

## HET GRIEPPVIRUS



### In de greep van de griep

**D**e griep, influenza, waart altijd rond. Meestal betekent het een week uitzielen in bed, maar eens in de dertig á veertig jaar duikt er een heel nieuw type van het influenzavirus op. Omdat het afweersysteem die nieuwe variant niet kent kan zo'n griepgolf veel ernstiger verlopen. Zo kostte de beruchte 'Spaanse griep' uit 1918-1919 wereldwijd naar schatting 40 miljoen mensen het leven. De Aziatische vogelgriep zou een volgende pandemie kunnen veroorzaken, met mogelijk zelfs 150 miljoen slachtoffers. Of het écht zover komt is nog de vraag. Maar als zo'n griepvariant kan overgaan van mens op mens ontstaat een groot probleem. De jaarlijks griep prik helpt niet en het kost

maanden tijd om een vaccin maken. Griepremmers zijn er inmiddels wel, maar de voorraden zijn klein. Strenge isolatie van besmette patiënten zou kunnen helpen een pandemie in te perken, zo denken wetenschappers.

#### In deze Chemische Feitelijkheid

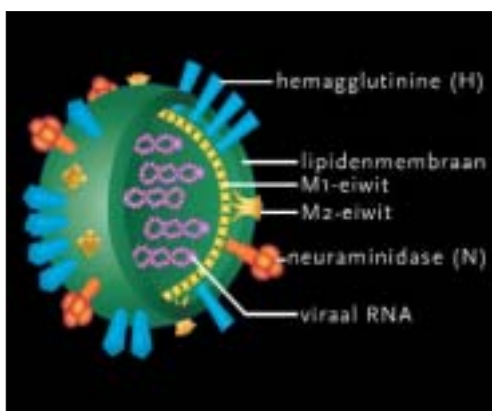
- De Context: Virologen en epidemiologen waarschuwen voor een nieuwe griep pandemie. Moeten we bang zijn?
- De Basis: Het griepvirus is klein, efficiënt en gevaarlijk veranderlijk.
- De Diepte: Het nut van de jaarlijkse griep prik en griepremmers. Is het vogelgriep-vaccin wel op tijd klaar? |

Al jaren wordt gewaarschuwd voor een wereldwijde **griep**epidemie die miljoenen slachtoffers kan maken. Door de Aziatische vogelgriep lijken deze waarschuwingen actueler dan ooit. Draaiboeken worden opgesteld en virusremmers worden massaal ingeslagen.

# Bang voor de griep

Griep is niet zo onschuldig als we doorgaans denken. De ziekte veroorzaakt tien procent van alle ziekmeldingen en elk jaar sterven meer dan duizend Nederlanders aan de complicaties van een infectie met het griepvirus. Maar er schuilt een nog veel groter gevaar. Afgelopen eeuw verscheen driemaal een nieuw type griepvirus dat een pandemie veroorzaakte: een wereldwijde uitbraak die vele slachtoffers maakt. Een epidemie daarentegen blijft beperkt tot een bepaalde regio. De 'Spaanse griep' die na de Eerste Wereldoorlog rondwaarde was het meest dodelijk. Er stierven tussen de 20 en 50 miljoen mensen, vaak jonge kinderen. In Nederland werd een kwart van de bevolking ziek en uiteindelijk waren in vrijwel alle families slachtoffers te betreuren. Liefst twee procent van de Nederlanders overleed.

Volgens gerespecteerde virologen, waaronder professor Ab Osterhaus van het Nationaal Influenza Centrum in Rotterdam, staat ons opnieuw een dergelijke pandemie te wachten. Maar niemand kan voorspellen wanneer dat precies zal gebeuren. In de vorige eeuw verschenen de gevaarlijke griepvirussen met tussenpozen van dertig tot veertig jaar en de laatste dateert uit 1968. Statistisch gezien zijn de voortekenen dus niet gunstig. Ook WHO-coördinator David Nabarro deelt



Schematische weergave van het griepvirus.

deze beangstigende mening. Volgens hem kan er elk moment een griep-pandemie uitbreken die tussen de vijf en 150 miljoen mensen het leven zal kosten, zo zei hij in 2005 na zijn benoeming bij de Wereldgezondheidsorganisatie.

## LEVENSGEVAARLIJK KUNSTJE

Hoe kan griep zoveel slachtoffers maken? Doorgaans is het leed met een paar dagen in bed toch geleden? Dat laatste geldt helaas alleen voor griepvirussen die op dit moment circuleren. Deze influenzavirussen veranderen constant, maar ons afweersysteem weet snel en adequaat op de kleine veranderingen te reageren. Een griepvirus kan echter ook

plots heel nieuwe eigenschappen verwerven en dan helpt de afweer die is opgebouwd tegen vorige infecties niet of onvoldoende. Baby's en kinderen zijn extra kwetsbaar omdat hun immuunsysteem nog niet volledig is ontwikkeld. En bij zieken en ouderen is het immuunsysteem verzwakt, wat extra risico's met zich meebrengt. Helaas biedt de jaarlijkse griepvaccinatie geen soelaas tegen geheel nieuwe griepvirussen, want zo'n prik beschermt alleen tegen de bekende varianten.

