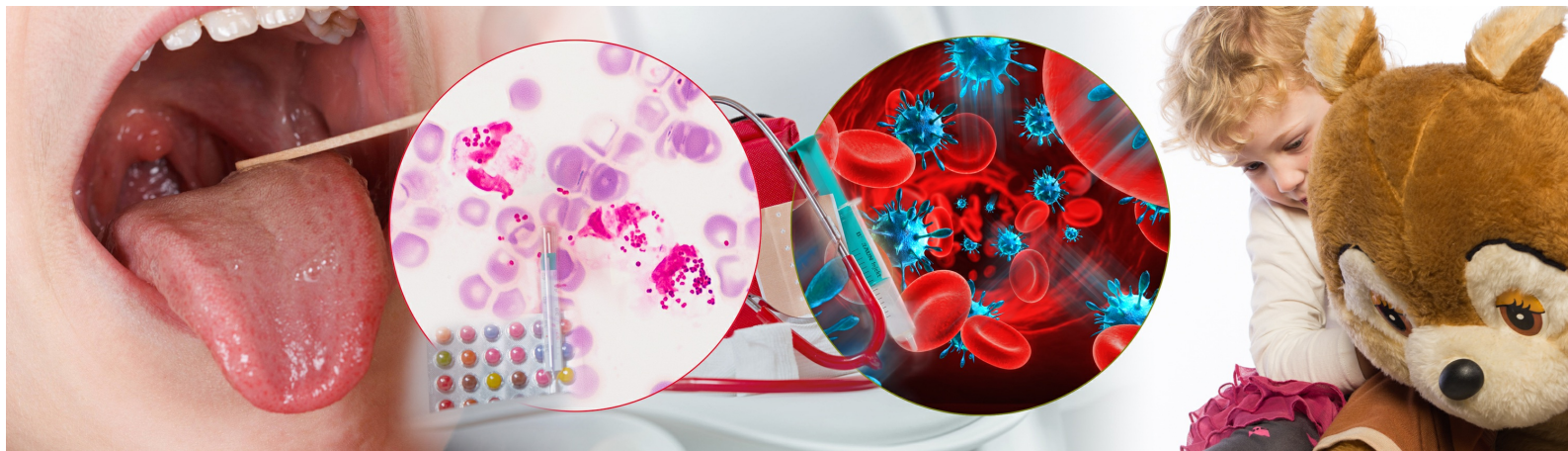


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR  
**MEDISCHE MICROBIOLOGIE**



**Thema:**

**Kinderinfectieziekten**

NVAMM-symposium 2018

Boekrecensie 'Beelden zonder weerga'

## Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie

Het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) informeert lezers over zowel fundamentele als klinische relevante ontwikkelingen binnen het vakgebied. Ook biedt het plaats voor promoties, symposium- en congresverslagen en cursusaankondigingen.

### NVMM-secretariaat

Postbus 21020, 8900 JA Leeuwarden  
Tel. (058) 293 94 95  
Fax (058) 293 92 00  
E-mail: [secretariaat@nvmm.nl](mailto:secretariaat@nvmm.nl)  
Internet: [www.nvmm.nl](http://www.nvmm.nl)

### Hoofredactie

Dr. Esther Heikens, dr. Bert Mulder

### Redactie

Dr. Jarne M. van Hattem, Nicolien M. Hanemaaijer, dr. Jaap J. van Hellemond, Mischa M. Jager, Jan A. Kaan, dr. Jayant S. Kalpoe, dr. Eva Kolwijck, dr. Bob Meek, dr. Janette C. Rahamat-Langendoen, dr. Michiel van Rijn, Aletta T.R. Tholen, dr. René te Witt

### Redactiesecretariaat

Alphatekst, Marina Kapteyn  
Tsarenhof 61  
2402 DR Alphen aan den Rijn  
tel. 06 12076835  
[marina@alphatekst.nl](mailto:marina@alphatekst.nl)

*Frequentie 4 x per jaar. Alle rechten voorbehouden. Op deze uitgave is het redactiereglement van toepassing.*

*Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie. De redactie verklaart dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kan de redactie op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. De redactie aanvaardt dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op hun professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.*

# Inhoud

## Editorial

Kinderinfectieziekten in Nederland  
*Dasja Pajkrt* 70

## Van de redactie

Irma Bakker-Woudenberg, een kwart eeuw actief NTMM-redactielid  
*Jan Kaan, redactielid* 72

## Transmissieroute

Reisgerelateerde acquisitie van ESBL  
Bevindingen uit de COMBAT-studie  
*Jarne van Hattem* 73

## Thema: Kinderinfectieziekten

Rotavirusinfecties en vaccinatie bij kinderen  
*Josephine van Dongen, Patricia Bruijning-Verhagen* 76

Mycoplasma-infecties bij kinderen: the odd one out  
*Wendy Unger, Ruben de Groot, Annemarie van Rossum* 84

Neonatale herpessimplexvirusinfecties  
*Maya Keuning, Dasja Pajkrt* 92

Meningitis en encefalitis op de kinderleeftijd  
*Dirkje de Blauw, Andrea Bruning, Katja Wolthers, Dasja Pajkrt* 97

Vaccinaties bij kinderen  
*Joanne G. Wildenbeest* 103

## Congresnieuws

Onderbuikgevoelens: een symposium over voedselgerelateerde infecties  
*Amelieke Cremers, Daniëlle Hanssen, Maarten Heuvelmans, Lisa Mallinckrodt, George Sips* 113

## Boekrecensie

'Beelden zonder Weerga - De elektronenmicroscop van Ernst Ruska tot Ben Feringa'  
Door Dirk van Delft en Ton van Helvoort  
*Jean-Luc Murk* 116

## Promoties en oraties

Promoties 118

# Kinderinfectieziekten in Nederland

Dasja Pajkrt

Het themanummer van deze editie van het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* is geheel gewijd aan kinderinfectieziekten. Als gastredacteur heb ik de eer u toe te lichten hoe dit themanummer tot stand is gekomen. In dit nummer komt een groot aantal kinderinfectieziekten aan bod, waarbij auteurs ingaan op de epidemiologie, diagnostische mogelijkheden en therapeutische of preventieve maatregelen van deze kinderinfectieziekten. Het gaat om kinderinfectieziekten die veel voorkomen (zoals rotavirus- en mycoplasma-infecties bij kinderen), ernstige complicaties geven (neonatale herpesinfecties en meningo-encefalitis op de kinderleeftijd) of die kunnen worden voorkomen (vaccinaties bij kinderen). Daarnaast worden deze kinderinfectieziekten besproken omdat er wetenschappelijk onderzoek naar wordt gedaan in Nederland. Dit themanummer heeft echter niet de intentie om een volledig overzicht te geven van de wetenschappelijke activiteiten op pediatrisch infectiologisch gebied. Er gebeurt nog veel meer in Nederland.

In het eerste artikel beschrijven Josephine van Dongen en Patricia Bruijning-Verhagen van het Julius Centrum verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) over de pathofysiologie en gastheerreactie van rotavirusinfecties op de kinderleeftijd. Josephine (begeleid door P. Bruijning-Verhagen) onderzoekt in het RIVAR-project (Risk-group Infant Vaccination against Rotavirus) de haalbaarheid en effectiviteit van rotavirusvaccinatie bij kinderen met een medische risicofactor (prematuriteit, dysmaturiteit en/of een ernstige aangeboren afwijking). Ondanks dat de World Health Organisation (WHO) het advies heeft gegeven om een rotavirusvaccinatie op te nemen in de nationale vaccinatieprogramma's, is een rotavirusvaccin (nog niet) opgenomen in het Rijks Vaccinatie Programma (RVP) in Nederland. Op korte termijn zal de minister van Volksgezondheid een besluit nemen volgend op het advies van de Gezondheidsraad over de

rotavirusvaccinatiestrategie. Dan wordt duidelijk of alle kinderen of kinderen met een medische risicofactor worden gevaccineerd.

Wendy Unger, Ruben de Groot en Annemarie van Rossum van de afdeling Kinderinfectieziekten, Immunologie en Reumatologie van het Sophia Kinderziekenhuis, Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam bespreken de mycoplasma's die het vaakst luchtweginfecties bij kinderen kunnen veroorzaken. Bij zuigelingen betreft dit *Ureaplasma* en bij oudere kinderen *Mycoplasma pneumoniae*. In dit overzichtsartikel ligt de focus op de diagnostische mogelijkheden van deze infecties op de kinderleeftijd, omdat een tijdige diagnose de juiste behandeling bepaalt, complicaties kan voorkomen en antibioticaresistentie kan beperken.

Maya Keuning van de afdeling Kinderhematologie, Infectieziekten, Immunologie en Reumatologie van het Emma Kinderziekenhuis Academisch Medisch Centrum (EKZ-AMC) in Amsterdam heeft zich verdiept in epidemiologie, symptomatologie, diagnose en behandeling van neonatale herpesinfecties. De incidentie van neonatale herpesinfectie is laag in Nederland, maar de gevolgen zijn vaak ernstig met hoge morbiditeit en mortaliteit. De presenterende symptomen zijn specifiek, wat een tijdige diagnose veelal bemoeilijkt. Een nationaal monitoringsysteem zou niet alleen bijdragen aan het verkrijgen van inzicht in de toenemende incidentie (zoals die eerder is gerapporteerd door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) maar ook aan de identificatie van die pasgeborenen die

AMC, Amsterdam, afdeling kindergeneeskunde/immunologie. Correspondentieadres: Dr. D. Pajkrt (d.pajkrt@amc.uva.nl).

mogelijk een verhoogd risico lopen op een (ernstige) neonatale herpesinfectie.

Een dergelijke nationale registratie zou ook zeer nuttig zijn om de incidentie, diagnostiek, morbiditeit en mortaliteit te volgen van meningo-encefalitis bij kinderen in Nederland. Dirkje de Blauw, Andrea Bruning en Katja Wolthers van de afdelingen Kinderhematologie, Infectieziekten, Immunologie en Reumatologie van het EKZ-AMC en Klinische Virologie van het AMC in Amsterdam beschrijven verschillende infectieuze en niet-infectieuze oorzaken van pediatrische meningo-encefalitis. Omdat bij een groot gedeelte van aangedane kinderen geen oorzaak wordt aangetoond, is het van belang te blijven investeren in betere diagnostische technieken.

Tot slot licht Joanne Wildenbeest, kinderarts-infectioloog-immunoloog bij het Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMCU toe welke vaccinaties er momenteel (in het RVP) beschikbaar zijn en in de toekomst beschikbaar zullen worden voor kinderen en zwangeren. Omdat de kinderziekten waartegen effectieve vaccinaties beschikbaar zijn nog maar weinig voorkomen, en omdat de angst voor korte- maar vooral langetermijncomplicaties na vaccinatie toeneemt, neemt de vaccinatiegraad in Nederland af. Dat is jammer en dat moeten wij met elkaar proberen te veranderen. Kinderen die niet gevaccineerd zijn kunnen namelijk een ziekte overdragen op kinderen die nog te jong zijn of om medische redenen niet kunnen worden gevaccineerd. Het is in het belang van alle kinderen dat alle kinderen worden gevaccineerd (zolang er geen medische contra-indicatie is). Alleen op deze manier kunnen epidemieën worden voorkomen en blijft de noodzakelijke groepsimmunitet bestaan.

Ik wil ieder heel veel plezier wensen bij het lezen van dit themanummer Kinderinfectieziekten van het *NTMM*. Ten slotte wil ik Jarne van Hattem en Jan Kaan van harte bedanken dat zij mij hebben uitgenodigd als gastredacteur voor dit themanummer.



*Dasja Pajktr, gastredacteur*

# Irma Bakker-Woudenberg, een kwart eeuw actief NTMM-redactielid

Jan Kaan, redactielid

De oprichting van het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* (NTMM) in 1993 heeft een lange voorbereidingstijd gehad. Het toen heersende enthousiasme was groot in alle geledingen van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM). Er zou plaats moeten zijn voor een groot aantal wetenschappelijke artikelen, waarvan werd aangenomen dat die zouden binnenstromen direct na de start met de uitgave. Er zou worden gepubliceerd na peer review en er werd geopteerd voor verschijnen op PubMed/MEDLINE, zodat we internationaal niet zouden worden gemist. De redactieadviesraad met 16 leden, de meesten hoogleraar, heeft bestaan tot 2003. De oplage bedroeg slechts 500 exemplaren, maar dat zou zeker groeien. Er werd begonnen met weliswaar vier nummers per jaar, maar dat zouden er zo vijf of meer kunnen worden, zoals inderdaad ook een aantal keren is voorgekomen.

In de episode voorafgaand aan het eerste nummer van het NTMM traden zes NVMM-leden, onder wie Irma Bakker-Woudenberg, toe tot de redactie, met Maarten Visser als hoofdredacteur.



Irma Bakker-Woudenberg is in maart 2018 met pensioen gegaan, het moment om na 25 jaar afscheid te nemen van de redactie van het NTMM.

Met een rol in de redactie vanaf het eerste begin heeft Irma, ondanks de uitbreiding van haar taken op het gebied van onderwijs, onderzoek en management binnen de afdeling Medische Microbiologie & Infectieziekten van het Erasmus MC in Rotterdam, nooit aanleiding gevonden om als redacteur te stoppen. Over een onderdeel van haar onderzoek publiceerde zij samen met Siem de Marie in 1997 in het NTMM, onder de titel “Klinische toepassing van lipideformuleringen van amfotericine B”.

Irma woonde trouw alle redactievergaderingen bij en was vanaf het begin betrokken bij het verzamelen van gegevens vanuit de universitaire gemeenschap en de NVMM, voor het samenstellen van het NVMM-congresnummer ieder voorjaar. In de eerste jaren was dit een omvangrijke klus vanwege de handmatige aanpak van lay-out en eindeloze correcties in een tijd van beginnende digitalisering. De laatste jaren bemoeide ze zich minder met de inhoud van het tijdschrift en het redactionele proces, en beperkten haar activiteiten zich tot het verzamelen en aanleveren van de relevante promoties, oraties en afscheidsredes binnen ons eigen vakgebied en aanliggende vakgebieden buiten de medische microbiologie en infectieziekten. Zo ging dat ruim 25 jaar tot de laatste dag voor haar pensioen in maart 2018.

Het tijdschrift heeft in die kwart eeuw aanzienlijke metamorfosen doorgemaakt: van een op papier uitgegeven tijdschrift tot een digitaal verschijnend periodiek.

*Graag wil ik namens de redactie van het NTMM overbrengen dat wij Irma bijzonder erkentelijk zijn voor haar inspanningen gedurende al die jaren.*

# Reisgerelateerde acquisitie van ESBL

## Bevindingen uit de COMBAT-studie

Jarne van Hattem

Na het includeren van meer dan 2200 deelnemers, het kweken van meer dan 10.000 fecesmonsters op extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producerende Enterobacteriaceae (ESBL-E), 859 microarray-runs en PCR's en vele analyses was het op 25 april 2018 zover: de verdediging van mijn proefschrift over reisgerelateerde acquisitie van antibioticaresistente Enterobacteriaceae. We onderzochten of reizigers ESBL-E opliepen tijdens de reis (34 procent van alle reizigers), hoe lang ze die vervolgens bij zich droegen (ongeveer 30 dagen) en of ze die konden overdragen binnen huishoudens. De belangrijkste bevindingen van deze zogeheten COMBAT-studie (Carriage Of Multiresistant Bacteria After Travel) zijn enige tijd geleden gepubliceerd in de *Lancet Infectious Diseases*,<sup>1</sup> maar nog steeds actueel. Aan de hand van een aantal stellingen uit mijn proefschrift zal ik de belangrijkste bevindingen en implicaties van dit onderzoek bespreken.

*Reizigers importeren gezamenlijk een gigantische hoeveelheid ESBL-genen naar Nederland (dit proefschrift)*

Alhoewel 'gigantisch' natuurlijk een relatief begrip is durf ik dit wel te stellen. Met behulp van data van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS), dat het aantal reizen van Nederlanders naar verschillende subregio's publiceert, en het acquisitierisico per subregio, hebben we berekend dat 4,6 procent (95 procent betrouwbaarheidsinterval 3,0 tot 7,1 procent) van de hele Nederlandse bevolking jaarlijks een ESBL meebrengt na een buitenlandse reis. Dit zijn ruim 780.000 mensen!

*Het beperken van risicofactoren heeft slechts geringe invloed op de totale import van ESBL-genen door reizigers (dit proefschrift)*

De belangrijkste risicofactoren voor acquisitie van ESBL-E waren reisbestemming, het gebruik

van antibiotica tijdens de reis en reizigersdiarree - en dan met name diarree die aanhield na terugkomst. Reizigers die antibiotica gebruikten tijdens de reis hadden 55,3 procent kans op het oplopen van een ESBL, terwijl reizigers die geen antibiotica gebruikten een veel kleinere kans hadden: namelijk 32,6 procent. Op het eerste gezicht lijkt dit een flink verschil. Maar... omdat slechts 7,2 procent van onze reizigers antibiotica gebruikte tijdens de reis was de totale bijdrage van antibioticagebruik aan acquisitie van ESBL-E slechts 5 procent. Het beperken van antibioticagebruik tijdens de reis, zoals bijvoorbeeld door het niet verstrekken van 'on demand' antibiotica of het adviseren om geen antibiotica te gebruiken voor reizigersdiarree, zal dus een beperkt effect hebben op de totale import van ESBL-E naar Nederland. Overigens beweer ik hiermee niet dat we reizigers zouden moeten adviseren om vrijelijk en laagdrempelig antibiotica te gebruiken.

Omdat veel meer reizigers diarreeklachten tijdens de reis krijgen, namelijk 39,9 procent, zou het voorkomen van reizigersdiarree een groter effect hebben op de import van ESBL-E. Maar ja, uit ervaring én uit onderzoek weten we dat het voorkomen van reizigersdiarree notoir lastig is.<sup>2</sup>

Om Nederlanders te verbieden af te reizen naar gebieden met hoge acquisitierates lijkt me niet reëel. Het sterk terugdringen van de import van ESBL-E door het beperken van risicofactoren zal daarom maar weinig effect hebben op de totale import.

*Voor patiënten die kort na een reis naar*

AMC Amsterdam, afdeling Medische Microbiologie.  
Correspondentieadres: dr. J. van Hattem  
(j.m.vanhattem@amc.uva.nl).

*hoogrisicobestemmingen voor ESBL-E-acquisitie worden opgenomen met ernstige infecties is een aanpassing van de empirische therapie, het nemen van isolatiemaatregelen en screening gerechtvaardigd (dit proefschrift)*

We weten inmiddels dat reizigers die recent zijn teruggekomen uit gebieden met veel acquisitie een zeer hoog risico op dragerschap van ESBL-E hebben. Dragerschap van ESBL is een belangrijke risicofactor voor het oplopen van ESBL-bacteriëmie,<sup>3</sup> en daarom houden we daar - conform de SWAB-richtlijn Sepsis - rekening mee bij het geven van empirische therapie voor ernstige infecties. In gevallen waarin patiënten kort na het reizen naar hoogrisicobestemmingen worden opgenomen met ernstige infecties, is de kans op dragerschap van ESBL-E zo groot dat een aanpassing van de empirische therapie gerechtvaardigd is. Omdat ruim 30 procent van de ESBL-producerende isolaten resistent was voor gentamicine lijkt het geven van een carbapenem de meest logische keus.

Omgekeerd blijkt uit ons onderzoek dat er ook gebieden zijn waar het risico op acquisitie laag is, zoals zuidelijk Afrika. In die gevallen kan er dus worden gekozen voor de standaardtherapie en reservemiddelen behouden voor degenen die het écht nodig hebben.

Ook voor infectiepreventiedoeleinden in zorginstellingen moeten we overwegen deze patiënten te screenen op dragerschap van ESBL-E en geschikte isolatiemaatregelen nemen totdat screeningsresultaten beschikbaar zijn. Een aanvullend voordeel van het implementeren van deze screening van reizigers is de mogelijkheid om de import van carbapenemaseproducerende Enterobacteriaceae (CPE) te monitoren.

*Transmissie binnen huishoudens van tijdens de reis opgelopen ESBL-E is waarschijnlijk te laag om tot endemiciteit in de gemeenschap te leiden (dit proefschrift)*

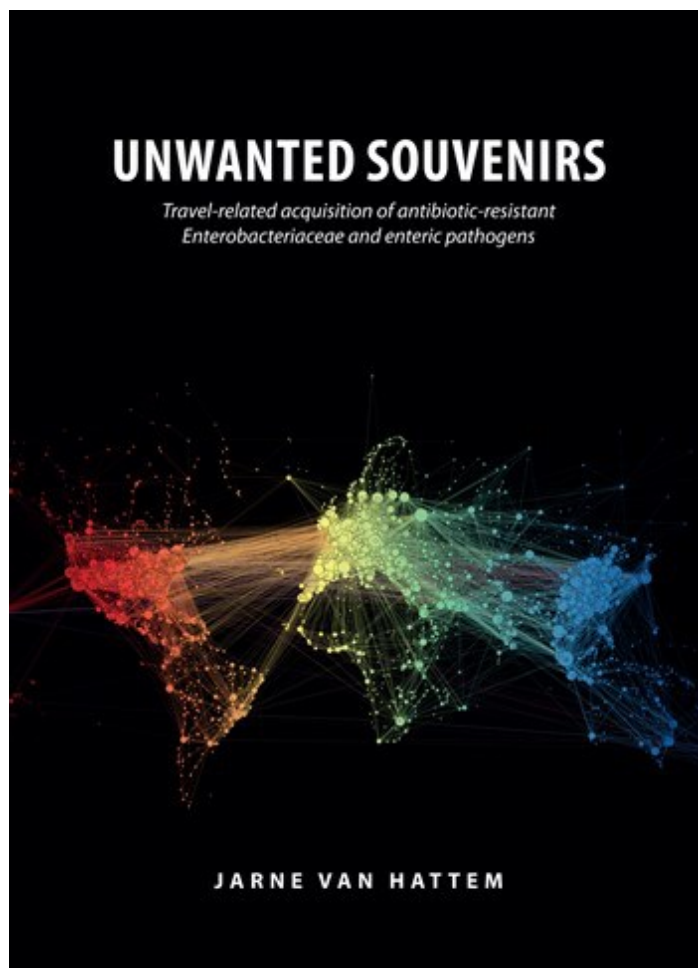
Transmissie binnen huishoudens werd geschat met een wiskundig Markov-model. Langdurig dragerschap verhoogt de kans op overdracht aan anderen. Als we de transmissiesnelheid van 0,0013 per dag vermenigvuldigen met de gemiddelde duur van dragerschap (100 dagen) en het gemiddelde aantal leden van het huishouden (1,54), wordt het basisreproductienummer - het

aantal secundaire kolonisaties gevolgd door één acquisitie -  $R_0$  0,2. Hoewel dit niet in ons cohort is bestudeerd, is het waarschijnlijk dat transmissiesnelheden tussen huishoudens (dat wil zeggen van het ene huishouden naar het andere) lager zijn dan binnen huishoudens. Daarom is het niet waarschijnlijk dat de import van ESBL-E door reizigers alléén tot endemiciteit zal leiden. Marc Bonten heeft hierover, naar aanleiding van een presentatie van onze data, al eens een interessante blog geschreven die je hier kunt teruglezen: <https://reflectionsipc.com/2016/10/17/no-more-fear-of-flying/>.

Desalniettemin draagt reizen wel bij aan de achtergrondprevalentie van ESBL-E in Nederland. Op elk moment dat je meet, zal een deel van de ESBL-dragers die je vindt net terug zijn van een reis of de ESBL-E via een reizende huisgenoot hebben opgelopen.

*In de toekomst kan de import van carbapenemasegenen door reizigers een probleem worden (dit proefschrift)*

Onderzoek onder Franse reizigers toonde al aan dat reizigers naar India CPE kunnen oplopen.<sup>4</sup> In



ons onderzoek liepen ook reizigers naar andere landen in Azië, waaronder Myanmar en Indonesië en Turkije/Griekenland een CPE op. Ascelijn Reuland en collega's beschreven de acquisitie van een OXA-48-producerende *E. coli* bij een reiziger naar Egypte.<sup>5</sup> Je hoeft dus niet per se ver te reizen om een carbapenemaseproducerer op te lopen. Dat er import is vanuit populaire vakantiebestemmingen zoals Turkije en Egypte lijkt onvermijdelijk. Wellicht is de ESBL van vandaag de carbapenemase van morgen...

## Conclusie

Reizigers kun je zien als biologisch transportmiddelen ESBL-E en andere resistente bacteriën in hun darmen opnemen, verwerken en vervolgens transporteren en afleveren in het thuisland. Ondanks dat de verspreiding door reizigers niet tot endemiciteit leidt, draagt reizen wel bij aan de achtergrondprevalentie van ESBL-E in Nederland. Het isoleren en screenen van reizigers die kort na de reis worden opgenomen in ziekenhuizen en het aanpassen van de empirische therapie lijken gerechtvaardigd. Over de precieze invulling hiervan is het laatste woord nog niet gezegd...

Graag draag ik hierbij het stokje over aan prof. dr. Michèle van Vugt, recentelijk benoemd tot hoogleraar 'Internal Medicine, in particular community centered control of tropical infections' aan de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA).

## Referenties

1. Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, et al. Import and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:78-85.

