

lange termijn is het aantal geïncludeerde patiënten in dit onderzoek te klein om conclusies te kunnen trekken.

Samenvattend kan dus gesteld worden dat de gereviseerde NHG-standaard adequaat is. Echte harde indicaties voor het geven van antibiotica bij ongecompliceerde casussen zijn er eigenlijk niet, maar de huisarts die, al dan niet op verzoek van de patiënt, bij heftige verschijnselen met hoge koorts, ernstige slikklachten en forse lymfadenopathie kiest voor behandeling met antibiotica kan zich door het Utrechtse onderzoek gesteund weten. De huisarts die in samenspraak met de patiënt kiest voor een niet-antimicrobieel beleid maakt geen kunstfout.

ABSTRACT

The use of penicillin for acute throat infections. Are there arguments for changing the guidelines of the Dutch College of General Practitioners? – A recent study concludes that a 7-day penicillin treatment for a sore throat is superior to a 3-day treatment or a placebo, because the symptoms are resolved two days earlier. Prior to this study, the difference – based on the conclusions of a Cochrane review – was thought to be just 8 hours. The total number of patients included was too small to conclude that penicillin could reduce the number of short-term and long-term complications. In the guidelines of the Dutch

College of General Practitioners, a 7-day penicillin treatment for a sore throat is only recommended in severe cases. It is still quite acceptable for Dutch GPs to discuss the treatment options for a sore throat with their patients. A change to the current guidelines is not necessary.

LITERATUUR

- 1 Zwart Sj, Sachs APE, Ruijs GJHM, Gubbels JW, Hoes AW, Melker RA de. Feneticilline voor acute keelinfectie bij volwassenen: sneller herstel bij een 7-daagse kuur dan bij een 3-daagse kuur of placebo; een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek. Ned Tijdschr Geneeskd 2001;145:629-34.
- 2 Dagnelie CF, Zwart S, Balder FA, Romeijnders ACM, Geijer RMM. NHG-standaard Acute keelpijn (eerste herziening). Huisarts Wet 1999;42:271-8.
- 3 Adam D, Scholz H, Helmerking M. Comparison of short-course (5 day) cefuroxime axetil with a standard 10 day oral penicillin V regimen in the treatment of tonsillopharyngitis. J Antimicrob Chemother 2000;45 Suppl:23-30.
- 4 Adam D, Scholz H, Helmerking M. Short-course antibiotic treatment of 4782 culture-proven cases of group A streptococcal tonsillopharyngitis and incidence of poststreptococcal sequelae. J Infect Dis 2000;182:509-16.
- 5 Balder FA, Dagnelie CF, Jong LJ de, Kootte H. NHG-standaard Acute keelpijn. Huisarts Wet 1990;33:323-6.
- 6 Del-Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000023.

Aanvaard op 28 december 2000

Geactiveerd proteïne C, stolling, ontsteking en de behandeling van ernstige sepsis

S.J.H.VAN DEVENTER EN D.PAJKRT

Sepsis is een gegeneraliseerde ontstekingsreactie ten gevolge van een bacteriële of virale infectie; deze reactie leidt tot ernstige weefselhypoxie en orgaanschade. Aangenomen wordt dat de heftige ontstekingsreactie het gevolg is van activering van het immunologische systeem door bacteriële bestanddelen (endotoxinen, exotoxinen, peptidoglycaan en lipoteichoïnezuur) waardoor verschillende cascaden van ontstekingsmediatoren worden aangezet.¹ Hierbij spelen proïntflammatoire cytokinen, zoals tumornecrosefactor- α (TNF- α) en interleukine-1 β een belangrijke rol.

Ontsteking en stolling zijn fylogenetisch oude en relatief goed geconserveerde systemen, die elkaar op verschillende wijzen beïnvloeden. Ontsteking veroorzaakt activering van stolling en fibrinolyse; hiervan zijn verschillende oorzakelijke moleculaire interacties in de afgelopen jaren opgehelderd. Stolling ten gevolge van ont-

steking verloopt vrijwel uitsluitend via de extrinsieke route, wordt geïnitieerd door het weefselfactor-factor-VIIa-complex en leidt uiteindelijk tot intravasculaire trombinevorming.²⁻⁵ De fibrinolyse die optreedt bij ontstekingsreacties wordt niet door (componenten van) de stollingscascade geactiveerd, maar direct door cytokinen zoals TNF- α .⁶ Componenten van de stollingscascade, in het bijzonder trombine, veroorzaken op hun beurt verhoogde productie van ontstekingsbevorderende cytokinen (interleukine-6 en TNF- α) en ook hierdoor zijn stolling en ontsteking nauw met elkaar verbonden.⁷⁻⁹

