

PANDEMISCHE VRAGEN

Wat te doen als de vogelgriep mensen bedreigt

H5N1 is in geen tijd een wereldberoemd virus geworden. Onheil dreigt, denkt een deel van het publiek. Hoe reëel is een pandemie en hoe haar te beheersen?

HENK MAASSEN

De directeur van het kersverse European Centre for Disease Prevention and Control vatte de gevaren van het H5N1-virus vorige week aldus samen: 'Het gezondheidsrisico voor mensen is zeer gering, behalve voor degenen die op een of andere manier te maken hebben met geïnfecteerde dieren.' Hij voegde daaraan toe: 'Het probleem is dat vogelgriep en de voorbereiding op een pandemie door elkaar worden gehaald.' Wat het eerste betreft: Nederland kent draaiboeken om gecoördineerd te kunnen reageren op een uitbraak van vogelgriep onder pluimvee. Doel is ziekte te voorkomen bij mensen. We hebben 220.000 antivirale kuren op voorraad; volgens de Gezondheidsraad voldoende om in het geval van een uitbraak ruimers en betrokkenen te beschermen. Momenteel wordt de voorraad vergroot naar ongeveer vijf miljoen kuren. Krijgen we in Nederland weer vogelgriep, dan worden pluimveebedrijven met zieke dieren en bedrijven in een cirkel rondom 'geruimd'.

Anders ligt het als H5N1 een griep-pandemie onder mensen zou veroorzaken.

HOE ZAT HET OOK AL WEER MET GRIEP EN VIRUSSEN?

Er zijn drie typen influenzavirussen. A-virussen zijn oorspronkelijk pathogenen van watervogels. Ze zijn de bron van de griep-virussen die

bij bepaalde zoogdieren (mens, paard, varken) regelmatig worden geïsoleerd. Bij de mens heeft zich, vermoedelijk uit een A-virus, het B-virus ontwikkeld, dat sindsdien blijvend de mens heeft opgezocht. Het C-virus heeft medisch weinig betekenis.

Het viruscapside wordt omsloten door een lipidemembraan met daarop hemagglutinine (H) en neuraminidase (N), twee proteïnen. De capsid-eiwitten bepalen het type: A of B. Het B-virus kent geen subtypen, het A-virus wel. Tot voor kort waren er bij de mens drie bekend: steeds gekarakteriseerd door een bepaalde combinatie van H en N. H1N1 circuleerde van 1918 t/m 1956 en van 1977 tot heden, H2N2 van 1957 t/m 1968 en H3N2 van 1968 tot heden. In het seizoen 2001/02 verscheen naast H3N2 en H1N1 een vierde subtype: H1N2.

H en N ondergaan regelmatig kleine antigene veranderingen, door mutaties in de coderende genen. Zo ontstaat binnen één tot vijf jaar een nieuwe virusvariant waarvan mensen ziek kunnen worden. Dat heet: antigene drift.

HOE ONTSTAAT EEN PANDEMIE?

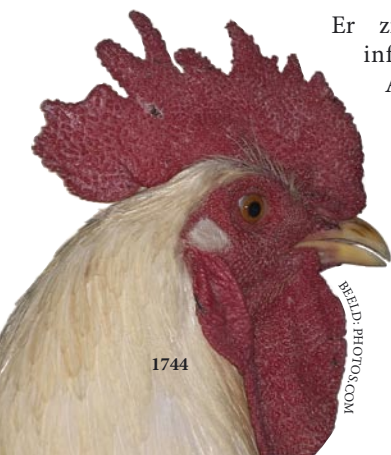
Door antigene shift: vervanging van een bestaand door een volkomen nieuw subtype van het A-virus, waarbij het hemagglutinine (H) en soms ook het neuraminidase (N) plotseling verandert (van H3 in H5 bijvoorbeeld). Onder vogels circuleren influenzavirussen met zestien verschillende hemagglutininen (H) en negen neuraminidasen (N). In principe kunnen virussen met alle H-N-combinaties ook de mens besmetten. Het genoom van A-virussen omvat acht aparte RNA-ketens (coderend voor 11 eiwitten), die volgens het toeval over virussen van de volgende generatie worden verdeeld. Een snelle berekening leert dat er in theorie