2. Steffen R, Hill DR, DuPont HL. Traveler's diarrhea: a clinical review. *JAMA.* 2015;313:71-80.
3. Rottier WC, van Werkhoven CH, Bamberg YRP, et al. Development of diagnostic prediction tools for bacteraemia caused by 3rd generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae in suspected bacterial infections: a nested case-control study. *Clin Microbiol Infect.* 2018. Mar 23. pii: S1198-743X(18)30233-7. doi: 10.1016/j.cmi.2018.03.023. [Epub ahead of print]
4. Ruppe E, Armand-Lefevre L, Estellat C, et al. Acquisition of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae by healthy travellers to India, France, February 2012 to March 2013. *Euro Surveill.* 2014;19(14).
5. Reuland EA, Sonder GJ, Stolte I, et al. Travel to Asia and traveller's diarrhoea with antibiotic treatment are independent risk factors for acquiring ciprofloxacin-resistant and extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae-a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:731 e1-7.



# Rotavirusinfecties en vaccinatie bij kinderen

Josephine van Dongen, Patricia Bruijning-Verhagen

## Samenvatting

Rotavirus is de belangrijkste oorzaak van acute gastro-enteritis bij kinderen; de ziektelast is hoog, vooral vanwege dehydratie, en het betreft vaak zuigelingen. In Nederland is het rotavirus verantwoordelijk voor 1900 tot 3400 ziekenhuisopnames per jaar en vijf tot zes doden. Kinderen met een medische risicofactor (pre-maturiteit, laag geboortegewicht of congenitale aandoeningen) hebben een verhoogd risico op ernstige complicaties als gevolg van rotavirusgastro-enteritis.

Sinds 2006 zijn er werkzame, levend verzwakte orale vaccins beschikbaar voor zuigelingen, RotaTaq en Rotarix, die het risico op ernstige rotavirusgastro-enteritis tot meer dan 80 procent verminderen. De vaccins worden over het algemeen goed verdragen. Er is echter een associatie met een klein verhoogd risico op invaginatie, vooral in de eerste zeven dagen na de eerste dosis. De WHO adviseert desondanks universele vaccinatie tegen het rotavirus voor zuigelingen, vanwege de gunstige risico-batenverhouding van vaccinatie. In Nederland is er tot op heden geen rotavirusvaccinatieprogramma. De Gezondheidsraad heeft in september 2017 wel een advies uitgebracht waarin zij positief zijn ten opzichte van universele vaccinatie en het rotavirusvaccin in ieder geval aanraden voor kinderen met een medische risicofactor. Op dit moment wordt deze risicogroepstrategie uitgetest in het Risk group Infant Vaccination Against Rotavirus (RIVAR)-project. Zuigelingen met een dergelijke risicofactor in dertien deelnemende Nederlandse

ziekenhuizen krijgen het rotavirusvaccin aangeboden.

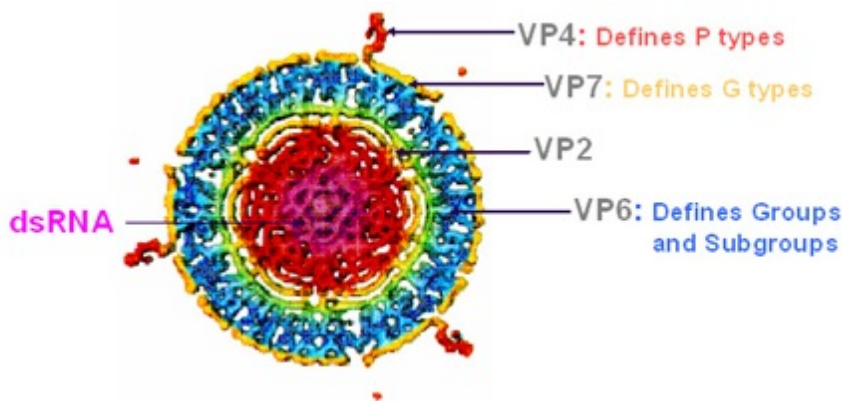
## Summary

Rotavirus is the most important cause of acute dehydrating gastroenteritis in children; it has a high burden of disease globally affecting mostly young infants. In the Netherlands, rotavirus is responsible for 1900 to 3400 hospitalizations annually among children and five or six cases of pediatric death. Infants with a medical risk condition (i.e. prematurity, low birth weight or severe congenital pathology) are at increased risk of severe and complicated rotavirus gastroenteritis. Since 2006 there are effective, oral live-attenuated vaccines available for infants, RotaTaq and Rotarix, that reduce the risk of severe rotavirus gastroenteritis by more than 80 percent. The vaccines are generally well tolerated, but are associated with a small, but increased risk of intussusception, mainly in the first seven days following the first dose. The WHO however recommends routine rotavirus vaccination for all infants globally given the favourable risk-benefit ratio of vaccination. In the Netherlands a rotavirus vaccination program has not yet been implemented, but in September 2017 the Dutch Health Counsel issued an advisory statement recommending rotavirus immunization for infants with medical risk conditions; the Council is positive towards universal vaccination strategies. Currently this immunization strategy is piloted in the Risk group Infant Vaccination Against Rotavirus (RIVAR) project where a medical risk infants in thirteen participating Dutch



Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding (RIVM/C1b). P. Bruijning-Verhagen. Universitair Medisch Centrum Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns-geneeskunde, Infectiologie. J.A.P. van Dongen, P. Bruijning-Verhagen. Correspondentieadres: J.A.P. van Dongen (jldongen3@umcutrecht.nl).

**Figuur 1.** Structuur van het rotavirus.



dsRNA = dubbelstrengs RNA; VP = structureel eiwit (viral protein).

hospitals receive routine rotavirus immunization.

## Relevantie

Rotavirus is de meest voorkomende oorzaak van acute gastro-enteritis bij kinderen.<sup>1</sup> Wereldwijd is het verantwoordelijk voor 40 procent van de ziekenhuisopnames en 450.000 doden per jaar onder kinderen.<sup>2</sup> Het rotavirus werd voor het eerst beschreven in 1973 nadat er duodenumbiopsie was verricht bij kinderen met acute diarree. Het dankt zijn naam aan de wielvormige structuur die in het Latijn 'rota' wordt genoemd. Dit artikel beschrijft de pathofysiologie, immuunrespons en preventie van rotavirus.

## Pathofysiologie

Rotavirussen zijn dubbelstrengs RNA-virussen met een complexe architectuur van drie kapsels om een genoom van 11 segmenten (zie *figuur 1*). Het genoom codeert voor zes structurele eiwitten (*viral protein*, VP1,2,3,4,6,7) en zes niet-structurele eiwitten (*non-structural protein*, NSP1-6). Op basis van VP6 is het rotavirus op te delen in tien verschillende groepen, aangeduid als groep A tot en met J. De groep A-rotavirussen zijn belangrijke humane pathogenen.<sup>3</sup>

Rotavirussen zijn voorts onderverdeeld in genotypes op basis van VP7 (glyco-eiwit G) en VP4 (protease splitsend eiwit P, zie *figuur 1*).<sup>3,4</sup> Tot nu toe zijn er 32 G- en 47 P-varianten geïdentificeerd. Zes rotavirusgenotypes vertegenwoordigen samen meer dan 90 procent van de circulerende species: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] en G12P[8].<sup>5</sup> Het G1P[8]-genotype is wereldwijd het meest voorkomend. Het rotavirus wordt vooral via de fecale-orale

route doorgegeven. De virusdichtheid in de ontlasting van geïnfecteerde personen is extreem hoog, tot  $10^{10}$  viruspartikels per gram ontlasting.<sup>6</sup> Honderd partikels zijn al voldoende om een infectie te veroorzaken in een vatbare gastheer.<sup>5</sup> Besmette objecten dragen bij aan de hoge transmissie; op handen behoudt het virus enkele uren zijn infectiviteit en op anorganisch materiaal tot wel 60 dagen.

Eenmaal besmet, infecteert en repliceert het rotavirus in de enterocyten en in de entero-endocriene cellen van de dunne darm.<sup>5,7</sup> Voor binding aan de enterocyten gebruikt het virus glycanen op het celoppervlak die onderdeel zijn van het histbloedgroepantigenen (HBGAs-)complex.<sup>5,8</sup> Het HBGA-fenotype van de gastheer bepaalt deels in welke mate rotavirusgenotypes kunnen binden aan de enterocyt. De diversiteit in HBGA-fenotypes tussen populaties wereldwijd kan een deel van de geografische verschillen in de dominantie van rotavirusgenotypes verklaren.<sup>8</sup>

## Klinische symptomen

De incubatietijd van het rotavirus is kort, minder dan 48 uur. Het ziektebeeld varieert van asymptomatisch tot ernstige dehydratie op basis van diarree, braken en koorts.

Er zijn twee mechanismen die het ontstaan van bovenstaande klachten verklaren. Enerzijds



veroorzaakt het rotavirus osmotische diarree als gevolg van celschade, necrose van enterocyten of villusatrofie en dientengevolge malabsorptie. Anderzijds veroorzaakt NSP4, een van de non-structurele eiwitten van rotavirus, secretoire diarree en activatie van het intestinale zenuwstelsel.<sup>5</sup>

Een rotavirusinfectie leidt tot koorts en malaise door middel van pro-inflammatoire cytokinen, interleukine-1B (IL-1B), tumornecrosefactor (TNF) en IL-6. Het exacte mechanisme hierachter is nog niet verklaard.<sup>5</sup> Daarnaast kan het rotavirus een systemische infectie geven, rotavirus-RNA is aangetoond in de lever, het hart, de blaas, de longen, de nieren, testikels en het centraal zenuwstelsel.<sup>9</sup>

### Immuunrespons

Serum en mucosale antilichamen tegen VP7 en VP4 vormen de belangrijkste bescherming tegen ziekte. Neutraliserende antistoffen beschermen zowel tegen homotypische (tegen hetzelfde virustype) als heterotypische (tegen verschillende virustypen) rotavirusgenotypes. De heterotypische bescherming, ook wel crossprotectie genoemd, neemt toe met herhaalde rotavirusinfectie. De rol van celgedieerde immuniteit is nog deels onopgehelderd, maar virusspecifieke CD8<sup>+</sup>-cellen spelen waarschijnlijk een rol in de klaring van infectie en bescherming tegen ziekte.<sup>5,10</sup>

Rotavirusimmuniteit beschermt in hoge mate tegen ernstige symptomen, maar in veel mindere mate tegen infectie. Re-infecties met het rotavirus komen dan ook veelvuldig voor en verhogen de immuniteit tegen het virus.<sup>11</sup> Een geleidelijke afname van de CD4<sup>+</sup>-cellen en neutraliserende antilichamen in de tijd kan mogelijk verklaren waarom er geen definitieve immuniteit tegen re-infectie is.<sup>3,7</sup>

### Epidemiologie en ziektelast

Kinderen raken veelal voor het eerst geïnfecteerd als ze tussen 4 en 23 maanden oud zijn.<sup>5</sup> Symptomen en ernstige ziekte komen het frequentst voor bij de eerste infectie. Op deze leeftijd is dan de piek van ziekenhuisopname als gevolg van rotavirusgastro-enteritis. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat in Nederland het rotavirus verantwoordelijk is voor 56 procent van pediatrische opnames voor virale gastro-enteritis.<sup>12</sup> Prematuriteit, dysmaturiteit en aanwezigheid van ernstige congenitale aandoeningen vormen risicofactoren voor een ernstiger en gecompliceerder beloop van rotavirusgastro-enteritis.<sup>13</sup> Zij vormen daarmee een hoogrisicogroep voor rotavirusinfecties. De in Nederland geobserveerde sterfte door het rotavirus treft vrijwel uitsluitend deze groep.<sup>14</sup>

Andere risicogroepen voor ernstige rotavirusinfectie zijn immuungecompromitteerde patiënten en ouderen.<sup>5,15,16</sup> Circa vijf procent van de diarree-uitbraken in geriatrische instellingen wordt veroorzaakt door het rotavirus.<sup>15</sup> Tot 50 procent van ouders ervaren milde tot matige klachten van gastro-enteritis, wanneer hun kind met het rotavirus is geïnfecteerd, hetgeen wijst op een hoge mate van transmissie binnen gezinnen.<sup>15</sup>

Rotavirus is een sterk seizoensgebonden virus met een piekincidentie tussen januari en april.<sup>15,17</sup> Sinds 2014 observeren we in Nederland een nog onverklaarde daling in het aantal rotavirusinfecties.<sup>18</sup> In 2014 en 2016 was het aantal detecties van het rotavirus in laboratoria aangesloten bij het nationale virologische surveillancenetwerk bijna 60 procent lager dan in voorgaande jaren. Tijdens de tussenliggende jaren 2015 en 2017 werd een normaal rotavirusseizoen gezien. Mogelijke factoren die dit fenomeen kunnen verklaren zijn de relatief milde winters in deze jaren, de dalende trend in het aantal geboortes per jaar in Nederland en de invoering van algemene rotavirusvaccinatie van



zuigelingen in ons omringende landen.<sup>19</sup> Dit laatste zou de circulatie van het virus in de omgeving van Nederland dusdanig hebben kunnen verlaagd dat bij ons hiervan ook een effect wordt gezien.

Desondanks zijn er in Nederland jaarlijks naar schatting nog steeds 1900 tot 3400 ziekenhuisopnames onder kinderen als gevolg van rotavirusgastro-enteritis en vijf tot zes sterfgevallen.<sup>20</sup>

## Rotavirusvaccinatie

Gezien de kenmerken van het rotavirus, zoals hierboven beschreven, is eliminatie van het rotavirus niet mogelijk. Hygiëne en sanitaire maatregelen beperken het verspreiden van het rotavirus onvoldoende.<sup>5</sup> Vaccinatie tegen het rotavirus is daarom de meest effectieve methode om ziekte te voorkomen.

Op dit moment zijn er twee verschillende vaccins beschikbaar; beide vaccins bevatten levend verzwakt rotavirus en worden oraal toegediend. De vaccins zijn uitsluitend ontwikkeld en onderzocht voor toediening aan zuigelingen. Op dit moment zijn er geen vaccins beschikbaar die zijn geïndiceerd voor andere leeftijdsgroepen.

RotaTeq<sup>®</sup> (Merck and Co, Inc., Whitehouse station, NJ, USA) is pentavalent en bevat vijf humaan-boviene stammen (G1, G2, G3, G4 en P1A[8]) van rotavirus; het wordt gegeven in drie doseringen. Rotarix<sup>®</sup> (GlaxoSmithKline Vaccines, Waver, België) bevat één monovalente (G1P8) humane stam en wordt toegevend in twee doses.

De vaccins werken door een natuurlijke rotavirusinfectie na te bootsen. De virusstam in het vaccin infecteert het dunne darmepitheel en wekt een immuunrespons op die vergelijkbaar is met een natuurlijke rotavirusinfectie. De complete vaccinatie (herhaalde doses) zorgt voor een brede bescherming tegen diverse genotypes en biedt zodoende heterotypische immuniteit.<sup>21,22</sup> Beide vaccins zijn getest op werkzaamheid en veiligheid in grote internationale klinische trials met in totaal meer dan 150.000 zuigelingen. Werkzaamheid wordt aangetoond in gerandomiseerde, geblindeerde en placebocontroleerde onderzoeken. De hoogste werkzaamheid werd gemeten in Europa en Noord-Amerika en was 80 tot 100 procent tegen

ernstig rotavirusgastro-enteritis veroorzaakt door diverse rotavirusgenotypes.<sup>23-27</sup> De werkzaamheid in ontwikkelingslanden bleek echter duidelijk minder, rond 40 tot 70 procent.<sup>28,29</sup> Redenen voor verminderde werkzaamheid zijn onder andere maternale antistoffen, intestinale dysbiose en verschil in gastheerrespons.<sup>30,31</sup> Desondanks heeft rotavirusvaccinatie in bijvoorbeeld Mexico geresulteerd in een daling van ruim 50 procent van diarreegerelateerde sterfte onder kinderen.<sup>32</sup>

Effectiviteitstudies bestuderen de effecten op ziektelast in een *real life setting*. In Europese landen, waar rotavirusvaccinatie voor zuigelingen is ingevoerd, wordt een afname van het aantal opnames voor rotavirusinfectie van 65 tot 84 procent als effect beschreven.<sup>33</sup> Daarnaast geeft algemene rotavirusvaccinatie van zuigelingen zogenaamde *herd* effecten, waardoor het aantal ziektegevallen onder niet-gevaccineerden eveneens daalt.<sup>34-36</sup>

## Bijwerkingen vaccinatie

De vaccins worden over het algemeen goed verdragen en hebben een mild bijwerkingspatroon, met darmkrampen en enkele dagen dunnere ontlasting als meest voorkomende klachten bij een op de 10 tot 100 gevaccineerden. Rotavirusvaccinatie kent ook een ernstige, maar zeer zeldzame bijwerking; invaginatie. Dit is het plots in elkaar schuiven van de darmen met acute afsluiting tot gevolg. Het gaat gepaard met bloed bij de ontlasting en hevige buikpijn. In ernstige en langdurende gevallen kan het leiden tot necrose van een deel van de darm. Als invaginatie tijdig wordt herkend, kan het zonder chirurgisch ingrijpen worden verholpen. De oorzaak en pathofysiologie van dit spontane ziektebeeld is nog niet begrepen, het mechanisme van vaccinatiegeïnduceerde invaginatie evenmin.

De relatie tussen invaginatie en rotavirusvaccinatie was al bekend voordat de huidige generatie vaccins in 2006 beschikbaar kwam. Een eerder rotavirusvaccin, RotaShield<sup>®</sup>, werd in de Verenigde Staten ingevoerd en al na één jaar in 1999 weer van de markt gehaald, nadat een associatie met invaginatie werd aangetoond, die in fase III-studies niet was gedetecteerd.<sup>37</sup> Het risico werd geschat op 1 op de 10.000 gevaccineerde kinderen. De twee huidige vaccins zijn daarom zeer

uitgebreid onderzocht op deze bijwerking.<sup>38</sup> Ook de nieuwe generatie vaccins is geassocieerd met invaginatie, zij het in veel mindere mate. Het risico wordt geschat op 1,1 tot 2,7 per 100.000 gevaccineerde kinderen en is voornamelijk aanwezig in de eerste zeven dagen na de eerste dosis.<sup>39</sup>

De incidentie van spontane invaginatie bij kinderen neemt vanaf een leeftijd van drie maanden sterk toe en piekt rond de zes tot acht maanden.<sup>38</sup> Om de kans op invaginatie door vaccinatie te reduceren wordt daarom aangeraden om de eerste dosis vroeg, op de leeftijd van zes tot acht weken toe te dienen en niet later dan 16 weken.

Omdat bij vaccinatie levend verzwakt rotavirus wordt toegediend, komt uitscheiding van de vaccinstam in de ontlasting zeer frequent voor. Studies hebben aangetoond dat uitscheiding bij 50 procent tot 95 procent van de gevaccineerde kinderen optreedt.<sup>40-43</sup> Theoretisch is er kans op transmissie van de vaccinstam en besmetting van andere individuen. Ziekte door een rotavirusvaccinstam is tot dusver alleen in één ziektegeval beschreven, waarbij er re-assortment was opgetreden van twee vaccinstammen aanwezig in het pentavalente vaccin RotaTeq.<sup>44</sup> Recente rotavirusvaccinatie wordt daarom niet beschouwd als een risico voor de omgeving. Wel wordt geadviseerd om contact met ernstig immuungecompromitteerde patiënten te vermijden.

### WHO-advies

De World Health Organisation (WHO) adviseert sinds 2009 om rotavirusvaccinatie op te nemen in alle nationale immunisatieprogramma's.<sup>45</sup> In Nederland is rotavirusvaccinatie tot op heden niet opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP).



Gezondheidsraad

Afgelopen september 2017 heeft de Gezondheidsraad een advies uitgebracht om rotavirusvaccinatie in ieder geval standaard aan te bieden aan kinderen in de risicogroep. Dit betreft ongeveer 8 procent van de pasgeborenen. De Gezondheidsraad staat in haar advies ook positief tegenover het vaccineren van alle kinderen in Nederland, met de kanttekening dat de kosteneffectiviteit van vaccinatie bij de huidige vraagprijzen van de vaccins ongunstig is.<sup>20</sup>

Onder kinderen met een medische risicofactor zijn studies verricht - zij het op kleine schaal - naar veiligheid en werkzaamheid van de beide vaccins. De resultaten hiervan zijn vergelijkbaar met die van gezonde kinderen wat betreft werkzaamheid (RotaTeq) of immunogeniciteit (Rotarix) en veiligheid.<sup>46-48</sup> Effectiviteitsstudies voor rotavirusvaccinatie bij kinderen met een medische risicofactor zijn nog niet op grote schaal verricht.

### RIVAR-project

Op dit moment kunnen kinderen met een medische risicofactor (prematuuriteit, dysmatuuriteit en/of ernstige congenitale aandoening) in het kader van het RIVAR-project immunisatie tegen het rotavirus verkrijgen. RIVAR is een acroniem voor Risk group Infant Vaccination Against Rotavirus. Dit project, waaraan dertien Nederlandse ziekenhuizen deelnemen, is een pilotstudie naar de haalbaarheid en effectiviteit van rotavirusvaccinatie onder deze specifieke patiëntenpopulatie. Sinds mei 2016 is rotavirusvaccinatie geïmplementeerd als nieuwe standaardzorg in de deelnemende ziekenhuizen: Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht, Isala klinieken te Zwolle, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Sint Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein, Máxima Medisch Centrum te Veldhoven, Franciscus Gasthuis & Vlietland te Rotterdam, Maasstad Ziekenhuis te Rotterdam, Spaarne Gasthuis te Hoofddorp en Haarlem, Academisch Medisch Centrum te Amsterdam, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis Oost en West te Amsterdam, Rijnstate Ziekenhuis te Arnhem, Deventer Ziekenhuis en Albert Schweitzer ziekenhuis te Dordrecht. De resultaten van het RIVAR-project ten aanzien van vaccineffectiviteit worden in 2020 verwacht.

Met voorlopige data, tot en met april 2018, hebben we de vaccinatiegraad per deelnemend centrum in kaart gebracht. Dit overzicht is gebaseerd

op alle in aanmerking komende kinderen die vijf maanden en ouder zijn, voorbij de leeftijdsgrens voor vaccinatie tegen rotavirus. Aangezien de datacollectie nog niet compleet is, zijn er nog ontbrekende vaccinatiegegevens. De vaccinatiegraad is gemiddeld rond de 60 procent en wisselend per centrum, tussen 39 en 81 procent. Vooral de academische ziekenhuizen hebben een lagere vaccinatiegraad, vaak door overplaatsing naar niet aan RIVAR deelnemende ziekenhuizen. Andere redenen voor deze suboptimale vaccinatiegraad zijn: het theoretische risico op verspreiding van de virusstam in het vaccin, kinderen die tot voorbij de leeftijd van 14 weken zijn opgenomen of kritisch ziek zijn, en/of het rotavirusvaccin wordt niet besproken met ouders.

## Toekomst

Naast de twee besproken vaccins zijn er nog vier vaccins met uitsluitend een lokale licentie in specifieke landen buiten Europa. Deze vier zijn alle orale levend verzwakte vaccins. De werkzaamheid varieert tussen 56 en 78 procent. Daarnaast zijn er nieuwe, veelbelovende vaccins in diverse stadia van ontwikkeling en klinische testen. Momenteel is een neonataal vaccin vergevorderd in een fase III-trial. Dit quadrivalente vaccin RV3-BB is in Australië ontwikkeld uit een neonatale virusstam. De eerste dosis van dit vaccin wordt neonataal (binnen zes dagen na geboorte) toegediend en beoogt daarmee extra bescherming te bieden aan kinderen jonger dan drie maanden.<sup>49</sup>

Daarnaast zijn er parenterale rotavirusvaccins in ontwikkeling. Deze maken gebruik van zogeheten *virus-like particles*.<sup>50-52</sup> Voordelen van deze vaccins zijn de afwezigheid van virale uitscheiding en de gunstigere bewaarcondities, waardoor de noodzaak van gekoeld bewaren vervalt. Vooral voor ontwikkelingslanden is dit een belangrijk voordeel. Eén kandidaatvaccin daarvoor, het P2-VP8-vaccin, heeft al veelbelovende resultaten in fase I/II-trials laten zien na intramusculaire toediening bij volwassenen.<sup>49</sup>

De minister van Volksgezondheid zal naar aanleiding van het advies van de Gezondheidsraad een besluit nemen over de in te voeren rotavirusvaccinatiestrategie. Drie alternatieven worden momenteel onderzocht:

1. algemene zuigelingenvaccinatie via het RVP;

1. vaccinatie van alleen risicogroepen via het RVP, gefinancierd vanuit overheidsfinanciën (zoals Hepatitis B-vaccinatie voor kinderen van HBsAg-positieve moeders tot 2011);<sup>53</sup>
2. opname van vaccinatie in het basispakket voor zuigelingen met een medische risicofactor, vergoeding via het basispakket (zoals RS-vaccinatie).<sup>54</sup>

Op grond van de voorlopige RIVAR-gegevens adviseren we een universele vaccinatiestrategie. De vaccinatiegraad blijft laag met behulp van een risicogroepaanpak en zo wordt onvoldoende protectie op populatieniveau bereikt. Juist de extra kwetsbare zuigelingen lopen op die manier een ongewijzigd risico op infectie met het rotavirus en de complicaties ervan.

Totdat er een landelijk beleid is kunnen kinderen uit de risicogroep, die zorg ontvangen in een aan RIVAR-deelnemend ziekenhuis, rotavirusvaccinatie kosteloos verkrijgen. Voor overige zuigelingen kan rotavirusvaccinatie op recept via de (huis)arts worden verkregen. De kosten hiervan bedragen circa 135 euro en worden niet vergoed.