De verwoestende Spaanse griep kwam vóór 1918 waarschijnlijk alleen in vogels voor, maar sprong toen plotseling over naar de mens. Het virus bleek zodanig gewijzigd dat het ook van mens op mens overdraagbaar werd en verspreidde zich vervolgens razendsnel. De natuurlijke weerstand van mensen was laag omdat het een compleet nieuw 'subtype' betrof. Het virus nestelde zich diep in het longweefsel; geïnfecteerde cellen raakten beschadigd en de longblaasjes van slachtoffers liepen vol met vocht, vaak met dodelijke afloop.

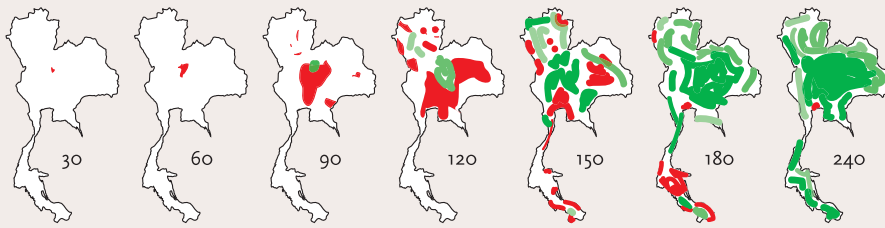
In oktober 2005 synthetiseerden wetenschappers van het *Center for Disease Control and Prevention* in Atlanta het Spaanse griepvirus in hun lab. Een ingewikkeld en levensgevaarlijk kunstje, want het virus is destijds na de pandemie 'uitgestorven'. Het zou dus wederom een pandemie kunnen veroorzaken. De Amerikaanse virologen konden het virus namaken door virusfragmenten aan elkaar te puzzelen die ze geïsoleerd hadden uit slachtoffers die begraven lagen in de permafrost in Alaska. Het synthetische DNA werd in het laboratorium samengebracht in een celkweek en zo tot 'leven' gewekt. Het nagemaakte Spaanse griepvirus blijkt zich te kunnen vermenigvuldi-

## GRIEPPANDEMIEËN

De afgelopen eeuw vond driemaal een griep-pandemie plaats: een wereldwijde epidemie met een nieuw subtype van het griepvirus. De Aziatische vogelgriep zou zich eveneens tot een pandemie kunnen ontwikkelen.

| griep            | virustype | wanneer   | aantal slachtoffers |
|------------------|-----------|-----------|---------------------|
| Spaanse griep    | H1N1      | 1918-1919 | ± 40 miljoen        |
| Aziatische griep | H2N2      | 1957-1958 | ± 3 miljoen         |
| Hongkong-griep   | H3N2      | 1968-1969 | ± 700.000           |

## EEN PANDEMIE IN BEELD



**S**imulatie van een griepandemie van wiskundig bioloog Neil Ferguson van het Imperial College in London. De uitbraak start op het platteland van Thailand. Rood staat voor nieuwe griepgevallen, groen voor gebieden waar de epidemie is uitge-

raasd. Na 120-150 dagen zijn alle 85 miljoen Thai met de ziekte in aanraking geweest. Vervolgens is de epidemie niet meer te stuiten en zal volgens dit model als pandemie de wereld overgaan. |

gen in bevruchte vogeleieren en het vogel-embryo te doden, wat een sterke aanwijzing is dat het inderdaad om een vogelgriep gaat.

Voorheen werd altijd aangenomen dat een vogelvirus pas voor mensen besmettelijk kan worden als het zich in een varken gemengd had met een menselijk influenzavirus. Nu blijkt dus dat bij de Spaanse griep het varken geen noodzakelijke schakel is. En dat is slecht nieuws. Vogels zijn namelijk ware verzamelaars van griepvirussen. Tussen 1999 en 2004 onderzocht het Nationaal Influenza Centrum uitwerpselen van 30.000 vogels en vond meer dan 500 varianten. Vele daarvan zullen geen enkel gevaar vormen voor de mens, maar er zitten zeker potentiële kandidaten tussen die wél een griepandemie onder mensen zouden kunnen veroorzaken.

## SNEL HANDELEN

**S**inds 1997 waart een nieuwe, dodelijke vogelgriep rond in Zuidoost-Azië. Miljoenen kippen, eenden en andere vogels zijn er aan gestorven. Tot grote schrik van

alle virologen zijn ook mensen besmet geraakt, waarvan er enkele tientallen zijn overleden. De meeste slachtoffers werden ziek na direct contact met vogels, maar hoe langer het virus rondwaart des te groter de kans dat het zich ontwikkelt tot een variant die van mens op mens overdraagbaar is. Als dat gebeurt loopt de hele wereldbevolking groot gevaar.

Of het écht zover zal komen blijft de vraag. Amerikaanse en Engelse epidemiologen onderzochten onafhankelijk van elkaar of het mogelijk is een griepandemie in te dammen. Hun antwoord: ja, maar alléén als er snel wordt gehandeld, er een grote voorraad griepremmers voorhanden is (1-3 miljoen dosissen) en het een virus betreft dat zich niet heel snel verspreidt. Als eerste maatregel moeten patiënten geïsoleerd worden, desnoods hele dorpen en steden. Dit zou binnen een paar weken moeten gebeuren, wat zeker niet eenvoudig is als de uitbraak start op het Aziatische platteland. Zelfs als de isolatie niet honderd procent waterdicht is, remt de afscherming een pandemie aanzienlijk. Bovendien dient ieder-