Proteïne C is een endogeen eiwit dat de stolling remt door inactivering van factor Va en VIIa en de fibrinolyse bevordert door remming van plasminogeenactivator-'inhibitor' en 'thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor'.¹⁰⁻¹² Deze functies van proteïne C vereisen activering door een complex van membraangebonden trombomoduline en trombine, en de remming van Va en VIIa is afhankelijk van de aanwezigheid van de cofactor proteïne S. Heterozygote proteïne-C-deficiëntie is een bekende risicofactor voor diepe veneuze trombose. Kinderen met homozygote proteïne-C-deficiëntie krijgen huidnecrose (purpura fulminans) ten gevolge van trombose van de huidarteriolen.^{13 14}

Academisch Medisch Centrum, Postbus 22.660, 1100 DD Amsterdam. Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: prof.dr.S.J.H.van Deventer, gastro-enteroloog.

Afd. Kindergeneeskunde: mw.dr.D.Pajkrt, arts.

Correspondentieadres: prof.dr.S.J.H.van Deventer (s.j.vandeventer@amc.uva.nl).

Meningokokkensepsis is een bijzondere vorm van sepsis, die gekenmerkt wordt door hoge plasmaconcentraties van endotoxinen en proïnflammatoire cytokinen. Vrijwel alle patiënten met een shock ten gevolge van meningokokkensepsis hebben een ernstige proteïne-C-deficiëntie. De circulerende-proteïne-C-waarden hebben in deze situatie een goede voorspellende waarde voor het optreden van huidnecrose en voor de overleving: een proteïne-C-waarde lager dan 10% van de referentiewaarde hangt samen met een sterftkans van meer dan 90%.¹⁵ Een minder ernstige proteïne-C-deficiëntie, die in het algemeen niet de oorzaak is van fulminante intravasale stolling, treedt op bij de meeste patiënten met niet door meningokokken veroorzaakte sepsis.

SEPSISBEHANDELING MET GEACTIVEERD PROTEÏNE C

De kennis van de pathogenese van sepsis is in de afgelopen 20 jaar spectaculair toegenomen en als gevolg hiervan zijn tal van nieuwe therapeutische interventies ontwikkeld. Ondanks een grote inzet van tal van onderzoekers en aanzienlijke investeringen van de farmaceutische industrie is het niet gelukt om aan te tonen dat de sterfte ten gevolge van sepsis kan worden verminderd door remming van de ontstekingsreactie.¹⁶⁻¹⁹ Wel is in de afgelopen 20 jaar de sterfte van met placebo behandelde patiënten in deze klinische onderzoeken verminderd van ongeveer 50 tot 30%, waarschijnlijk ten gevolge van verbeteringen van de intensieve behandelingsmethoden.

Tegen deze achtergrond is het opmerkelijk dat een onlangs gepubliceerd groot gecontroleerd onderzoek aantoonde dat behandeling van sepsispatiënten met geactiveerd proteïne C een daling van de sterfte tot gevolg had.²⁰ In dit onderzoek werden patiënten geïncludeerd die voldeden aan algemeen erkende klinische maatstaven en laboratoriumcriteria van sepsis. De meeste patiënten hadden Gram-positieve of -negatieve infecties gelokaliseerd in long of buik en bij ongeveer 30% werden bacteriën uit het bloed gekweekt. De onderzoekspopulatie bestond uit ernstig zieke patiënten: ongeveer 75% werd mechanisch beademd, ongeveer 70% had hypotensie en werd behandeld met vasopressoren en de gemiddelde 'Acute physiology and chronic health evaluation' (APACHE)-II-score was hoog (: 25). Alle patiënten werden behandeld volgens de in de deelnemende centra gebruikelijke standaard en daarnaast met een 96 h durende infusie van geactiveerd proteïne C (24 µg/kg/h) of placebo. Om in het onderzoek geïncludeerd te kunnen worden moest er ook een (sterk vermoeden van een) infectie bestaan, in combinatie met criteria voor het systemische inflammatoire-responssyndroom (SIRS) en aangetoonde disfunctie van tenminste één orgaan of systeem (cardiovasculair, renaal of respiratoir falen, trombocytopenie, of onverklaarde metabole acidose).²¹ Patiënten die met therapeutische heparinedoseringen werden behandeld, een verhoogd bleedingsrisico of een tevoren bekende verhoogde stollingsneiging hadden, werden uitgesloten. Het statistische plan van het