## Referenties

1. Kotloff KL. The Burden and Etiology of Diarrheal Illness in Developing Countries. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64:799-814.
2. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis.* 2006. doi:10.3201/eid1202.050006.
3. Matthijnssens J, Ciarlet M, Heiman E, et al. Full Genome-Based Classification of Rotaviruses Reveals a Common Origin between Human Wa-Like and Porcine Rotavirus Strains and Human DS-1-Like and Bovine Rotavirus Strains. *J Virol.* 2008. doi:10.1128/JVI.02257-07.
4. Matthijnssens J, Ciarlet M, Rahman M, et al. Recommendations for the classification of group A rotaviruses using all 11 genomic RNA segments. *Arch Virol.* 2008. doi:10.1007/s00705-008-0155-1.
5. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, et al. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Prim.* 2017. doi:10.1038/nrdp.2017.83.
6. Ward RL, Bernstein DI, Young EC, Sherwood JR, Knowlton DR, Schiff GM. Human rotavirus studies in volunteers: Determination of infectious dose and serological response to infection. *J Infect Dis.* 1986. doi:10.1093/infdis/154.5.871.
7. Mughini-Gras L, Pijnacker R, Heusinkveld M, et al. Societal Burden and Correlates of Acute Gastroenteritis in Families with Preschool Children. *Sci Rep.* 2016. doi:10.1038/srep22144.
8. Yang T-A, Hou J-Y, Huang Y-C, Chen C-J. Genetic Susceptibility to Rotavirus Gastroenteritis and Vaccine Effectiveness in Taiwanese Children. *Sci Rep.* 2017;7:6412. doi:10.1038/s41598-017-06686-y.
9. Rivero-Calle I, Gómez-Rial J, Martínón-Torres F. Systemic features of rotavirus infection. *J Infect.* 2016. doi:10.1016/j.jinf.2016.04.029.

10. Desselberger U, Huppertz HI. Immune responses to rotavirus infection and vaccination and associated correlates of protection. *J Infect Dis.* 2011. doi:10.1093/infdis/jiq031.
11. CDC. Rotavirus.
12. Friesema IHM, De Boer RF, Duizer E, et al. Etiology of acute gastroenteritis in children requiring hospitalization in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012. doi:10.1007/s10096-011-1320-0.
13. Verhagen P, Moore D, Manges A, Quach C. Nosocomial rotavirus gastroenteritis in a Canadian paediatric hospital: Incidence, disease burden and patients affected. *J Hosp Infect.* 2011. doi:10.1016/j.jhin.2011.04.020.
14. Bruijning-Verhagen P, Manges M-JJ, Felderhof M, et al. Targeted rotavirus vaccination of high-risk infants; a low cost and highly cost-effective alternative to universal vaccination. *BMC Med.* 2013;11. doi:10.1186/1741-7015-11-112.
15. Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:91-99.
16. Bruijning-Verhagen P, Nipshagen MD, de Graaf H, Bonten MJM. Rotavirus disease course among immunocompromised patients; 5-year observations from a tertiary care medical centre. *J Infect.* August 2017. doi:10.1016/j.jinf.2017.08.006.
17. Doorduyn Y, van Pelt W, Havelaar AH. The burden of infectious intestinal disease (IID) in the community: a survey of self-reported IID in The Netherlands. *Epidemiol Infect.* 2012;140:1185-92.
18. Hahné S, Hooiveld M, Vennema H, et al. Exceptionally low rotavirus incidence in the Netherlands in 2013/14 in the absence of rotavirus vaccination. *Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull.* 2014.
19. Van Gaalen RD, Van De Kasstele J, Hahné SJM, et al. Epidemiology Publish Ahead of Print Determinants of rotavirus transmission: a lag nonlinear time series analysis. doi:10.1097/EDE.0000000000000654.
20. Moerkamp AH, van Gool WA. Zorginstituut Nederland. Verbindende notitie van Zorginstituut Nederland en Gezondheidsraad bij adviezen over vaccinatie tegen rotavirus. 2017.
21. Matthijssens J, Zeller M, Heylen E, et al. Higher proportion of G2P[4] rotaviruses in vaccinated hospitalized cases compared with unvaccinated hospitalized cases, despite high vaccine effectiveness against heterotypic G2P[4] rotaviruses. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:O702-O710.
22. Justino MCA, Linhares AC, Lanzieri TM, et al. Effectiveness of the monovalent G1P[8] human rotavirus vaccine against hospitalization for severe G2P[4] rotavirus gastroenteritis in Belém, Brazil. *Pediatr Infect Dis J.* 2011. doi:10.1097/INF.0b013e3182055cc2.
23. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al. Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2006;354:11-22.
24. Itzler R, Koch G, Matson DO, et al. Robustness of the health-care utilization results from the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) evaluating the human-bovine (WC3) reassortant pentavalent rotavirus vaccine (RV5). *BMC Pediatr.* 2010;10. <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/10/42>.
25. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human–Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. *N Engl J Med.* 2006;354(1):23-33.
26. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, et al. Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. *2004;22(21):2836-42.*
27. Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, et al. RotaTeq??, a pentavalent rotavirus vaccine: Efficacy and safety among infants in Europe. 2009. doi:10.1016/j.vaccine.2009.10.041.
28. Salinas B, Schael IP, Linhares AC, et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2005. doi:10.1097/01.inf.0000178294.13954.a1.
29. Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, et al. Effect of Human Rotavirus Vaccine on Severe Diarrhea in African Infants. *N Engl J Med.* 2010;362(4):289-98.
30. Chella Sindhu KN, Babji S, Ganesan SK. Impact of rotavirus vaccines in low and middle-income countries. *Curr Opin Infect Dis.* 2017. doi:10.1097/QCO.0000000000000397.
31. Clarke E, Desselberger U. Correlates of protection against human rotavirus disease and the factors influencing protection in low-income settings. *Mucosal Immunol.* 2015. doi:10.1038/mi.2014.114.
32. Sánchez-Urbe E, Esparza-Aguilar M, Parashar UD, Richardson V. Sustained Reduction of Childhood Diarrhea-Related Mortality and Hospitalizations in Mexico after Rotavirus Vaccine Universalization. *Clin Infect Dis.* 2016. doi:10.1093/cid/civ1205.
33. Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. *2015;33:2097-107.*
34. Nymark LS, Sharma T, Miller A, et al. Inclusion of the value of herd immunity in economic evaluations of vaccines. A systematic review of methods used. *Vaccine.* 2017;35:6828-41.
35. Panozzo CA, Becker-Dreps S, Pate V, et al. Direct, indirect, total, and overall effectiveness of the rotavirus vaccines for the prevention of gastroenteritis hospitalizations in privately insured us children, 2007-2010. *Am J Epidemiol.* 2014. doi:10.1093/aje/kwu001.
36. de Hoog MLA, Vesikari T, Giaquinto C, et al. Report of the Fifth European Expert Meeting on Rotavirus Vaccination (EEROVAC) Utrecht, The Netherlands, 20-22 March 2017. *Hum Vaccin Immunother.* December 2017:00-00. doi:10.1080/21645515.2017.1412019.
37. Kassim P, Eslick GD. Risk of intussusception following rotavirus vaccination: An evidence based meta-analysis of cohort and case-control studies. *2017;35:4276-86.*
38. Bines JE, Patel M, Parashar U. Assessment of Postlicensure Safety of Rotavirus Vaccines, with Emphasis on Intussusception. doi:10.1086/605051.
39. Koch J, Harder T, Von Kries R, Wichmann O. Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. doi:10.3238/arztebl.2017.0255.
40. Ye S, Whiley DM, Ware RS, et al. Multivalent Rotavirus Vaccine and Wild-type Rotavirus Strain Shedding in Australian Infants: A Birth Cohort Study: Rotavirus shedding in the vaccine era. *Infect Dis Soc Am.* 2017. doi:10.1093/cid/cix1022/4630926.
41. Payne DC, Edwards KM, Bowen MD, et al. Sibling Transmission of Vaccine-Derived Rotavirus (RotaTeq) Associated With Rotavirus Gastroenteritis. *2010;125(2).* <http://pediatrics.aapublications.org/content/125/2/e438>. Accessed August 9, 2017.
42. Anderson EJ. Rotavirus vaccines: viral shedding and risk of transmission. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(10):642-9.
43. Kaplon J, Cros G, Ambert-Balay K, et al. Rotavirus Vaccine Virus Shedding, Viremia and Clearance in Infants with Severe Combined Immune Deficiency. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:326-8.

44. Sakon N, Miyamoto R, Komano J, Pediatr EJ. An infant with acute gastroenteritis caused by a secondary infection with a Rotarix-derived strain. *Eur J Pediatr*. 2017. doi:10.1007/s00431-017-2963-3.
45. Weekly epidemiological record. Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2009;84:213-36. <http://www.who.int/wer>.
46. Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, et al. Safety and Efficacy of the Pentavalent HumanBovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine in Healthy Premature Infants. doi:10.1097/INF.0b013e31814521cb.
47. Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, et al. Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of the Human Rotavirus Vaccine in Preterm European Infants: A Randomized Phase IIIb Study. *Pediatr Infect Dis J @BULLET*. 2012;31(5). doi:10.1097/INF.0b013e3182490a2c.
48. Javid PJ, Sanchez SE, Jacob S, et al. The safety and immunogenicity of rotavirus vaccination in infants with intestinal failure. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014. doi:10.1093/jpids/pit060.
49. Bruijning-Verhagen P, Groome M. Rotavirus Vaccine -Current Use and Future Considerations. *Pediatr Infect Dis J*. 2017. doi:10.1097/INF.0000000000001594.
50. O'Ryan M. Rotavirus Vaccines: a story of success with challenges ahead. 2017;6:1517. doi:10.12688/f1000research.11912.1.
51. Kirkwood CD, Ma L-F, Carey ME, Steele AD. The rotavirus vaccine development pipeline. 2017. doi:10.1016/j.vaccine.2017.03.076.
52. Changotra H, Vij A. Rotavirus virus-like particles (RV-VLPs) vaccines: An update. *Rev Med Virol*. 2017;27(6):e1954. doi:10.1002/rmv.1954.
53. LCI richtlijn Hepatitis B. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/hepatitis-b>. Published 2008.
54. Hillen JSJ. Palavizumab voorwaarden\_College voor Zorgverzekeringen. 2005.



# Mycoplasma-infecties bij kinderen: the odd one out

Wendy Unger, Ruben de Groot, Annemarie van Rossum

## Samenvatting

De mycoplasma's behoren tot de klasse van zogeheten atypische bacteriën vanwege het ontbreken van een celwand. Dit kenmerk maakt mycoplasma's niet alleen ongevoelig voor onder meer bètalactamantibiotica, maar zorgt er ook voor dat mycoplasma's lastig zijn te diagnosticeren. Daarnaast wordt de diagnose bemoeilijkt doordat de klinische symptomen bij een mycoplasma-infectie vaak aspecifiek zijn en de huidige diagnostische testen een acute infectie bij kinderen niet kunnen onderscheiden van asymptomatisch dragerschap. Onjuist of ontijdig behandelen kan leiden tot ernstige complicaties, die veelal neurologisch van aard zijn. Daarnaast kan onterechte behandeling de ontwikkeling van antibioticaresistente stammen als gevolg hebben, wat langdurige behandeling van infecties compliceert.

In dit overzichtsartikel bespreken wij de mycoplasma's die het meest frequent luchtweginfecties kunnen veroorzaken bij zuigelingen en bij kinderen, namelijk ureaplasma en *Mycoplasma pneumoniae*, met de focus op de diagnostiek en behandeling van deze atypische bacteriën.

## Summary

The mycoplasmas belong to the class of so-called atypical bacteria because of the lack of a cell wall. This characteristic makes mycoplasmas not only insensitive to beta-lactam antibiotics but also difficult to diagnose. Diagnosis is further complicated by non-specific clinical symptoms of Mycoplasma infections and by the fact that in children the current diagnostics cannot distinguish an acute infection from asymptomatic carriage. Incorrect or untimely treatment can lead to serious complications, which are often neurological in nature. In addition, unnecessary treatment may result in the development of antibiotic-resistant strains, complicating sustainable treatment of infections.

In this review article we discuss the mycoplasmas that cause the most respiratory infections in infants and in children, namely *Ureaplasma* and *Mycoplasma pneumoniae*, with the focus on the diagnosis and treatment of these atypical bacteria.

## Introductie

*Mycoplasma pneumoniae* is sinds de introductie van de pneumokokkenvaccinatie de meest voorkomende bacteriële verwekker van pneumonie op de kindertijd.<sup>1</sup> *M. pneumoniae* is een van de mycoplasma's die pathogeen zijn voor mensen. Mycoplasma's vallen binnen de groep van Mollicutes ofwel 'zacht huidigen', vernoemd naar hun meest kenmerkende eigenschap, namelijk het ontbreken van een celwand. Hierdoor kunnen zij niet als grampositief of -negatief worden geclassificeerd, hoewel ze op basis van genetische studies het meeste verwantschap vertonen met de grampositieven. Door reductieve evolutie hebben deze organismen een groot deel van hun genoom verloren. Het overgebleven genoom bevat een hoog percentage geconserveerde genen, die voor identificatie van genus en stam kunnen worden gebruikt. Door de reductie van het aantal genen zijn veel metabole processen niet meer aanwezig en zijn mycoplasma's afhankelijk van nutriënten van de gastheer om te kunnen overleven. Mycoplasma's leven als het ware als parasieten en omdat zij afhankelijk zijn van hun

Erasmus University Medical Center, Rotterdam. Laboratory of Pediatrics, division Infection & Immunity. Dr. W.W.J. Unger, drs. R.C.A. de Groot. Erasmus University Medical Center - Sophia Children's Hospital, Rotterdam. Department of Pediatrics, division of Pediatric Infectious Diseases, Immunology and Rheumatology. Prof. dr. A.M.C. van Rossum. Correspondentieadres: dr. W.W.J. Unger (w.unger@erasmusmc.nl), en prof. dr. A.M.C. van Rossum (a.vanrossum@erasmusmc.nl).

gastheer zijn infecties meestal mild en/of chronisch en doden ze hun gastheer zelden. *Mycoplasma*'s behoren met hun genoom van max. 1200 kb en afmetingen tot 0,2 µm tot de kleinste zelf-replicerende organismen.

Naast *Mycoplasma pneumoniae* zijn er van de 17 soorten Mollicutes die bij de mens kunnen voorkomen, nog vier anderen pathogeen en verantwoordelijk voor de meeste klinisch relevante infecties, namelijk *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* en *Ureaplasma parvum*.

In dit artikel bespreken wij de mycoplasma's die infecties veroorzaken bij zuigelingen (*ureaplasma*) en bij kinderen (*M. pneumoniae*), met de focus op de diagnostiek van deze atypische bacteriën om sneller de juiste behandeling te kunnen bieden, verergering van de symptomen te voorkomen en ontwikkeling van antibioticaresistentie te beperken.

## Epidemiologie

### *M. pneumoniae*

*M. pneumoniae* verheft zich in epidemieën die zich eens in de drie tot zeven jaar herhalen. Mogelijk wordt dit patroon veroorzaakt door een wisseling in *M. pneumoniae*-subtype. Er kunnen op moleculaire gronden twee subtypen onderscheiden worden, type 1 en 2, maar hiertussen bestaan geen klinische verschillen. De belangrijkste presentaties van *M. pneumoniae* zijn luchtweginfecties, neurologische en mucocutane manifestaties.

Het belang van *M. pneumoniae* als verwekker van onderste luchtweginfecties verschilt sterk per leeftijdscategorie. *M. pneumoniae* wordt gevonden bij 16 procent van de schoolgaande kinderen opgenomen voor pneumonie, en bij 23 procent van de adolescenten.<sup>1</sup> Ook bij jongvolwassenen zonder medische voorgeschiedenis is *M. pneumoniae* een belangrijke verwekker. Bij kinderen jonger dan vijf jaar oud komt *M. pneumoniae* in absolute aantallen evenveel voor als bij schoolgaande kinderen. Echter, omdat op deze leeftijd virusinfecties zeer vaak voorkomen zijn de relatieve aantallen veel lager: bij twee tot vijf procent van de pneumonieën in deze groep wordt *M. pneumoniae* gevonden. Antistofdeficiënties zoals common variabele immuundeficiëntie (CVID)

verhogen de kans op ernstige luchtweginfecties door *M. pneumoniae*.<sup>2</sup>

Naast luchtweginfecties zijn diverse neurologische aandoeningen, zoals encefalitis en het guillain-barrésyndroom, geassocieerd met *M. pneumoniae*-infecties. Van de patiënten met een acuut neurologisch beeld met koorts is vijf tot tien procent positief voor *M. pneumoniae*.<sup>3</sup> Uit een recente studie naar de rol van *M. pneumoniae* in het guillain-barrésyndroom blijkt dat *M. pneumoniae*-specifieke IgG-antistoffen bij 58 procent van de kinderen met het guillain-barrésyndroom kunnen worden aangetoond en bij slechts 19 procent van de controlepersonen.<sup>4</sup>

Tijdens *M. pneumoniae*-infecties komt aspecifiek exantheem frequent voor. Specifiekere mucocutane uitingen zijn *M. pneumoniae*-geassocieerde mucositis (MPAM) en stevens-johnsonsyndroom (SJS). In ziektebeschrijvingen wordt bij maximaal 58 procent van de kinderen met SJS dit ziektebeeld toegeschreven aan *M. pneumoniae*.<sup>5</sup>

Diverse andere uitingen die beschreven worden bij een *M. pneumoniae*-infectie, zoals pericarditis en artritis, zijn zeldzaam, waardoor er geen betrouwbare incidentiecijfers zijn te geven.<sup>6</sup>

### *Ureaplasma*

*Ureaplasma*'s komen bij 40 tot 80 procent van de vrouwen asymptomatisch voor in de slijmvliezen van het urogenitaal kanaal.<sup>7</sup> Sinds 2002 worden de bij de mens voorkomende *ureaplasma*'s op basis van significante genetische verschillen onderverdeeld in twee soorten: *U. urealyticum* (serovars 2,4,5,7-13) en *U. parvum* (serovars 1,3,6,14), die met moleculaire technieken van elkaar worden onderscheiden.<sup>8</sup> In het urogenitaal stelsel van vrouwen worden de *ureaplasma*'s beschouwd als commensalen, waarbij *U. parvum* vaker wordt gevonden dan *U. urealyticum*.<sup>9</sup> Bij zwangere vrouwen, zuigelingen en immuungecompromitteerden wordt *ureaplasma* nu echter ook als pathogeen beschouwd. *Ureaplasma*'s zijn in hoge aantallen aangetroffen gedurende chorioamnionitis in de placenta en in het vruchtwater.<sup>9</sup> Verticale transmissie van *ureaplasma* op het kind kan ofwel *in utero* ofwel bij de geboorte

gebeuren. De mate van verticale transmissie varieert van 18 tot 88 procent, is omgekeerd evenredig met de zwangerschapsduur, en leidt tot kolonisatie van de luchtwegen bij de neonat. Met name bij zuigelingen met een zeer laag geboortegewicht wordt ureaplasma-kolonisatie waargenomen: 20 tot 45 procent is langdurig positief.<sup>9</sup> Ten opzichte van kortstondige kolonisatie wordt het langdurig aantonen van het organisme in een tracheaal aspiraats bij zuigelingen als infectie beschouwd. De aanwezigheid van ureaplasma in de luchtwegen van neonaten kan leiden tot longontsteking of longschade, en is geassocieerd met het ontwikkelen van bronchopulmonale dysplasie (BPD).<sup>10,11</sup>

Kleine studies naar de behandeling van ureaplasma-infectie laten echter geen verbetering van BPD zien.<sup>12</sup> Het is niet bekend waarom behandeling van een ureaplasma-infectie van de neonat vaak geen verbetering lijkt te geven. Het uitblijven van effect bij de behandeling van een ureaplasma-infectie zou verklaard kunnen worden doordat andere factoren het ontstaan van BPD hebbenuitgelokt<sup>13</sup> (waaronder pre-eclampsie, genetische factoren, surfactansdeficiëntie of -disfunctie). Een andere verklaring is dat de interventie te laat komt, omdat de schade en de verstoorde longontwikkeling door inflammatie al intra-uterien of direct postnataal begonnen is. Daarnaast kan de correlatie tussen ureaplasma en BPD ook het gevolg zijn van een omgekeerd causaal verband; kinderen met BPD zouden gevoeliger kunnen zijn voor het oplopen van een ureaplasma-infectie.

Ureaplasma-kolonisatie van de luchtwegen is geassocieerd met invasieve ziekte. De incidentie van ureaplasma in navelstrengbloed van zuigelingen met een zeer laag geboortegewicht is 17 procent en wordt geassocieerd met markers van ontsteking, zoals IL-1β.<sup>14</sup> Diverse studies beschrijven ureaplasmapositieve kweken van hersenvocht (CSF).<sup>15,16</sup> In een grote prospectieve studie op een cohort zuigelingen met een zeer laag geboortegewicht werden ureaplasmasoorten bij 23 procent van deze zuigelingen in serum en/of CSF aangetoond,<sup>17</sup> wat suggereert dat ureaplasma's in de bloedbaan terecht kunnen komen en de onrijpe bloed-hersenbarrière

passeren.

## Pathogenese

### *M. pneumoniae*

*M. pneumoniae* koloniseert de bovenste luchtwegen. Tijdens kolonisatie hecht *M. pneumoniae* zich aan het luchtwegepitheel om aan de mucociliaire klaring te ontsnappen en om toegang tot nutriënten te krijgen. Kolonisatie in de bovenste luchtwegen is asymptomatisch, maar kan aanleiding geven tot bovensteluchtweginfecties. Bovendien vormen de koloniserende *M. pneumoniae*-cellen een reservoir voor aerogene transmissie, wat kan leiden tot ondersteluchtweginfecties. Horizontale transmissie vindt regelmatig plaats in gezinnen, instellingen voor gehandicaptenzorg en onder rekruten op kazernes. Het doorbreken van de basaalmembraan markeert infectie en leidt tot rekrutering van leukocyten, zoals monocyten en neutrofielen. Weefselschade ontstaat door direct cytopathische effecten van *M. pneumoniae* door bijvoorbeeld toxineproductie, maar mogelijk ook door een overreactie van het immuunsysteem.

Ook herinfecties met *M. pneumoniae* kunnen voorkomen. Of dit gebeurt vanwege langdurige mycoplasma-kolonisatie van de luchtwegen, zoals bij individuen met immuundeficiënties, is nog onduidelijk.<sup>18</sup>

### Neurologische manifestaties *M. pneumoniae*

De neurologische aandoeningen die worden veroorzaakt door *M. pneumoniae* kunnen zich al manifesteren ten tijde van de luchtweginfectie, typisch in de eerste vijf tot zeven dagen. In dit geval is er sprake van een bacteriëmie, met daarna een direct effect op het brein,<sup>19</sup> waarbij encefalitis de meest ernstige complicatie is. Daarnaast kunnen neurologische manifestaties zich ongeveer 14 dagen na de primaire luchtweginfectie presenteren. Deze late manifestaties zijn in het algemeen antistofgemedeerd. Zo is er bijvoorbeeld bij het guillain-barrésyndroom sprake van anti-*M. pneumoniae*-antistoffen die kruisreageren met myeline.<sup>20</sup> Dit onderscheid tussen vroege en late manifestaties heeft consequenties voor de diagnostiek en de behandeling. Voor behandeling van vroege manifestaties wordt in het algemeen doxycycline aanbevolen vanwege de goede penetratie van het centraal zenuwstelsel, terwijl voor de late manifestaties, die het gevolg zijn van kruisreagerende antistoffen, intraveneus

gammaglobuline wordt aanbevolen.

### *Ureaplasma*

Net als mycoplasma's hechten ureaplasma's aan cellen van de gastheer. De cytoadherentie van ureaplasma is, in tegenstelling tot die van *M. pneumoniae*, echter niet in detail onderzocht en de betrokken adhesiemoleculen zijn nog onbekend. Ureaplasma's hebben een aantal virulentiefactoren:

- ammonium, vrijgekomen bij de hydrolyse van ureum, kan met water het ammoniumhydroxide vormen, dat schade en inflammatie in de mucosa veroorzaakt;
- het serine/treoninekinase en proteïnefosfatase (STK/STP), dat leidt tot vorming van waterstofperoxide en dat membraanschade bij gastheercellen induceert;
- en het immunogene lipoproteïne multiple banded antigen (MBA).<sup>21</sup> MBA kan in grootte variëren; data uit proefdierstudies suggereren echter dat niet de grootte van het MBA maar de immuunrespons van de gastheer de pathogeniciteit van ureaplasma bepaalt.

Daarnaast zijn er aanwijzingen dat ureaplasma's op verschillende manieren de afweermechanismen van de gastheercel onderdrukken, zoals via productie van een biofilm of epigenetische modificatie van genen betrokken bij afweer,<sup>22</sup> wat kan leiden tot chronische ontsteking.

Hoewel ureaplasma's in het urogenitaalstelsel in het algemeen als commensalen worden beschouwd, is er toenemend bewijs dat deze micro-organismen niet alleen onschadelijk zijn. Deze bacteriën kunnen zich vanuit de cervix opwaarts verplaatsen naar de baarmoeder en eileiders en daar subklinische infecties veroorzaken. Bij een zwangerschap kunnen ureaplasma chorioamnionitis en intra-uterine infecties induceren, die klinisch meestal asymptomatisch verlopen. Om dit vast te stellen is het tijdstip in de zwangerschap waarop vruchtwater- of placentamonsters worden geanalyseerd van belang: 67 procent van de preterme zwangerschappen tonen een polymicrobiële infectie (vaak ureaplasma en een ander micro-organisme). Bij 90 procent van de infecties in laat-preterme en terme placenta's wordt echter slechts één enkel micro-organisme aangetroffen, waarbij ureaplasma, en in het bijzonder *U.*

*parvum*, het meest wordt aangetroffen. Hierdoor wordt ureaplasma geassocieerd met histologische chorioamnionitis.<sup>23</sup> Additioneel bewijs voor een oorzakelijk verband tussen ureaplasma en chorioamnionitis komt uit proefdierstudies waarbij intra-uteriene injectie van klinische *U. parvum*-isolaten een infiltraat laat zien van leukocyten en een verhoging van ontstekingsmediatoren in het vruchtwater en vroeggeboorte induceerde kenmerken van acute chorioamnionitis.<sup>24,25</sup> De precieze rol van ureaplasma bij het ontstaan van chorioamnionitis is niet duidelijk, omdat niet alle vrouwen die besmet zijn met ureaplasma, chorioamnionitis ontwikkelen. Verschillen kunnen worden toegeschreven aan de genetische achtergrond van de gastheer.