## GRIEP OF VERKOUDEHEID?

**G**riep en verkoudheid worden nogal eens door elkaar gehaald. Beide kwalen worden veroorzaakt door virussen. De boosdoener bij griep is het influenzavirus. Deze infectie gaat altijd gepaard met (hoge) koorts, heftige spierpijn en een droge hoest. Een echte griep begint plotseling en duurt ongeveer een week. Verkoudheid is een ontsteking aan het slijmvlies in de neus, bijholten en keel en wordt veroorzaakt door een verkoudheidsvirus, waarvan vele varianten bestaan. Wanneer iemand een aantal keren achter elkaar verkouden raakt, gaat het elke keer om een ander type virus. Vergeleken met griep komt een verkoudheid langzamer op. Het meest kenmerkende is wellicht de 'loopneus'; verder is iemand met verkoudheid moe, heeft een beetje spierpijn en een zere keel, maar er is nauwelijks koorts. |

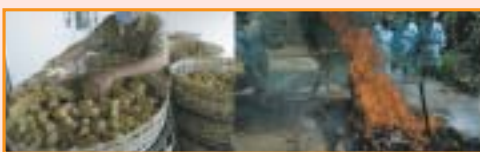


een binnen een straal van vijf kilometer van de besmettingsbron griepremmers te krijgen.

Wordt aan al deze voorwaarden voldaan, dan is een pandemie volgens de epidemiologen te stoppen. Toch zul je van hen geen optimistische geluiden horen. "Wat we beweren is dat het misschien geen hopeloze zaak is", zo schreef de Amerikaanse biostatisticus Ira Longini in het wetenschappelijke tijdschrift *Nature*. |

## DE TREK VAN DE VOGELGRIEP

1997



**1997**  
Dodelijk vogelgriepvirus in Azië. Massale vogelsterfte. ● Eerste dodelijk menselijk slachtoffer Hong-Kong. ● Dodelijk virus geïdentificeerd: H5N1. ● Hong-Kong vernietigt 1,5 miljoen vogels.

2003

Virus H5N1 duikt op in China. ● Enkele mensen besmet, twee doden.

2003



**2004**  
Virus H5N1 verspreidt zich verder naar Thailand, Korea, Laos, Indonesië en China. ● Enkele tientallen menselijke slachtoffers. ● Meer dan 120 miljoen kippen geruimd.

2004



**2005**  
Nieuwe meldingen in Azië blijven binnenkomen. ● Trekvogels blijken besmet. ● Inmiddels 65 mensen in Azië overleden aan vogelgriep. ● Trekvogels brengen het virus naar Europa. ● Besmette vogels gevonden in de Oekraïne, Turkije, Roemenië.

2005

Het **influenzavirus** dat griep veroorzaakt is even klein als uitgekiend. Door kleine kopieerfoutjes en onderlinge 'uitruil' van genen tussen virussen ontstaan telkens nieuwe varianten, waarvan sommige mogelijk gevaarlijk zijn voor de mens.

# Kleine kopieerfoutjes met grote gevolgen

**G**riep wordt veroorzaakt door het influenzavirus. Zoals elk virus is ook dit virus in feite niets meer dan een pakketje genen omringd door een beschermende mantel van vetten en eiwitten. Influenza is een relatief klein virus met een diameter van één tienduizendste millimeter. Het is een parasiet die een gastheer nodig heeft om te 'leven'. Daartoe gijzelt het griepvirus de biologische systemen binnen een cel om zichzelf te vermenigvuldigen – de enige bestaansreden van een virus.

Menselijke influenzavirussen verspreiden zich snel. Ze blijven kleven aan deurklinken en handen en ze zitten in speekseldeeltjes. Er bestaan drie typen: A, B en C. Ernstige griepgevallen worden meestal veroorzaakt door type A; type B is milder en C is vrijwel onschadelijk. B en C komen in tegenstelling tot A vrijwel alleen in zoogdieren voor. Wij gaan hier verder in op type A.

Allereerst: hoe verloopt de infectie? Het griepvirus hecht zich aan slijmvliescellen in de keel, de neus of de bovenste luchtwegen. Dit gebeurt via het spijkervormige eiwit hemagglutinine (H), een zogeheten manteleiwit dat als een spijker uit het oppervlak van het virus steekt. Elk virus telt zo'n 400 uitsteeksels, die op een elektronenmicroscopopname heel herkenbaar zijn. Vervolgens deukt het virus letterlijk het celmembraan in en dringt de cel binnen. Eenmaal binnengekomen zet het virus de biochemische machinerie van de cel naar zijn hand om duizenden viruskopieën te maken. Deze nakomelingen verlaten uiteindelijk weer de cel, waarbij ze worden omringd door een deel van het celmembraan. Bij het loskomen speelt neuraminidase (N), een ander manteleiwit, een belangrijke rol. Dit enzym verknipt op de gastheercel de receptoren waaraan hemagglutinine hecht om cellen binnen te dringen.

Zonder dit tweede eiwit zouden alle kopieën op de gastheercel blijven hangen.

## AFWEERSYSTEEM

**H**et lichaam reageert op verschillende manieren op de aanval van een griepvirus. In de eerste plaats worden door het afweersysteem antilichamen aangemaakt die zich aan de beide manteleiwitten van het virus hechten en zo hun werking verstoren. Deze 'gebonden' virusdeeltjes worden vervolgens snel afgebroken. In de tweede plaats gaat de lichaamstemperatuur omhoog – anders gezegd: de patiënt krijgt koorts. Hierdoor verhoogt het hartritme en versnelt de bloedsomloop, waardoor antilichamen sneller worden aangevoerd. Koorts heeft wel een keerzijde: als de temperatuur boven de 42 °C komt is dat schadelijk voor de patiënt (eiwitten 'denatureren' dan en werken niet meer goed) en door het vele zweten loopt een griepslachtoffer kans op uitdroging.

