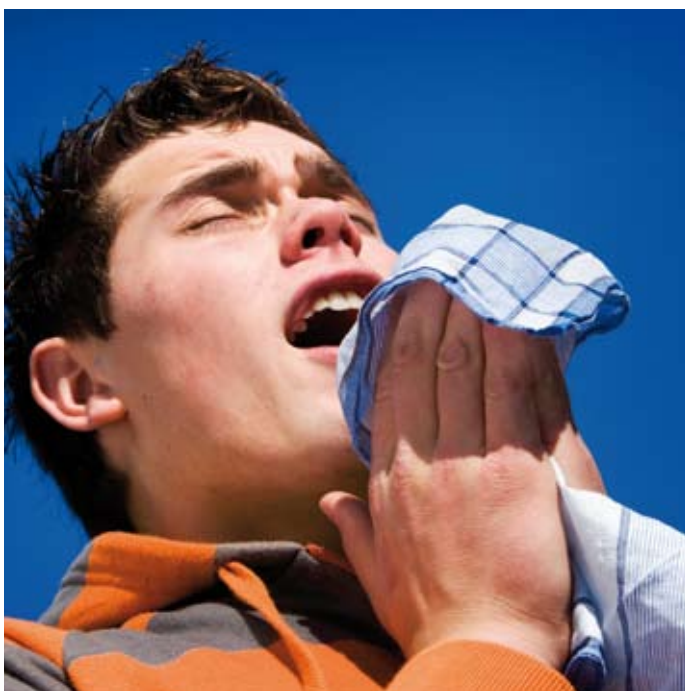
Massale vaccinatie

De Nederlandse staat heeft 34 miljoen vaccins tegen nieuwe influenza A besteld,

die gefaseerd beschikbaar zullen komen. Er is voorzien in twee vaccinaties per persoon. Onduidelijk is wanneer het vaccin beschikbaar komt en in welke hoeveelheden. Mogelijk begint de oplevering in de herfst, maar misschien ook pas in januari. Begin 2010 is mogelijk te laat, erkent viroloog Fouchier. “Een echte uitbraak kan zich in ons land al in oktober of nog eerder voordoen, maar blijft mogelijk uit tot 2010.”

Hoe groot de problemen zullen zijn bij een vroege uitbraak, hangt vooral af van de virulentie van het virus dat snel kan muteren. Fouchier: “Als de gevolgen van de griep niet ernstiger zijn dan nu op het zuidelijk halfrond, zal het relatief meevallen. Het virus kan echter toenemen in virulentie en zal in de winter sowieso meer schade aanrichten, omdat het zich dan beter vermenigvuldigt. Verder zullen bij gebrek aan een vaccin veel virusremmers worden gebruikt, wat de kans op resistentie doet toenemen.” Fouchier denkt niet dat oseltamivir veel gehamsterd zal worden. “De richtlijnen van het RIVM en de GGD's zijn duidelijk, daar moeten artsen zich gewoon aan houden.

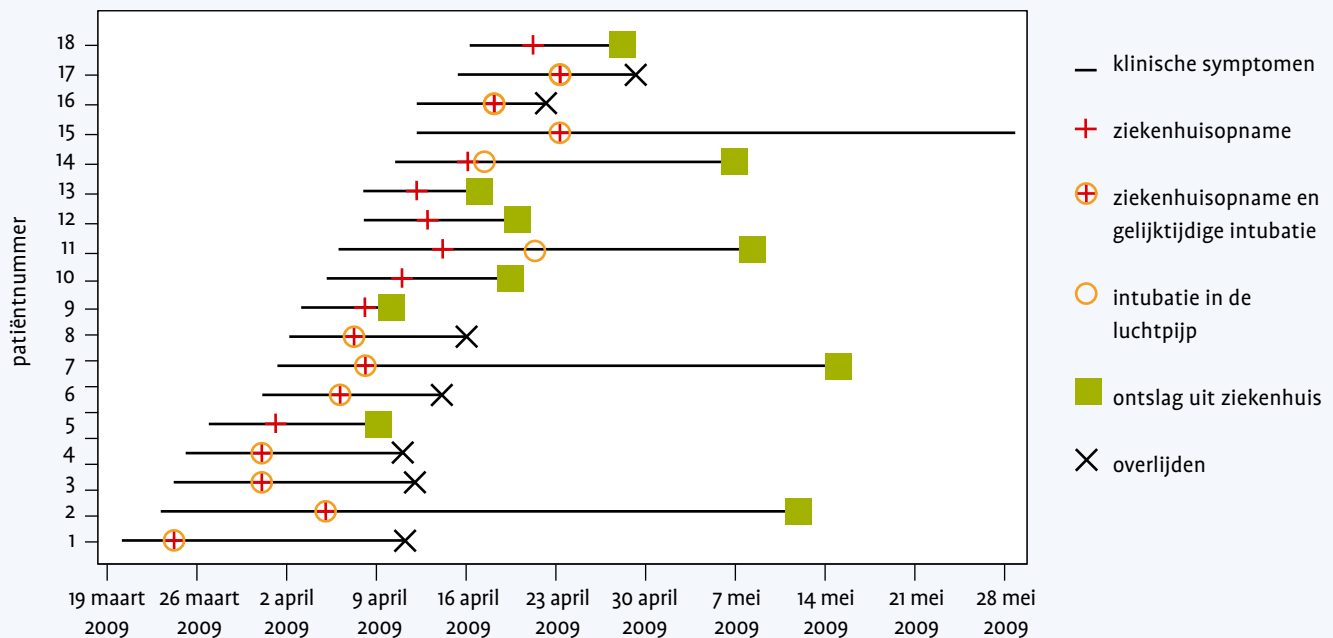
Het virus kan zich verplaatsen via minuscule druppeltjes in de lucht.