onderzoek voorzag in inclusie van 2280 patiënten, maar als gevolg van de uitkomst van een geprotocolleerde tweede interimanalyse werd het onderzoek stopgezet, waardoor uiteindelijk in totaal 1690 patiënten in het onderzoek werden opgenomen.

De analyse van de totale onderzoekspopulatie toonde aan dat de sterfte, gemeten 28 dagen na de inclusie, bij de met geactiveerd proteïne C behandelde patiënten 24,7% bedroeg en 30,8% in de placebogroep. Dat betekent een absolute vermindering van 6,1% ($p = 0,005$) en een vermindering van het relatieve risico van 19,4% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 6,6-30,5). In de met geactiveerd proteïne C behandelde groep, maar niet bij de met placebo behandelde patiënten, werd gedurende de infusie een significante daling waargenomen van de d-dimerenplasmaconcentratie; dit wijst op een vermindering van de intravasculaire vorming van fibrine. Tevens verminderde de interleukine-6-serumconcentratie significant meer bij de met geactiveerd proteïne C dan bij de met placebo behandelde patiënten. De behandeling werd goed verdragen en de enige belangrijke bijwerking was een niet-significante toename van het aantal patiënten met ernstige bloedingen (3,5% in de geactiveerdproteïne-C-groep versus 2% in de placebogroep; $p = 0,06$).

Het onderzoek leverde een opvallende bevinding op: hoewel de meeste in het onderzoek geïncludeerde patiënten ten gevolge van de sepsis proteïne-C-deficiëntie hadden en patiënten met een proteïne-C-deficiëntie een slechtere prognose hadden, verminderde proteïne-C-behandeling ook de sterfte van patiënten met een normale concentratie bij het begin van de behandeling (van 26,7 naar 15,6%; $p = 0,06$).

Dit goed uitgevoerde onderzoek toont ondubbelzinnig aan dat infusie van geactiveerd proteïne C de sterfte van patiënten met ernstige sepsis vermindert. Bij patiënten met een aangetoonde infectie die voldoen aan de criteria voor SIRS en verminderde functie van tenminste één orgaansysteem hebben, is er een goede indicatie voor behandeling met geactiveerd proteïne C in een dosering van 24 µg/kg/h gedurende 96 h. Het roept ook verschillende vragen op.

Zo is het nog niet duidelijk of geactiveerd proteïne C veilig kan worden toegediend aan patiënten met een verhoogde bleedingsneiging of tijdens behandeling met therapeutische heparinedoses. Op grond van het huidige onderzoek kan ook niet worden geconcludeerd dat behandeling met geactiveerd proteïne C bij meningokokkensepsis effectief is. In een klein en niet-gecontroleerd onderzoek bij kinderen en volwassenen met meningokokkensepsis werd echter een opvallend lage sterfte waargenomen bij met geactiveerd proteïne C behandelde patiënten.²² Ongetwijfeld zal behandeling met geactiveerd proteïne C gepaard gaan met aanzienlijke kosten. Het lijkt redelijk om zowel patiënten met een a priori goede prognose als patiënten in een eindstadium van hun ziekte van deze behandeling uit te sluiten. Omdat de kosten van de behandeling nog niet bekend zijn, is het niet mogelijk om een schatting te geven van de kosten en de baten of van kosteneffectiviteit.

WERKINGSMECHANISME

Een andere, belangrijke, vraag betreft het werkingsmechanisme. Eerdere onderzoeken naar de effectiviteit van remming van de stollingscascade bij patiënten met sepsis hebben niet geleid tot een significante daling van de sterfte. Hoewel infusie van geactiveerd proteïne C een duidelijke vermindering van de intravasculaire fibrinevorming teweegbracht, verminderde de behandeling ook de sterfte van patiënten met een normale proteïne-C-concentratie. Op grond van deze gegevens is het waarschijnlijk dat de gunstige effecten van behandeling met geactiveerd proteïne C niet uitsluitend berusten op remming van de intravasculaire trombinevorming.

