

Method. Of all regular users of benzodiazepines in a general practice, socio-demographic and morbidity data were collected and the use of benzodiazepines (duration, frequency, type of agent) was determined. By means of a semi-structured interview, the users' experiences and opinions were inventoried. Psychological and physical functioning were determined using the symptom checklist (SCL-90).

Results. In the group of 99 users (3.1% of the practice population), 53 (1.6% of the practice population) used benzodiazepines every day and had done so for over one year. Most were women over 65 years of age, living alone and with a low educational level. Over 25% were patients with psychiatric/psychogeriatric disorders. Users had frequent chronic diseases, particularly articular disorders and chronic skin diseases. The SCL-90 results indicated a high degree of psychoneuroticism. Most patients felt the medication enabled them to cope better with difficult situations, and the side effects reported were limited in number and severity.

Conclusion. Users of benzodiazepines were in a high-risk position, both socio-economically and as regards health and mental well-being. Given a strict prescribing policy, the group of chronic users of benzodiazepines was small and easy to control in this practice.

LITERATUUR

- 1 Offerhaus L. Nogmaale benzodiazepinen: te veel, te lang en te sterk? Ned Tijdschr Geneesk 1988; 132: 1921-4.
- 2 Catalan J, Gath DH. Benzodiazepines in general practice: time for a decision. Br Med J 1985; 290: 1374-6.
- 3 Haarselhorst M, Wester F. Vrouwen, benzodiazepinegebruik en zelfhulp. Ervaringen van vrouwen tijdens het proces van losmaken van benzodiazepinen. T Soc Gezondheidsz 1992; 70: 118-22.
- 4 Drury VWM. Benzodiazepines - a challenge to rational prescribing. J R Coll Gen Pract 1985; 35: 86-8.
- 5 Berk HAA de. Over het gebruik van benzodiazepine-preparaten in de huisartspraktijk. Helmond: Wibro, 1988. Proefschrift Nijmegen.
- 6 Ashton H. Risks of dependence on benzodiazepine drugs: a major problem of long term treatment. Br Med J 1989; 298: 103-4.
- 7 King MB. Is there still a role for benzodiazepines in general practice? Br J Gen Pract 1992; 42: 202-5.

- 8 Verberk H, Post D. Benzodiazepines in een-huisartspraktijk. Tien jaar geleden en nu. Med Contact 1992; 49: 1453-5.
- 9 Zitman FG. Kort- en langwerkende benzodiazepinen. Ned Tijdschr Geneesk 1988; 132: 1917-21.
- 10 Offerhaus L. Benzodiazepinen; een farmacotherapeutische kater. Ned Tijdschr Geneesk 1984; 128: 817-9.
- 11 Steenkiste M van, Roek J de. Afhankelijkheid en abstinentieverschijnselen bij gebruik van benzodiazepinen. Ned Tijdschr Geneesk 1986; 130: 1224-7.
- 12 Knuistingh Neven A, Graaf WJ de, Lucassen PLBJ, et al. NHG-standaard Slapeloosheid en slaapmiddelen. Huisarts Wet 1992; 35: 212-9.
- 13 Lisdonk EH van de, Bosch WJHM van den, Huygen FJA, Lagro-Janssen ALM. Ziekten in de huisartspraktijk. Utrecht: Bunge, 1990.
- 14 Arrindell WA, Ettema M. Dimensionele structuur, betrouwbaarheid en validiteit van de Nederlandse bewerking van de Symptom Checklist (SCL-90); gegevens gebaseerd op een fobische en een 'normale' populatie. Ned Tijdschr Psychologie 1981; 36: 77-108.
- 15 Meeuwesen L, Arrindell WA, Huyse FJ. Psychometrische kwaliteiten van de Symptom Checklist (SCL-90) bij poliklinische patiënten met buikpijn of lage rugklachten. T Soc Gezondheidsz 1992; 70: 123-31.
- 16 Holm M. Prescription of benzodiazepines in general practice in the county of Århus, Denmark. Dan Med Bull 1988; 35: 495-9.
- 17 Post D. Het gebruik van benzodiazepines in de huisartspraktijk. I. Een onderzoek in eigen huis. Med Contact 1982; 30: 896-9.
- 18 Verberk H. Benzodiazepines: (voor wie) zijn ze een probleem? Een onderzoek over en in de eerste lijn. Patient Care 1993; 20: 34-46.
- 19 King MB, Gabe J, Williams P, Rodrigo EK. Long term use of benzodiazepines: the views of patients. Br J Gen Pract 1990; 40: 194-6.
- 20 Rodrigo EK, King MB, Williams P. Health of long term benzodiazepine users. Br Med J 1988; 296: 603-6.
- 21 Bridges-Webb C, Mant A, Britt H. Long-term psychotropic drug prescribing for general practice patients. Fam Pract 1985; 2: 238-40.
- 22 Eykelboom PR, Springer MP, Dekker FW. Het Leids slaapprotoocol. De bruikbaarheid in de huisartspraktijk van een protocol voor diagnostiek en behandeling van slaapklaachten. Huisarts Wet 1992; 35: 465-9.
- 23 Murray J, Williams P, Clare AW. Health and social characteristics of long-term psychotropic drug takers. Soc Sci Med 1982; 16: 1595-8.
- 24 Salinsky JV, Doré CJ. Characteristics of long term benzodiazepine users in general practice. J R Coll Gen Pract 1987; 37: 202-4.
- 25 Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH. Prevalence and correlates of the long-term regular use of anxiolytics. JAMA 1984; 251: 375-9.