De draaiboeken voor de toediening van de vaccins zijn gereed.



Klinisch verloop bij achttien patiënten met nieuwe influenza A in Mexico [3]



Artsen en apothekers moeten de aanschaf van virusremmers via internet sterk afraden; 90% betreft namaakmiddelen, die niettemin zeer prijzig zijn.”

De draaiboeken voor de toediening van de vaccins zijn gereed. Maar nog niet duidelijk is of huisartsen en GGD's of apotheken de vaccins verspreiden. Ook is het de vraag of iedereen in Nederland wordt ingeënt; dat wordt misschien niet nodig bevonden.

Resistentie

Fouchier zegt ernstig rekening te houden met de vorming van resistente varianten van het virus. Deze zijn overigens zeker niet per definitie besmettelijk: “Mutaties in het griepvirus kunnen ten koste gaan van de ‘fitness’ van het virus, dat zich vervolgens niet meer effectief vermenigvuldigt.” Er zijn al enkele gevallen bekend van mensen die met een resistent virus besmet bleken. In Denemarken kreeg een meisje ondanks preventieve behandeling met oseltamivir toch griepklachten; zij is hersteld. Ook is een geval van resistentie gemeld in Hong-Kong en een in Japan. Fouchier: “Het geval in

Japan betreft import uit de Verenigde Staten. Dit suggereert dat mutaties van het nieuwe influenzavirus type A de fitness van het virus niet per se aantasten.” Hij voegt toe: “Als we met besmettelijke resistente vormen van het virus worden geconfronteerd, zijn er weinig andere opties dan bij preventie en behandeling. Het effect van zanamivir is beperkt.”

Wedloop

Het is afwachten of het vaccin voldoende bescherming biedt. Een vaccin beschermt per definitie niet voor 100%. Volgens prof. dr. Roel Coutinho, sectordirecteur Infectieziektenbestrijding van het RIVM neemt de kans om na de eerste vaccinatie de griep te krijgen met 30% af en na de tweede met 70%. Ook wees Coutinho op de weliswaar kleine kans op bijwerkingen. “Dit is een nieuw type virus. In 1976 was er een vergelijkbare situatie in de Verenigde Staten. Daar deden zich na vaccinatie gevallen van verlamming voor door het guillain-barré-syndroom. Dat risico moeten we afwegen tegen het gevaar dat de griep met zich meebrengt.” Welke bijwerkingen en com-

plicaties met de griepvaccinatie samenhangen is nog niet goed bekend [4].

Dieren spelen vaak een belangrijke rol bij het ontstaan van voor de mens levensbedreigende virussen. De Spaanse griep was oorspronkelijk een vogelgriep, aids is bij apen ontstaan en sars kwam vermoedelijk via civetkatten van vleermuizen. Omdat het aantal mensen zowel als het aantal productiedieren steeds toeneemt, er steeds meer contacten zijn tussen mensen onderling en tussen mens en dier, is bijna niet te vermijden dat er de komende decennia weer nieuwe ziekten ontstaan. Deze gedachte is niet in Hollywood opgekomen, maar in Rotterdam, bij prof. Thijs Kuiken van het Erasmus Medisch Centrum, die ook hoort bij de groep van Osterhaus. “Ziektebestrijding blijft een wedloop tussen techniek en wat er opkomt”, zegt hij op www.gezondheidsnet.nl. “Bij sars won de techniek, omdat de ziekte pas besmettelijk is na het opkomen van de symptomen. Bij aids lukte het niet. Een nieuwe ziekte zal waarschijnlijk ergens tussen die twee inzitten.”

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

LITERATUUR

- 1 Munster VJ, de Wit E, van den Brand JMA, et al. Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza virus in ferrets. *Science*; onlinepublicatie 2 juli 2009.
- 2 Maines TR, Jayaraman A, Belser JA, et al. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. *Science*; onlinepublicatie 2 juli 2009.
- 3 Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Severe pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; onlinepublicatie 29 juni 2009.
- 4 Swaan CM, van der Sande MA, Speelman P, et al. Bijwerkingen na influenzavaccinatie: reactie op enkele incidenten en het belang van centrale registratie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2007;151:2166-9.
- 5 Khan K, Arino J, Hu W, et al. Spread of a novel influenza A (H1N1) virus via global airline transportation. *N Engl J Med* 2009;361:212-4.