256 'genetische combinaties' mogelijk zijn. De meeste van deze zogenoemde 'reassortanten' zijn niet levensvatbaar: ze repliceren en verspreiden zich niet. Maar als één van die nieuwe combinaties van het menselijk virus de genen heeft overgenomen die een goede mens-opmensoverdracht mogelijk maken en van het vogelvirus het gen dat codeert voor hemagglutinine - het membraan-eiwit waartegen het immuunsysteem van de gastheer zich richt - kan een nieuw pandemisch virus zijn ontstaan. Dat kan ook overigens ook 'gewoon' gebeuren door mutatie. Het hangt nog af van de neuraminidase van de nieuwe combi. Is ook die 'nieuw', dan hebben mensen weinig of geen weerstand.

In de laatste 200 jaar heeft zich gemiddeld elke 25 jaar een influenzapandemie voorgedaan. In de vorige eeuw in: 1918-1919 (H1N1-virus), 1957-1958 (H2N2-virus), 1968-1969 (H3N2-virus). Sinds die tijd is het verdacht c.q. gelukkig stil.

De 'Spaanse griep' van 1918-1919 eiste officieel vijftig miljoen doden. Volgens veel deskundigen 'slechts' een conservatieve schatting: waarschijnlijk lag het totale aantal doden nog tientallen miljoenen hoger. Deze griep was uitzonder-

Bij een pandemie moet er 48 uur een virusremmer



lijk, want de extra sterfte kwam vooral op het conto van 20- tot 40-jarigen. De beide andere pandemieën leken meer op 'gewone' influenza-epidemieën: die van 1958 had wat meer mortaliteit en morbiditeit onder kinderen, die van 1968 trof alle leeftijdsgroepen. De oorzaak van deze verschillen is onbekend.

HOE GROOT IS DE KANS OP EEN PANDEMIE?

Doom may loom. But note the 'may', aldus infectieziektenexpert Laurie Garrett. We weten het niet. De H5N1-variant

Slecht nieuws volgens enkele deskundigen: het virus wordt minder dodelijk, maar verspreidt zich daardoor gemakkelijker. Pure speculatie, vinden anderen.

HOE KUNNEN WE EEN PANDEMIE DE KOP INDRUKKEN OF BEHEERSEN?

Door ingrijpen in de infectieketen, het inzetten van antivirale middelen en vaccinatie. Bij een dreigende pandemie moeten we scholen sluiten en gelegenheden waar veel mensen bijeenkomen, afgelasten. We moeten dat combineren met verstrekking van antivirale medicijnen (neuraminidaseremmers). Artsen en ziekenhuizen kunnen grieppatiënten immers beter en sneller behandelen als het aantal zieken niet al te veel piekt. Trefwoorden zijn postexpositieprofylaxe en ringprofylaxe: als de eerste ziektegevallen bekend worden en nog betrekkelijk geïsoleerd optreden, moeten niet alleen deze indexpatiënten - zo snel mogelijk na het optreden van de eerste ziekteverschijnselen - maar ook de mensen in hun naaste omgeving worden voorzien van virusremmers. Gedurende zeven tot tien dagen treedt er dan gereduceerde virusuitscheiding op bij personen die toch ziek worden. Vooral de biostatisticus Ira Longini rekent zich suf om de effecten van deze maatregelen in beeld te brengen. Zo heeft hij (uitgaande van parameters als de werkzaamheid van antivirale middelen, de duur van de periode van incubatie, latentie en infectie, en de pathogeniciteit) modelmatig laten zien dat in een Zuidoost-Aziatische gemeenschap van een half miljoen mensen minimaal 120.000 kuren nodig zijn om een opkomende pandemie binnen twee tot drie weken na detectie in de kiem te smoren. Prevaccinatie, ook al geeft dat slechts matige bescherming omdat de virusvariant niet goed bekend is, biedt nog meer garantie op uitdoving van een dreigende pandemie. Ideaal is als de profylaxe met virusremmers acht weken aanhoudt. De Gezondheidsraad houdt het op zeven dagen; dat effect is klinisch aangetoond en vooral: acht weken is een te grote aanslag op de voorraad.