Zolang de afweer niet op volle sterkte is kan het griepvirus danig huishouden, want ongeremde virusvermenigvuldiging gaat razendsnel. Binnen twaalf uur na de besmetting kunnen er al duizenden viruskopieën gemaakt zijn. Het grootste risico bij griep is dat het lichaam verzwakt raakt; enerzijds door de energie die het op stoom komend afweersysteem vraagt, anderzijds door het virus dat gezonde cellen vernietigt. Bacteriën die normaliter geen kans maken in het lichaam kunnen van deze situatie profiteren. Jaarlijks overlijden in Nederland dan ook zo'n duizend mensen aan een longontsteking als complicatie van een influenza-infectie. Wanneer het griepvirus erg agressief is,

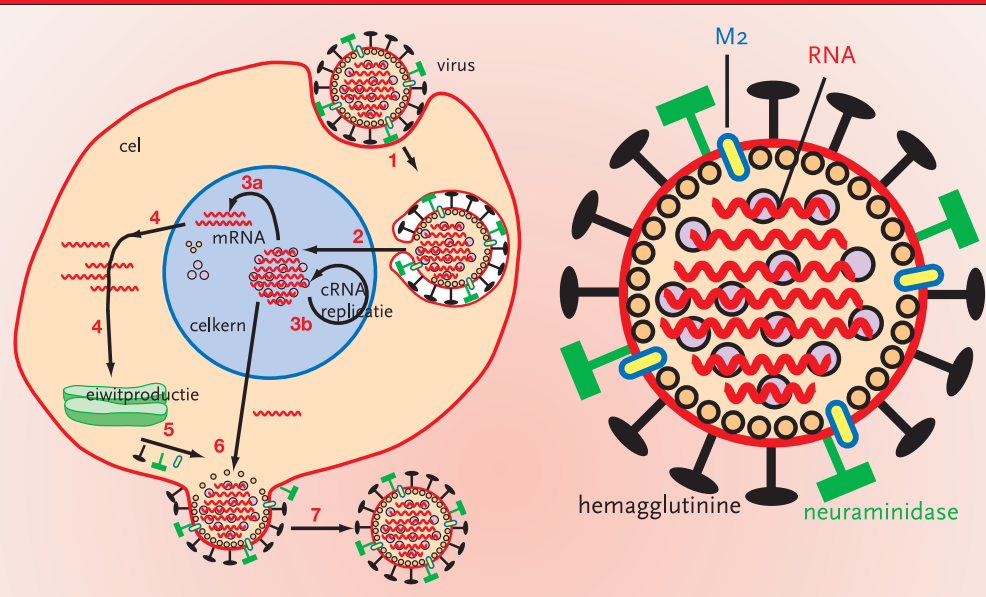
## RELAAS OVERLEVENDE



Vietnamees Nguyen Thanh Hung (42) overleefde de vogelgriep

“Ik werd onmiddellijk in quarantaine geplaatst. Elke dag maakte ik me meer zorgen, want de hoge koorts hield maar aan. Op het dieptepunt was tweederde van mijn linkerlong ernstig aangetast. Toen de dokters me vervolgens vertelden dat ik vogelgriep had was ik totaal van de kaart. De testuitslag van mijn overleden broer kwam diezelfde dag: positief. Ik raakte in paniek ondanks het feit dat mijn koorts eindelijk zakte. Bang dat ik niet meer wakker zou worden, hield ik me twee nachten lang wakker. Pas toen de dokter me vertelde dat de koorts verdwenen was en mijn longen op wonderbaarlijke wijze waren hersteld, voelde ik opluchting.”

**INFLUENZAVIRUS GIJZELT GASTHEERCEL**



1. virus hecht aan celmembraan via het manteleiwit hemagglutinine (H) en dringt de cel in via endocytose.
2. hemagglutinine laat het celmembraan en de virusmantel fuseren; viraal RNA gaat naar de celkern.
- 3a. viraal RNA wordt omgezet in boodschapper-RNA (mRNA) en vertaald in virale manteleiwitten.
- 3b. viraal RNA wordt omgezet in zogeheten copy-RNA (cRNA) dat veelvuldig gekopieerd wordt in viraal RNA.
4. mRNA verlaat de celkern en codeert voor de productie van virale eiwitten.
5. virale manteleiwitten vinden hun weg naar naar het celmembraan.
6. manteleiwitten en kopieën van het virale RNA vegen zich samen tot nieuwe virussen.
7. het eiwit neuraminidase (N) zorgt ervoor dat de viruskopieën zich los kunnen maken van de cel. De nakomelingen van het virus gaan vervolgens op pad om nieuwe cellen te infecteren.

kan dit ook rechtstreeks tot de dood lijden. Bij de Spaanse griep bijvoorbeeld tastte het snel delende virus het longweefsel van patiënten aan, waardoor hun longen vol vocht liepen.