Inmiddels zijn er tal van aanwijzingen dat geactiveerd proteïne C – onafhankelijk van het effect op trombinevorming – ontstekingsremmende eigenschappen heeft. In vitro remt geactiveerd proteïne C de productie van TNF- α door monocytten na stimulatie met endotoxine en interfereert het met de binding van neutrofiële granulocyten aan endotheelcellen.²³⁻²⁶ In een baanbrekend onderzoek toonden Fletcher Taylor en Charles Esmon al in 1987 aan dat behandeling met geactiveerd proteïne C bij bavianen met sepsis een belangrijk ontstekingsremmend effect had.²⁷ In de afgelopen jaren zijn de onderliggende moleculaire interacties die hiervoor van belang zijn door de groep van Charles Esmon in belangrijke mate opgehelderd. Aangetoond werd dat verschillende cellen, waaronder endotheelcellen, een receptor hebben voor geactiveerd proteïne C, de endotheliale proteïne-C-receptor (EPCR) genaamd, die de activering van proteïne C door het trombomoduline-trombinecomplex versterkt.²⁸ Nog ongepubliceerde resultaten van experimenten verricht door de groep van Esmon tonen aan dat geactiveerd proteïne C na binding aan de EPCR in de cel opgenomen wordt en naar de celkern getransporteerd. Door nog niet opgehelderde interacties heeft dit een ontstekingsremmend effect, mogelijk door remming van factoren die verantwoordelijk zijn voor verhoogde transcriptie van proinflammatoire cytokinen.

Een fraai voorbeeld van het belang van een normale functie van de EPCR bij sepsis is de bevinding dat toediening van EPCR-blokkerende antistoffen de sterfte bij experimentele sepsis belangrijk verhoogt.²⁹ Het is daarom een aantrekkelijke hypothese dat de gunstige effecten van geactiveerd proteïne C bij ernstige sepsis tenminste gedeeltelijk verklaard worden door (stollingsonafhankelijke) binding aan de EPCR. De meeste ontstekingsremmende effecten van proteïne C vereisen activering van het eiwit door het trombomoduline-trombinecomplex dat evenals de EPCR door endotheelcellen tot expressie wordt gebracht.

Hoewel hierover niet veel gegevens beschikbaar zijn, lijkt de activering van proteïne C bij de meeste patiënten met sepsis geen limiterende stap te zijn en men kan zich daarom afvragen of hetzelfde effect bereikt kan worden door infusie van niet-geactiveerd proteïne C. Het antwoord op deze vraag is voornamelijk niet bekend, maar op grond van het gegeven dat de distributie van trombomoduline en de EPCR in de verschillende vaat-

bedden sterk verschilt, bestaat er wellicht een voorkeur voor het gebruik van geactiveerd proteïne C.³⁰

Samengevat is het betreffende onderzoek naar de effectiviteit van behandeling met proteïne C bij ernstig zieke patiënten met sepsis van groot belang voor het begrip van de pathogenese van sepsis en een doorbraak op het gebied van de behandeling ervan.

ABSTRACT

Activated protein C, coagulation, inflammation and the treatment of severe sepsis. – During the past 20 years several treatments designed to reduce inflammatory responses to sepsis have been unsuccessful. Sepsis results from a generalised inflammatory and procoagulant response to an infection. Activated protein C, a component of the anticoagulant system, is an anti-thrombotic serine protease with anti-inflammatory properties. A recently published study reported the results of a large clinical trial in which recombinant human activated protein C significantly reduced mortality in patients with severe sepsis. Treatment with activated protein C also reduced circulating D-dimer and IL-6 levels, which are markers of coagulation activation and inflammation. There are several reasons why activated protein C could be effective in sepsis. Firstly, reduced levels of protein C are found during sepsis and are associated with an increased risk of death. Secondly, activated protein C can directly inhibit factors Va and VIIIa, resulting in decreased thrombin formation. Finally, activated protein C can reduce plasminogen activator inhibitor 1, thereby stimulating fibrinolysis. In addition to these effects on thrombin formation, activated protein C directly reduces pro-inflammatory responses by as yet unknown mechanisms.