Anvaard op 22 april 1993

Influenza-epidemie in een verpleeghuis door een virus dat niet in het vaccin was opgenomen

W. E. P. BEYER, G. BAKKER, R. VAN BEEK EN N. MASUREL

Er bestaat consensus over de baten van jaarlijkse vaccinatie tegen influenza bij bepaalde risicogroepen, onder meer bij patiënten met chronische aandoeningen van hart, longen of stofwisseling en volgens een minderheidsrapport ook bij bejaarden.¹ Desondanks was de acceptatie van het vaccin door de risicogroepen in Nederland gedurende de laatste jaren vrij gering (circa 31%). In het najaar van 1992 organiseerde de Nederlandse Influenza

Zie ook de artikelen op bl. 1978 en 1987.

SAMENVATTING

In een Amsterdams verpleeghuis werd in het najaar van 1992 twee derde van de bewoners tegen influenza ingeënt. Toch kreeg in maart 1993 tijdens een epidemie 49% van de bewoners (gevaccineerden en niet gevaccineerden) een influenza-achtig ziektebeeld, waaraan 10% overleed. Er waren serologische aanwijzingen dat het vaccin op zich voldoende immunogeen was en de antistofvorming na vaccinatie normaal was verlopen. Als oorzakelijk agens werd een influenza A/H3N2-virus aangewezen. Het vaccin faalde doordat de A/H3N2-vaccincomponent antigenetisch onvoldoende overeenkwam met de epidemiestam.

Nationaal Influenza Centrum van de WHO, Erasmus Universiteit, afd. Virologie, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam.

Dr. W. E. P. Beyer, medisch microbioloog; R. van Beek, analist; prof. dr. N. Masurel, viroloog.

Humanistische Stichting Leo Polak Huis, Amsterdam.

Mw. G. Bakker, verpleeghuisarts.

Correspondentie-adres: prof. dr. N. Masurel.

Stichting, met steun van het ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur, een uitgebreide voorlichtingscampagne teneinde de vaccinatiegraad onder de risicogroepen te verhogen. Ongeveer 60% van de totale bevolking en 70% van de risicopatiënten werd door de campagne bereikt, en de vaccinatiegraad in de risicogroepen steeg naar 37%.²

Ook in het Leo Polak Huis, een verpleeghuis met 100 plaatsen in een buitenwijk van Amsterdam, werd in het najaar 1992, zoals overigens reeds in de afgelopen jaren, een influenzavaccin aangeboden, waarvan twee derde van de bewoners gebruik maakte. Op 4 maart 1993 echter werd een eerste geval van een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) in het tehuis opgemerkt en binnen 14 dagen ontstond er een ernstige IAZ-epidemie onder de bewoners, met een hoge morbiditeit en sterfte. Uitgaande van de inmiddels verkeerd gebleken veronderstelling dat het om een influenza B-infectie zou gaan, stelde de pers de vraag aan de orde waarom eerder een grootschalige voorlichtingscampagne was georganiseerd ten gunste van een vaccin dat niet werkte.³ Er werd een epidemiologisch en serologisch onderzoek ingesteld om het beloop van de epidemie in het Leo Polak Huis in kaart te brengen, het oorzakelijke agens te identificeren en, mocht influenza inderdaad de oorzaak van de epidemie blijken, een verklaring voor het ontbreken van de werkzaamheid van het vaccin te vinden.