**SLORDIG VERMENIGVULDIGEN**

Influenza is een relatief simpel en klein virus. Het telt acht RNA-segmenten die zijn opgebouwd uit circa 14.000 bouwstenen, de zogeheten nucleotiden A,T,C en G. Ter vergelijking: het pokkenvirus telt meer dan 150.000 nucleotiden en het menselijk DNA drie miljard. Omdat het



Het influenzavirus (H5N1) wordt door trekvogels wereldwijd verspreid.

griepvirus alleen de allernoodzakelijkste genen bevat, heeft het geen controlesysteem dat eventuele kopieerfouten of veranderingen in het genetisch materiaal herstelt. Hierdoor is het virus genetisch gezien labiel: het produceert veel nakomelingen met foutjes. Sommige van die fouten verzwakken of doden het virus. Maar het grote aantal fouten geeft het griepvirus ook een voordeel. Minieme veranderingen in het hemagglutinine kunnen er bijvoorbeeld voor zorgen dat antilichamen het virus niet meer goed herkennen, waardoor een nieuwe infectie mogelijk wordt. Deze kleine veranderingen worden in de wetenschap aangeduid als antigene drift.

Doordat bij elke virusvermenigvuldiging weer nieuwe veranderingen optreden wordt fout op fout gestapeld. Uiteindelijk ontstaan daardoor varianten van hemagglutinine die behoorlijk van elkaar verschillen. In de loop der evolutie heeft dit zestien verschillende hemagglutinines opgeleverd, waarvan er drie in humane virussen voorkomen. Van de neuraminidase zijn negen types bekend, twee daar-

van komen voor bij de mens: N1 en N2. Een subtype wordt aangeduid met een H- en een N-nummer. De Spaanse griep bijvoorbeeld is subtype H1N1. Omdat ook subtypes onderling verschillen, wordt een virusstam bovendien aangeduid met de plaatsnaam waar deze het eerst is aangetroffen: bijvoorbeeld influenza A/California/7/2004 (H3N2).

De genen van het griepvirus zijn verdeeld over acht aparte RNA-segmenten. Wanneer iemand is besmet met twee verschillende subtypes kunnen de virussen die segmenten eenvoudig uitwisselen en daarmee nieuwe eigenschappen verwerven. Dit proces heet reassortering en kan leiden tot nieuwe subtypes en virus-stammen. Nog gevaarlijker is het wanneer humane en dierlijke griepvirussen met elkaar in contact komen. Hierdoor kunnen unieke subtypes ontstaan, waartegen het lichaam nog absoluut geen weerstand heeft. Bij de Aziatische griep (H2N2) van 1957 was dit bijvoorbeeld het geval. Dit nieuwe subtype bevatte drie segmenten afkomstig van een vogelgriepvirus en vijf van de toen circulerende H1N1-stam.

De Aziatische vogelgriep die sinds 1997 in Zuidoost-Azië heerst is van het subtype H5N1. Dit virus kan momenteel alleen van vogels op mensen worden overgedragen. Maar hoe langer het virus rondwaart en hoe meer vogels en mensen besmet zijn, hoe groter de kans dat er via genetische mutaties of reassortering een variant ontstaat met 'pandemiepotentieel'.



Elektronenmicroscopopname van een influenzavirus. Duidelijk zichtbaar zijn de uitstekende spijkervormige hemagglutininen waarmee het virus zich hecht aan de slijmvliessen van een patiënt-in-spe.

Wat kun je doen tegen de griep? Met een **griep prik** komen de meeste mensen zonder problemen de winter door, terwijl griepremmers de ziekteperiode verkorten. Bij een griepandemie lijkt isolatie vooralsnog de beste tactiek om erger te voorkomen.

# Van remmers tot stremmers

De beste garantie tegen de gewone griep is de griep prik. Oudere en chronisch zieke mensen kunnen elk najaar een gratis griep prik halen bij de huisarts en driekwart van hen volgt dit advies trouw op. Ook artsen en verpleegkundigen komen in aanmerking voor een griep prik, omdat ze vaak in aanraking komen met risicogroepen. In totaal werden in 2004 ruim 2,8 miljoen Nederlanders gevaccineerd tegen griep – dat is bijna 18 procent van de bevolking. In België ligt de vaccinatiegraad iets hoger, op zo'n 20 procent.

De griep prik is een vaccin; het bevat de manteleiwitten van de belangrijkste circulerende stammen. Wanneer dit vaccin aan het begin van het griepseizoen in het bloed wordt gespoten krijgt het lichaam rustig de kans om antilichamen aan te maken. Na twee weken is de afweer vol-

doende. De prik biedt geen volledige garantie tegen griep. Bij mensen jonger dan 65 jaar voorkomt de prik de ziekte voor 70-90 procent. Bij senioren boven de 65 jaar daalt dit percentage, maar de prik zorgt er meestal wel voor dat een eventuele griep minder ernstig verloopt.

Elk jaar wordt het vaccin opnieuw samengesteld door de Wereldgezondheidsorganisatie. De WHO krijgt via haar 'uitkijkposten' over de hele wereld – de nationale influenzacentra – informatie over welke subtypen en stammen circuleren. In februari wordt vervolgens beslist welke stammen het komend winterseizoen (op het Noordelijk halfrond) in het vaccin moeten komen. Via de nationale influenzacentra krijgen farmaceutische bedrijven vervolgens de beschikking over zogeheten ent stammen. De procedure biedt echter geen absolute garantie. In

1997/1998 dook onverwacht de influenzastam A/H3N2/Sydney/05/97 op. De griep prik was daar niet op berekend, waardoor de risicogroepen onbeschermd waren.