Uit een aantal studies blijkt dat de aanwezigheid van maternale en/of foetale anti-ureaplasma-antilichamen een hoger risico op zwangerschapscomplicaties en neonatale aandoeningen veroorzaakt. Dit is ongeacht de virulentie van een ureaplasma,<sup>21</sup> wat suggereert dat de immuunreactie op ureaplasma-infecties de pathogenese van chorioamnionitis beïnvloedt.

Een langdurige infectie van het vruchtwater met ureaplasma kan resulteren in een congenitale luchtweginfectie of pneumonie. Aanwijzingen hiervoor zijn detectie van ureaplasma in 35 procent van de tracheale en nasofaryngeale aspiraten van neonaten en specifiek IgM in serum. Daarnaast komen inflammatie en schade van het longweefsel bij deze ureaplasmapositieve neonaten twee keer vaker voor dan bij ureaplasmanegatieve neonaten.<sup>26</sup> Ureaplasma-infectie van de ontwikkelende long is met name bij schapen en primaten bestudeerd. Binnen drie dagen na intra-amniotische injectie van ureaplasma is er ontstekingsinfiltraat in de foetale long detecteerbaar. Deze ontsteking is mild van aard en zou op een röntgenfoto niet waarneembaar zijn.<sup>27</sup> Bij deze milde longontsteking worden significante toenames in surfactant en longgasvolumes geobserveerd. Hoewel deze effecten op de longfysiologie overeenkomen met klinische longrijping, vertegenwoordigen ze waarschijnlijk dysmaturing, wat blijkt uit de verminderde elastische foci en toename in gladde spieren rond bronchiolen, longslagader en arteriolen.<sup>27</sup> De bevindingen in deze dierstudies komen overeen met de

longpathologie beschreven in een beperkt aantal studies bij mensen: ook in autopsie verkregen longweefsel van met ureaplasma geïnfecteerde, te vroeg geboren kinderen werden een verhoogde longfibrose, elastische vezelophoping en gladdespieractine waargenomen. Deze veranderingen in elastine en glad spierweefsel zijn vergelijkbaar met die gemeld voor zuigelingen met BPD.<sup>27</sup>

Er zijn nauwelijks studies naar de pathogenese van de ureaplasma geïnduceerde neurologische aandoeningen en deze worden daarom hier niet verder besproken.

### Microbiologische diagnostiek

Omdat *M. pneumoniae* en ureaplasma een celwand missen en vatbaar zijn voor uitdroging en warmte, moeten (endo)tracheale of nasofaryngeale (NP) aspiraten of NP-swabs direct in medium worden geplaatst. Een goede afname en bewaring van monsters is essentieel om fout-negatieve resultaten te voorkomen.

#### *M. pneumoniae*

De zogeheten gouden standaard om een *M. pneumoniae*-infectie vast te stellen is een viervoudige stijging van het specifieke IgG wanneer titers in sera uit de acute en convalescente fase worden vergeleken. Deze gouden standaard kan daarom alleen retrospectief worden vastgesteld en is dus niet geschikt voor diagnostiek in een klinisch relevant tijdsbestek.

Een bacteriële kweek van *M. pneumoniae* vereist speciale kweekmedia, is arbeidsintensief, tijdrovend en weinig sensitief. Vanwege de trage groei (een verdubbelingstijd van ongeveer 6 uur) duurt het minimaal twee weken voor kolonies zichtbaar worden. Deze methode is dus ongeschikt voor reguliere diagnostiek van *M. pneumoniae*. Gramkleuring is niet zinvol aangezien *M. pneumoniae* geen celwand heeft.

Moleculaire technieken zoals qPCR zijn vele malen gevoeliger, sneller en specifiekere dan kweek. qPCR heeft daarom vaak de voorkeur als diagnostische test. Hiervoor wordt neusswab of keelwat of, in geval van neonaten, tracheaal of nasofaryngeaal aspiraats, gebruikt als uitgangsmateriaal. Voor *M. pneumoniae* differentieert het aantonen van de aanwezigheid van de bacterie in de bovenste luchtwegen van kinderen niet tussen infectie en asymptomatisch dragerschap.

Asymptomatisch *M. pneumoniae*-dragerschap komt voor bij 10 tot 20 procent van de kinderen.<sup>28</sup> Een positieve qPCR op een monster uit de bovenste luchtwegen van kinderen bewijst dan ook niet dat *M. pneumoniae* de verwekker van de pneumonie is. Ook biedt de Ct-waarde geen onderscheidend vermogen: uit een recente studie op een gedefinieerd cohort van *Mp*-pneumoniepatiënten en asymptomatische *Mp*-dragers blijkt dat Ct-waarden in monsters van *Mp*-pneumoniepatiënten grotendeels overlappen met die in monsters van asymptomatische dragers. Voor een individuele patiënt is het daardoor niet mogelijk om op basis van de Ct-waarde een diagnose te stellen.

Een negatieve PCR sluit *M. pneumoniae* uiteraard wel uit. Hoewel er geen grote studies zijn die de diagnostische waarde van qPCR op een bronchoalveolair spoelsel evalueren, wordt een positieve PCR op materiaal verkregen door middel van bronchoalveolaire spoelen als suggestief voor *M. pneumoniae*-infectie beschouwd. Vanwege de invasieve procedure die nodig is om een monster uit de lagere luchtwegen van kinderen met een longontsteking te verkrijgen, zijn monsters van de infectiehaard in het algemeen echter niet beschikbaar.<sup>29</sup>

Voor *M. pneumoniae* kan serologisch onderzoek van toegevoegde waarde zijn. Positieve testen voor specifiek IgM en IgG komen echter ook voor bij respectievelijk 20 en 50 procent van de gezonde kinderen<sup>28</sup> en moeten dus met zorg worden geïnterpreteerd. Specifieke IgG-antistoffen zijn nog tot vier jaar na infectie detecteerbaar, dus lage IgG-titers duiden óf op het begin van een acute infectie óf op een eerdere infectie. *M. pneumoniae*-specifieke IgM-titers hoger dan 1 op de 128 zijn wel suggestief voor een acute *M. pneumoniae*-infectie. Als een patiënt al eens eerder een *M. pneumoniae*-infectie heeft doorgemaakt zal het *M. pneumoniae*-specifiek IgM echter minder sterk zijn verhoogd.

Concluderend kan worden gezegd dat er behoefte is aan een minimaal invasieve, snelle diagnostische test die differentieert tussen dragerschap en veroorzaker van een symptomatische infectie.

#### *Ureaplasma*

Voor detectie van ureaplasma is kweek de gouden standaard. Ureaplasma's groeien niet alleen

sneller dan *M. pneumoniae* maar onderscheiden zich ook door het bezit van urease. Met dit enzym wordt ureum in het kweekmedium gehydrolyseerd tot ammoniak. In suspensiekweken wordt een kleuromslag van het medium, als gevolg van alkaliseren, geïdentificeerd. Op agar met ureaplasma-selectief medium groeien ureaplasma's als typische goudbruine kolonies. Groei kan al na 24 tot 48 uur incubatie worden gedetecteerd, maar resultaten kunnen tot 7 dagen duren. Er zijn weinig laboratoria met expertise op het gebied van ureaplasma-kweken.

Net als voor *M. pneumoniae* is een gramkleuring niet zinvol aangezien ureaplasma 0,2 micrometer groot zijn en geen celwand hebben.

Serotypering van ureaplasma voor diagnostische doeleinden kan van beperkte waarde zijn, omdat veel isolaten, voornamelijk *U. urealyticum*, meerdere serovars bevatten. Het is niet te onderscheiden of een isolaat uit een mix van meerdere serovars bestaat of uit zogeheten hybriden: een enkel organisme dat markers van meerdere serovars tot expressie brengt na horizontale genoverdracht.

Voor detectie van ureaplasma zijn ook diagnostische kits beschikbaar. Op basis van colorimetrische assays kan de aanwezigheid van ureaplasma worden gedetecteerd en gekwantificeerd en kan de gevoeligheid voor antimicrobiële middelen worden getest. Deze kits kunnen geen onderscheid tussen de ureaplasmasoorten maken. Hoewel deze assays, net als kweek, levende organismen detecteren is de sensitiviteit lager dan van PCR, maar de detectietijd is korter en er is minder gespecialiseerd personeel nodig dan voor kweek.

De huidige diagnostische methoden hebben dus de nodige beperkingen en de uitkomsten moeten in de context van de patiënt worden geïnterpreteerd. Innovatieve diagnostiek die het onderscheid kan maken tussen dragerschap en infectie is een actief veld van onderzoek. In de huidige situatie kan alleen de waarschijnlijkheidsdiagnose mycoplasma-infectie worden gesteld door alle klinische gegevens, zoals de leeftijd van de patiënt, de symptomen en de testuitslagen (waaronder PCR, infectieparameters in het bloed, thoraxfoto) te combineren.

De klinische presentatie van *M. pneumoniae*-luchtweginfecties lijkt erg op die van virale infecties en kan daardoor meestal niet onderscheiden worden op basis van de klinische karakteristieken (hoesten, al dan niet gepaard gaand met koorts en algehele malaise). Koorts die langer dan drie tot vier dagen duurt, relatief lage infectieparameters en het uitblijven van een reactie op amoxicilline kunnen een reden zijn tot verdenking op *M. pneumoniae* als verwekker van de luchtweginfectie. Het maken van specifieke aanbevelingen voor diagnostiek naar ureaplasma is nog niet mogelijk omdat de klinische presentatie van ureaplasma-infecties bij neonaten nog niet volledig is beschreven.

## Therapie

Het ontbreken van een celwand zorgt ervoor dat *M. pneumoniae* en ureaplasma inherent ongevoelig zijn voor bètalactam- en glycopeptideantibiotica, die op de celwand ingrijpen. Daarnaast zijn sulfonamiden ineffectief omdat deze bacteriën geen foliumzuur synthetiseren. Macroliden zijn de eerste keuze bij luchtweginfecties vanwege het gunstige bijwerkingenprofiel en de zeer lage MIC's. Tetracyclines zijn bij jonge kinderen geassocieerd met tandverkleuring en, net als chinolonen, met kraakbeenafwijkingen. Bij luchtweginfecties bij kinderen onder de 8 jaar zijn deze twee groepen antibiotica daarom gecontra-indiceerd. Boven de 8 jaar is doxycycline ook een goede eerste keuze. Bij encefalitis heeft doxycycline de voorkeur vanwege slechte penetratie in het centraal zenuwstelsel van de meeste macroliden.

Vanwege genoemde bijwerkingen van tetracyclines en chinolonen, alsook het zogeheten 'grey baby syndroom' geassocieerd met chlooramfenicol, zijn macroliden daarom ook eerste keuze voor behandeling van ureaplasma-infecties tijdens zwangerschap. In tegenstelling tot azitromycine passeert erytromycine de placenta slecht. Azitromycine zou voorlopig een eerste keuze voor deze indicatie zijn. Een belangrijke complicerende factor is het feit dat de meeste gevallen van chorioamnionitis klinisch asymptomatisch zijn en pas retrospectief positief worden gediagnosticeerd.

Behandeling van neonatale ureaplasma-infecties wordt bemoeilijkt doordat de dosis en behandelingsduur met macroliden nog beter moet worden

onderzocht. Uit klinische trials blijkt dat erytromycine geen effect heeft op preventie van BPD-ontwikkeling.<sup>30</sup> In proefdieren werd een beter effect bereikt met azitromycine, maar een dosisregime voor behandeling van neonaten ontbreekt nog.

Macrolideresistentie bij *M. pneumoniae* komt voor bij 80 tot 90 procent van de isolaten in Oost-Azië.<sup>31</sup> In andere West-Europese landen gaat het om percentages van 5 tot 15 procent.<sup>31</sup> Resistentie tegen tetracyclines en quinolonen voor *M. pneumoniae* is nog niet beschreven, maar kan *in vitro* onder antibiotische druk wel worden geïnduceerd. Daarentegen wordt macrolideresistentie bij ureaplasma bij 46 tot 85 procent van de infecties wereldwijd waargenomen, behalve in het Verenigd Koninkrijk (0 tot 2 procent) en Kroatië (0 tot 7 procent).<sup>32</sup> Daarnaast zijn tetracyclineon gevoeligheid, met hoogste prevalentie in China (53 tot 88 procent), en fluorochinolonon gevoeligheid, met hoogste prevalentie in Zuid-Afrika (73 procent), USA (34 procent) en Cuba (31 procent), beschreven voor ureaplasma. Er zijn geen recente cijfers over macrolideresistentie bij *M. pneumoniae* en ureaplasma in Nederland.

Bij een gedeelte van de patiënten staat de immunopathologie meer op de voorgrond dan de directe cytotoxische effect van *M. pneumoniae*. Er lijkt daarom een rationale voor immuunmodulerende therapie. Bij refractaire *M. pneumoniae*-pneumonie kan een kuur (methyl)prednison en/of intraveneuze immunoglobuline-suppletie worden overwogen. Diverse kleine studies laten hiervan een effect zien, maar grotere studies zijn nog niet gedaan. De duur van dergelijk kuren loopt in de literatuur uiteen van 3 tot 14 dagen.

## Conclusie

*M. pneumoniae* en ureaplasma zijn atypische bacteriën. *M. pneumoniae* leidt meestal tot een milde, zelflimiterende luchtweginfectie, maar kan ook tot ernstige infecties en para-infectieuze problemen leiden op basis van kruisreagerende antistoffen. Ureaplasma is geassocieerd met chorioamnionitis en de ontwikkeling van BPD bij de neonat. De huidige diagnostiek maakt voor beide pathogenen geen onderscheid tussen de aanwezigheid in asymptomatisch dragerschap en in veroorzaker van klinische infectie. Kennis van de pathogenese van de diverse uitingen van een *M.*

*pneumoniae*- of ureaplasma-infectie is essentieel voor een correcte interpretatie van de diagnostiek en voor het instellen van een adequate therapie.

## Dankbetuiging

S.E. Estevão, A.C.J.M. de Bruijn en T. Hoogenboezem. R. de Groot is ondersteund door Stichting Sophia Research Fonds, grant S15-33.

## Referenties

1. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015;372:835-45.
2. Roifman CM, Rao CP, Lederman HM, et al. Increased susceptibility to Mycoplasma infection in patients with hypogammaglobulinemia. *Am J Med* 1986;80:590-4.
3. Lind K, Zoffmann H, Larsen SO, Jessen O. Mycoplasma pneumoniae infection associated with affection of the central nervous system. *Acta Med Scand*. 1979;205:325-32.
4. Meyer Sauter PM, Huizinga R, Tio-Gillen AP, et al. Mycoplasma pneumoniae triggering the Guillain-Barre syndrome: A case-control study. *Ann Neurol*. 2016; 80:566-80.
5. Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, et al. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child*. 2000;83:347-52.
6. de Groot RCA, Meyer Sauter PM, Unger WWJ, van Rossum AMC. Things that could be Mycoplasma pneumoniae. *J Infect*. 2017;74 Suppl 1:S95-S100.
7. Cassell GH, Waites KB, Watson HL, et al. Ureaplasma urealyticum intrauterine infection: role in prematurity and disease in newborns. *Clin Microbiol Rev*. 1993;6:69-87.
8. Kong F, James G, Ma Z, et al. Phylogenetic analysis of Ureaplasma urealyticum—support for the establishment of a new species, Ureaplasma parvum. *Int J Syst Bacteriol*. 1999;49:1879-89.
9. Viscardi RM. Ureaplasma species: role in neonatal morbidities and outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. Ed 2014;99:F87-92.
10. Wang EL, Ohlsson A, Kellner JD. Association of Ureaplasma urealyticum colonization with chronic lung disease of prematurity: results of a metaanalysis. *J Pediatr*. 1995;127:640-4.
11. Schelonka RL, Katz B, Waites KB, Benjamin DK Jr. Critical appraisal of the role of Ureaplasma in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:1033-9.
12. Lyon AJ, McColm J, Middlemist L, et al. Randomised trial of erythromycin on the development of chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed. 1998;78:F10.
13. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med*. 2018;16:36.
14. Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, et al. The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:43.e1-e5.
15. Waites KB, Crouse DT, Nelson KG, et al. Chronic Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infections of central nervous system in preterm infants. *Lancet*. 1988;2:17-21.

16. Heggie AD, Jacobs MR, Butler VT, Baley JE, Boxerbaum B. Frequency and significance of isolation of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* from cerebrospinal fluid and tracheal aspirate specimens from low birth weight infants. *J Pediatr*. 1994;124:956-61.
17. Viscardi RM, Hashmi N, GW Gross, et al. Incidence of invasive *Ureaplasma* in VLBW infants: relationship to severe intraventricular hemorrhage. *J Perinatol*. 2008;28:759-65.
18. Dorigo-Zetsma JW, Wilbrink B, van der Nat H, et al. Results of molecular detection of *Mycoplasma pneumoniae* among patients with acute respiratory infection and in their household contacts reveals children as human reservoirs. *J Infect Dis*. 2001;183:675-78.
19. Narita M. Classification of Extrapulmonary Manifestations Due to *Mycoplasma pneumoniae* Infection on the Basis of Possible Pathogenesis. *Front Microbiol*. 2016;7:23.
20. Meyer Sauter PM, Roodbol J, Hackenberg A, et al. Severe childhood Guillain-Barre syndrome associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection: a case series. *J Peripher Nerv Syst*. 2015;20:72-8.
21. Sweeny EL, Dando SJ, Kallapur SG, Knox CL. The Human *Ureaplasma* Species as Causative Agents of Chorioamnionitis *Clin Microbiol Rev*. 2017;30:349-79.
22. Xiao L, Crabb DM, Dai Yet al. Suppression of antimicrobial peptide expression by *Ureaplasma* species. *Infect Immun*. 2014;82:1657-65.
23. Sweeney EL, Kallapur SG, Gisslen T, et al. Placental infection with *Ureaplasma* species is associated with histologic chorioamnionitis and adverse outcomes in moderately preterm and late-preterm infants. *J Infect Dis*. 2016;213:1340-7.
24. Yoder BA, Coalson JJ, Winter VT, et al. Effects of antenatal colonization with *Ureaplasma urealyticum* on pulmonary disease in the immature baboon. *Pediatr Res*. 2003;54:797-807.
25. Sentharamakannan P, Presicce P, Rueda CM, et al. Intraamniotic *Ureaplasma parvum* induced maternal and fetal inflammation and immune responses in rhesus macaque. *J Infect Dis*. 2016;214:1597-604.
26. Viscardi RM, Manimtim WM, Sun CCJ, et al. Lung pathology in premature infants with *Ureaplasma urealytica* infection. *Ped Dev Pathol*. 2002;5:141-50.
27. Collins JJ, Kallapur SG, Knox CL, et al. Inflammation in fetal sheep from intra-amniotic injection of *Ureaplasma parvum*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010;299:L852-60.
28. Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG, et al. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. *PLoS Med* 2013;10(5):e1001444.
29. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011;66 Suppl 2:ii1-23.
30. Jonsson B, Rylander M, Faxelius G. *Ureaplasma urealyticum*, erythromycin and respiratory morbidity in high-risk preterm neonates. *Acta Paediatr*. 1998;87:1079-84.
31. Meyer Sauter PM, Unger WW, Nadal D, et al. Infection with and Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in Children. *Front Microbiol*. 2016;7:329.
32. Beeton ML and Spiller OB. Antibiotic resistance among *Ureaplasma* spp. isolates: cause for concern? *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:330-7.



# Neonatale herpessimplexvirusinfecties

Maya Keuning, Dasja Pajkr

## Samenvatting

De incidentie van neonatale herpessimplexvirus (HSV)-infecties in Nederland is laag, maar neemt de laatste jaren toe. Naast de milde vorm beperkt tot enkele huidblaasjes, kan dit ziektebeeld uitbreiden tot een neurologische of gedissemineerde variant met een hoge mortaliteit en morbiditeit. Een klinische diagnose wordt bemoeilijkt door een vaak aspecifieke presentatie en overlap in verschillende uitingsvormen. Tijdige herkenning en inzetten van diagnostiek en therapie is cruciaal voor een gunstige uitkomst. Dit artikel geeft een overzicht van de epidemiologie, kliniek, diagnostiek en behandeling van neonatale HSV-infecties.

## Abstract

Neonatal herpes simplex virus (HSV) infections are rare in the Netherlands, yet the incidence is increasing. The course of disease can range from a local infection of the skin and conjunctivae to neurological or disseminated disease characterized by a high morbidity and mortality rate. As the clinical presentations are often nonspecific in neonatal HSV infections and outcomes can be very unfavourable in untreated patients, prompt and adequate diagnostic testing and therapeutic interventions are crucial. This article provides an overview of the epidemiology, clinical symptoms, diagnostic tools and therapeutic interventions in neonatal HSV infections.

## Inleiding

Herpessimplexvirus (HSV) type 1 en 2 zijn dubbelstrengs DNA-virussen die behoren tot de herpesviridae-familie, waartoe ook het varicellazostervirus, epstein-barrvirus en cytomegalovirus behoren. Een aantal bekende ziektebeelden wordt door dit virus veroorzaakt, zoals herpes labialis (meestal veroorzaakt door HSV-1) of genitalis (meestal door HSV-2). Besmetting vindt plaats door direct contact met oraal, genitaal of conjunctivaal slijmvlies. Na een primaire infectie verblijft

het HSV latent in de sensibele of autonome ganglia. Hieruit ontstaan periodieke (sub)klinische reactivaties, die zich meestal levenslang manifesteren.<sup>1</sup> Een primaire HSV-infectie wordt doorgaans opgelopen op de kleuterleeftijd en verloopt in 85 tot 95 procent van de gevallen asymptomatisch. Een neonatale HSV-infectie, of herpes neonatorum, wordt gedefinieerd als een infectie met HSV in de eerste 28 levensdagen van een pasgeborene. De ernst van een herpes neonatorum kan variëren van mild tot zeer ernstig met een fulminant beloop en fatale afloop. Beide HSV-typen kunnen een neonatale infectie veroorzaken en infecties kunnen het gevolg zijn van een maternale primaire infectie of van een reactivatie.

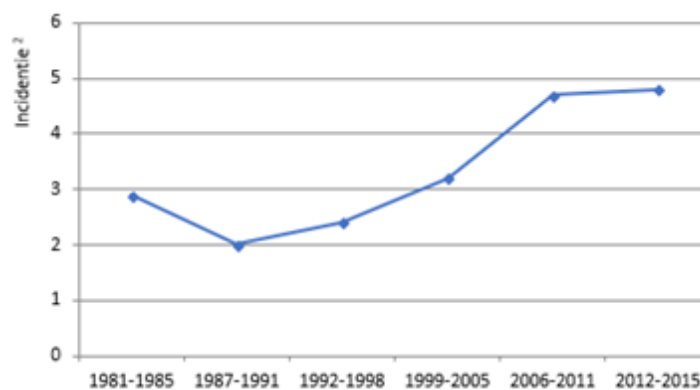
## Epidemiologie

HSV-dragerschap is zeer prevalent; studies onder de Nederlandse bevolking rapporteren een HSV-1-seroprevalentie van 61 tot 75 procent en van 11 tot 27 procent voor HSV-2.<sup>2,3</sup> HSV-infecties bij neonaten zijn echter zeldzaam. Sinds 1981 zijn er periodieke monitorstudies verricht in Nederland waardoor de incidentie van neonatale HSV-infecties goed in kaart is gebracht. De meest recent gerapporteerde incidentie bedraagt 4,8 per 100.000 neonaten.<sup>4</sup> In de afgelopen 15 jaar is de incidentie van neonatale HSV-infecties toegenomen (zie *figuur 1*).<sup>4-9</sup> Een mogelijke verklaring voor deze toename zou de implementatie van de gevoelige polymerase chain reaction (PCR)-test in de diagnostiek kunnen zijn.

De leeftijd waarop een primaire HSV of HSV

Emma Kinderziekenhuis, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, afdeling Pediatrische Infectieziekten. M.W. Keuning, arts-onderzoeker. Dr. D. Pajkr, kinderarts-infectioloog/immunoloog. Correspondentieadres: M.W. Keuning (m.w.keuning@amc.uva.nl).

**Figuur 1.** Incidentie van herpes neonatorum<sup>1</sup> in Nederland.



<sup>1</sup>Gedefinieerd als een infectie met HSV in de eerste 28 levensdagen van een pasgeborene, aangetoond via positieve PCR of kweek op blaasjes / huiduitstrijk, plasma, liquor of sputum. <sup>2</sup> per 100.000 pasgeborenen.

primo-infectie wordt opgelopen, lijkt toe te nemen.<sup>10</sup> Primaire expositie aan HSV op een volwassen leeftijd kan problematisch zijn voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd. In een studie naar genitale HSV werd de incidentie van neonatale HSV-infecties vergeleken onder kinderen van vrouwen met verschillende serologische status op moment van bevalling.<sup>11</sup> De kans op transmissie bleek aanzienlijk groter bij vrouwen die een primo-infectie doormaakten rondom de partus vergeleken met een HSV-reactivatie (adjusted OR 59,3). In het eerste geval zijn er tijdens de zwangerschap nog geen maternale IgG-antistoffen tegen HSV aanwezig om transplacentair aan de foetus over te dragen.

