

door ambtenaren en bewindspersonen ('gaat er nog wel iets goed?') als een buisgeneeskundige kunstfout worden beschouwd. Het omgekeerde van wat men beoogde, werd bewerkstelligd: meer angst en boosheid bij betrokkenen en een oneindige vraag naar meer onderzoek. Een en ander staat bovendien in schril contrast met de voorzichtige en geheimzinnige juridische afhandeling van de rechtszaken tegen El Al en Boeing.

Waarschijnlijk heeft niet alleen de soort ramp, maar ook de plaats waar deze gebeurde een grote rol gespeeld. Waren de nazorgvoorziening, de afhandeling van claims en de opheldering van de toedracht en van de samenstelling van de lading niet anders verlopen, wanneer het toestel was neergestort in het eveneens nabij Schiphol gelegen Buitenveldert of in Amstelveen? Daar zou men zich vermoedelijk niet door autoriteiten aan het lijntje hebben laten houden, maar meteen advocaten hebben ingeschakeld – bijvoorbeeld om de hervatting van de landingen na 2 weken te blokkeren, toen de toedracht van het ongeval en de samenstelling van de lading nog niet geheel bekend waren.

De opgave voor de volksgezondheidszorg was en is schier onmogelijk. De huidige adviezen om bij elke toekomstige ramp van enige omvang in Nederland epidemiologisch onderzoek te laten verrichten en dit ook nog te laten doen door een vast instituut lijken te zwaar aanzegget. Hebben degenen die voor het ontstaan en de afhandeling van een ramp verantwoordelijk zijn, niet voldoende geleerd om hun huidige draaiboeken aan te vullen?

ABSTRACT

Public health care after the Bijlmermeer airplane crash; the aftermath. – After the crash of a cargo plane on a housing estate in Amsterdam South-East, the Netherlands, in 1992, survivors, their families and the various emergency assistance personnel experienced considerable physical and mental problems, briefly called the posttraumatic stress syndrome. Technical defects

of the plane and juristic clumsiness in the elucidation of the circumstances and the content of the cargo – like permitting resumption of flights over the disaster area after only two weeks – further aggravated the public health consequences. Gradually, however, attention shifted to the alleged shortcomings of the medical assistance rendered, mostly communicated by television. Although there are no indications for special causes of health disturbances, a large-scale medical-epidemiological investigation still seems necessary, which, however, is unlikely to dispel the anxiety, grief and uncertainties that have arisen over the years.

LITERATUUR

- 1 Een beladen vlucht. Eindrapport Bijlmer enquête. Den Haag: Sdu; 1999.
- 2 Oudkerk R. Buisartgeneeskunde. Med Contact 1993;48:741.
- 3 Shore JH, Vollmer WM, Tatum EL. Community patterns of post-traumatic stress disorders. J Nerv Ment Dis 1989;177:681-5.
- 4 Ursano RJ. Posttraumatic stress disorder: the stressor criterion. J Nerv Ment Dis 1987;175:273-5.
- 5 Gersons BPR, Carlier IVE. Post-traumatic stress disorder; the history of a recent concept. Br J Psychiatry 1992;161:742-8.
- 6 Reijneveld SA. Door de vliegtuigramp in de Bijlmermeer toename van gerapporteerde hinder van vliegtuiglawaai, maar niet van gemeenten psychiatrische klachten. Ned Tijdschr Geneesk 1994;138:1523-8.
- 7 Vries RRP de, Roep BO. Immunologie in de medische praktijk. XIX. Etiologie en pathogenese van auto-immuunziekten. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:974-8.
- 8 Coebergh JWW. Schijn bedriegt in clusteronderzoek van kanker. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142:1542-5.
- 9 IJzermans CJ, Zee J van der, redacteurs. Gezondheidsklachten en de vliegcramp Bijlmermeer: een inventariserend onderzoek. Amsterdam: Academisch Medisch Centrum; 1999.
- 10 Bertazzi PA. Industrial disasters and epidemiology. A review of recent experiences. Scand J Work Environ Health 1989;15:85-100.
- 11 Havenaar JM, Brink W van den. Psychological factors affecting health after toxicological disasters. Clinical Psychology Review 1997; 17:359-74.
- 12 Havenaar JM, Brink W van den, Savelkoul J. Psychologische gevolgen van giframpen. Tijdschrift voor Sociale Gezondheidszorg 1999; 77:140-9.
- 13 Bromet E, Dew MA. Review of psychiatric epidemiologic research on disasters. Epidemiol Rev 1995;17:113-9.