Is de pandemie een feit, dan behoort iedereen met een influenza-achtig ziektebeeld binnen 48 uur of liefst eerder virusremmers te krijgen. Dat zal het ziektebeloop gunstig beïnvloeden en bescherming bieden, opdat een tweede besmetting (pandemieën verlopen meestal in golven) minder of helemaal

niet tot ziekte leidt. De schatting is dat bij een pandemie 30 procent van de bevolking ziek zal worden, in Nederland zijn daarom vijf miljoen kuren nodig.

Zolang die kuren er niet zijn, moeten bepaalde risicogroepen, professionals en mensen uit de zogeheten pandemiespecifieke risicogroep in ieder geval worden behandeld. Hoe die laatste groep eruitziet, valt niet te voorspellen; tijdens de Spaanse griep ging het eigenlijk om iedereen tussen 20 en 40 jaar.

DOEN DIE VIRUSREMMERS WEL WAT ZE BELOVEN?

Uit het bescheiden aantal trials en meta-analyses blijkt dat neuraminidasen de ziekteduur bekorten met één tot hooguit twee dagen, ze verminderen de ernst van de ziekte en mogelijk ook de kans op complicaties. Maar het gaat veelal om uitkomsten van onderzoek bij voor het

Weinig gegevens over profylaxe

overige gezonde volwassenen. Over het effect bij kinderen, ouderen en mensen uit risicogroepen zijn veel minder gegevens beschikbaar. Harde data over het effect op ziekenhuisopnamen en sterfte ontbreken, data waarover je om een verstandig besluit te willen nemen ten tijde van een (dreigende) pandemie graag zou beschikken.

Ook over profylaxe zijn de gegevens schaars. De data die we hebben, duiden op een goede werking. Dat geldt ook voor zanamivir (Relenza), dat in Nederland niet voor profylactisch gebruik is geregistreerd. Uit enkele studies blijkt dat oseltamivir (Tamiflu) de kans op influenza bij de contactpersoon met 70 tot 90 procent vermindert. Maar bij preventie in verpleeg- en verzorgingshuizen moet men 25 mensen behandelen om 1 geval van griep te voorkomen. Het NHG en het Britse NICE achten de effectiviteit van neuraminidasen voor de >>



DE FOTO IS
HELAAS NIET
BESCHIKBAAR
VOOR
INTERNET

voor iedereen met een influenza-achtig ziektebeeld binnen zijn.

die nu rondwaart, is supervirulent en dodelijk, en besmet tal van soorten (vogels, zoogdieren). Het virus overleeft op onwaarschijnlijke plekken, in kippenstront en in het vlees van dode dieren. Zoals bekend zijn de laatste jaren ook mensen ten prooi gevallen aan het virus. Er zijn aanwijzingen dat de afloop de laatste tijd iets minder vaak dodelijk is.

<< preventie van influenza in de open populatie en in gezinnen waarvan iemand griep heeft, al met al beperkt.

Krijgen mensen tijdens een pandemie pas na 48 uur een virusremmer, dan is het effect zeer ongewis. Veel van de patiënten die de afgelopen jaren bezweken aan het H5N1-virus, hebben oseltamivir gekregen. Misschien was het laat, misschien kon de remmer door het acute respiratoire distressyndroom waarmee deze patiënten te maken kregen zijn werk niet meer doen. We weten het niet. Sowieso kan niemand nu al voorspellen hoe het klinisch beloop zal zijn tijdens een toekomstige pandemie.

IS ER GEVAAR DAT VIRUSREMMERS RESISTENTIE VEROORZAKEN?

Neuraminidasen hebben een goede reputatie. Uit onderzoek bij dieren blijkt dat neuraminidasemutaties meestal leiden tot een functioneel defect enzym, dat het veranderde virus minder pathogeen maakt. Vorig jaar zijn in Japan bij negen van vijftig kinderen na behandeling met oseltamivir resistente virusstammen gevonden. Inderdaad bleken deze virussen niet overdraagbaar op

ste decennia weinig veranderd. Gelukkig komt er nieuwe technologie, zoals *reverse genetics*, die de vaccinbereiding aanzienlijk kan versnellen. Maar zelfs bij een maximale inspanning duurt het nog zes tot twaalf maanden eer een vaccin in voldoende mate beschikbaar is. Daarna kost het nog weken voordat immunologische bescherming is opgebouwd. Tot nu toe hebben bedrijven in een jaar nooit meer dan 300 miljoen trivalente doses (beschermt tegen drie stammen) of minder dan 1 miljard monovalente doses (tegen één stam) vervaardigd. In geval van een H5N1-pandemie (of een andere) is dat te langzaam en te weinig. Mensen zullen minimaal twee doses nodig hebben. Bij de huidige capaciteit betekent dit dat slechts 14 procent van de wereldbevolking kan worden gevaccineerd binnen een jaar na de start van de pandemie. Overigens loopt er momenteel een test met een H5N1-vaccin.