LITERATUUR

- 1 Poll T van der, Speelman P, Deventer SJH van. Immunologie in de medische praktijk. VIII. De rol van cytokinen in de pathogenese van bacteriële infectieziekten. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142:14-7.
- 2 Levi M, Cate H ten, Bauer KA, Poll T van der, Edgington TS, Büller HR, et al. Inhibition of endotoxin-induced activation of coagulation and fibrinolysis by pentoxifylline or by a monoclonal anti-tissue factor antibody in chimpanzees. J Clin Invest 1994;93:114-20.
- 3 Levi M, Cate H ten. Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 1999;341:586-92.
- 4 Jonge E de, Dekkers PE, Creasey AA, Hack CE, Paulson SK, Karim A, et al. Tissue factor pathway inhibitor dose-dependently inhibits coagulation activation without influencing the fibrinolytic and cytokine response during human endotoxemia. Blood 2000;95:1124-9.
- 5 Franco RF, Jonge E de, Dekkers PE, Timmerman JJ, Spek CA, Deventer SJH van, et al. The in vivo kinetics of tissue factor messenger RNA expression during human endotoxemia: relationship with activation of coagulation. Blood 2000;96:554-9.
- 6 Poll T van der, Levi M, Büller HR, Deventer SJH van, Boer JP de, Hack CE, et al. Fibrinolytic response to tumor necrosis factor in healthy subjects. J Exp Med 1991;174:729-32.
- 7 Gordon JR, Zhang X, Stevenson K, Cosford K. Thrombin induces IL-6 but not TNF α secretion by mouse mast cells: threshold-level thrombin receptor and very low level Fc ϵ RI signaling synergistically enhance IL-6 secretion. Cell Immunol 2000;205:128-35.
- 8 Arrather D, Millan MT, Palmethofer A, Robson SC, Geczy C, Ritchie AJ, et al. Thrombin activates nuclear factor-kappaB and potentiates endothelial cell activation by TNF. J Immunol 1997;159:5620-8.
- 9 Kranzhofer R, Clinton SK, Ishii K, Coughlin SR, Fenton 2nd JW, Libby P. Thrombin potently stimulates cytokine production in human vascular smooth muscle cells but not in mononuclear phagocytes. Circ Res 1996;79:286-94.
- 10 Esmon CT. The regulation of natural anticoagulant pathways. Science 1987;235:1348-52.