Aanvaard op 11 oktober 1999

Universeel influenzavaccin nog ver weg

G.F.RIMMELZWAAN EN A.D.M.E.OSTERHAUS

Onlangs werd in *Nature Medicine* een onderzoek beschreven waarin een alternatief kandidaat-influenzavaccin, gebaseerd op het M2-eiwit van influenza-A-virus, werd getest bij een muizenmodel.¹ De auteurs spreken de verwachting uit dat dit type vaccin een brede beschermende immuniteit zou kunnen induceren tegen in principe alle influenza-A-virussen.¹

Nationaal Influenza Centrum van de Wereldgezondheidsorganisatie, Erasmus Universiteit, afd. Virologie, Dr. Molewaterplein 50, 3015 GE Rotterdam.

Dr.G.F.Rimmelzwaan, viroloog; prof.dr.A.D.M.E.Osterhaus, dierenarts-viroloog.

Correspondentieadres: prof.dr.A.D.M.E.Osterhaus.

Infectie met influenzavirussen is een van de belangrijkste oorzaken van luchtweginfecties van de mens. Voor bepaalde groepen van zogenaamde risicopatiënten, voor wie infectie met influenzavirussen tot ernstige complicaties kan leiden, wordt jaarlijkse vaccinatie aanbevolen.² Het genetische materiaal van influenzavirussen bestaat uit acht gensegmenten die coderen voor één of meer virale eiwitten. Deze virussen bevatten een envelop die uit een dubbele laag lipiden bestaat waarin 3 verschillende eiwitten worden aangetroffen: het hemagglutinine (HA), het neuraminidase (NA) en het M2-eiwit (dit laatste uitsluitend bij influenza-A-virussen). Antilichamen die bij infectie tegen het HA en het NA worden opgewekt, kunnen het virus neutraliseren en het is dan ook logisch dat

de influenzavaccins die momenteel worden gebruikt, minimaal deze eiwitten dienen te bevatten om beschermende immuniteit te induceren.

Een van de problemen bij het opwekken van immuniteit tegen influenzavirussen is dat ze een grote mate van variatie vertonen. Influenzavirussen kennen namelijk een grote mutatiefrequentie: als antwoord op de druk van antilichamemedieerde immuniteit die in de bevolking is opgebouwd door doorgemaakte infecties (of door vaccinaties) zijn deze virussen in staat om doorlopend aan de neutraliserende activiteit van deze circulerende antilichamen te ontsnappen. Deze vorm van variatie wordt 'antigene drift' genoemd en komt zowel bij influenza-A- als -B-virussen voor. Dit soort variatie maakt het noodzakelijk om influenzavaccins periodiek aan te passen wanneer veranderingen in de antigene eigenschappen van met name het HA worden geconstateerd.

Een uitgebreid surveillancenetwerk volgt de antigene variatie van de circulerende influenzavirussen gedurende de influenza-epidemieën die jaarlijks in de wintermaanden optreden. Nationale influenzacentra over de hele wereld typeren en karakteriseren elk jaar grote aantallen virusisolaten, ook in Nederland,³ en vergelijken de antigene eigenschappen van de epidemische stammen met de gebruikte of te gebruiken vaccinstammen. Op basis van de informatie die door deze nationale influenzacentra wordt verzameld, kan de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) een aanbeveling doen voor de samenstelling van het influenzavaccin voor het komende seizoen. Elk jaar wordt dus een grote inspanning geleverd om het vaccin aan te laten sluiten bij de verwachte influenza-A- en -B-virussen.

Naast antigene drift kan bij influenza-A-virussen ook zogenaamde 'antigene shift' optreden, waarbij het erfelijke materiaal dat codeert voor HA en NA wordt uitgewisseld met dat van HA en NA van influenzavirussen uit een dierreservoir (vogels). Deze shift kan, doordat neutraliserende antilichamen tegen deze eiwitten bij de mens ontbreken, leiden tot zgn. pandemische uitbraken van influenza A. Hiervan zijn er in de afgelopen eeuw 3 geweest, waarvan vooral de Spaanse griep van 1918 tot massale sterfte heeft geleid.⁴

Een vaccin dat een zeer brede beschermende immunrespons kan induceren, zou dus heel welkom zijn en zou mogelijk de frequente aanpassingen van het vaccin overbodig maken. Om deze reden hebben Neiryck et al. onderzocht of het in principe mogelijk is om het sterk geconserveerde M2-eiwit voor vaccinatiedoeleinden te gebruiken. Het principe om het M2-eiwit als influenzavaccin te gebruiken is reeds eerder bevestigd in onderzoek bij muizenmodellen,^{5,6} nadat was aangetoond dat antilichamen tegen dit eiwit inderdaad de replicatie van influenza-A-virussen kunnen remmen.^{7,8} In het onderzoek van Neiryck et al. werden de 23 aminozuren van het extracellulaire gedeelte van het M2-eiwit (M2e) gekoppeld aan 178 aminozuren van het hepatitis-B-'core' (HBc)-antigeen. Wanneer dit product in bacteriën tot expressie gebracht werd, resulteerde dit in de productie van HBc-partikels die tevens het M2e droegen. Na zuivering van de HBc-M2e-partikels werden deze ge-