### Transmissie

Er worden drie momenten van transmissie onderscheiden: intra-uterien (in de zwangerschap), perinataal (rond de geboorte) en postnataal (na de geboorte). Intra-uteriene transmissie komt zelden voor. Perinatale transmissie door direct contact met vaginaal secreet durante partu of ascenderend bij langdurig gebroken vliezen is de meest voorkomende route (85 procent).<sup>12</sup> De kans op verticale transmissie via moeders met een primo-infectie vlak voor de partus is significant groter dan vroeger in de zwangerschap. Hierbij hoeft er geen sprake te zijn van een symptomatische infectie.<sup>1</sup> Mathematische modellen suggereren een lage kans op transmissie van HSV naar een seksuele partner bij een genitale virale lading (VL) van minder dan 4 log<sub>10</sub> en een hoge kans bij VL meer dan 6 log<sub>10</sub>.<sup>13</sup> Het is onduidelijk in

hoeverre de hoogte van de maternale VL een rol speelt in verticale transmissie, hoewel het aannemelijk is dat de VL bij een primo-infectie hoger is dan bij een reactivatie.<sup>1</sup>

Bij postnatale transmissie (10 procent van de gevallen) kan overdracht plaatsvinden door direct contact met familie of verzorgers die HSV uitscheiden vanuit een orale herpesinfectie, een cutane laesie of asymptomatische infectie. Hierbij is het risico lager indien het een kind betreft van een moeder met een recidiverende herpesinfectie, gezien de waarschijnlijke overdracht van beschermende maternale antistoffen.

### Kliniek

Een herpes neonatorum kent drie verschillende klinische uitingsvormen: mucocutane, neurologische en gedissemineerde ziekte. Mucocutane ziekte kenmerkt zich door een beperkte infectie van huid en slijmvliezen met een doorgaans gunstige prognose. Een orale herpesinfectie presenteert zich met enkele geclusterde pijnlijke vesiculaire laesies op mond, palatum of tong. Bij een HSV-keratoconjunctivitis ontstaan periorbitale laesies en conjunctivale roodheid. Hierbij kan blijvend visusverlies optreden indien een keratoconjunctivitis vaak recidiveert en/of chronisch wordt.

Door retrograde verspreiding van HSV via perifere zenuwen of secundair ten gevolge van een viremie kan neurologische ziekte ontstaan. Doorgaans worden de eerste symptomen rond de 17<sup>e</sup> levensdag beschreven. In de kliniek ziet men koorts in combinatie met neurologische symptomen zoals insulden, meningeale prikkeling en

lethargie. De neurologische variant, of HSV meningo-encefalitis, kent een mortaliteit van meer dan 50 procent die verbetert tot 6 procent bij adequate therapie.<sup>14</sup> Door destructieve laesies in de cortex zijn neurologische restverschijnselen veelvoorkomend: slechts 35 procent van de overlevenden heeft een normale neurocognitieve ontwikkeling.<sup>15,16</sup>

De gedissemineerde HSV-infectie is ook een ernstig ziektebeeld dat gelijkenis vertoont met een bacteriële sepsis. Hierbij zijn meerdere organen aangedaan, waaronder vaak lever en longen. Gedissemineerde ziekte presenteert zich meestal in de eerste week postpartum met aspecifieke symptomen zoals hyper- of hypothermie, prikkelbaarheid en verminderde intake. Bij lichamelijk onderzoek kunnen tachypneu, hepatomegalie, ascites, icterus en petechiën opvallen. Een mortaliteit van 80 procent wordt beschreven, die ondanks behandeling rond de 29 procent blijft.<sup>17</sup>

Het stellen van een klinische diagnose wordt bemoeilijkt door de vaak aspecifieke presentatie.<sup>18-20</sup> Slechts 40 tot 50 procent van de patiënten presenteert zich met koorts en de typerende herpetische huidlaesies zijn afwezig in 60 procent van de gevallen. Bij de helft van de neonaten met HSV-meningo-encefalitis kunnen neurologische symptomen ontbreken bij initiële opvang. Er wordt dikwijls overlap van de verschillende uitingsvormen gezien. Bij een ogenschijnlijk gelokaliseerde herpes neonatorum moet men bedacht zijn op neurologische of gedissemineerde uitbreiding van infectie met het oog op de verschillende behandeling en prognose.

## Diagnostiek

Aanvankelijk was de virale kweek de gouden standaard voor het diagnosticeren van herpes neonatorum. Tegenwoordig is de PCR-test de belangrijkste diagnostische methode. Serologie heeft geen plek in de diagnostiek wegens de transplacentaire overdracht van maternale IgG-antistoffen en een IgM-respons die doorgaans pas na de vijfde levensdag meetbaar is bij neonaten.<sup>12</sup>

### PCR-test

In de afgelopen 15 jaar heeft de PCR-test een belangrijke rol gekregen in de diagnostiek naar

HSV. Hierbij wordt HSV-DNA geamplificeerd tot het detecteerbaar wordt middels PCR. Deze efficiënte techniek is mogelijk op plasma, liquor, blaasjesvocht, traanvocht, urine, oog-, huid- en orofarynxuitstrijken en geeft resultaat binnen twee dagen. In eerdere studies naar de toepassing van PCR op liquor bij neonaten met HSV-meningo-encefalitis werd een sensitiviteit van 74 tot 76 procent gerapporteerd.<sup>21,22</sup> In een recente cohortstudie van 63 neonaten met een HSV-infectie werd de diagnostische waarde van PCR op liquor en plasma onderzocht.<sup>15</sup> Van PCR op liquor werd een sensitiviteit beschreven van 72 procent en PCR op plasma was positief in 83 procent van alle gevallen. Daar de sensitiviteit van diagnostiek toeneemt, dient dus altijd bij verdenking op herpes neonatorum een PCR op plasma te worden verricht.

De diagnose van mucocutane ziekte wordt gesteld op basis van cutane of oculaire laesies én een positieve PCR of kweek op uitstrijken van huid, blaasvocht, conjunctiva of plasma. Een positieve PCR of kweek op liquor ongeacht neurologische symptomen óf evidente neurologische symptomen/liquorafwijkingen met een positieve PCR of kweek in plasma of huiduitstrijk bevestigt de diagnose HSV-meningo-encefalitis. In de liquor kunnen mononucleaire pleiocytose, lage tot normale glucoseconcentratie en een licht verhoogd proteïne worden gezien. Klinische tekenen van multiorgaanbetrokkenheid (respiratoire insufficiëntie, ascites, verhoogde levertransaminasen, diffuse intravasale stolling) met een positieve PCR of kweek van plasma, liquor of huiduitstrijken zijn een bewijs voor gedissemineerde ziekte. Aangezien het onderscheid tussen de drie ziektebeelden niet uitsluitend te maken is op basis van kliniek en de grenzen mogelijk niet zo evident zijn, dient men bij een verdenking op herpes neonatorum altijd de aanwezige laesies, plasma én liquor te onderzoeken op HSV.

Uit kwantitatieve analyses bleek de gemiddelde VL significant hoger bij neonaten met gedissemineerde ziekte vergeleken met de mucocutane en neurologische variant.<sup>15,23</sup> Verder bleek de gemiddelde VL gecorreleerd met mortaliteit, maar niet met neurologische verschijnselen. In oudere studies werd een hogere morbiditeit bij follow-up beschreven in de groep met een HSV-positieve

liquoruitslag na beëindiging van aciclovir-therapie.<sup>21,22</sup> Er zijn echter meer systematische onderzoeken nodig naar het kwantitatieve gebruik van PCR om therapierespons te beoordelen. De richtlijn van de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid en het Erasmus MC adviseert minstens éénmaal klaring van het virus in de liquor aan te tonen met PCR voor het staken van aciclovir.<sup>24</sup>

Contaminatie van uitstrijken in het laboratorium of de aanwezigheid van bloed in de liquor na een traumatische punctie kunnen leiden tot foute testuitslagen. Er moet ook rekening worden gehouden met contaminatie vanuit het baringskanaal, waardoor uitstrijken van huid, conjunctivae en orofarynx tot 24 à 48 uur postpartum nog positief kunnen zijn zonder dat er sprake is van een infectie. Overigens kan betrokkenheid van de meningen nog ontbreken in de initiële fase van een neurologische infectie waardoor de PCR aanvankelijk een negatieve uitslag geeft.<sup>25</sup> Indien de eerste lumbaalpunctie binnen 72 uur na begin van klachten negatief is en er een verdenking op een HSV-meningoencefalitis bestaat, dient deze te worden herhaald in de eerste week van ziekte.

## Behandeling

Hoge dosering intraveneus aciclovir (60mg/kg/dag in drie doses) gedurende 21 dagen is de eerstekeuzebehandeling voor neurologische en gedissemineerde herpes neonatorum. In verscheidene trials is de effectiviteit van dit regime superieur gebleken ten opzichte van lagere doseringsschema's en het eerder toegepaste middel vidarabine.<sup>14,26</sup> Bij mucocutane ziekte volstaat 14 dagen, mits neurologische betrokkenheid is uitgesloten. Het tijdig starten van aciclovir-therapie (binnen 24 uur na opname) verbetert de overlevingskans aanzienlijk.<sup>27</sup> In tegenstelling tot antibiotische behandeling kan aciclovir direct worden gestart en hoeft men niet te wachten tot liquor is afgenomen voor PCR. De detecteerbare lading in liquor neemt namelijk nog toe onder aciclovir tot circa dag vijf van behandeling, mogelijk door de toename van HSV-DNA'afbraakproducten'.<sup>28</sup> Bekende bijwerkingen van aciclovir zijn neutropenie en nefrotoxiciteit; spontaan herstel wordt echter vrijwel altijd beschreven. Volledig

bloedbeeld, neutrofielen, lever- en nierfunctie dienen regelmatig te worden gecontroleerd.

Onlangs is het gebruik van suppressieve therapie middels orale (val)aciclovir gedurende zes maanden toegevoegd aan de behandeling van neurologische en gedissemineerde ziekte in de LCI-richtlijn van het RIVM.<sup>29</sup> Suppressieve therapie geeft een significante verbetering in neurocognitieve ontwikkeling bij neonaten met neurologische betrokkenheid en verlaagt het aantal cutane recidieven.<sup>16,30</sup> Desondanks werden ernstige restverschijnselen na een jaar alsnog beschreven in een aanzienlijk deel (19 procent) van de behandelde groep.

De geregeld aspecifieke klinische presentatie in combinatie met de lage incidentie maakt een al dan niet empirische benadering van dit ziektebeeld nog steeds een punt van internationale discussie. Het empirisch starten van aciclovir bij een verdenking op een herpes neonatorum is een afweging van de voor- en nadelen van over- en onderbehandeling. Uiteraard dient altijd de klinische context van de patiënt te worden meegewogen bij de interpretatie van een PCR-uitslag en dient deze in geval van twijfel te worden herhaald.

## Preventie

In de richtlijn Seksueel overdraagbare aandoeningen in de 2<sup>e</sup> lijn (2018) zijn preventieve maatregelen in geval van een verdenking op maternale HSV-infectie beschreven.<sup>31</sup> Middels serologisch onderzoek moet onderscheid worden gemaakt tussen een primo-infectie of reactivatie. Indien er een primo-infectie optreedt na een amenorroeduur van 34 weken wordt een sectio caesarea aanbevolen. Voor 34 weken of in geval van een reactivatie kan een vaginale baring plaatsvinden, waarbij andere risicofactoren voor transmissie - zoals langdurig gebroken vliezen en invasieve monitoring (bijvoorbeeld een schedelelektrode) - moeten worden vermeden. Bij de neonat dient men 24 tot 48 uur postpartum uitstrijken voor HSV-PCR af te nemen van orofarynx en conjunctivae.

## Conclusie

Neonatale HSV-infecties zijn relatief zeldzaam, maar gaan gepaard met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Het hoogste risico op transmissie en ziekte bestaat bij perinatale besmetting van het kind als gevolg van een primaire herpes genitalis van moeder vlak voor of tijdens de partus. Ondanks de beschikbaarheid van een valide diagnosticum en effectieve therapie blijft de snelheid van diagnostiek en behandeling een uitdaging, gezien de vaak specifieke presentatie. Indien er een verdenking op herpes neonatorum bestaat, is het gezien de milde bijwerkingen van aciclovir te verantwoorden om tot diagnostiek en empirische therapie met aciclovir te besluiten. Neurologische betrokkenheid is niet uit te sluiten op basis van kliniek en dient altijd te worden onderzocht via aanvullend onderzoek.

## Referenties

1. Johnston C, Corey L. Current Concepts for Genital Herpes Simplex Virus Infection: Diagnostics and Pathogenesis of Genital Tract Shedding. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016;29:149-61.
2. Gaytant MA, Steegers EA, van Laere M, et al. Seroprevalences of herpes simplex virus type 1 and type 2 among pregnant women in the Netherlands. *Sexually transmitted diseases*. 2002;29:710-4.
3. Kramer MA, Uitenbroek DG, Ujcic-Voortman JK, et al. Ethnic differences in HSV1 and HSV2 seroprevalence in Amsterdam, the Netherlands. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2008;13(24).
4. van Oeffelen L, Biekram M, Poeran J, et al. Update on Neonatal Herpes Simplex Epidemiology in the Netherlands: A Health Problem of Increasing Concern? *Pediatr Infect Dis J*. 2018.
5. Van der Meijden W, Duma AM. Consensus prevention of neonatal herpes. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1987;131:2030.
6. Gaytant M, Steegers EA, van Cromvoirt PL, et al. Incidence of herpes neonatorum in Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2000;144:1832-6.
7. Poeran J, Wildschut H, Gaytant M, et al. The incidence of neonatal herpes in The Netherlands. *J Clin Virol*. 2008;42:321-5.
8. Hemelaar SJ, Poeran J, Steegers EA, et al. Neonatal herpes infections in The Netherlands in the period 2006-2011. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28:905-9.
9. van Everdingen JJ, Peters MF, ten Have P. Neonatal herpes policy in The Netherlands. Five years after a consensus conference. *J Perinat Med*. 1993;21:371-5.
10. Woestenbergen PJ, Tjhi JHT, de Melker HE, et al. Herpes simplex virus type 1 and type 2 in the Netherlands: seroprevalence, risk factors and changes during a 12-year period. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16:364.
11. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA*. 2003;289:203-9.
12. Kimberlin DW. Herpes Simplex Virus Infections of the Newborn. *Semin Perinatol*. 2007;31:19-25.
13. Schiffer JT, Mayer BT, Fong Y, et al. Herpes simplex virus-2 transmission probability estimates based on quantity of viral shedding. *Journal of the Royal Society Interface*. 2014;11:20140160.
14. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*. 2001;108:230-8.
15. Melvin AJ, Mohan KM, Schiffer JT, et al. Plasma and cerebrospinal fluid herpes simplex virus levels at diagnosis and outcome of neonatal infection. *J Pediatr*. 2015;166:827-33.
16. Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, et al. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *New Engl J Med*. 2011;365:1284-92.
17. <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-herpes-simplex-virus-infection-clinical-features-and-diagnosis>.
18. Long SS, Pool TE, Vodzak J, et al. Herpes simplex virus infection in young infants during 2 decades of empiric acyclovir therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:556-61.
19. Curfman AL, Glissmeyer EW2, Ahmad FA, et al. Initial Presentation of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *J Pediatr*. 2016;172:121-6.e1.
20. Schleede L, Bueter W, Baumgartner-Sigl S, et al. Pediatric herpes simplex virus encephalitis: a retrospective multicenter experience. *J Child Neurol*. 2013;28:321-31.
21. Kimberlin DW, Lakeman FD, Arvin AM, et al. Application of the polymerase chain reaction to the diagnosis and management of neonatal herpes simplex virus disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *The Journal of infectious diseases*. 1996;174:1162-7.
22. Malm G, Forsgren M. Neonatal herpes simplex virus infections: HSV DNA in cerebrospinal fluid and serum. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 1999;81:F24-F9.
23. Kimura H, Ito Y, Futamura M, et al. Quantitation of viral load in neonatal herpes simplex virus infection and comparison between type 1 and type 2. *J Med Virol*. 2002;67:349-53.
24. <https://erasmusmc-sophia.swabid.nl/node/291535>.
25. Frenkel LM. Challenges in the Diagnosis and Management of Neonatal Herpes Simplex Virus Encephalitis. *Pediatrics*. 2005;115:795-7.
26. Whitley R, Arvin A, Prober C, et al. A Controlled Trial Comparing Vidarabine with Acyclovir in Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *New Engl J Med*. 1991;324:444-9.
27. Shah SS, Aronson PL, Mohamad Z, et al. Delayed acyclovir therapy and death among neonates with herpes simplex virus infection. *Pediatrics*. 2011;128:1153-60.
28. Puchhammer-Stöckl E, Heinz FX, Kundi M, et al. Evaluation of the polymerase chain reaction for diagnosis of herpes simplex virus encephalitis 1993. 146-8.
29. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/herpessimplexvirusinfecties>.
30. Kimberlin D, Powell D, Gruber W, et al. Administration of oral acyclovir suppressive therapy after neonatal herpes simplex virus disease limited to the skin, eyes and mouth: results of a phase I/II trial. *The Pediatric infectious disease journal*. 1996;15:247-54.
31. Richtlijn Seksueel overdraagbare aandoeningen in de 2e lijn (2018). Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie.

# Meningitis en encefalitis op de kinderleeftijd

Dirkje de Blauw, Andrea Bruning, Katja Wolthers, Dasja Pajkrt

## Samenvatting

Meningitis en encefalitis op de kinderleeftijd zijn zeldzame maar ernstige aandoeningen geassocieerd met neurologische restverschijnselen en een hoge mortaliteit. Vroege diagnostiek en adequate start van behandeling zijn dan ook essentieel om de langetermijntkomsten van deze patiënten te verbeteren. Met de introductie van landelijke vaccinatieprogramma's gericht op een groot aantal bacteriële en virale verwekkers is het aantal 'klassieke' infecties, zoals een meningokokkenmeningitis, de afgelopen decennia drastisch gedaald in de westerse wereld. Meer en meer treden niet-bacteriële pathogenen op de voorgrond als verwekkers van meningo-encefalitis, zoals neurotrope virusinfecties of immuungemedieerde processen. Klinisch onderscheid tussen de verschillende verwekkers blijkt lastig door het ontbreken van goede gegevens over de incidentie, symptomatologie, diagnostiek, morbiditeit en mortaliteit van deze niet-bacteriële verwekkers van meningitis en encefalitis op de kinderleeftijd. Dit wordt mede veroorzaakt door de afwezigheid van een goede nationale registratie.

## Summary

Meningitis and encephalitis are rare but severe diseases in children, associated with long term neurological sequelae and high mortality rates. Early recognition and start of treatment are especially important to improve long-term outcome in these patients. Partly due to the introduction of nationwide vaccination programs - targeting the most important bacterial and viral causative pathogens - a decline in the incidence of bacterial and 'classical' infections such as meningococcal meningitis is noted in the western world over the last decade. Non-bacterial pathogens now emerge as the most important causes of meningitis and encephalitis in children. These diseases are mostly caused by neurotropic viruses as well as immune mediated processes. Clinical

differentiation between different pathogens remains difficult because of a lack of available data on incidence, symptoms, diagnostic test results, morbidity and mortality on these causes of meningitis and encephalitis. No such data are currently available by lack of a national registration or surveillance system.

## Inleiding

Infecties van het centraal zenuwstelsel, zoals meningitis (een ontsteking van de meningen) en encefalitis (een ontsteking van het hersenparenchym geassocieerd met neurologische disfunctie) zijn zeldzame, maar gevreesde ziektebeelden bij kinderen en kunnen gepaard gaan met hoge morbiditeit en mortaliteit. De afgelopen decennia is er veel veranderd op het gebied van de epidemiologie en diagnostiek van deze infecties, onder andere door de introductie van succesvolle vaccinatieprogramma's gericht tegen de meest voorkomende bacteriële en virale verwekkers. Tevens heeft de (microbiële) diagnostiek naar deze verwekkers een enorme vlucht genomen. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de epidemiologie en pathogenese, de klinische verschijnselen, het diagnostisch arsenaal en de behandeling van meningitis en encefalitis op de kinderleeftijd. Het ontstaan van bacteriële meningitis verloopt volgens een aantal stappen. Via hematogene verspreiding bereiken bacteriële pathogenen de sub-arachnoïdale ruimte waar vervolgens een uitgebreide inflammatoire reactie ontstaat op verscheidene bacteriële celwandproducten die vrijkomen ten gevolgen van bacteriële lysis. Dit

Emma Kinderziekenhuis, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, afdeling Kinderinfectieziekten. Drs. D. de Blauw, dr. D. Pajkrt. Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, afdeling Medische Microbiologie. Dr. A.H.L. Bruning, dr. K.C. Wolthers.  
Correspondentieadres: D. de Blauw (d.deblauw@amc.uva.nl).

inflammatoire proces wordt gemedieerd door de productie van verscheidene cytokinen. Er is weinig bekend over het precieze mechanisme waarmee virussen de bloed-hersenbarrière passeren. In de literatuur zijn er verscheidene pathogenesemechanismen en transmissieroutes beschreven die per virale verwekker verschillen. Auto-immuungemedieerde meningoencefalitiden ontstaan doordat zich immunoglobulinen vormen tegen neuronale oppervlakte-eiwitten, met als gevolg een inflammatoire reactie en demyelinisatie.<sup>1,2</sup>

## Epidemiologie

De jaarlijkse incidentie van bacteriële meningitis was de afgelopen decennia stabiel en bedraagt 2,1 per 100.000 inwoners; het gaat hier om zowel kinderen als volwassenen.<sup>3</sup> Jaarlijks worden er wereldwijd ongeveer 275.000 sterfgevallen (zowel kinderen als volwassenen) aan bacteriële meningitis gerapporteerd, waarvan veruit de meeste in derdewereldlanden.<sup>4,5</sup>

Vergelijkbare informatie over het voorkomen van virale meningitis en encefalitis wereldwijd ontbreekt, omdat er niet standaard wordt onderzocht op niet-bacteriële pathogenen en nationale registratiesystemen ontbreken. Voor het stellen van een diagnose wordt deels gevaren op de kliniek in combinatie met ondersteunende diagnostiek (beeldvorming en laboratoriumbepalingen). Hierbij ontstaat een tweede probleem: bij het ontbreken van een standaard diagnostische definitie van meningitis en encefalitis ontstaat er variabiliteit in de gebruikte diagnostische criteria en daarmee in de beschikbare gegevens omtrent incidentie. Deze grote onderlinge verschillen in definitie maken het moeilijk om internationale gegevens te vergelijken. Daarnaast zijn de wereldwijde verschillen in incidentie van meningitis en encefalitis sterk afhankelijk van de aanwezigheid van een succesvol vaccinatieprogramma en de kwaliteit van de gezondheidszorg.

Sinds de introductie van vaccins tegen de meest voorkomende bacteriële oorzaken van meningitis (*H. influenzae* type B, *S. pneumoniae* en *N. meningitidis* type C) is de incidentie van bacteriële meningitis in de Westerse wereld sterk gedaald.<sup>6-8</sup> In toenemende mate worden niet-bacteriële oorzaken geassocieerd met ontstekingen van het

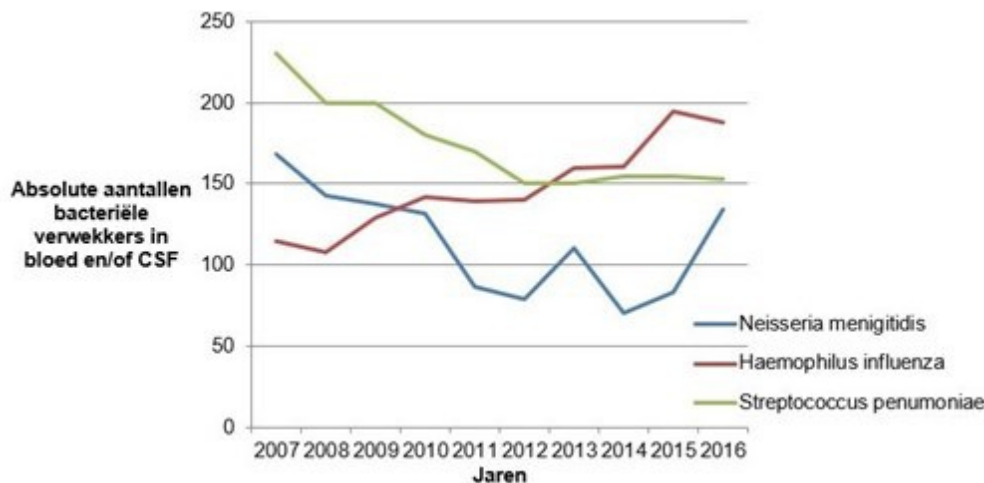
centraal zenuwstelsel. Hiertoe behoren infecties door neurotrope virussen, met als belangrijkste verwekkers enterovirussen, het herpessimplexvirus, varicellazostervirus en tekenencefalitisvirus.<sup>9</sup>

Tevens is er (zeer waarschijnlijk mede door succesvolle vaccinatieprogramma's) een verschuiving te zien in het optreden van meningo-encefalitis veroorzaakt door virale verwekkers. Door bijvoorbeeld de introductie van vaccins gericht tegen de mazelen is de incidentie van mazelengemedieerde encefalitis sterk gedaald. Dit geldt ook voor subacute scleroserende panencefalitis (SSPE), een zeer zeldzame vorm van chronische encefalitis die jaren na initiële besmetting met het mazelenvirus ontstaat. SSPE kent vaak een specifiek begin met leer- en gedragsstoornissen, dat zich snel progressief kan uitbreiden tot ernstige neurologische disfuncties en uiteindelijk een vegetatieve toestand. De diagnose SSPE is vaak goed te stellen op basis van typische klinische symptomen (frequent optredende gegeneraliseerde myoklonieën) en kenmerkende afwijkingen bij elektro-encefalografie (EEG).<sup>10</sup>

Op dit moment is het herpessimplexvirus (HSV) de belangrijkste oorzaak van encefalitis op de kinderleeftijd.<sup>11</sup> Er worden twee belangrijke subtypes onderscheiden: HSV-1 en HSV-2. Beide kunnen meningo-encefalitis veroorzaken en kennen hetzelfde beloop en behandeling, waardoor het klinisch niet van belang is om een onderscheid te maken tussen deze twee subtypes. Van verscheidene andere virussen is bekend dat zij soms meningo-encefalitis kunnen veroorzaken, zoals het Epstein-Barrvirus (EBV), cytomegalovirus (CMV), humane herpesvirussen (HHV6 en HHV7), mazelenvirus, bofvirus en verscheidene arbovirussen.