PATIËNTEN EN METHODEN

Het influenza subunit-vaccin (Influvac, Solvay-Duphar, Weesp) waarmee in het najaar 1992 werd ingeënt, bevatte 15 µg hemagglutinine van de virusstammen A/Singapore/6/86 (H1N1), A/Beijing/353/89 (H3N2) en B/Yamagata/16/88.

Bepalingen werden verricht bij een groep vrijwilligers die bestond uit de bewoners die in de periode van 4 maart (het moment van de eerste IAZ-casus) tot en met 31 maart 1993 in het Leo Polak Huis aanwezig waren. Personen na 4 maart opgenomen, werden niet bij het onderzoek betrokken.

Om aan de definitie van influenza-achtig ziektebeeld te voldoen, diende een aandoening aan de volgende criteria te voldoen:

- acuut begin,
- verschijnselen van algemene aard (koorts, malaise, spier- of hoofdpijn) en
- verschijnselen van lokale aard (respiratoire klachten).

Het klinische verloop van een IAZ werd onderverdeeld in

- ongecompliceerd IAZ,
- IAZ met bronchitis en vermoeden van secundaire bacteriële infectie (waarvoor antibiotische therapie werd gegeven),
- IAZ met pneumonie, en
- sterfte als gevolg van IAZ.

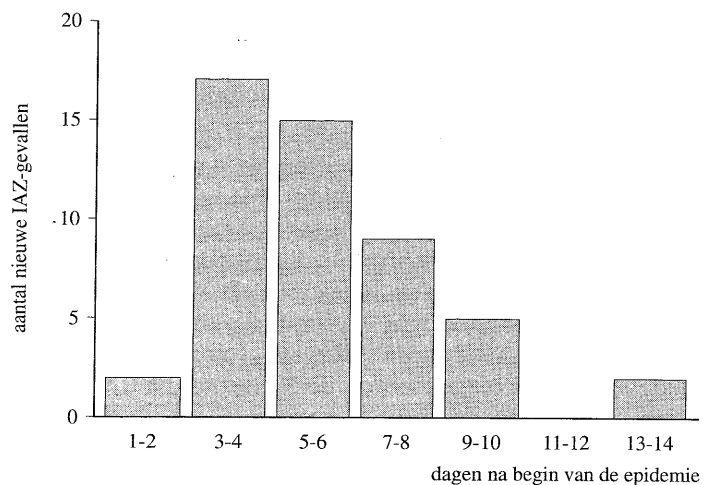
Op 17 maart 1993 werd bij 4 bewoners met IAZ een keeluitstrijk genomen en naar de GG en GD Amsterdam gestuurd voor viruskweek. Op 4 mei 1993 werd op vrijwillige basis bij de meeste bewoners, al dan niet met

IAZ in maart, een bloedmonster afgenomen en in het Nationaal Influenza Centrum volgens standaardmethoden getest,^{4,5} op complementbindende antistoffen tegen influenza A en B en tegen het respiratoir syncytieel virus (RSV), en met een hemagglutinatieremmingstest (HAR) op antistoffen tegen de componenten van het influenzavaccin en tegen die van andere referentiestammen. Iemand wordt geacht beschermd te zijn wanneer met de gebruikte HAR-methode één antistoftiter van 1:100 voor influenza A en 1:200 voor influenza B wordt gevonden.⁶

Op bebroede kippeëieren gekweekte influenza A/H3N2-referentiestammen uit de periode 1968-1993 en isolaten van Nederlandse patiënten uit de periode 1985-1993 werden in een HAR-kruistitratie tegen hun homologe frette-antisera onderzocht op hun antigene verwantschap. De kwantitatieve maat van verwantschap werd met behulp van numerieke taxonomie berekend en grafisch in een dendrogram uitgedrukt (hier niet getoond).^{7,8} Voor statistische en taxonomische berekeningen werd gebruik gemaakt van het software-pakket SPSS/PC 4+ (Microsoft Corporation, Redmond/Washington, V.S.).