GEEN PANIEK?

Liever niet. In de VS dook in 1976 in een soldatenkamp een H1N1-varkensvirus op. Grote onrust: de beroemde viroloog Jonas Salk achtte een pandemie moge-

Slechts 14 procent van de wereldbevolking kan worden gevaccineerd

andere mensen en niet infectieus. Maar twee weken geleden (zie MC 43/2005: 1717) werd bekend dat een met H5N1 geïnfecteerd Vietnamees meisje resistent is voor oseltamivir. Waarschijnlijk heeft zij de besmetting via haar broertje opgelopen. Ze blijkt nog wel gevoelig voor zanamivir.

IS VACCINATIE HET BEST?

Ja, maar vaccins maken, kost tijd. Hier wreekt zich het feit dat het aantal vaccinfabrikanten sinds het begin van de jaren tachtig drastisch is afgenomen. Negen landen, waaronder Nederland, kunnen productie draaien.

Het aankweken van grote hoeveelheden virus (momenteel op kippenieren) en het opwerken van het virus tot vaccins is de laat-

lijk, de president verscheen op de nationale tv, alle inwoners van de VS moesten worden gevaccineerd, vaccinproducenten werden vrijgesteld van aansprakelijkheid voor bijwerkingen en hun productie was uitsluitend voor nationaal gebruik. Na de start van de vaccinatie volgden de eerste claims vanwege bijwerkingen. Het varkensvirus dook nergens meer op. Het hoofd van het organiserende Centers of Disease Control moest aftreden.

Dertig jaar later zijn we een stuk verstandiger. Toch? ■

Alle bronnen waarop dit artikel is gebaseerd, staan vermeld op onze site: www.medischcontact.nl/dezeweek.



Marktwerking III



'Mensen met chronische psychiatrische problemen zijn de grote verliezers van het nieuwe zorgstelsel', zo luidde de

kop van een artikel in de laatste aflevering van het tijdschrift De Huisarts. Afgeven op de nieuwe zorgverzekering is een populair tijdverdrif. Maar met dankzegging aan collega Toonen, bijzonder hoogleraar farmacotherapie bij psychiatrische patiënten, zal ik aan de hand van zijn voorbeeld juist het tegenovergestelde aantonen. Want het toeval wil dat juist deze week in het periodieke overleg tussen de huisartsen uit de regio Haaglanden en Parnassia, onze grote tweedelijns GGZ-instelling, deze problematiek werd besproken.

Wij constateerden toen, evenals Toonen, dat de somatische zorg aan thuiswonende psychiatrische patiënten momenteel tekortschiet (een bijwerking dus van het huidige stelsel en niet van het nieuwe!) en wij bedachten daar de volgende oplossing voor.

We gaan allereerst inventariseren wat het probleem precies is en in welke omvang het voorkomt. Dan definiëren we de gewenste bemoeying voor deze patiëntencategorie en stellen een plan van aanpak op. We hangen daar vervolgens een prijskaartje aan en stappen naar de zorgverzekeraar voor financiering van dit plan. Als dat rond is, zoeken we huisartsenpraktijken met affiniteit voor deze patiënten - we denken aan één praktijk per wijk - die de gewenste zorg voor de afgesproken prijs samen met de reeds aan deze praktijken verbonden sociaal-psychiatrisch verpleegkundigen willen leveren. Kenmerken van deze zorg zijn: samenwerking, kwaliteit, innovatie en marktwerking. Precies waar het nieuwe zorgstelsel voor staat. Hiermee kunnen chronische patiënten juist de winnaars van het nieuwe zorgstelsel worden.

Fantasie? Ik denk het niet. Het nieuwe zorgstelsel biedt ruimte aan tal van initiatieven. Deze gaan volgens mij voor een revolutie in de gezondheidszorg zorgen. ■

Maarten Cox

de huisarts