bruikt voor vaccinatie van muizen, hetgeen resulteerde in de inductie van M2e-specifieke antilichamen. Het is jammer dat bij deze experimenten niet telkens HBc-partikels zelf als controle werden meegenomen, omdat dit een adequate controle zou zijn geweest op de specificiteit van de met M2-HBc geïnduceerde immunrespons. Na infectie met een letale dosis van een influenza-A-virus bleek dat de gevaccineerde muizen beschermd waren tegen een homologe 'challenge'-infectie (met de stam van het M2-vaccin) en een heterologe challenge-infectie (met een andere influenza-A-stam). Voorts waren de virustiters in de longen van deze muizen significant lager dan in die van controlemuizen. De waargenomen partiële bescherming bleek bovendien gemedieerd te zijn door antilichamen die door de vaccinatie waren geïnduceerd, omdat muizen die alleen serum kregen toegediend van met HBc-M2e-gevaccineerde muizen ook beschermd waren tegen de letale challenge-infectie.

De grote vraag is of de 23 aminozuren van het M2-eiwit de achilleshiel van influenzavirussen zullen blijken te zijn en of inderdaad met een dergelijk vaccin een zeer breed beschermende immunrespons tegen influenza kan worden opgewekt. Hoewel de data veelbelovend zijn, is het nog te vroeg om te spreken van een universeel werkzaam vaccin tegen influenza. De twee influenzastammen die in de onderzoeken van Neiryck et al. werden gebruikt, waren A/PR/8/34 en X-47. Dit laatste virus is een zogenaamd 'reassortant'-virus van A/Victoria/3/75 dat het M2-eiwit draagt van A/PR/8/34. Ten aanzien van het M2-eiwit waren deze twee virussen dus identiek. Een ander HBc-M2-vaccin op basis van een M2-eiwit, dat één aminozuur verschilt ten opzichte van dat van A/PR/8/34, bleek echter ook muizen te beschermen. Op deze twee bevindingen is de claim van brede bescherming tegen influenza-A-virussen gebaseerd.

Een vaccin dat gebaseerd is op het M2-eiwit zal uitsluitend kunnen beschermen tegen influenza-A-virussen, omdat de B-virussen geen M2-eiwit hebben. Verder is het niet ondenkbaar dat het M2-eiwit, dat bekend staat als een minder belangrijk virusantigeen en in geringe mate in de virusdeeltjes voorkomt, variabelere wordt wanneer daarmee op grote schaal wordt gevaccineerd en immunologische druk door antilichamen ontstaat in de gevaccineerde populatie.

Hoewel de bevindingen met het M2-eiwit in het influenza-muizenmodel zeer interessant zijn, is het dus vooralsnog niet waarschijnlijk dat een dergelijk vaccin de bestaande vaccins op korte termijn zal kunnen vervangen; daar is nog veel onderzoek voor nodig. Het gaat bij de genoemde experimenten bovendien om muizenonderzoeken en aansluitende klinische onderzoeken zullen nodig zijn om na te gaan of het principe dat bij de muis werkt ook zal werken bij de mens, met voor de mens aanvaardbare immunisatiemethoden.

Niet onvermeld mag blijven dat de huidige vaccins goed werkzaam zijn mits er een goede antigene overeenkomst is met de circulerende epidemische stammen. Dit wordt overigens ook door de auteurs van het *Nature Medicine*-artikel aangegeven. Verder wordt er aandacht besteed aan andere mogelijkheden om de huidige vaccins

te verbeteren, zoals het gebruik van nieuwe adjuvantia, van levende verzwakte vaccins en van andere presentatievormen, zoals het gebruik van virosomen. Het is denkbaar dat de waarde van een toekomstig vaccin gebaseerd op het M2-eiwit gelegen zal zijn in de mogelijkheid om andere typen van influenza-A-vaccins te potentiëren.

Samenvattend kunnen wij stellen dat de exploitatie van het principe om M2-eiwit als immunogeen voor influenza-A-vaccinatie te gebruiken, door het bij muizen in samenhang met een HBC-partikel aan te bieden, een extra impuls vormt om ook bij de mens de werkzaamheid van dit principe te testen.

ABSTRACT

Universal influenza vaccine still far away. – Recent publications suggest that a universal vaccine against human influenza might be feasible. The vaccine would be based on the M2 protein of influenza A viruses. As yet application of such a universal vaccine seems to be far away, however, since so far only pre-clinical data in a mouse model have been generated. Furthermore, the M2 protein is only present in influenza A viruses and is known to be a minor viral antigen. In addition it may become more variable when it is exposed to immunity in the vaccinated population.