RESULTATEN

Patiënten en influenza-achtige ziektebeelden. Op 4 maart 1993 bevonden zich 99 bewoners op 4 afdelingen van het verpleeghuis. Niet in het onderzoek opgenomen werden 10 personen die na 4 maart en vóór 31 maart nieuw werden opgenomen, alsmede 2 personen die op 8 maart en 10 maart werden ontslagen (zonder IAZ). De groep bevatte 60 vrouwen en 39 mannen met een gemiddelde leeftijd van 83 jaar (uitersten 47-101). Bij 49 personen ontstond een IAZ (49%). Er was geen leeftijdsverschil tussen personen met en zonder IAZ. De figuur laat het beloop in tijd zien. Het aantal IAZ-gevallen varieerde op de 4 afdelingen van 35% tot 67% (de verschillen tussen de afdelingen waren statistisch niet significant). Van de patiënten herstelden 39, van wie 19 een ongecompliceerde IAZ, 16 een bronchitis en (of) secundaire bacteriële



Epidemie van influenza-achtige ziektebeelden (IAZ) in het verpleeghuis Leo Polak te Amsterdam, beginnende op 4 maart 1993. Aangegeven is het aantal nieuwe ziektegevallen per 2 dagen.

TABEL 1. Relatie tussen vaccinatie in het najaar van 1992 en het vóórkomen van een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) in maart 1993 onder 99 bewoners van het Leo Polak Huis in Amsterdam*

	<i>niet gevaccineerden</i>	<i>wel gevaccineerden</i>	<i>totaal</i>
geen IAZ	16	33	49
wel IAZ	15	33	48
totaal	31	66	97

* Van 2 bewoners was niet bekend of zij waren gevaccineerd.

infectie en 4 een pneumonie hadden; 10 patiënten overleden echter aan de gevolgen van IAZ (een sterftepercentage van 10). Twee andere personen overleden tijdens de onderzoeksperiode aan oorzaken die klinisch geen verband hielden met de IAZ-epidemie (ileus, maagbloeding).

Influenza-achtige ziektebeelden en vaccinatie. Van de groep bewoners waren in het najaar 1992 66 personen wel en 31 personen niet tegen influenza gevaccineerd, van 2 andere personen (1 met en 1 zonder IAZ) kon geen vaccinatieverleden worden achterhaald. Tabel 1 laat de verdeling van IAZ-gevallen in de groepen wel en niet gevaccineerden zien. De frequentie van IAZ-gevallen was ongeveer gelijk, 48% voor niet gevaccineerden en 50% voor wel gevaccineerden ($\chi^2 = 0,022$; $p = 0,882$): vaccinatie had geen aantoonbare invloed op het optreden van IAZ tijdens deze epidemie. Ook op het vóórkomen van IAZ complicaties en sterfte had vaccinatie hier geen aantoonbare invloed.

Antistofverdeling in post-infectiesera. Ruim een maand na afloop van de epidemie werd van 77 bewoners een bloedmonster verkregen (van 10 was dit niet mogelijk). In een individueel geval is een post-infectieserum alleen (dat wil zeggen zonder een gepaard pre- of per-infectieserum) ongeschikt om met een complementbindings (CB)-test of HAR een diagnose te stellen. De antistofverdeling in groepen van individuen laat echter wel uitspraken toe.

CB-antistoffen worden doorgaans alleen door natuurlijke infectie en niet door vaccinatie opgewekt. Ze blijven dan maanden aantoonbaar en zijn een indicatie voor een kort tevoren doorgemaakte infectie. Tabel 2 toont 74 individuele CB-titers tegen RSV en influenza A en B (de hoeveelheid serum was bij 3 personen niet voldoende om

TABEL 2. Complementbindende antistoffen tegen influenza A, influenza B en respiratoir syncytieel virus (RSV) in postinfectiesera van 74 bewoners van het Leo Polak Huis in Amsterdam met of zonder influenza-achtig ziektebeeld (IAZ)

<i>virusantigeen</i>	<i>aantal (%) positieve sera</i>		<i>vergelijking van de groepen</i>	
	<i>geen IAZ (n = 39)</i>	<i>wel IAZ (n = 35)</i>	χ^2	<i>p</i>
influenza A	10 (25,6)	19 (54,3)	6,351	0,012
influenza B	0 (0,0)	0 (0,0)	—	—
RSV	1 (2,6)	0 (0,0)	—	0,527*

* Bij gebruik van de exacte toets van Fisher (eenzijdig).