Twee groepen virussen die recent veel aandacht hebben gekregen als belangrijke verwekkers van meningitis en encefalitis op de kinderleeftijd zijn de enterovirussen en parechovirussen, behorend tot de familie van de picornavirussen.<sup>12-14</sup> Enterovirussen zijn de belangrijkste verwekkers van virale meningitis op de vroege kinderleeftijd. Parechovirussen zijn een bekende oorzaak van neonatale sepsis met een piekincidentie in de eerste drie maanden. Na het eerste levensjaar neemt de incidentie van beide sterk af. Daarnaast zijn beide

**Figuur 1.** De aantallen geïsoleerde bacteriële verwekkers in bloed en/of CSF tussen 2007-2016. De gegevens zijn afkomstig van het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (AMC/RIVM).



virussen geassocieerd met neurologische restverschijnselen zoals verminderd cognitief vermogen, met name bij neonaten en immuungecompromitteerde patiënten.<sup>15-16</sup>

De epidemiologie van encefalitis kent regionale verschillen, zoals blijkt uit de recente uitbraken van centraal-zenuwstelselinfecties door enterovirussen in Azië (en meer specifiek de uitbraken van enterovirus 71-infecties in China).<sup>14,17</sup> Tevens gelden westnijlvirusinfecties sinds enkele jaren als endemisch in de Verenigde Staten, terwijl dit virus tot verkort vooral werd geassocieerd met infecties in derde wereldlanden.<sup>18</sup>

Encefalitis heeft niet altijd een bacteriële of virale oorsprong. Ook verscheidene immuungemedieerde processen kunnen encefalitis veroorzaken, zoals acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) en N-methyl D-aspartaat receptor antilichamen encefalitis (anti-NMDAR). Ook hier betreft het vaak een zelflimiterend beeld. In zeldzame gevallen is er wel sprake van blijvende morbiditeit.<sup>19</sup>

Bij een groot deel van de kinderen die zich presenteren met meningo-encefalitis wordt echter geen verwekker geïsoleerd. Exacte gegevens over de grootte van deze groep ontbreken. Een eerdere studie onder volwassenen vond in ongeveer de helft van de gevallen alleen een infectieuze oorzaak voor een meningo-encefalitis.<sup>20</sup> Het is belangrijk kritisch te blijven kijken naar de

diagnostiek die wordt uitgevoerd bij kinderen die zich presenteren met de verdenking op een meningo-encefalitis.

In Nederland is er een uitgebreid vaccinatieprogramma tegen de belangrijkste bacteriële verwekkers van meningo-encefalitis op de kinderleeftijd. Sinds 2002 worden Nederlandse kinderen op een leeftijd van 14 maanden gevaccineerd met het MenC-vaccin tegen serotypes A, C en Y. Gezien de recente stijging van het aantal gevallen van meningitis op de kinderleeftijd door *Neisseria meningitidis* serotype W heeft de minister van Volksgezondheid besloten vanaf 2018 ook dit serotype in het vaccinatieprogramma op te nemen. Sinds 1993 worden kinderen in het eerste levensjaar gevaccineerd tegen *Haemophilus influenzae*. Sinds 2006 bestaat er een landelijke vaccinatie tegen *Streptococcus pneumoniae*, die in het eerste levensjaar plaatsvindt. Het effect van het landelijke vaccinatieprogramma wordt weergegeven in *figuur 1*.

### Kliniek, diagnostiek en behandeling

Het stellen van de klinische diagnose meningitis of encefalitis wordt in de praktijk bemoeilijkt door het brede scala aan aspecifiek presenterende symptomen. Aanvullende diagnostiek is hierdoor in vrijwel alle gevallen noodzakelijk. De meest voorkomende symptomen zijn koorts, malaise, hoofdpijn, epileptische aanvallen en een verminderd bewustzijn.<sup>21</sup> Een late diagnose of inadequate behandeling kan echter tot snelle



progressie van de ziekte leiden, met hoge morbiditeit als gevolg.<sup>22</sup> Langetermijncomplicaties die worden gezien zijn gehoorverlies, permanente hersenbeschadiging, cognitieve disfuncties, motorische afwijkingen en zelfs overlijden.<sup>23</sup> Langetermijncomplicaties zijn vooral geassocieerd met bacteriële meningitis en in mindere mate met virale meningitis, waarbij met name een *Streptococcus pneumoniae*-meningitis is geassocieerd met een slechtere prognose op lange termijn. Het optreden van langetermijncomplicaties voor specifieke virale verwekkers is minder onderzocht, met uitzondering van meningo-encefalitis veroorzaakt door het herpes-simplexvirus, dat is geassocieerd met een hoge mortaliteit.<sup>24</sup> Wel is duidelijk dat vroege diagnostiek en start van adequate behandeling met antibiotica of antivirale middelen belangrijk zijn om de langetermijntoekomst te voorkomen of verbeteren.<sup>25</sup>

De gouden standaard in de diagnostiek van meningo-encefalitis is tot op de dag van vandaag liquoranalyse verkregen via lumbaalpunctie. Naast de liquoranalyse wordt standaard bij elke patiënt een bloedkweek afgenomen om een bacteriële verwekker uit te sluiten. Hiernaast worden moleculair-diagnostische technieken gebruikt voor de detectie van pathogenen in liquor door real-time PCR-testen om verschillende bacteriële en virale pathogenen aan te tonen.<sup>26</sup> Multiplex PCR's kunnen binnen 24 uur uitslagen geven over de meest voorkomende verwekkers. Dat het nodig is om verschillende diagnostische testen te gebruiken, blijkt uit het regelmatig ontbreken van pleiocytose in liquor bij kinderen met een positieve PCR voor entero- of parechovirussen. Tevens kan de PCR negatief zijn bij kinderen met een meningo-encefalitis op basis van een entero- of parechovirus terwijl deze wel kan worden aangetoond met een PCR op feces en/of een keelwat. Soms is diagnostiek op andere materialen nodig: bij verdenking op flavivirussen of andere exotische virussen dient ook serologie te worden ingezet, omdat het virus maar korte tijd aantoonbaar is in de liquor. Voor het aantonen van enterovirussen verdient het aanbeveling om ook een PCR op keelwat en feces in te zetten, omdat bepaalde enterovirussen (zoals het recent circulerende EV-D68) niet in liquor aantoonbaar zijn, maar wel een beeld van meningo-encefalitis kunnen geven.

Naast de microbiologische diagnostiek wordt aanvullend klinisch-chemisch en immunologische liquor- en bloedonderzoek en neuro-radiologisch onderzoek verricht om inzicht te krijgen in de etiologie van een meningo-encefalitis. In het klinisch-chemisch onderzoek kunnen verscheidene infectiemarkers worden bepaald. In het bloed kan worden gekeken naar de algemene infectiemarkers zoals: C-reactieve proteïne, leukocytengetal en procalcitonine. In de liquor zijn de waarden van leukocyten, totaaleiwit, verlaagd glucose-ratio en de openingsdruk bij liquorpunctie beschreven. Interpretatie van deze resultaten blijkt in de praktijk moeizaam, omdat de laboratoriumbepalingen vaak aspecifiek zijn, en omdat de individuele markers niet sensitief en specifiek genoeg zijn om daarmee bacteriële en virale verwekkers van meningo-encefalitis op de kinderleeftijd van elkaar te onderscheiden. Aanvullende beeldvormende diagnostiek kan bestaan uit: magnetic resonance imaging (MRI), computertomografie (CT) en elektro-encefalografie (EEG). Deze onderzoeken kunnen helpen in de etiologie en verdere behandeling van een kind met een meningo-encefalitis. Er is bewijs dat kinderen met afwijkingen op MRI, CT of EEG een slechtere langetermijntoekomst hebben dan kinderen zonder afwijkingen.<sup>27</sup> Deze bevinding sluit aan bij het gegeven dat kinderen die zich presenteren met epileptische insulten slechtere neurologische uitkomsten hebben dan kinderen zonder neurologische afwijkingen.<sup>28</sup>

De etiologie van encefalitis op de kinderleeftijd wordt door een aantal factoren bepaald, zoals leeftijd en het aanwezig zijn van een immuundeficiëntie. Zo wordt een HSV-encefalitis vaker gezien bij jongere kinderen, terwijl immuungemedieerde encefalitis vaker gevonden wordt bij oudere kinderen.<sup>1</sup>

De behandeling van meningo-encefalitis is sterk afhankelijk van de onderliggende verwekker of oorzaak. De behandeling van een bacteriële meningitis bestaat uit een snel antibacterieel beleid gericht tegen de meest waarschijnlijke verwekkers samen met dexamethason. Na het detecteren van de bacteriële verwekker in liquor middels bacteriële kweek of PCR wordt getracht de antibiotische behandeling te versmallen. De behandeling van een virale meningo-encefalitis is vaak

**Tabel 1.** Overzicht van veelvoorkomende en zeldzame oorzaken van meningo-encefalitis.

<b>Veelvoorkomende verwekkers</b>	
	<p><b><u>Bacterieel</u></b>  <i>Neisseria meningitidis</i>  <i>Streptococcus pneumoniae</i>  <i>Haemophilus influenzae type B</i>  <u>Op de neonatale leeftijd:</u>  <i>Streptococcus agalactiae</i> (GBS)  <i>Escherichia coli</i>  <i>Listeria monocytogenes</i></p>
	<p><b><u>Viraal</u></b>                      Herpes simplexvirus (HSV-1 en HSV-2)                      Enterovirussen                      (Humaan) parechovirussen                      Varicellazostervirus (VZ)                      Humaan herpesvirus (HHV6 en HHV7)                      Cytomegalovirus (CMV)                      Epstein-barrvirus (EBV)</p>
<b>Zeldzame verwekkers</b>	
	<p><b><u>Bacterieel</u></b>                      Overige streptokokken, zoals <i>Streptococcus pyogenes</i>  <i>Staphylococcus aureus</i>  <i>Mycobacterium tuberculosis</i></p>
	<p><b><u>Viraal</u></b>                      Bofvirus                      Mazelenvirus                      Adenovirussen                      Influenzavirussen                      Westnijlvirus                      Japanese encefalitisvirus                      Denguevirus                      Zikavirus                      Tekenencefalitisvirus</p>
	<p><b><u>Parasitair</u></b>                      Plasmodium falciparum</p>
	<p><b><u>Schimmel</u></b>                      Cryptococcus neoformans</p>
	<p><b><u>Immuungemedieerde oorzaken</u></b>                      ADEM<sup>1</sup>                      Anti-NDMA-receptor-encefalitis<sup>2</sup></p>

1. ADEM = Acute gedissemineerde encefalomyelitis. 2. Anti-NMDA-receptor-encefalitis = N-methyl D-aspartaat receptor antidiodes encephalitis.<sup>21,30</sup>

lastiger en laat meer ruimte voor discussie, omdat het hier vaak een zelflimiterende aandoening betreft. Bij HSV-encefalitis is het nodig om vlot antivirale therapie (aciclovir) te starten, om de korte-

en langetermijntkomsten van HSV-geïnficeerde kinderen te verbeteren.<sup>29</sup> Voor overige virale meningo-encefalitiden bestaat er nog geen antivirale therapie en moet men volstaan met

ondersteunende therapie. Immuungemedieerde encefaliden kunnen worden behandeld met intraveneuze immunoglobulinen (IVIG) en ondersteunende therapie.

Samenvattend komt meningitis en encefalitis op de kinderleeftijd nog steeds voor, maar is de epidemiologie in de afgelopen decennia - mede door de komst van succesvolle vaccinaties - veranderd. Ondanks de ontwikkelingen in het terugdringen van (bacteriële) meningitis en (virale) encefalitis en de verbeteringen in de microbiologische diagnostische mogelijkheden, blijven meningitis en encefalitis geassocieerd met serieuze langetermijnconsequenties en neurologische restverschijnselen. Vroege diagnostiek en adequate start van behandeling zijn essentieel voor een zo gunstig mogelijke uitkomst. De noodzaak tot verder onderzoek en een betere registratie wordt onderstreept door het gebrek aan accurate gegevens over incidentie, morbiditeit en mortaliteit. Omdat bij een groot deel van de patiënten met meningo-encefalitis op de kinderleeftijd geen microbiële verwekker of immunologisch proces wordt aangetoond, blijft investering in toereikende diagnostische technieken een aandachtspunt.

## Referenties

1. de Blauw D BA, Busch CBE, Kolodziej LM, et al, for the Dutch Pediatric Encephalitis Study Group. Epidemiology and aetiology of severe childhood encephalitis in the Netherlands. 2018 (manuscript submitted).
2. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology*. 2011;77:179-89.
3. Ende A van de SL. Bacterial meningitis in the Netherlands. Annual report 2009. Amsterdam. Nederlands referentielaboratorium voor bacteriële meningitis; 2010.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 380:2095-128.
5. Furyk JS, Swann O, Molyneux E. Systematic review: neonatal meningitis in the developing world. *Tropical Medicine & International Health*. 2011;16:672-9.
6. Obonyo CO, Lau J. Efficacy of Haemophilus influenzae type b vaccination of children: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:90-7.
7. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained Reductions in Invasive Pneumococcal Disease in the Era of Conjugate Vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201:32-41.
8. Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol*. 2002;51:717-22.
9. Granerod J, Cousens S, Davies NWS, et al. New Estimates of Incidence of Encephalitis in England. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:1455-62.
10. Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010;52:901-7.
11. Vora NM, Holman RC, Mehal JM, et al. Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1998-2010. *Neurology*. 2014;82:443-51.
12. Benschop KSM, Schinkel J, Minnaar RP, et al. Human Parechovirus Infections in Dutch Children and the Association between Serotype and Disease Severity. *Clin Infect Dis*. 2006;42:204-10.
13. Wolthers KC, Benschop KSM, Schinkel J, et al. Human Parechoviruses as an Important Viral Cause of Sepsislike Illness and Meningitis in Young Children. *Clin Infect Dis*. 2008;47:358-63.
14. Ai J, Xie Z, Liu G, et al. Etiology and prognosis of acute viral encephalitis and meningitis in Chinese children: a multicentre prospective study. *BMC Infect Dis*. 2017;17:494.
15. Verboon-Macielek MA, Krediet TG, Gerards LJ, et al. Severe neonatal parechovirus infection and similarity with enterovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:241-5.
16. Berk MC, Bruning AH, van Wassenaer-Leemhuis AG, et al. Human Parechovirus Meningitis with Adverse Neurodevelopmental Outcome: A Case Report. *Pediatr Infect Dis J*. 2018.
17. Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, et al. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *The Lancet Neurology*. 2010;9:1097-105.
18. Lindsey NP, Hayes EB, Staples JE, Fischer M. West Nile Virus Disease in Children, United States, 1999-2007. *Pediatrics*. 2009;123:e1084.
19. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro-Oncology*. 2014;16:771-8.
20. Granerod J, Ambrose HE, Davies NWS, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2010;10:835-44.
21. Xie Y, Tan Y, Chongsuvivatwong V, et al. A Population-Based Acute Meningitis and Encephalitis Syndromes Surveillance in Guangxi, China, May 2007- June 2012. *PLoS ONE*. 2015;10:e0144366.
22. Bale JF, Jr. Virus and Immune-Mediated Encephalides: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Pediatr Neurol*. 2015;53:3-12.
23. Klobassa DS, Zoehrer B, Paulke-Korinek M, et al. The burden of pneumococcal meningitis in Austrian children between 2001 and 2008. *Eur J Pediatr*. 2014;173:871-8.
24. de Jonge RCJ, van Furth AM, Wassenaar M, et al. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: A systematic review of prognostic studies. *BMC Infectious Diseases*. 2010;10:232.
25. Khandaker G, Jung J, Britton PN, et al. Long-term outcomes of infective encephalitis in children: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58:1108-15.
26. Javali M, Acharya P, Mehta A, et al. Use of multiplex PCR based molecular diagnostics in diagnosis of suspected CNS infections in tertiary care setting-A retrospective study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;161:110-6.
27. Mohammad SS, Soe SM, Pillai SC, et al. Etiological associations and outcome predictors of acute electroencephalography in childhood encephalitis. *Clinical Neurophysiology*. 2016;127:3217-24.
28. Fowler Å, Stöddberg T, Eriksson M, Wickström R. Long-term Outcomes of Acute Encephalitis in Childhood. *Pediatrics*. 2010;126:e828.
29. Kaplan KPBCP. Case study Cognitive outcome after emergent treatment of acute herpes simplex encephalitis with acyclovir. *Brain Injury*. 1999;13:935-41.
30. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial Meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med*. 2011;364:2016-25.

# Vaccinaties bij kinderen

Joanne G. Wildenbeest

## Samenvatting

Sinds 1957 worden kinderen in Nederland geïmmeerd volgens het rijksvaccinatieprogramma (RVP). Initieel werd alleen geïmmeerd tegen tetanus, difterie, polio en kinkhoest. In de loop der jaren is daar vaccinatie bijgekomen tegen bof, mazelen, rode hond, *Haemophilus influenzae* type b, meningokokken type C, hepatitis B, pneumokokken en als laatste humaan papillomavirus bij meisjes. Daarnaast is er een toenemend aantal vaccinaties buiten het RVP beschikbaar. Een deel van deze vaccinaties wordt specifiek aan bepaalde hoogrisicogroepen aangeboden, onder andere rotavirusvaccinatie (in studieverband), Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-vaccinatie en passieve immunisatie tegen respiratoir syncytieel virus (RSV). Maternale vaccinaties zorgen ervoor dat de pasgeborene door overdracht van maternale antistoffen ook in de eerste levensmaanden beschermd is, wat niet het geval is bij vaccinaties op de zuigelingenleeftijd.

Door het succes van het RVP komen de meeste ziektes waartegen wordt geïmmeerd, nauwelijks meer voor. De publieke discussie over de voor- en nadelen van vaccinaties neemt echter wel toe. De vaccinatiegraad in Nederland is hoog, maar laat de laatste jaren wel een licht dalende trend zien. Dit kan gevolgen hebben voor de 'herd immunity', waarbij met name kwetsbare kinderen die zelf (nog) niet effectief kunnen worden geïmmeerd, het risico lopen een van deze infecties te krijgen. Het is de verantwoordelijkheid van de zorgprofessional om, naast goede voorlichting, het belang van vaccinaties op de kinderleeftijd te blijven uitdragen.

## Abstract

Since 1957, children in the Netherlands are vaccinated according to the national vaccination programme (RVP). Initially children were only vaccinated against tetanus, diphtheria, polio and whooping cough. Over the years vaccination against mumps, measles, rubella, *Haemophilus*

*influenzae* type b, meningococcus type C, hepatitis B, pneumococcus and human papillomavirus for girls was added to the programme. In addition, there is an increasing number of vaccinations available outside the RVP. Part of these vaccinations are offered to certain high risk groups, amongst others rotavirus vaccination (as part of a clinical trial), Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination and passive immunization against RSV. Maternal vaccinations enhance the transfer of maternal antibodies which protect the newborn during the first months of life, which is not the case with vaccinations in infancy.

The national immunization programme has been very successful and most diseases against which children are vaccinated are rare nowadays. However, the public debate about the positive and negative effects of vaccination increases. The vaccination coverage in the Netherlands is high, but a small declining trend is visible in recent years. This can eventually lead to insufficient herd immunity, which will mainly have an impact on children who cannot be vaccinated effectively themselves and therefore will be at risk for obtaining these infections. It is the responsibility of the healthcare provider to give the accurate information and to emphasize the importance of childhood vaccinations.

## Inleiding

Het eerste vaccin werd toegepast aan het einde van de 18<sup>e</sup> eeuw door de Britse arts Edward Jenner. In die tijd veroorzaakte het pokkenvirus veel morbiditeit en mortaliteit, vooral bij kinderen. Het was bekend dat melkmeisjes deze ziekte niet kregen. Door mensen te besmetten met het

Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum, Utrecht, afdeling kindergeneeskunde en kinderinfectieziekten. Correspondentieadres: J.G. Wildenbeest (J.G.Wildenbeest@umcutrecht.nl).

Tabel 1. Criteria voor opname van vaccinatie van een bepaalde groep in een publiek programma.<sup>2</sup>

<b><i>Ernst en omvang van de ziektelast</i></b>
1 De infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke ziektelast in de bevolking:
• de infectieziekte is ernstig voor individuen, en
• de infectieziekte treft (potentieel) een omvangrijke groep.
<b><i>Effectiviteit van de vaccinatie</i></b>
2 De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast in de bevolking:
• het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen;
• de benodigde vaccinatiegraad (als uitbannen van de ziekte of groepsimmunitet het doel is) wordt achterhaald.
3 Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst in de bevolking.
<b><i>Aanvaardbaarheid van de vaccinatie</i></b>
4 De last die een individu ondervindt door de afzonderlijke vaccinatie staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.
5 De last die een individu ondervindt door het totale vaccinatieprogramma staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.
<b><i>Doelmatigheid van de vaccinatie</i></b>
6 De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren.
<b><i>Prioritering van de vaccinatie</i></b>
7 Met de keuze voor de vaccinatie wordt een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang gediend.

koepokkenvirus dat afkomstig was uit de uiers van koeien (vaccinia), toonde Jenner immuniteit aan voor de pokken (variola).<sup>1</sup> Het besmetten van iemand met het koepokkenvirus werd vaccineren genoemd. In 1967 is de World Health Organisation (WHO) een wereldwijde campagne gestart om pokken uit te roeien door vaccinatie. In Nederland is het vaccineren tegen pokken in 1974 gestopt omdat het niet meer voorkwam. Sinds 1980 is de wereld pokkenvrij verklaard en is vaccinatie tegen het pokkenvirus wereldwijd

gestaakt.

Het heeft tot de jaren 50 van de 20<sup>e</sup> eeuw geduurd voordat er vaccins tegen andere infectieziekten beschikbaar kwamen en ook door de overheid op grote schaal werden gegeven via het rijksvaccinatieprogramma (RVP). De laatste jaren zijn er veel nieuwe vaccins beschikbaar gekomen, zoals vaccins tegen pneumokokken, meningokokken type C en het humaan papillomavirus, waardoor het RVP fors is uitgebreid. Toch

zijn of worden lang niet alle nieuwe vaccins in het RVP opgenomen. De Gezondheidsraad beoordeelt of een nieuw vaccin een publiek, collectief of individueel belang heeft en geeft een advies of het in het RVP moet worden opgenomen. De Gezondheidsraad heeft zeven criteria opgesteld waaraan moet worden voldaan voor opname van vaccinatie van een bepaalde groep in een publiek programma (zie *tabel 1*).<sup>2</sup> De Gezondheidsraad kijkt hierbij naar ziektelast, effectiviteit, aanvaardbaarheid, doelmatigheid en prioritering. De minister van VWS beslist uiteindelijk of een vaccin daadwerkelijk in het RVP wordt opgenomen.

## Het huidige Rijksvaccinatieprogramma (RVP)

Het eerste vaccin dat landelijk beschikbaar werd gesteld was het difterievaccin (1953), dat al snel werd opgevolgd door het combinatievaccin met kinkhoest en tetanus. De landelijke poliovacinatiecampagne in 1957 wordt als de start van het rijksvaccinatieprogramma (RVP) beschouwd, waarbij aan alle kinderen in Nederland kosteloos vaccinaties worden aangeboden. Vanaf 1974 werd vaccinatie tegen rubella toegevoegd voor elfjarige meisjes, gevolgd door mazelenvaccinatie in 1976 en uiteindelijk de bof-mazelen-rode hond (bmr)-vaccinatie voor iedereen in 1987.<sup>3</sup>

*Haemophilus influenzae* type b (Hib)-vaccinatie werd in 1993 toegevoegd aan het RVP, gevolgd door meningokokken type C (MenC)-vaccinatie in 2002. In de jaren erna werd hepatitis B (HepB)-vaccinatie toegevoegd, eerst alleen voor kinderen van wie (een van de) ouders afkomstig waren (was) uit endemische gebieden, en sinds 2011 voor iedereen. Sinds 2006 en 2009 zijn respectievelijk de pneumokokkenvaccinatie en de humaanpapillomavirus (HPV)-vaccinatie (voor meisjes) ingevoerd. Dit heeft geleid tot het huidige RVP-vaccinatieschema (zie *tabel 2*).