LITERATUUR

- 1 Neirynek S, Deroo T, Saelens X, Vanlandschoot P, Jou WM, Fiers W. A universal influenza A vaccine based on the extracellular domain of the M2 protein. *Nat Med* 1999;5:1157-63.
- 2 Commissie Vaccinatie tegen influenza. Vaccinatie tegen influenza seizoen 1997-1998. Publicatienr 1997/18. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1997.
- 3 Rimmelzwaan GF, Jong JC de, Bartelds AIM, Dorigo-Zetsma JW, Fouchier RAM, Osterhaus ADME. Het influenzaseizoen 1998/99; vaccinsamenstelling voor 1999/2000. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143:2015-8.
- 4 Jong JC de, Rimmelzwaan GF, Fouchier RAM, Osterhaus ADME. Influenzapandemieën: verleden en toekomst. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1988-91.
- 5 Slepushkin VA, Katz JM, Black RA, Gamble WC, Rota PA, Cox NJ. Protection of mice against influenza A virus challenge by vaccination with baculovirus-expressed M2 protein. *Vaccine* 1995;13: 1399-402.
- 6 Frace AM, Klimov AI, Rowe T, Black RA, Katz JM. Modified M2 proteins produce heterotypic immunity against influenza A virus. *Vaccine* 1999;17:2237-44.
- 7 Treanor JJ, Tierney EL, Zebedee SL, Lamb RA, Murphy BR. Passively transferred monoclonal antibody to the M2 protein inhibits influenza A virus replication in mice. *J Virol* 1990;64:1375-7.
- 8 Zebedee SL, Lamb RA. Influenza A virus M2 protein: monoclonal antibody restriction of virus growth and detection of M2 in virions. *J Virol* 1988;62:2762-72.

Aanvaard op 25 oktober 1999

Voor de praktijk

Klinisch denken en beslissen in de praktijk. Een patiënt met een trombosebeen

R.O.B.GANS EN C.D.A.STEHOUWER

Opzet van dit artikel. – De ziektegeschiedenis wordt beschreven zoals die zich in de praktijk heeft voorgedaan. Ook het commentaar dat aan een 'ervaren clinicus' (die niet bij de patiënt was betrokken) werd gevraagd, is onveranderd weergegeven. Het gaat om de didactische waarde van de praktijksituatie.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 55-jarige man, werd gezien op de polikliniek Inwendige Geneeskunde vanwege diepe veneuze trombose in het linker onderbeen, die zich uitbreidde tot 10 cm boven de knie. Sedert anderhalve maand klaagde hij over pijn in het linker been. De laatste week was deze pijn toegenomen. De huisarts meende dat er mogelijk een gerupte Baker-cyste was, maar echografisch onderzoek toonde diepe veneuze trombose. De huisarts

had ook bloedonderzoek laten doen (tabel 1). Behalve het feit dat patiënt de laatste tijd sneller moe was, gaf de verdere anamnese geen nadere bijzonderheden. Uitlokkende momenten voor diepe veneuze trombose zoals immobilisatie, trauma en dergelijke werden ontkend en de familieanamnese was negatief voor trombo-embolische aandoeningen. Patiënt had 13 jaar geleden hepatitis B doorgemaakt. De verdere voorgeschiedenis was blanco. Patiënt rookte niet en gebruikte alcohol bij sociale gelegenheden. Hij gebruikte geen medicijnen.

Bij lichamelijk onderzoek werd een vitale, niet-zieke man gezien, met een helder bewustzijn en een temperatuur van 36,5°C. De bloeddruk was 135/85 mmHg, de puls 88 regulair en euaal. De centraalveneuze druk was niet verhoogd. Er waren geen vergrote lymfeklieren palpabel. De mond-keelholte was niet afwijkend. Onderzoek van hart en longen was normaal. Onderzoek van de buik toonde geen hepato- en/of splenomegalie en geen abnormale weerstanden. Rectaal toucher werd niet verricht. Onderzoek van de extremiteiten toonde intacte perifere pulsaties. Het linker onderbeen was licht gezwollen met enige roodheid en drukpijn lateraal.

Laboratoriumonderzoek. (Zie tabel 1.) Er werd geconcludeerd dat er sprake was van diepe veneuze trom-

Academisch Ziekenhuis, afd. Inwendige Geneeskunde, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.

Prof.dr.R.O.B.Gans, internist.

Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit, afd. Inwendige Geneeskunde, Amsterdam.

Dr.C.D.A.Stehouwer, internist.

Correspondentieadres: prof.dr.R.O.B.Gans.