## VACCINPRODUCTIE

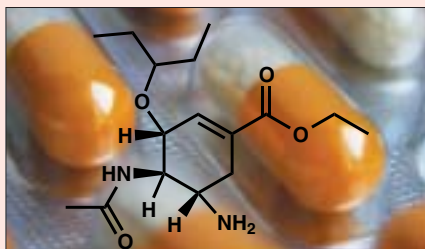
Voor het maken van een griep vaccin zijn kippeneieren nodig, waar het ent virus machinaal in wordt gespoten. Zo'n entstam is overigens niet eenvoudigweg het circulerende griep virus. Deze virussen doden vaak het ei of produceren toxische stoffen. De circulerende stammen worden daarom eerst gemixt met een stam die goed groeit in eieren, maar verder onschadelijk is. Vervolgens wordt naar een geschikt 'mengvirus' gezocht: een goed groeiende, onschadelijke stam met de juiste manteleiwitten hemagglutinine en neuraminidase. Dit is geen eenvoudige karwei, vaak neemt de selectieprocedure enkele maanden in beslag. Na het inspuiten van het mengvirus gaan de eieren twee tot drie dagen in een broedstof. Het eivocht wordt 'geogst' en vervolgens worden de virussen gezuiverd, geconcentreerd en geïnactiveerd met formaldehyde. Daarna volgt de cruciale stap: de manteleiwitten worden via chromatografie geïsoleerd en vormen uiteindelijk de basis voor het griep vaccin.

Overigens werkt het Vlaams Instituut voor Biotechnologie samen met de Brits-Amerikaanse vaccinontwikkelaar Acambis aan een griep vaccin op basis van een heel ander manteleiwit. Het gaat om M2e, dat deel uitmaakt van een ionenkanaal in de mantel van het griep virus. Anders dan hemagglutinine en neuraminidase is M2e weinig veranderlijk. De onderzoekers hopen met dit nieuwe vaccin een wapen in handen te hebben tegen elke

## GRIEPPREMMERS OP VOORRAAD

De meeste westerse landen hebben inmiddels een voorraad aangelegd van de griepremmer Tamiflu (Oseltamivir). Medio 2005 beschikt Nederland over 225.000 dosissen, en nog eens vijf miljoen dosissen zijn besteld. België heeft 36.000 dosissen in voorraad, 50.000 stuks in bestelling en een bulkvoorraad voor de productie van 400.000 dosissen. De WHO beschikt over dertig miljoen dosissen griepremmers, die door farmaceut Roche zijn gedoneerd om een pandemie te voorkomen. De griepremmers zullen zonnodig worden gebruikt voor zogeheten ringvaccinaties, waarbij men probeert de pandemie in te dammen rondom de bron.

Volgens de draaiboeken influenzapandemie van de Nederlandse overheid zal de voorraad griepremmers ingezet worden voor mensen uit risicogroepen (ouderen, chronisch zieken, etcetera) en



Structuurformule van Tamiflu (Oseltamivir, shikiminezuur)

voor zorgverleners. Wanneer de bestelde voorraad volledig binnen is, zal tijdens een pandemie iedereen met griepverschijnselen over de remmers kunnen beschikken. Het draaiboek bevat hiervoor een distributieplan. Oseltamivir is overigens via de huisarts en via internetapothekers ook door particulieren te bestellen.



De zoektocht naar een griepvaccin is in volle gang. Het onderzoek vereist strenge veiligheidsmaatregelen.

influenzastam. In muizen lijkt deze aanpak te werken, maar de grote stap naar mensen moeten de onderzoekers nog maken.

Vaccinproductie in eieren heeft enkele nadelen. Mensen met kippeneiwitallergie kunnen bijvoorbeeld beter geen grieprik nemen. Bovendien is de productie rechtstreeks afhankelijk van de eierproductie, die bijvoorbeeld kan stagneren door de vogelpest en door de vogelgriep zelf. Een alternatief is de productie van vaccins via celkweek, net als bij het poliovaccin gebeurt. Solvay Pharmaceuticals in Weesp heeft hiervan waarschijnlijk de primeur. Het bedrijf startte in het voorjaar van 2005 een fabriek waar men het vaccin produceert in grote reactoren met hondencellen. De kwaliteit van het proces en de producten worden momenteel grondig gecontroleerd en gekeurd. Naar verwachting komen de eerste vaccins in het griepseizoen 2006/2007 op de markt. Solvay denkt dat celkweek niet

### GRIEPVACCIN 2005/2006



De grieprik voor het 'griepseizoen' 2005/2006 op het noordelijk halfrond bevat drie verschillende virusstammen die verwant zijn aan:

- influenza A/New Caledonia/20/1999 (H1N1)
- influenza A/California/7/2004 (H3N2)
- influenza B/Shanghai/361/2002

alleen een flexibelere en betrouwbaardere productietechniek is, maar vanwege de schaalvoordelen ook goedkoper zal zijn.

### GRIEPPREMMERS

Naast de grieprik zijn er de griepremmers, middelen die het lichaam helpen het griepvirus te bestrijden. De eerste griepremmers dateren uit de jaren zestig: amantidine en rimantidine. Deze stoffen blokkeren het bovengenoemde M2-ionenkanaal en zijn effectief tegen de griep als ze kort vóór of binnen 48 uur na het begin van de griepaanval worden gegeven. Ze verkorten de ziekte en verminderen de ernst van de griep. Toch zijn de middelen geen groot succes: griepvirussen worden er snel resistent tegen en bovendien geeft amantidine ernstige bijwerkingen zoals hallucinaties. Tegen een nieuwe pandemie bieden ze waarschijnlijk ook geen soelaas, want in de reageerbuis blijken ze niet effectief tegen het vogelgriepvirus H5N1.

Het enige écht bruikbare medicijn tegen een nieuwe griepvariant zijn de virusremmers Relenza<sup>®</sup> (Zanamivir) van Glaxo-SmithKline en Tamiflu<sup>®</sup> (Oseltamivir) van Roche. Beide stoffen blokkeren het mantelwit neuraminidase, dat essentieel is voor het vrijkomen van viruskopieën uit de gastheercel. Zanamivir en Oseltamivir lijken als twee druppels water op de koolhydraatgroepen die neuraminidase van het oppervlak van de gastheercel knipt. Het eiwit hecht aan de geneesmiddelen, maar kan ze niet knippen. Het enzym raakt hierdoor als het ware verstopt en de virusverspreiding stagneert.

Zanamivir reduceert binnen 24 uur de griepsymptomen en verkort de ziekte maximaal 2,5 dag. Ook vermindert het middel de kans op ernstige complicaties. Bovendien is aangetoond dat Zanamivir in de reageerbuis H5N1 remt. Een nadeel lijkt dat het middel alleen via een inhalator kan worden toegediend. Oseltamivir kan daarentegen wel oraal worden ingenomen. Dit middel vermindert de griepsymptomen met ongeveer een derde en voorkomt twee derde van de ernstige complicaties, zoals bronchitis en longontsteking. De ziekteduur wordt ook met ongeveer een derde verkort. Dit alles geldt wanneer het middel wordt ingenomen kort voor of binnen 24 uur nadat de griep zich manifesteert. In proefdieren is aangetoond dat Oseltamivir effectief is tegen nieuwe influenzavarianten zoals de vogelgriep H5N1.

### KOMT HET VOGELGRIEPVACCIN OP TIJD?



Een groot probleem bij het maken van een H5N1-vaccin is dat dit vogelgriepvirus zó agressief is dat het niet mogelijk is om een entstem te creëren op de klassieke manier (via menging met een 'onschuldig' influenza-subtype). De broedeieren sterven aan elk virus dat H5 en N1 als mantelwitte heeft.

De oplossing is gevonden in een speciale gentech-niek: *reverse genetics*, die ook gebruikt werd om de Spaanse griep te reconstrueren. In feite gaat het om een gecontroleerde vorm van virusvermenging. De RNA-segmenten die voor de eiwitten H5 en N1 coderen worden in het laboratorium gecombineerd met zes andere virussegmenten uit een goed groeiende onschuldige influenzastam. Maar vóórdat dit gebeurt wordt eerst de angel uit H5 en N1 getrokken: door een klein deel van de genen te veranderen, verliezen de mantelwitte hun grootste agressiviteit.

Zowel in Engeland als in Amerika is *reverse genetics* met succes toegepast om een geschikt H5N1-prototype te maken voor vaccinatie tegen het vogelgriepvirus. Eerste studies van het Amerikaanse *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) wijzen uit dat gevaccineerde mensen inderdaad antilichamen ontwikkelen tegen de mantelwitte. Belangrijke vraag blijft of dit vaccin voldoende effectief zal zijn. Het vogelgriepvirus waarop het vaccin is gebaseerd, is namelijk niet het virus dat een grote pandemie zou kunnen veroorzaken. Daarvoor zou het eerst nog moeten muteren tot een variant die van mens op mens kan overspringen.

Een andere vraag is of tijdig grote hoeveelheden van het vaccin beschikbaar zijn. Probleem is dat de geteste dosis zesmaal zo hoog is als normaal, terwijl met de huidige productiecapaciteit amper twee procent van de wereldbevolking van een vaccin voorzien zou kunnen worden. De huidige productiecapaciteit voor influenza-vaccins is maar nét toereikend om de (westerse) wereld te voorzien van de jaarlijkse grieprik. Het aanleggen van een voorraad H5N1-vaccin zal dus ten koste gaan van de jaarlijkse grieprik.

# Meer weten

## AANBEVOLEN LITERATUUR

- WHO-rapport 'Avian influenza: assessing the pandemic threat', januari 2005, [www.who.int/csr/disease/influenza/H5N1-9reduit.pdf](http://www.who.int/csr/disease/influenza/H5N1-9reduit.pdf)
- Reinold Vugs 'In veel huizen wordt gerouwd. De Spaanse griep in Nederland', ISBN 9059110811, Uitgeverij Aspekt, 2002
- Tim Appenzeller 'Tracking the next killer flu', National Geographic, October 2005
- Declan Butter 'Drugs could head off a flu pandemic - but only if we respond fast enough', Nature, 4 August 2005, p. 614-615

## AANBEVOLEN WEBSITES

- Alles over griep, met onder andere een griep-test: [influenza.nl](http://influenza.nl)
- Draaiboek griep-pandemie op [www.infectieziekten.info](http://www.infectieziekten.info)
- Het laatste nieuws van de WHO over vogelgriep wereldwijd: [www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/)
- Over allergie en infectieziekten met fraaie illustraties: [www3.niaid.nih.gov/news/focuson/flu/](http://www3.niaid.nih.gov/news/focuson/flu/)
- Informatie van het ministerie van Volksgezondheid: [minvws.nl/dossiers/vogelgriep/](http://minvws.nl/dossiers/vogelgriep/)
- Een groot aantal artikelen over (vogel)griep op: [www.kennislink.nl](http://www.kennislink.nl)
- Voor o.a. de grote griepmeting: [www.kennisnet.nl/special/griep/](http://www.kennisnet.nl/special/griep/)
- Dossier over griep met onder meer films en links: [www.ggd.net](http://www.ggd.net)

## VOOR OP SCHOOL

1. Waardoor zijn de meeste griepvirussen relatief ongevaarlijk, terwijl andere varianten een pandemie kunnen veroorzaken waarbij miljoenen mensen sterven?
2. Wat zijn de belangrijkste verschillen tussen verkoudheid en griep?
3. Geef twee belangrijke verschillen tussen de levenscyclus van een virus en een bacterie.
4. Als je koorts krijgt, treedt gedeeltelijke denaturatie van eiwitten op. In extreme vorm ken je dat van vormverandering tijdens het bakken van een ei. Leg uit wat er op moleculaire schaal gebeurt tijdens denaturatie van eiwitten.



Vogelgriep heeft wereldwijd tot ruiming van miljoenen kippen geleid.

Bron: FAO

5. Er ontstaan gemakkelijk variaties in het viraal RNA. Gebruik tabel 72 uit Binas, of zoek de codonvertaling in aminozuren op het web. Viraal gen CGACTTTTTGTC levert een deel van mRNA met stikstofbasen: GCUGAAAAACAG. Het mRNA zorgt voor de productie van een eiwit. Voor welke vier aminozuren codeert het mRNA? Welke variatie in de eiwitketen treedt op bij mutatie in het virus van de tweede base van G naar C? (viraal gen wordt CCACTTTTTGTC).
6. Verandering van aminozuren in de eiwitketen van hemagglutinine heeft invloed op de ruimtelijke vorm van mantel-eiwitten. Dit is een begin van vorming van verschillende neuraminidases en verschillende virustypes. Welke invloed heeft vervanging van alanine door proline op de vrije draaibaarheid van de keten?
7. Angst voor de vogelgriep, is dat terecht? Maak een draaiboek voor een pandemie waarin je aangeeft welke bevolkingsgroepen in aanmerking komen voor medische zorg. Er is een tekort aan medicijnen en aan ziekenhuisbedden.
8. Tamiflu is een griepremmer. Het medicijn hecht aan het mantel-eiwit neuraminidase. Hechting gaat onder meer via waterstofbrugvorming. Geef aan welke groepen in het molecuul de hechting waarschijnlijk verzorgen.
9. Noem drie taken van het Nationaal Influenza Centrum.
10. Je bent hoofd van de afdeling Vaccins. Noem drie uitgangspunten waar je rekening mee houdt bij de ontwikkeling van een nieuw griepvaccin.

## COLOFON

**Chemische Feitelikheden:** actuele encyclopedie over moleculen, mensen, materialen en milieu. Losbladige uitgave van de KNCV, verschijnt drie maal per jaar met in totaal tien onderwerpen.

**Redactiesamenstelling:**  
Lisette Ploeg (KNCV)  
Alexander Duyndam (C2W)  
Marian van Opstal (Bèta Communicaties)

**Basisontwerp:** Menno Landstra

**Redactie en realisatie:**  
Bèta Communicaties  
Postbus 84098, 2508 AB Den Haag  
tel. 070-306 07 26  
fax 070-306 07 24  
[betacom@planet.nl](mailto:betacom@planet.nl)

**Uitgever:**  
Roeland Dobbelaer  
Bèta Publishers  
Postbus 249, 2260 AE Leidschendam  
tel. 070-444 06 00  
fax 070-337 87 99  
[info@betapublishers.nl](mailto:info@betapublishers.nl)

**Abonnementen opgeven:**  
KNCV-ledenadministratie  
Postbus 249, 2260 AE Leidschendam  
tel. 070-337 87 97  
fax 070-337 87 99  
[ledenadministratie@kncv.nl](mailto:ledenadministratie@kncv.nl)

Abonnementen kunnen elk moment ingaan. Abonnementen worden automatisch verlengd tenzij vóór 1 november van het lopende jaar een schriftelijke opzegging is ontvangen.

**Abonnementen:**  
• papieren editie en toegang tot digitaal archief op internet: eerste jaar (inclusief verzamelmap): € 90,-  
KNCV- en KVCV-leden: € 80,-  
tweede jaar en verder: € 56,-  
KNCV- en KVCV-leden: € 46,-

• alleen toegang tot digitaal archief op internet:  
eerste jaar: € 70,-  
KNCV- en KVCV-leden: € 60,-  
tweede jaar en verder: € 45,-  
KNCV- en KVCV-leden: € 40,-

## HET GRIEPPVIRUS

editie 48  
nummer 220  
december 2005

### Met dank aan:

- dr. Ron A.M. Fouchier, Nationaal Influenza Centrum, Erasmus MC  
e-mail: [r.fouchier@erasmusmc.nl](mailto:r.fouchier@erasmusmc.nl)
- drs. Gerard Stout  
docent exacte vakken  
Noordelijke Hogeschool Leeuwarden  
[g.h.w.j.stout@iec.nhl.nl](mailto:g.h.w.j.stout@iec.nhl.nl)