De vaccins in het RVP zijn in het algemeen gericht tegen micro-organismen waarvan bekend is dat zij ernstige ziekte en zelfs de dood op de kinderleeftijd kunnen veroorzaken. Door de effectiviteit van het vaccinatieprogramma worden veel van deze infectieziekten vandaag in veel mindere mate gezien en zijn enkele infectieziekten, waaronder polio, tetanus en difterie zelfs zo goed als verdwenen. Kinkhoest daarentegen komt nog altijd veel voor (rond de 6000 gevallen per jaar in

2015-2016); daarnaast zijn er in de afgelopen jaren uitbraken van mazelen, bof en rode hond gerapporteerd.<sup>4</sup>

### *De eerste vaccinaties: dktp en bmr*

Een recent onderzoek heeft gekeken naar het effect van de eerste vaccinaties (dktp en bmr) op de daling van de mortaliteit door deze infectieziekten. Dit onderzoek toont aan dat, naast de verbeterde hygiënische omstandigheden en de betere gezondheidszorg, vaccinaties tegen deze infecties de mortaliteit op kinderleeftijd nog verder hebben verlaagd en dat hierdoor naar schatting 9000 (6000 tot 12000) overlijdens zijn voorkomen bij kinderen geboren voor 1992.<sup>5</sup> Dit kan met name toegeschreven worden aan vaccinatie tegen kinkhoest en difterie. Vaccinatie tegen mazelen vanaf 1976, rode hond vanaf 1974 en bmr vanaf 1987 heeft niet gezorgd voor een versnelde daling in de mortaliteit door deze infecties, omdat de mortaliteit voor introductie van deze vaccins in het RVP al zodanig was gedaald (0,01 tot 0,05 procent) dat de aantallen te laag waren om een versnelde daling aan te tonen.<sup>5</sup>

Over het algemeen geldt dat voor een goede bescherming een hoge vaccinatiegraad is vereist. In Nederland kennen we van oudsher een hoge vaccinatiegraad van boven de 95 procent op de kinderleeftijd voor de dktp- en bmr-vaccinaties. De laatste jaren is er echter een dalende trend zichtbaar, waarbij de landelijke vaccinatiegraad inmiddels onder de 95 procent is, maar nog altijd boven de 90 procent, conform de doelstelling van het Global Vaccine Action Plan (GVAP) van de Wereldgezondheidsorganisatie. De reden van deze dalende trend is niet geheel duidelijk. Wel is er de afgelopen jaren veel media-aandacht geweest voor vaccineren en het RVP, waarbij voor- en tegenstanders uitgebreid discussieerden over de voor- en nadelen.<sup>4</sup>

Bovendien zijn er in Nederland van oudsher groepen die hun kinderen om uiteenlopende redenen niet laten vaccineren. De grootste groep bestaat uit strenggelovige (orthodoxe) christenen die hun kinderen om religieuze redenen niet laten vaccineren. Deze groep van ongeveer 250.000 mensen (1,5 procent van de totale bevolking) woont voornamelijk in een langgerekt gebied van Noordoost-Nederland via het midden naar

Tabel 2. Overzicht vaccinaties huidige RVP in Nederland (bron: <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/professionals/richtlijnen>).

Vaccin	Introductie RVP	Schema
Dktp	1957 (1953 difterie, 1954 dkt)	2, 3, 4 en 11 mnd, 4 en 9 jaar (op 9 j dtp)
Bmr	1987 (1974 rodehond voor meisjes, 1976 mazelen)	14 mnd en 9 jaar
Hib	1993	2, 3, 4 en 11 mnd
MenC	2002 (2018 menACWY)	14 mnd
Pneumokokken	2006	2, 4 en 11 mnd
HPV	2009	meisjes van 12 jaar 2x (6 mnd ertussen)
HepB	2011 (2003 alleen risicokinderen)	2, 3, 4 en 11 mnd

RVP = Rijksvaccinatieprogramma; dktp = difterie-kinkhoest-tetanus-polio; bmr = bof-mazelen-rodehond; Hib = *Haemophilus influenzae* type b; MenC = meningokokken type C; HPV = humaan papillomavirus; hepB = hepatitis B; MenACWY = meningokokken ACWY.

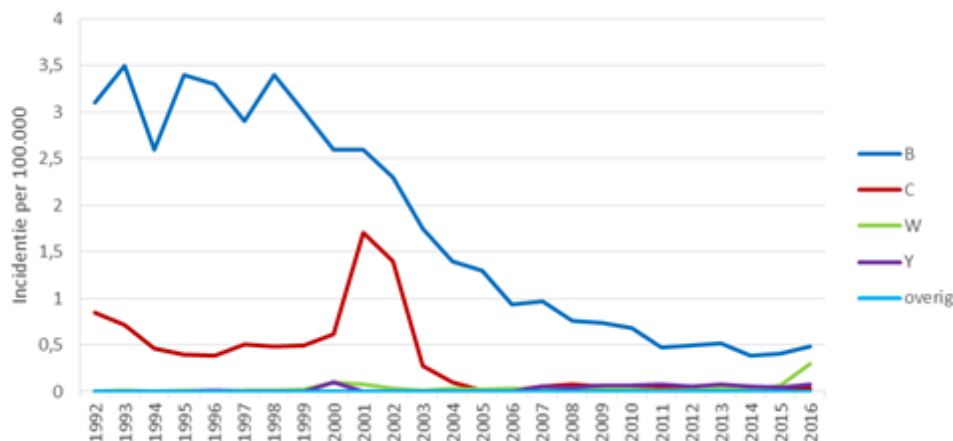
Zuidwest-Nederland, de Bijbelgordel.<sup>6</sup> De gemiddelde vaccinatiegraad van deze orthodoxe christenen is rond de 60 procent.<sup>7</sup> Er wordt wel een toename gezien in de vaccinatiegraad bij opeenvolgende generaties.<sup>8</sup> Een andere groep die hun kinderen niet altijd of niet volledig laat vaccineren zijn antroposofen. Zij zijn meer kritisch over de positieve effecten van vaccinaties en meer bezorgd over mogelijke bijwerkingen en negatieve effecten op het afweersysteem dan de algehele bevolking.<sup>9</sup> Deze groep woont verspreid over heel Nederland, maar hun kinderen gaan vaak naar dezelfde school. De gemiddelde

vaccinatiegraad voor bmr op antroposofische scholen was in 2014 78 procent.<sup>9</sup>

Voornamelijk in de eerste groep zien we in Nederland met enige regelmaat uitbraken van met name mazelen (gemiddeld elke vier tot zeven jaar). De laatste mazelenuitbraak dateert van 2013 en vond voornamelijk in de Bijbelgordel plaats. Hierbij werden 2700 gevallen van mazelen gemeld, waarbij één meisje is overleden.<sup>10,11</sup>

*Vaccinatie tegen Haemophilus influenzae type b, meningokokken type C en pneumokokken*  
Mede door vaccinaties in het RVP tegen de

**Figuur 1.** Incidentie van meningokokkenziekte per serogroep gedurende 1992-2016 in Nederland (bron RIVM (<https://lci.rivm.nl/richtlijnen/meningokokken-acwy-vaccinatie>)).



meest voorkomende verwekkers van bacteriële meningitis (*Neisseria meningitidis* serotype C (MenC), *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae* type b), is de incidentie van bacteriële meningitis en andere invasieve infecties door deze verwekkers op de kindertijd fors gedaald. Na introductie van MenC-vaccinatie in 2002 werd, naast het directe effect op de gevaccineerde kinderen, ook een vermindering gezien van het aantal invasieve meningokokkeninfecties bij niet-gevaccineerde kinderen en volwassenen.<sup>12</sup> Meningokokken type B (MenB) was en is nog altijd het meest voorkomende serotype (zie *figuur 1*). Opvallend is dat de incidentie van MenB sinds het eind van de jaren 90 een gestage daling heeft laten zien naar nu ongeveer 50 tot 60 gevallen per jaar. Sinds enkele jaren is er een vaccin tegen MenB beschikbaar. Dit vaccin is nog niet beoordeeld door de Gezondheidsraad en dus ook nog niet opgenomen in het RVP. In het Verenigd Koninkrijk wordt dit vaccin sinds 2015 al wel aan zuigelingen aangeboden.<sup>13</sup>

Sinds 2015 stijgt in Nederland het aantal invasieve infecties door *Neisseria meningitidis* serotype W, van gemiddeld 4 (2005 tot 2014) naar 50 gevallen per jaar in 2016 en naar 80 gevallen in 2017 (zie *figuur 1*). Deze infectie gaat veelal gepaard met een atypische presentatie en een hoge mortaliteit (rond 10-15 procent).<sup>14-16</sup> De recente toename in incidentie is de reden dat het MenC-vaccin (op de leeftijd van 14 maanden) nog in 2018 wordt vervangen door meningokokken ACWY (MenACWY) (er is geen monovalent vaccin tegen serotype W). Daarnaast wordt vanaf oktober 2018 een MenACWY-vaccinatie aangeboden aan 13- en 14-jarigen.<sup>15,16</sup>

#### *HPV: bescherming tegen kanker*

Een van de laatste toevoegingen aan het RVP is de vaccinatie van meisjes op de leeftijd van 12 tot 13 jaar tegen humaan papillomavirus (HPV). Dit vaccin heeft een ander doel dan de overige vaccins in het RVP, namelijk niet om een ernstige infectie of complicaties op de kindertijd te voorkomen maar om bescherming te bieden tegen baarmoederhalskanker op de volwassen leeftijd. HPV is een seksueel overdraagbare aandoening, waarbij besmetting van voornamelijk type 16 en 18 op de lange termijn verschillende anogenitale carcinomen (zoals cervixcarcinoom)

kan veroorzaken. Het vaccin is zeer effectief in het voorkomen van HPV-infectie, waarbij het belangrijk is dat er voor vaccinatie geen HPV-infectie heeft plaatsgevonden.<sup>17</sup> Daarom is ervoor gekozen om dit vaccin op de leeftijd van 12 jaar aan te bieden. De HPV-vaccinatiegraad is in Nederland rond de 50 tot 60 procent en daarmee veel lager dan voor de andere vaccinaties in het RVP.<sup>4</sup> Wereldwijd is er een grote variatie in vaccinatiegraad, waarbij de landen die de vaccinaties via scholen laten verlopen de hoogste vaccinatiegraad bereiken (65 tot 90 procent).<sup>18</sup> Uit onderzoek blijkt dat de redenen om geen vaccinatie tegen HPV te nemen vooral van sociaalpsychologische aard zijn, met name het geloof in de effectiviteit en bijwerkingen van het vaccin, de perceptie van toekomstig risicogedrag, het vertrouwen in de overheid en de mening van belangrijke familieleden (moeders) zijn hierbij van belang.<sup>19</sup>

Na een gestage stijging is de vaccinatiegraad in 2016 weer gedaald van 61 naar 53 procent. Dat jaar was er internationaal veel media-aandacht voor vermeende bijwerkingen van dit vaccin, met name een mogelijk verband met het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS).<sup>4</sup> Onderzoek uit het Verenigd Koninkrijk laat zien dat CVS niet vaker voorkomt bij gevaccineerde meisjes in vergelijking met niet-gevaccineerde meisjes.<sup>20</sup>

In Nederland is er destijds voor gekozen om, op advies van de Gezondheidsraad, alleen meisjes te vaccineren, in tegenstelling tot sommige andere landen (onder andere Australië, Oostenrijk en de Verenigde Staten), waar inmiddels ook jongens het HPV-vaccin aangeboden krijgen. Het advies van de Gezondheidsraad was primair gebaseerd op het verminderen van de incidentie van cervixcarcinoom, waarbij andere aandoeningen die samenhangen met HPV-infectie (bijvoorbeeld peniskanker, anuscarcinoom en genitale wratten) buiten beschouwing zijn gelaten.<sup>21</sup> Er zijn aanwijzingen dat het zinvol en kosteneffectief is om deze vaccinatie uit te breiden naar een seksneutrale vaccinatie, mede door de gedaalde prijs van het vaccin, de ziektelast van penis-, anus-, en orofaryngeale kanker bij mannen en de relatief lage vaccinatiegraad bij meisjes, waardoor er geen 'herd immunity' zal ontstaan.<sup>22</sup> De Gezondheidsraad zal hier opnieuw een advies



over geven.

### *Vaccinaties buiten het RVP*

Tegenwoordig zijn er ook vaccinaties voor kinderen beschikbaar die (nog) niet in het RVP zijn opgenomen. Deze vaccinaties worden aangeboden aan specifieke doelgroepen met een verhoogd risico op een ernstig verloop van een ziekte.

### *BCG-vaccinatie*

Het Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-vaccin wordt in Nederland alleen aan kinderen gegeven die een verhoogd risico lopen op een tuberculose (tbc)-infectie (ouders uit of reizen naar endemisch gebied). Het is een levend verzwakt vaccin en de effectiviteit tegen tbc is wisselend, waarbij de hoogste effectiviteit wordt gezien als vroeg in het leven wordt gevaccineerd en indien er nog geen contact met tbc is geweest. Het vaccin beschermt met name tegen ernstige vormen van tbc, zoals tbc-meningitis en familiale tbc (effectiviteit van 75 tot 90 procent) maar minder goed tegen andere vormen van tbc (effectiviteit van 50 tot 75 procent).<sup>23-25</sup> De Gezondheidsraad schrijft in haar advies in 2011 dat de beste leeftijd voor BCG-vaccinatie rond de leeftijd van zes maanden is, omdat dan een eventuele immuunstoornis reeds aan het licht is gekomen.<sup>26</sup> Recent zijn de aanbevelingen in de vernieuwde richtlijn Vaccinatie met BCG tegen tbc aangepast en is het advies om zo vroeg mogelijk na de geboorte te vaccineren. Een van de redenen om zo vroeg mogelijk te vaccineren is het risico op het oplopen van tbc in Nederland, met name onder asielzoekers. Daarnaast blijkt het vaccin juist op neonatale leeftijd effectief.<sup>23</sup> Hierbij moet extra aandacht zijn voor het uitsluiten van aangeboren afweerstoornissen en maternaal gebruik van TNF-alfaremmers tijdens de zwangerschap. Ook dient de moeder tijdens de zwangerschap te zijn gescreend op een maternale humaan immuundeficiency virus (HIV)-infectie. Voorwaarde voor het huidige advies is dat de screening naar Severe Combined Immunodeficiency (SCID) wordt toegevoegd aan de hielprikscreening, zodat deze ernstige afweerstoornis uitgesloten is voordat BCG-vaccinatie wordt gegeven. Momenteel wordt alleen in een deel van Nederland in studieverband via de hielprik gescreend op SCID (<http://sonnetstudie.nl/>).

### *Rotavirusvaccinatie*

Een vaccinatie die momenteel in studieverband in

Nederland wordt aangeboden aan kinderen met een verhoogd risico op een ernstig beloop is het rotavirusvaccin (zie [www.rivar.nl](http://www.rivar.nl)). Dit is een oraal, levend verzwakt vaccin dat in de eerste levensmaanden in deelnemende ziekenhuizen wordt gegeven aan pre- en dysmature zuigelingen en aan zuigelingen met aangeboren aandoeningen. Jaarlijks zijn er in Nederland naar schatting 5000 ziekenhuisopnames vanwege een ernstige rotavirusinfectie, waarbij verreweg het grootste deel jonger dan twee jaar is.<sup>27</sup> In andere landen, waaronder België en Duitsland, wordt dit vaccin al enige jaren aan alle zuigelingen aangeboden. In deze landen wordt een forse daling in het aantal rotavirusgerelateerde opnames in het eerste levensjaar gezien.<sup>28</sup> Het risico op een ernstig beloop en zelfs overlijden is het hoogst bij pre- en/of dysmature zuigelingen en zuigelingen met aangeboren aandoeningen. Eerder onderzoek laat zien dat vaccinatie van hoogrisicozuigelingen een kosteneffectief alternatief is voor universele vaccinatie.<sup>29,30</sup> In september 2017 heeft de Gezondheidsraad geadviseerd om kinderen met een van de hierboven genoemde risicofactoren te vaccineren. De Gezondheidsraad staat ook positief tegenover het opnemen van universele rotavirusvaccinatie in het RVP, met als kanttekening dat de kosteneffectiviteit bij de huidige vraagprijzen van de vaccins ongunstig is.<sup>31</sup>

### *Varicellazostervaccinatie*

Een ander vaccin dat in veel landen op de zuigelingenleeftijd wordt gegeven is tegen het varicellazostervirus. In de Verenigde Staten is varicellavaccinatie zelfs verplicht voordat kinderen op school worden toegelaten (<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/varicella/public/index.html>). Waterpokken wordt in Nederland over het algemeen als een onschuldige kinderziekte beschouwd. Deze virusinfectie kan echter gepaard gaan met ernstige, voornamelijk neurologische complicaties zoals cerebellaire ataxie, meningo-encefalitis en convulsies (met blijvende sequelae). Een van de redenen waarom we deze complicaties in Nederland niet zo vaak zien, kan zijn dat we dicht op elkaar leven en kinderen (daardoor) al op jonge leeftijd waterpokken doormaken, waarbij de klachten vaak milder zijn en minder ziekenhuisopnames en complicaties worden gezien.<sup>32,33</sup> Varicella-infectie op de neonatale leeftijd kan wel potentieel ernstig verlopen. In

Nederland zien we dit weinig omdat vrijwel alle volwassenen in Nederland waterpokken hebben doorgemaakt en daardoor antistoffen hebben tegen het varicellazoster-virus. Pasgeborenen worden door overdracht van maternale antistoffen beschermd tegen neonatale infectie.

Het varicellazostervaccin is een levend verzwakt vaccin. Eenmalige vaccinatie geeft 70 tot 90 procent bescherming tegen waterpokken, een tweede dosis na minimaal een maand leidt tot een beschermingsgraad van meer dan 98 procent.<sup>34</sup> In Nederland is het vaccin nog niet in het RVP opgenomen, het advies van de Gezondheidsraad hierover moet nog volgen. Uit onderzoek blijkt dat veel mensen het niet nodig vinden om hun kinderen tegen waterpokken te laten vaccineren, waardoor de verwachte vaccinacceptatie laag zal zijn.<sup>35</sup> Wel wordt vaccinatie aan (de omgeving van) risicogroepen aanbevolen, waaronder seronegatieve personen in de omgeving van kinderen met een aangeboren of verworven afweerstoornis of seronegatieve personen die een immuunsuppressieve behandeling zullen ondergaan op het moment dat zij nog een normale afweer hebben. Omdat het een levend verzwakt vaccin betreft, is het vaccin gecontra-indiceerd voor personen met een aangeboren of verworven afweerstoornis (Zie voor de volledige lijst van aanbevelingen <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/waterpokken-en-gordelroos>).

#### *Influenzavaccinatie*

Het influenzavaccin wordt in Nederland jaarlijks aangeboden aan risicogroepen van alle leeftijden. Het is een geïnactiveerd vaccin dat veilig aan kinderen vanaf de leeftijd van zes maanden kan worden gegeven en dat in wisselende mate (30 tot 50 procent) bescherming biedt tegen influenza. De bescherming hangt met name af van het type waartegen het vaccin is gericht. Elk jaar voorspelt de World Health Organization (WHO) welke influenzatypes in Europa gaan circuleren en aan de hand hiervan wordt het jaarlijkse influenzavaccin samengesteld. De laatste jaren werd er relatief vaak een mismatch gezien waardoor de vaccineffectiviteit slechts 29 procent was.<sup>36</sup>

## **Passieve immunisatie**

Met passieve immunisatie wordt het toedienen van antistoffen tegen een bepaald pathogeen bedoeld. Door het verdwijnen van de antistoffen is de beschermingsduur relatief kort en wordt er geen geheugenimmuunrespons opgewekt. Dit wordt vaak gebruikt na contact met een bepaald pathogeen om te voorkomen dat iemand ziek wordt. Voorbeelden hiervan zijn het toedienen van varicellazoster-antistoffen bij immuungecompromitteerden na contact met iemand met waterpokken en rabiësantistoffen na een beet van een mogelijk met rabiës besmet dier.

Daarnaast worden antistoffen bij jonge kinderen soms ook als profylaxe gebruikt bij bepaalde risicogroepen. Een goed voorbeeld hiervan is het passief immuniseren tegen het respiratoir syncytieel virus (RSV) door middel van maandelijkse intramusculaire injecties met monoklonale antistoffen (palivizumab) tijdens het RSV-seizoen. Palivizumab wordt alleen aangeboden aan jonge kinderen met een verhoogd risico op een ernstig verloop van een RSV-infectie (prematuur geboren zuigelingen en zuigelingen met ernstige hart- en/of longaandoening en/of ernstige immunodeficiëntie).<sup>37</sup>

Een andere groep aan wie preventief antistoffen worden gegeven, zijn pasgeborenen van wie de moeder een chronische hepatitis B-infectie heeft. Zij krijgen zo snel mogelijk na de geboorte hepatitis B immunoglobuline, naast de hepatitis B-vaccinatie, om te voorkomen dat ze perinataal worden besmet met hepatitis B (Zie ook <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/hepatitis-b>).

## **Maternale vaccinaties**

Een nadeel van de vaccinaties die via het RVP in de eerste levensmaanden worden aangeboden, is dat ze pas op de leeftijd van ongeveer zes maanden optimale bescherming bieden. Een aantal infectieziekten is juist gevaarlijk voor pasgeborenen en jonge zuigelingen. Door een vrouw tijdens de zwangerschap te vaccineren, kunnen de antistoffen die zij aanmaakt via de placenta naar de foetus worden overgedragen, zodat de pasgeborene de eerste maanden beschermd wordt door maternale antistoffen. Vanzelfsprekend is een van de belangrijkste vereisten van maternale vaccinatie dat het vaccin veilig is voor de ongeboren baby. In Nederland worden op dit

moment nog geen vaccinaties via een nationaal programma aan zwangere vrouwen aangeboden. Tijdens de influenza A (H1N1) -epidemie in 2009 werd wel influenzavaccinatie aangeboden aan zwangere vrouwen. Uiteindelijk heeft 63 procent van de zwangere vrouwen zich laten vaccineren. Uit aanvullend onderzoek bleek dat het advies van de overheid, het risico op een ernstige influenza-infectie bij de pasgeborene en de angst voor bijwerkingen bij de foetus de belangrijkste indicatoren waren om wel of niet voor maternale vaccinatie te kiezen.<sup>38</sup>

#### *Maternale kinkhoestvaccinatie*

Kinkhoest wordt veroorzaakt door de bacterie *Bordetella pertussis*. In het RVP wordt op zuigelingenleeftijd en op de leeftijd van vier jaar gevaccineerd tegen kinkhoest. Dit gebeurt altijd met combinatievaccins die ook beschermen tegen tetanus, difterie en polio (dktp). Deze combinatievaccins bevatten het acellulaire kinkhoestvaccin, dat bestaat uit drie of vijf antigenen componenten. Tot 2005 werden zuigelingen gevaccineerd met het 'whole cell' kinkhoestvaccin, bestaande uit de geïnactiveerde kinkhoestbacterie. Nadeel van dit 'whole cell' vaccin is dat het (met name bij oudere kinderen en volwassenen) relatief veel bijwerkingen geeft. Het acellulaire kinkhoestvaccin geeft minder bijwerkingen maar lijkt ook minder lang en minder effectief te beschermen dan het 'whole cell' vaccin.<sup>39</sup>

Kinkhoest komt nog altijd veel voor in Nederland. In 2015 en 2016 werden per jaar rond de 6000 gevallen gemeld.<sup>4</sup> Kinkhoest is vooral gevaarlijk voor jonge zuigelingen, bij wie de ziekte zeer ernstig kan verlopen met blijvende complicaties en zelfs overlijden. In 2016 zijn drie jonge, nog ongevaccineerde zuigelingen aan kinkhoest overleden.<sup>40</sup> Jonge zuigelingen worden relatief vaak besmet door de moeder en oudere broertjes en zusjes, die hun immuniteit na de vaccinaties op de kinderleeftijd zijn verloren.<sup>41</sup> Maternale vaccinatie tegen kinkhoest wordt reeds met succes toegepast in verscheidene landen om Nederland heen, waaronder het Verenigd Koninkrijk en België, de vaccinatiegraad in deze landen is rond de 60 procent. In het Verenigd Koninkrijk werd maternale vaccinatie in 2012 ingevoerd na een toename van het aantal kinkhoestinfecties bij jonge zuigelingen waarbij 14 zuigelingen zijn

overleden. In het jaar na introductie van maternale kinkhoestvaccinatie werd een significante daling van het aantal gevallen van kinkhoest bij zuigelingen jonger dan drie maanden gezien (van 328 naar 72).<sup>42,43</sup> Bij uitgebreid onderzoek naar de veiligheid van het gebruik van deze vaccins bleek er geen verhoogd risico op zwangerschapsgerelateerde aandoeningen, vroeggeboorte en/of aangeboren afwijkingen.<sup>44,45</sup> In december 2015 heeft de Gezondheidsraad het advies uitgebracht om ook in Nederland vrouwen in het derde trimester van de zwangerschap een kinkhoestvaccinatie aan te bieden.<sup>46</sup> De minister van VWS overweegt dit advies nog altijd en heeft verschillende belanghebbenden opdracht gegeven om te onderzoeken hoe dit advies het beste kan worden geïmplementeerd in Nederland. Het RVP wordt namelijk via de jeugdgezondheidszorg (JGZ) uitgevoerd, maar zwangere vrouwen worden niet door de JGZ begeleid. Omdat vrouwen tijdens de zwangerschap worden begeleid door verloskundigen en/of gynaecologen, ligt het voor de hand dat deze beroepsgroepen een rol gaan spelen in de voorlichting en toediening van maternale vaccinaties. Dit vereist een aanpassing van hun takenpakket en ook specifieke kennis op het gebied van vaccins. Bezorgdheid over mogelijke negatieve gevolgen voor de foetus is een van de belangrijkste redenen voor zwangere vrouwen om zich niet te laten vaccineren.<sup>38</sup> De Gezondheidsraad heeft in zijn advies over maternale kinkhoestvaccinatie aangegeven dat onderzoek naar determinanten van acceptatie onder zwangeren en professionals belangrijk is.<sup>46</sup>

#### *Maternale influenzavaccinatie*

In veel landen wordt aan zwangere vrouwen vaccinatie tegen het influenzavirus aangeraden, met name om de zwangere te beschermen tegen ernstige vormen van influenza. Hiernaast is de pasgeborene in de eerste levensmaanden ook beschermd tegen influenza door maternale antistoffen.<sup>47,48</sup> In Nederland worden tijdens de zwangerschap niet standaard tegen influenza gevaccineerd, omdat het risico op een ernstig beloop van influenza laag wordt geacht bij zwangere vrouwen en pasgeborenen.