- ¹¹ Mosnier LO, Meijers JC, Bouma BN. Regulation of fibrinolysis in plasma by TAFI and protein C is dependent on the concentration of thrombomodulin. *Thromb Haemost* 2001;85:5-11.
- ¹² Esmon CT. The endothelial cell protein C receptor. *Thromb Haemost* 2000;83:639-43.
- ¹³ Reitsma PH. Protein C deficiency: from gene defects to disease. *Thromb Haemost* 1997;78:344-50.
- ¹⁴ Marciniak E, Wilson HD, Marlar RA. Neonatal purpura fulminans: a genetic disorder related to the absence of protein C in blood. *Blood* 1985;65:15-20.
- ¹⁵ Fijnvandraat K, Derkx B, Peters M, Bijlmer R, Sturk A, Prins MH, et al. Coagulation activation and tissue necrosis in meningococcal septic shock: severely reduced protein C levels predict a high mortality. *Thromb Haemost* 1995;73:15-20.
- ¹⁶ Fisher jr CJ, Dhainaut JF, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *JAMA* 1994;271:1836-43.
- ¹⁷ Fisher jr CJ, Agosti JM, Opal SM, Lowry SF, Balk RA, Sadoff JC, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1697-702.
- ¹⁸ Abraham E. Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis. *Intensive Care Med* 1999;25:556-66.
- ¹⁹ Deventer SJH van. Waarom slaagt de immunotherapie van sepsis niet? *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:548-9.
- ²⁰ Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
- ²¹ Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996;125:680-7.
- ²² White B, Livingstone W, Murphy C, Hodgson A, Rafferty M, Smith OP. An open-label study of the role of adjuvant hemostatic support with protein C replacement therapy in purpura fulminans-associated meningococemia. *Blood* 2000;96:3719-24.
- ²³ Kurosawa S, Esmon CT, Stearns-Kurosawa DJ. The soluble endothelial protein C receptor binds to activated neutrophils: involvement of proteinase-3 and CD11b/CD18. *J Immunol* 2000;165:4697-703.
- ²⁴ Grey ST, Tsuchida A, Hau H, Orthner CL, Salem HH, Hancock WW. Selective inhibitory effects of the anticoagulant activated protein C on the responses of human mononuclear phagocytes to LPS, IFN-gamma, or phorbol ester. *J Immunol* 1994;153:3664-72.
- ²⁵ Grey ST, Hancock WW. A physiologic anti-inflammatory pathway based on thrombomodulin expression and generation of activated protein C by human mononuclear phagocytes. *J Immunol* 1996;156:2256-63.
- ²⁶ Taoka Y, Okajima K, Uchiba M, Murakami K, Harada N, Johno M, et al. Activated protein C reduces the severity of compression-induced spinal cord injury in rats by inhibiting activation of leukocytes. *J Neurosci* 1998;18:1393-8.
- ²⁷ Taylor jr FB, Chang A, Esmon CT, D'Angelo A, Vigano-D'Angelo S, Blick KE. Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of *Escherichia coli* infusion in the baboon. *J Clin Invest* 1987;79:918-25.
- ²⁸ Esmon CT, Xu J, Gu JM, Qu D, Laszik Z, Ferrell G, et al. Endothelial protein C receptor. *Thromb Haemost* 1999;82:251-8.
- ²⁹ Taylor jr FB, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, Ferrell G, Chang AC, Laszik Z, et al. The endothelial cell protein C receptor aids in host defense against *Escherichia coli* sepsis. *Blood* 2000;95:1680-6.
- ³⁰ Laszik Z, Mitro A, Taylor jr FB, Ferrell G, Esmon CT. Human protein C receptor is present primarily on endothelium of large blood vessels: implications for the control of the protein C pathway. *Circulation* 1997;96:3633-40.

Aanvaard op 19 maart 2001

Capita selecta

Opkomende virusinfecties

J.M.D.GALAMA

Nobelprijswinnaar Sir Mcfarlane Burnet, viroloog-immunoloog, geroemd om zijn visie, meende in het midden van de 20e eeuw dat infectieziekten op korte termijn tot de beheersbare medische problemen zouden behoren. Hij stapte daarom over van de virologie naar de immunologie. Vaccinatie had volgens hem de toekomst. Inderdaad zijn nadien de pokken uitgeroeid (1978), is poliomyelitis nagenoeg verdwenen en is mazelen in grote delen van de wereld onder controle. Maar vervolgens verschenen nieuwe virussen en is langzamerhand het inzicht gegroeid dat infecties bij het leven horen en slechts ten dele beheersbaar zijn. Klassieke preventie maatregelen zoals quarantaine en ontsmetting vormen nog steeds de basis voor bestrijding, met incidenteel draconischer maatregelen zoals destructie van de veestapel (momenteel vanwege het risico op de nieuwe variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob door gekkekoecienziekte).

Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Medische Microbiologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Prof.dr.J.M.D.Galama, arts-viroloog (j.galama@mmb.azn.nl).

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

Geleidelijk groeit het inzicht in factoren die bepalend zijn voor de opkomst van nieuwe virusinfecties. Daarbij spelen zowel eigenschappen van virussen als menselijk handelen een rol. Zo kunnen RNA-virussen door een hoge mutatiesnelheid en door genetische recombinatie snel veranderen en zich aan gewijzigde omstandigheden aanpassen en bijvoorbeeld de mens of de veestapel besmetten.¹ De mens heeft echter ook zelf een belangrijk aandeel. Waar de verstedelijking in vroeger eeuwen heeft geleid tot omstandigheden waarbij rat en mens dicht opeen leefden en de pest een kans kreeg,² wordt nu het kappen van tropische regenwouden aangewezen als een versturende factor. Hierdoor worden dieren gedwongen te migreren naar gebieden die reeds door de mens en zijn veestapel bezet zijn.³ Deze ontheemde dieren, vaak apen, worden gejaagd, gegeten ('bush-meat') of als huisdier gehouden. Daarbij is de kans op over-