TABEL 3. Verband tussen vaccinatie in het najaar van 1992 en seropositiviteit tegen influenza A in een complementbindingstest in mei 1993, bij 73 bewoners van het Leo Polak Huis in Amsterdam

	<i>niet gevaccineerden</i>	<i>wel gevaccineerden</i>	<i>totaal</i>
<i>uitslag complement-bindingstest</i>			
negatief	14	30	44
positief	8	21	29
totaal	22	51	73

alle serologische tests te kunnen uitvoeren). Alle sera waren negatief voor influenza B, en, op 1 na, voor RSV; 29 sera waren positief voor influenza A, en wel significant meer bij personen met IAZ. Dit wijst op de recente aanwezigheid van influenza A in deze populatie.

Tabel 3 toont de correlatie tussen het vaccinatieverleden en de CB-uitslag voor influenza A (wegens te weinig serum kon bij 1 van de 74 de bepaling niet worden verricht). Ook hier bestond geen significant verband: 36% van de niet-gevaccineerden en 41% van de gevaccineerden was CB-positief ($\chi^2 = 0,149$; $p = 0,700$).

HAR-antistoffen worden gevormd door natuurlijke infectie, waarna ze meestal jarenlang aantoonbaar blijven, maar ontstaan ook na vaccinatie. Omdat een gedeelte van de onderzoeksgroep in het najaar 1992 werd gevaccineerd, konden de HAR-titers zijn ontstaan door natuurlijke infectie (recente dan wel infecties van jaren geleden) en door vaccinatie. Tabel 4 toont de geometrisch gemiddelde HAR-titers, onderverdeeld volgens het klinische beeld (geen IAZ versus wel IAZ), tegen de 3 influenzavaccinatiecomponenten A/Singapore/6/86 (H1N1), A/Beijing/353/89 (H3N2) en B/Yamagata/16/88. Gedurende de laatste jaren circuleerde in Nederland vooral de stam B/Panama/45/90, zodat de sera ook tegen deze stam werden getitreerd. Voorts werd de stam opgenomen die de A/H3N2-isolaten in Nederland in het seizoen 1992-'93 representeert (A/Nederland/110/93). Er bestond praktisch geen verschil tussen de bewonersgroepen met en zonder IAZ voor de A/H1N1-stam en de 2 B-stammen. De HAR-titers tegen de A/H3N2-vaccinatiecomponent en de epidemische A/H3N2-stam waren wel significant hoger in personen met IAZ dan in personen zonder IAZ (zie tabel 4). Dit is een aanwijzing dat een influenza A/H3N2-virus het

TABEL 4. Hemagglutineringsremmingstiters tegen 5 influenza A- en B-stammen in postinfectiesera van 77 bewoners van het Leo Polak Huis in Amsterdam met of zonder influenza-achtig ziektebeeld (IAZ)

<i>influenzastam</i>	<i>geometrisch gemiddelde titer</i>		<i>p*</i>
	<i>geen IAZ (n = 41)</i>	<i>wel IAZ (n = 36)</i>	
A/Beijing/353/89 (H3N2)	173	440	0,010
A/Nederland/110/93 (H3N2)	69	290	< 0,001
A/Singapore/6/86 (H1N1)	65	54	0,650
B/Yamagata/16/88	38	44	0,753
B/Panama/45/90	143	179	0,527

* Waarde van *p* bij vergelijking van de groep met en die zonder IAZ; t-toets voor gepaarde waarnemingen.

oorzakelijk agens was van de recente epidemie in het verpleeghuis.

Door het vaccin opgeroepen antistoffen. Van de bewoners waren geen sera uit december 1992, 1 maand na vaccinatie, beschikbaar, zodat directe controle van de vaccinimmunogeniciteit en de antistofvorming na vaccinatie niet mogelijk was. De HAR-titers van mei 1993 tegen de A/H1N1- en de B-stammen bij 54 beschikbare gevaccineerde personen konden echter gebruikt worden voor een voorzichtige schatting naar de antistofinductie door het vaccin. Tabel 5 toont het aantal beschermde personen in mei 1993 (26-54%). De ervaring leert dat bij personen ouder dan 30 jaar de antistoftiter 1 maand na de vaccinatie (na logaritmische transformatie) met een gemiddelde factor van 0,182 per maand terugloopt.⁹ Als de individuele titers uit tabel 4 met deze factor voor 5 maanden vermenigvuldigd worden en opnieuw het aantal beschermden berekend wordt, wordt een schatting verkregen voor de door het vaccin geïnduceerde bescherming in december 1992, 1 maand na vaccinatie. Het resultaat van deze benadering (52-67%; zie tabel 5) komt overeen met de normale antistofvorming na immunisatie met subunitvaccins bij ouderen.¹⁰

Virusisolatie en antigene verwantschap tussen vaccincomponent en epidemische stam. De op 17 maart 1993 afgenomen keeluitstrijken waren allen positief voor influenza A/H3N2 (dr. A. Leentvaar-Kuypers en dr. G.J.J. van Doornum, GG en GD Amsterdam) en werden in het Nationaal Influenza Centrum als nauw verwant gekarakteriseerd met de stam A/Nederland/110/93 (H3N2) die eerder in het seizoen in Nederland werd geïsoleerd. Tabel 6 toont een onderdeel van een uitgebreide kruistitratie met A/H3N2-virussen: de onderlinge titers van het in Nederland circulerende virus met de A/H3N2-vaccincomponent A/Beijing/353/89. Het is duidelijk dat antistoffen opgewekt tegen de vaccinstam nauwelijks reageerden met het 1993-virus en vice versa: een 'mismatch' tussen vaccin en pathogeen agens. Dit werd bevestigd door een berekening van de kwantitatieve maat van verwantschap met numerieke taxonomie: de taxonomische afstand tussen A/Beijing/353/89 en A/Nederland/110/93 was groot (resultaten niet getoond).

BESCHOUWING

De concentratie van influenza-achtige ziektegevallen in het Leo Polak Huis in maart 1993 draagt de klassieke

TABEL 5. Aantal tegen influenza beschermde personen (op basis van de HAR-titer tegen influenza A/H1N1 en influenza B) in mei 1993 en een schatting van dat aantal in december 1992 (1 maand na de vaccinatie), bij 54 bewoners van het Leo Polak Huis in Amsterdam

stam	aantal beschermden (%) in	
	mei 1993	december 1992 (schatting)
A/Singapore/6/86 (H1N1)	25 (46)	30 (56)
B/Yamagata/16/88*	13 (26)	26 (52)
B/Panama/45/90	29 (54)	36 (67)

* In 4 sera werden de antistoffen tegen dit virus niet bepaald.

TABEL 6. Kruistitratie (hemagglutineringsremmingstest) met de A/H3N2-vaccincomponenten A/Beijing/353/89 en A/Nederland/110/93 (H3N2), geïsoleerd in Nederland in het seizoen 1992/93

virus	frette-antiseren tegen	
	A/Beijing/353/89	A/Ned/110/93
A/Beijing/353/89	8700	75
A/Nederland/110/93	21	1650

kenmerken van een influenza-epidemie in een semi-gesloten gemeenschap van ouderen: de explosieve toename van het aantal nieuwe ziektegevallen binnen enkele dagen en de hoge morbiditeit (49%) en sterfte (10%). De epidemie was ernstiger dan een eerder beschreven influenza A/H3N2-epidemie in een verpleeghuis in Gelderland in 1986, waar een morbiditeit van 37% en een sterfte van 3% werd geregistreerd.¹¹ Daar was echter niet tegen influenza gevaccineerd.

De gepresenteerde virologische en serologische resultaten maken de volgende conclusies aannemelijk:

– *Normale antistofrespons op het vaccin.* Het vaccin, in het najaar 1992 aan twee derde van de bewoners gegeven, induceerde een normale antistofontwikkeling tegen de vaccincomponenten. Deze conclusie is gebaseerd op de postinfectietiters van gevaccineerden tegen de 2 andere vaccincomponenten (zie tabel 5). Na correctie voor de afname van de door het vaccin geïnduceerde HAR-antistoffen met de tijd, werd een serorespons gevonden die als normaal geldt in deze leeftijdsgroep. Men kan aannemen dat zo'n normale antistofontwikkeling ook tegen de A/H3N2-component van het vaccin heeft plaatsgevonden.

– *Het oorzakelijke agens.* Het oorzakelijke agens van de lokale IAZ-epidemie in het verpleeghuis in maart 1993 was een influenza A/H3N2-virus. Deze conclusie wordt gesteund door de isolatie in het verpleeghuis van influenza A/H3N2 in het midden van de epidemie, de hoge frequentie van postinfectiesera die een positieve uitslag hadden voor influenza A in de CB-test (zie tabel 2), en de HAR-antistofverdeling voor 2 A/H3N2-stammen (zie tabel 4). Niet in tegenspraak hiermee is dat enkele individuen geen IAZ, maar wel een positieve CB-uitslag hadden (dat kan namelijk door een subklinische infectie zijn gekomen), evenmin als het feit dat sommige infecties (met klinische symptomen) met weinig antistofvorming verlopen. Voorts kunnen klinische verschijnselen ook door andere respiratoire pathogenen veroorzaakt zijn. Of er nog een concurrerend virus aandeel aan de epidemie had, kan niet met zekerheid worden uitgesloten, maar lijkt niet waarschijnlijk. Influenza A/H1N1, influenza B en respiratoir syncytieel virus hebben vrijwel zeker geen rol gespeeld.

– *Falen van het vaccin door 'mismatch'.* Het vaccin faalde vanwege de grote antigene discrepantie tussen de A/H3N2-vaccincomponent en het epidemische virus. Ook als men de mogelijkheid van een concurrerend pathogeen niet wil uitsluiten, is het falen van de influenza A/H3N2-component in het vaccin bij deze plaatselijk epidemie duidelijk, op grond van zowel klinische (zie

tabel 1) als serologische criteria (zie tabel 3). Gebreken of fouten in productie, transport, bewaring of toediening van het vaccin zijn als oorzaak uit te sluiten.² De meest plausibele verklaring voor het falen is de ongunstige keuze van de A/H₃N₂-component bij de vaccinsamenstelling.

Ieder voorjaar bepaalt de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) te Genève de stammen die in het vaccin voor het aanstaande seizoen gebruikt moeten worden, waarbij zij zich baseert op wereldwijde epidemiologische en virologische waarnemingen. Dit is noodzakelijk omdat influenza A- en influenza B-stammen, in tegenstelling tot andere virussen zoals poliomyelitisvirussen of het mazelenvirus, aan een sterke antigene 'drift' onderhevig zijn en voortdurend muteren. Deze gang van zaken houdt onvermijdelijk de kans in op een – achteraf gezien – verkeerde keuze. Dankzij de expertise en de inspanningen van de WHO gebeurt dit zelden. Zo waren in de periode 1982-1992 van 33 gemaakte keuzen slechts 4 onvoldoende (Dr. J. Wood, National Institute for Biological Standard and Control, Londen, Groot-Brittannië, geciteerd).¹⁰ De jaarlijkse keuze wordt verder bemoeilijkt omdat in sommige seizoenen per (sub)groep meerdere, van elkaar verschillende influenzastammen kunnen circuleren (antigene heterogeniteit),^{7,12} en ook plaatselijke en regionale diversiteit hierbij voor kan komen. Opmerkelijk is dat reeds in 1990 in Hong Kong een virus werd geïsoleerd (A/Hong Kong/34/90) dat heel nauw verwant is met de epidemische stam van de Leo Polak Huis-epidemie. Achteraf gezien, was deze Hong Kong-stam een betere keuze voor het influenzavaccin 1992/93 geweest, althans in Nederland. De vaccinsamenstelling voor het aanstaande seizoen 1993/94 is overigens ondertussen door de WHO gewijzigd: de falende stam A/Beijing/353/89 is vervangen door een nieuwe variant (A/Beijing/32/92), die nauw verwant is met de recente Nederlandse isolaten.¹³

Het is belangrijk te onderstrepen dat de zeldzame 'mismatch' van het influenzavaccin niet mag leiden tot een dalende acceptatie van het vaccin. De epidemiologische situatie is ieder jaar weer anders, en in de meeste gevallen houdt de vaccincompositie er uitstekend rekening mee. Wel blijft er altijd een kleine kans op falen. Bij een voorlichtingscampagne verdient het aanbeveling dit duidelijk te vermelden.

ABSTRACT

An influenza epidemic in a nursing home caused by a virus not included in the vaccine. – In the autumn of 1992 two-thirds of the population of a nursing home in Amsterdam was vaccinated against influenza. However, in March 1993 an outbreak of an influenza like illnesses occurred with a morbidity rate of 49% and a mortality rate of 10%. There was sufficient serological evidence to show that the vaccine as such had induced adequate immunity. As the causative agent an influenza A/H₃N₂ virus was identified. The failing activity of the vaccine in this instance was apparently caused by the absence of sufficient antigen similarity between the A/H₃N₂ vaccine component and the epidemic virus ('vaccine mismatch').

LITERATUUR

- 1 Sprenger MJW, Desmyter J, Masurel N. Minderheidsstandpunt over influenzavaccinatie bij ouderen. Ned Tijdschr Geneesk 1991; 135: 2208-10.
- 2 Kempen BM. Griepvaccinatie campagne geslaagd. Nieuwsbrief Influenza Surveillance '92-'93, 11-3-1993.
- 3 Steenhorst R. Griep prik beschermt slechts 1 op 3 bejaarden. Telegraaf 17 maart 1993.
- 4 Masurel N, Ophof P, Jong P de. Antibody response to immunization with influenza A/USSR/77 (H1N1) virus in young individuals primed or unprimed for A/New Jersey/76 (H1N1) virus. J Hyg (Lond) 1981; 87: 201-9.
- 5 Dowdle WR, Kendal AP, Noble GR. Influenza viruses. In: Lennette EH, Schmidt NJ, eds. Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections. 5th ed. Washington: American Public Health Association, 1979: 585-609.
- 6 Beyer WEP, Teunissen MWE, Diepersloot RJA, Masurel N. Immunogenicity and reactogenicity of two doses of a trivalent influenza split vaccine. An open randomized study in healthy, unprotected, adult volunteers. J Drugther Res 1986; 9: 369-74.
- 7 Beyer WEP, Masurel N. Antigenic heterogeneity among influenza A(H3N2) field isolates during an outbreak in 1982/83, estimated by methods of numerical taxonomy. J Hyg (Lond) 1985; 94: 97-109.
- 8 Beyer WEP, Masurel N. De antigeendrift van het influenza A-H1N1-virus: de nieuwe 'India-1980'-variant is ook in Nederland actief. Ned Tijdschr Geneesk 1984; 128: 1369-72.
- 9 Masurel N, Laufer J. A one-year study of trivalent influenza vaccines in primed and unprimed volunteers: immunogenicity, clinical reactions and protection. J Hyg (Lond) 1984; 93: 263-76.
- 10 Palache AM. Influenza subunit vaccine – ten years experience. Eur J Clin Res 1992; 3: 117-38.
- 11 Hendriksen E, Beyer WEP, Kluver HF, Ronden-De Jong J den, Masurel N. Influenza en influenzaprofylaxe in een verpleeghuis. Vox Hospitii 1988; 12: 81-6.
- 12 Schild GC, Oxford JS, Jong JC de, Webster RG. Evidence for host-cell selection of influenza virus antigenic variants. Nature 1983; 303: 706-9.
- 13 Masurel N, Bartelds AJM, Baars AMJW, Wijngaarden JK van, Claas ECJ. Influenza in het seizoen 1992/93; vaccinsamenstelling voor het seizoen 1993/94. Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137: 1987-90.

Aanvaard op 30 augustus 1993

Bladvulling

Mag hypnotisme worden verricht?

Brussel. – Bij het primitieve Wetsvoorstel op de uitoefening der hypnose was het advies der plaatselijke of provinciale geneeskundige autoriteit voor het verlenen dier autorisatie vereischt. De wetgevende macht stelde dit echter facultatief en liet het aan de prudentie van den Minister over. Dientengevolge werd nu in Juli j.l. door den Minister DE BRUYN voor het eerst genoemde autorisatie ter uitoefening van het hypnotisme van 11 Juli 1893-11 Juli 1894 verleend aan een niet-geneeskundige, Astère Denis genaamd. De discussie in de Académie liep vooral over de vraag of de Minister, al handelde hij ook overeenkomstig de Wet, niet een gevaarlijk antecedent had gesteld; of zijn informatie over den geautoriseerden persoon voldoende waren en uit welke bron hij deze had geput. Sommigen beweerden, dat de Minister door zóó te handelen even goed aan den bekenden GOOLAM-KADER het recht tot tijdelijke uitoefening der oogheekunde in België had kunnen verlenen. Door verschillende Sprekers werd de handelwijze van den Minister als 'un abus et un danger' gesignaleerd en zelfs op een interpellatie over het gebeurde aangedrongen.

(Berichten Buitenland. Ned Tijdschr Geneesk 1893; 37 II: 467.)