## Maternale vaccins in ontwikkeling

### Maternale RSV-vaccinatie

Een kandidaat voor maternale vaccinatie is een vaccin tegen RSV, dat op jonge leeftijd ernstige lageluchtweg-infecties kan veroorzaken, waardoor elke winter een aanzienlijk aantal (vaak voorheen gezonde) jonge zuigelingen moeten worden opgenomen en soms zelfs beademd. Geschat wordt dat er wereldwijd jaarlijks 1,4 miljoen zuigelingen jonger dan zes maanden worden opgenomen met een RSV-infectie, waarvan er 27.000 overlijden.<sup>49</sup> Zuigelingen met een verhoogd risico op een ernstige RSV-infectie krijgen in Nederland monoklonale antistoffen tegen RSV (palivizumab) aangeboden, maar dit wordt niet aangeboden aan gezonde zuigelingen omdat het niet kosteneffectief is. Er is momenteel nog geen effectief vaccin tegen RSV, maar de verwachting is dat dit binnen enkele jaren wel het geval zal zijn. Omdat vaccinatie op zuigelingenleeftijd pas vanaf de leeftijd van zes maanden effect heeft, wordt er met name gekeken naar een maternaal vaccin tegen RSV. Momenteel is er een wereldwijde studie gaande bij zwangere vrouwen naar de vaccineffectiviteit van een RSV-nanoparticle vaccin (ClinicalTrials.gov, NCT02624947).<sup>50</sup>

### Maternale GBS-vaccinatie

Een andere beruchte neonatale infectie waarvoor een vaccin in ontwikkeling is, is neonatale groep B-streptokokken (GBS)-infectie. Infectie met deze bacterie kent een hoge morbiditeit en mortaliteit bij neonaten, waarbij besmetting vaak gedurende de bevalling optreedt bij moeders die GBS-draagster zijn. Ook voor deze infectie wordt gezocht naar een maternaal vaccin.<sup>50,51</sup>

## Conclusie

Vaccinaties bij kinderen zijn effectief en veilig. Naast de vaccinaties in het RVP, zijn er komen er nieuwe vaccinaties voor zwangere vrouwen en jonge kinderen beschikbaar. De vaccinatiegraad in Nederland laat de laatste jaren een licht dalende trend zien. Tegelijkertijd wordt in de media en online toenemend gedebatteerd over de voor- en nadelen van vaccineren, waarbij een groeiend aantal ouders vragen hebben over vaccineren en het RVP. Het is de taak van de zorgprofessional om naast goede voorlichting het belang van vaccinaties op de kinderleeftijd te blijven uitdragen, niet alleen voor het kind zelf, maar ook voor

kwetsbare kinderen die zelf (nog) niet effectief kunnen worden gevaccineerd maar wel belang hebben bij een optimale 'herd immunity'.

## Referenties

1. Jenner E. An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae, a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire and Known by the Name of Cow Pox. 1798.
2. Gezondheidsraad. De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/02. ISBN 978-90-5549-637-2
3. RIVM. Het RVP sinds 1957. 24-10-2012.
4. Lier EAv. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Vaccinatiegraad en jaarverslag Rijksvaccinatieprogramma Nederland 2016. 2017.
5. van Wijhe M, McDonald SA, de Melker HE, et al. Effect of vaccination programmes on mortality burden among children and young adults in the Netherlands during the 20th century: a historical analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:592-8.
6. Ruijs WL, Hautvast JL, van der Velden K, et al. Religious subgroups influencing vaccination coverage in the Dutch Bible belt: an ecological study. *BMC Public Health.* 2011;11:102.
7. Ruijs WL, Hautvast JL, van Ansem WJ, et al. Measuring vaccination coverage in a hard to reach minority. *Eur J Public Health.* 2012;22:359-64.
8. Spaan DH, Ruijs WLM, Hautvast JLA, Tostmann A. Increase in vaccination coverage between subsequent generations of orthodox Protestants in The Netherlands. *Eur J Public Health.* 2017;27:582.
9. Klomp JH, van Lier A, Ruijs WL. Vaccination coverage for measles, mumps and rubella in anthroposophical schools in Gelderland, The Netherlands. *Eur J Public Health.* 2015;25:501-5.
10. Woudenberg T, van Binnendijk RS, Sanders EA, et al. Large measles epidemic in the Netherlands, May 2013 to March 2014: changing epidemiology. *Euro Surveill.* 2017;22(3).
11. Knol M, Urbanus A, Swart E, et al. Large ongoing measles outbreak in a religious community in the Netherlands since May 2013. *Euro Surveill.* 2013;18(36):pii=20580.
12. Bijlsma MW, Bekker V, Brouwer MC, et al. Epidemiology of invasive meningococcal disease in the Netherlands, 1960-2012: an analysis of national surveillance data. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:805-12.
13. Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet.* 2016;388:2775-82.
14. Knol MJ, Ruijs WLM, de Melker HE, et al. Plotselinge toename van invasieve meningokokkenziekte serogroep W in 2015 en 2016. *Infectieziekten Bulletin.* 2017;28:23-8.
15. Knol MJ, Ruijs WL, Antonise-Kamp L, et al. Implementation of MenACWY vaccination because of ongoing increase in serogroup W invasive meningococcal disease, the Netherlands, 2018. *Euro Surveill.* 2018;23(16).
16. RIVM. Toename meningokokkenziekte serogroep W sinds oktober 2015. 15 december 2016. [https://www.rivm.nl/Onderwerpen/M/Meningokokken/Toename\\_meningokokkenziekte\\_serogroep\\_W\\_sinds\\_oktober\\_2015](https://www.rivm.nl/Onderwerpen/M/Meningokokken/Toename_meningokokkenziekte_serogroep_W_sinds_oktober_2015). Geraadpleegd: 30 mei 2018.
17. Bosch FX, Broker TR, Forman D, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine.* 2013;31 Suppl 7:H1-31.

18. Hopkins TG, Wood N. Female human papillomavirus (HPV) vaccination: global uptake and the impact of attitudes. *Vaccine*. 2013;31:1673-9.
19. van Keulen HM, Otten W, Ruiter RA, et al. Determinants of HPV vaccination intentions among Dutch girls and their mothers: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2013;13:111.
20. Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, et al. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine*. 2013;31:4961-7.
21. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/08. ISBN 978-90-5549-702-7.
22. Marra E, Berkhof J, de Vries HJC, Schim van der Loeff MF. Is vaccinatie van jongens of mannen tegen HPV zinvol? *Ned Tijdschr Geneesk*. 2018;162:D1200.
23. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;58:470-80.
24. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*. 1994;271(9):698-702.
25. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 1993;22:1154-8.
26. Gezondheidsraad. Vaccinatie van kinderen tegen tuberculose. Den Haag: Gezondheidsraad, 2011; publicatienr. 2011/04. ISBN 978-90-5549-844-4.
27. Bruijning-Verhagen P, Sankatsing V, Kunst A, et al. Rotavirus-related hospitalizations are responsible for high seasonal peaks in all-cause pediatric hospitalizations. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(12):e244-9.
28. Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. *Vaccine*. 2015;33:2097-107.
29. Bruijning-Verhagen PC, Bonten MJ. [Rotavirus vaccination: a priority for high-risk children]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2013;157(37):A6673.
30. Bruijning-Verhagen P, Mangan MJ, Felderhof M, et al. Targeted rotavirus vaccination of high-risk infants; a low cost and highly cost-effective alternative to universal vaccination. *BMC Med*. 2013;11:112.
31. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen rotavirus. Den Haag: Gezondheidsraad, 2017; publicatienr. 2017/16.
32. van Lier A, van der Maas NA, Rodenburg GD, et al. Hospitalization due to varicella in the Netherlands. *BMC Infect Dis*. 2011;11:85.
33. van Lier A, Smits G, Mollema L, et al. Varicella zoster virus infection occurs at a relatively young age in The Netherlands. *Vaccine*. 2013;31:5127-33.
34. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:132-7.
35. van Lier A, Tostmann A, Harmsen IA, et al. Negative attitude and low intention to vaccinate universally against varicella among public health professionals and parents in the Netherlands: two internet surveys. *BMC Infect Dis*. 2016;16:127.
36. van Doorn E, Darvishian M, Dijkstra F, et al. [Effectiveness of influenza vaccine in the Netherlands: predominant circulating virus type and vaccine match are important conditions]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2017;161(0):D1648.
37. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, et al. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(4):CD006602.
38. van Lier A, Steens A, Ferreira JA, et al. Acceptance of vaccination during pregnancy: experience with 2009 influenza A (H1N1) in the Netherlands. *Vaccine*. 2012;30:2892-9.
39. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S58-61.
40. National Institute for Public Health and the Environment. The National Immunisation Programme in the Netherlands Surveillance and developments in 2016-2017. 2017. DOI 10.21945/RMM-2017-0143.
41. de Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1339-45.
42. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*. 2014;384:1521-8.
43. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis*. 2015;60:333-7.
44. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*. 2014;349:g4219.
45. Vizzotti C, Neyro S, Katz N, et al. Maternal immunization in Argentina: A storyline from the prospective of a middle income country. *Vaccine*. 2015;33:6413-9.
46. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen kinkhoest: doel en strategie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/29. ISBN 78-94-6281-070-9.
47. Ohfuji S, Deguchi M, Tachibana D, et al. Protective effect of maternal influenza vaccination on influenza in their infants: a prospective cohort study. *J Infect Dis*. 2017.
48. Nunes MC, Madhi SA. Prevention of influenza-related illness in young infants by maternal vaccination during pregnancy. *F1000Res*. 2018;7:122.
49. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390:946-58.
50. Heath PT, Culley FJ, Jones CE, et al. Group B streptococcus and respiratory syncytial virus immunisation during pregnancy: a landscape analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:e223-e234.
51. Heath PT. Status of vaccine research and development of vaccines for GBS. *Vaccine*. 2016;34:2876-9.

# Onderbuikgevoelens: een symposium over voedselgerelateerde infecties

Amelieke Cremers, Daniëlle Hanssen, Maarten Heuvelmans, Lisa Mallinckrodt, George Sips

Op 9 februari 2018 vond het 26<sup>e</sup> NVAMM-symposium plaats, met ditmaal als thema voedselgerelateerde infecties, en wel in de Verkadefabriek te 's Hertogenbosch: een locatie waar in het verleden volop biscuitjes, krakelingen en café noirs werden gebakken; tegenwoordig is het een complex voor theater, film en horeca.

Een scala aan sprekers uit verschillende disciplines gaf vanuit hun expertisegebied presentaties over de invloed van micro-organismen op ons dagelijks genuttigde voedsel: van hepatitis A in de muntblaadjes van tzatziki tot *Echinococcus*-eieren op geplukte bosbesjes.



Maarten Heuvelmans, één van de organisatoren van het symposium, startte de dag met een warm welkom voor alle aanwezigen. Laura van Dommelen (arts-microbioloog, Stichting PAMM Veldhoven) vervulde de rol van voorzitter tijdens de presentaties in de ochtendronde. Hoewel Laura is gepromoveerd op micro-organismen die niet zozeer zijn gerelateerd aan voedsel (*Chlamydia trachomatis* en *Treponema pallidum*), wist ze de ochtendsprekers kritisch te bevragen.

## Antibioticaresistentie en voedsel

De eerste uiteenzetting van de dag werd

verzorgd door Jan Kluytmans (arts-microbioloog, Amphia Ziekenhuis en UMC Utrecht). Het thema waarmee hij opende, was niet mild. Wat is de rol van de voedselketen waar het gaat om (het ontstaan van) antibioticaresistentie? Jan nam ons mee in deze wereld en stilerde zijn verhaal met ons allen bekende voorbeelden zoals de EHEC-uitbraak in Europa. Hij wist door middel van herkenbare voorbeelden en nieuwe inzichten een verhaal te creëren waar de luisteraar in werd meegesleurd. Hij liet ons op de valreep achter met zekere "food for thought": waarom werd recent enkel nog *Klebsiella* in taugé aangetroffen terwijl in andere voedingsmiddelen *Escherichia coli* werd teruggevonden? Werd de taugé voorbereid? (Wellicht met bacteriofagen?). Een mooie afsluiter van een eerste uiteenzetting die het publiek op scherp zette voor de rest van de dag.

## Moleculaire diagnostiek naar verwekkers van gastro-enteritis; een diarree aan gegevens

De tweede spreker van de dag was Theo Schuurs, moleculair microbioloog bij Izore. Hij vertelde over de ervaringen met PCR-diagnostiek van darmpathogenen voor de eerste lijn. Zo wist hij te vertellen dat *Dientamoeba fragilis* niet vaker voorkomt in de feces van patiënten met diarreeklachten dan bij patiënten zonder

Radboudumc, afdeling Medische Microbiologie, Nijmegen, dr. A.J.H. Cremers. Maastricht UMC, afdeling Medische Microbiologie, Maastricht, drs. D.A.T. Hanssen. Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Medische Microbiologie, Utrecht, drs. M. Heuvelmans. Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Medische Microbiologie, Groningen, drs. E.M. Mallinckrodt. Erasmus MC, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Rotterdam, dr. G.J. Sips.  
Correspondentieadres: g.sips@erasmusmc.nl.

klachten, en dat de klinische betekenis van dit patho- geen dus ook onduidelijk is. Bij diagnostiek moet niet alleen worden gekeken naar de aanwezigheid van darm pathogenen, maar ook naar de load. Ten slotte benoemde hij het belang van differentiëren tussen STEC, en adviseerde hij om moleculaire diagnostiek naar pathogene *E. coli*'s te implementeren.



### Microbiologische voedselveiligheid in Nederland

Benno ter Kuile (Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit, NVWA) beschouwde met ons de regelgeving en handhaving omtrent voedselgerelateerde infecties in Nederland en Europa. Vergeleken met de traditionele voedselwetten neemt de overheid tegenwoordig een meer superviserende rol in, waarbij targets worden gesteld om risico's tijdens het gehele productieproces te reduceren. Microben groeien en sterven tijdens het productieproces en de opslag van voedsel, maar op het bord van de consument moet het veilig zijn. We werden meegenomen langs de vier elementen van de voedselveiligheidsprocedure zoals die door de NVWA wordt gehanteerd: identificatie van risico's, risicobeoordeling en prioritering, risicomangement en de implementatie van beleid. Benno verraste ons met de nodige humor en anekdotes, waardoor we allen met een glimlach de lunchruimte betraden.



Na de lunch, waarbij de gasten gelukkig nog durfden te eten, nam Annelies Riezebos-Brilman (arts-microbioloog, UMC Utrecht) het stokje van Laura over als voorzitter. Als expert op het gebied van virale infecties bij transplantatiepatiënten was zij bij uitstek een zeer geschikte voorzitter voor de middagsessie.

### Voedselgerelateerde infecties bij de reiziger

De middagsessie werd afgetrapt door Perry van Genderen (internist, Havenziekenhuis en Instituut voor Tropische Ziekten Rotterdam-nu: Havenpolikliniek). Hij verplaatste het focus moeiteloos naar voedselgerelateerde pathologie zoals die kan spelen bij de reiziger, waarvan reizigersdiarree zonder twijfel het meest bekende voorbeeld vormt - althans bij reizen naar resource-limited landen. Scope en aandachtsgebied van de voordracht werden direct bij opening duidelijk: een veelzeggende foto van een richtingwijzer met opschrift 'toilet' wijzend in de lengterichting van de Chinese Muur met als bovenschrijft het adagium "Travel broadens the mind...as it loosens the bowels". Via een gedegen voordracht doorspekt met casuïstiek liet Perry onder andere zien wat onder reizigersdiarree wordt verstaan, en met welke klinische symptomatiek het gepaard gaat, welke verwekkers eraan ten grondslag kunnen liggen, wat de huidige state-of-the-arttherapie is en hoe het fenomeen eventueel kan worden voorkomen. Afgesloten werd met een bespreking van de COMBAT-studie, waarin de import en verspreiding van ESBL-*Enterobacteriaceae* via internationale reizigers werd aangetoond.

## Outbreakmanagement bij voedselinfecties

Mariska Petrignani (arts M&G infectieziektenbestrijding bij GGD Haaglanden) toonde ons de rol van de GGD bij het herkennen, herleiden en indammen van voedselgerelateerde uitbraken. Aan de hand van aansprekende voorbeelden illustreerde zij het belang van kennis van de distributie en typering van infecties, alsmede het gedrag van diegenen die risico lopen, om te begrijpen waar in de voedselketen het infectierisico kan liggen. De medisch-microbiologische laboratoria kunnen de signaleringsfunctie van de huisarts versterken door een ongebruikelijk aantal infecties of aanvragen te herkennen en te melden bij de GGD.

## Hepatitis E-virus in varkensvlees

De dag werd afgesloten door twee bevolgen sprekers: Hans Zaaijer en Titia Kortbeek. Hans Zaaijer (arts-microbioloog, Sanquin en AMC) vertelde vol enthousiasme en flair over het aantonen van hepatitis E-virus (genotype 3) in varkensvlees. Op dezelfde wijze leidde hij de discussie die daarop volgde over het al dan niet screenen van bloeddonors.



## Voedselgerelateerde infecties en parasieten

Titia Kortbeek (arts-microbioloog, RIVM) sloot de dag af met een presentatie over parasitaire infecties, met de nadruk op fruit. Ze besteedde hierbij extra aandacht aan infecties met *Cyclospora cayatanensis*, en infecties met *Echinococcus multilocularis*, een parasiet die levertumorachtige laesies kan veroorzaken. De presentatie werd afgesloten met praktische tips, zoals het wassen van zelfgeplukte groenten, valfruit en paddestoelen, en het verhitten van zelfgeplukt fruit uit gebieden waar de vossenlintworm voorkomt.



Het was een zeer geslaagde dag. De organisatie wil de sprekers en voorzitters nogmaals bedanken voor hun inzet en de bezoekers voor hun komst. Tot volgend jaar!



# ‘Beelden zonder Weerga - De elektronenmicroscopie van Ernst Ruska tot Ben Feringa’

Door Dirk van Delft en Ton van Helvoort

Jean-Luc Murk



Opnames met een elektronenmicroscopie kunnen enorm tot de verbeelding spreken. Ik herinner me mijn eerste ontmoeting met dit apparaat toen ik als 15-jarige een scanning elektronenmicroscopie (SEM) zag staan op een expositie over insecten in Naturalis (Leiden). De SEM, in die tijd nog een groot instrument, stond daar om de facetogen van een vlieg zichtbaar te maken. Het apparaat fascineerde me zo, dat ik me op dat moment voornam er ooit zelf mee te gaan werken. Toen die fascinatie er nog steeds was tijdens mijn studie geneeskunde, ontdekte ik dat mijn studiegenoten zich daar weinig bij konden voorstellen. Voor hen was de elektronenmicroscopie (EM) niet meer dan gewoon een microscoop.

De EM heeft vanaf zijn eerste uitvinding in 1931 door Ernst Ruska (1906-1988) de ene na de andere wetenschappelijke revolutie mogelijk gemaakt. Toch heeft het verbazingwekkend genoeg 55 jaar geduurd voordat de uitvinding werd beloond met de Nobelprijs. Het lijkt wel of deze revolutionaire uitvinding aan de aandacht van het grote publiek is ontsnapt en elektronenmicroscopie alleen interessant is voor ingewijden. Het boek *Beelden zonder Weerga* heeft de potentie

deze misvatting recht te zetten en geeft de geschiedenis van de EM de aandacht die ze verdient.

## De mensen achter het apparaat

In ruim 300 pagina's beschrijven Dirk van Delft (winnaar van de NWO-Eurekaprijs voor wetenschapscommunicatie) en Ton van Helvoort de ontstaansgeschiedenis van de EM en hoe de Duitser Ernst Ruska uiteindelijk toch nog de Nobelprijs kreeg. In tegenstelling tot wat het onderwerp wellicht suggereert, bevat dit boek geen droge opsomming van technologische ontwikkelingen of van ontdekkingen die met de EM mogelijk werden gemaakt. In plaats daarvan geeft het boek, dat leest als een spannende roman, de lezer een beeld van de mensen achter dit apparaat en brengt het hun tijd en omstandigheden tot leven. Het beschrijft bijvoorbeeld hoe Ruska zich tijdens de Tweede Wereldoorlog in nazi-Duitsland als niet-partijlid staande probeerde te houden en clandestien onderdak bood aan een gezin met een Joodse vrouw. We leren hoe hij in Berlijn in de EM-fabriek van Siemens met gevaar voor eigen leven bleef doorwerken tijdens de bombardementen. Toen de fabriek werd geplunderd door de Russen, wist hij op tactische wijze te voorkomen dat zij hem mee namen naar de Sovjetunie. Ondertussen ontdekken we hoe de EM in de Verenigde Staten ondanks alle scepsis zorgde voor de geboorte van de celbiologie en lezen we hoe in Nederland vindingrijke ingenieurs, ondersteund door de TU Delft, Heineken en Philips, ervoor zorgden dat Nederland koploper werd in de ontwikkeling van de EM.

Correspondentieadres: J.L. Murk, arts-microbioloog en elektronenmicroscopist (j.murk@etz.nl).

## Levensgeschiedenislessen

In *Beelden zonder weerga* worden levensverhalen, historische gebeurtenissen en technologische en wetenschappelijke ontwikkelingen op een begrijpelijke en ingenieuze wijze in elkaar gevlochten. Gaandeweg raak je als lezer steeds meer gefascineerd door de vraag waarom het maar liefst 55 jaar duurde voor deze uitvinding werd erkend met de Nobelprijs. Het lezen van de levendige beschrijvingen van de mensen aan de basis van de EM en hun omstandigheden gaven mij grote voldoening. Dat de elektronenmicroscopie beelden zonder weerga produceert staat buiten kijf, maar in het gelijknamige boek vormen de inspirerende levensgeschiedenissen de echte beelden zonder weerga. Dat maakt dat dit boek een veel breder publiek kan aanspreken dan die paar vakidioten met een liefde voor de elektronenmicroscopie. Lezers met interesse in de microbiologie zullen daarnaast vermoedelijk erg kunnen genieten van de geschiedenis van de microbiologie die in dit boek aan bod komt.

*De uitgave is verkrijgbaar bij Promotheus Amsterdam*

*ISBN-nummer: 9789044633597*

*Prijs: 25,00 euro*

*Ik wens u veel leesplezier!*

# Promoties

## 25 april 2018 - J.M. van Hattem

Unwanted souvenirs, travel-related acquisition of antibiotic-resistant *Enterobacteriaceae* and enteric pathogens

Promotoren: prof. dr. M.D. de Jong en prof. dr. H.A. Verbrugh (em.)  
Copromotoren: prof. dr. C. Schultsz en dr. J. Penders  
AMC Amsterdam, afd. Medische Microbiologie. Erasmus MC, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten

## 4 juni 2018 - A. Gomes

Endocarditis: improving the chain of care

Promotor: prof. dr. B.N.M. Sinha  
Copromotoren: dr. P.P. van Geel, dr. S. van Assen en dr. A.W.J.M. Glaudemans  
UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie

## 5 juni 2018 - G.M. Chong

Invasive aspergillosis in clinical hematology

Promotoren: prof. dr. A. Verbon en prof. dr. J.J. Cornelissen  
Copromotor: dr. B.J.A. Rijnders  
Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten en afd. Hematologie

## 7 juni 2018 - A.M.M. van Deursen

Pneumococcal disease and vaccinations in older adults

Promotoren: prof. dr. E.A.M. Sanders en prof. dr. M.J.M. Bonten  
Copromotor: dr. R.H. Veenhoven  
UMC Utrecht, afd. Kindergeneeskunde en Klinische Microbiologie

## 12 juni 2018 - N.A.T. van der Maas

Vaccine preventable diseases: benefits and risks of vaccinations; towards optimization of surveillance programmes

Promotor: prof. dr. E.A.M. Sanders  
Copromotoren: dr. H.E. de Melker en dr. W. van der Hoek  
UMC Utrecht, afd. Kindergeneeskunde

## 20 juni 2018 - M.J. Kallemeijn

Normal and aberrant TCR $\gamma\delta$ <sup>+</sup> T Cells and T cell large granular lymphocyte leukemia

Promotor: prof. dr. J.J.M. van Dongen  
Copromotor: dr. A.W. Langerak  
Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie

## 20 juni 2018 - R. La Distia Nora

Mycobacterium tuberculosis-associated uveitis: infection and autoimmunity

Promotor: prof. dr. P.M. Verhagen  
Copromotor: dr. W.A. Dik  
Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie

## **20 juni 2018 - A. Halaby**

Multidrug-resistant bacteria in clinical practice

Promotor: prof dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls

Copromotor: dr. N. al Naiemi

VUmc Amsterdam, afd. Medische Microbiologie en infectiepreventie

## **26 juni 2018 - J. Baggen**

Exploring picornavirus receptors and uncoating mechanisms

Promotor: prof. dr. F.J.M. van Kuppeveld

Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde, afd.

Infectieziekten en Immunologie, Divisie

Virologie

## **4 juli 2018 - M.W.J. Wentink**

Connecting B cell differentiation pathways and antibody deficiencies

Promotor: prof. dr. J.J.M. van Dongen

Copromotor: dr. M. van der Burg

Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie

## **7 september 2018 - B.C. Mourik**

Rethinking tuberculosis host responses and treatment outcome evaluation

Promotor: prof. dr. A. Verbon

Copromotoren: dr. J.E.M. de Steenwinkel en

dr. P.J.M. Leenen

Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten