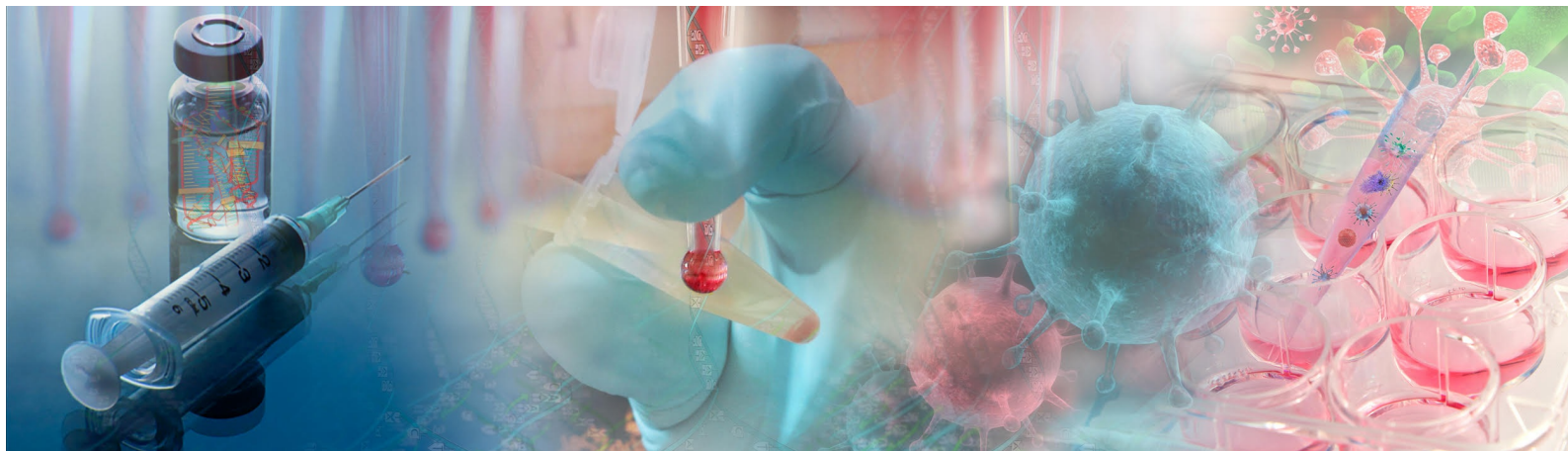


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR
MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Thema:
Vaccinaties (1)

In Memoriam: prof. dr. Johan Mouton

Whole genome sequencing van
Mycobacterium tuberculosis complexisolaten

Opkomst en ondergang van de WIP

NVMM-secretariaat

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

Hoofredactie

Dr. Esther Heikens, dr. Bert Mulder

Redactie

Dr. Jarne M. van Hattem, Nicolien M. Hanemaaijer, dr. Jaap J. van Hellemond, Maarten Heuvelmans, Jan A. Kaan, dr. Bob Meek, dr. Janette C. Rahamat-Langendoen, Gro L. Vlaspol-der, dr. René te Witt

Redactiesecretariaat

Alphatekst, Marina Kapteyn
Baronie 54
2405 XG Alphen aan den Rijn
tel. 06 12076835
marina@alphatekst.nl

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

*Niets uit deze uitgave mag worden veele-
voudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbe-
stand 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 uit-
gave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is
samengesteld; evenwel kan de redactie op geen
enkele wijze instaan voor de juistheid of volledig-
heid van de informatie. De redactie aanvaardt dan
ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade,
van welke aard ook, die het gevolg is van bedoel-
de 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 gebrui-
ken informatie te controleren.*

Inhoud

Editorial

Thema: Vaccinaties (1) 130
Gro Vlaspolder, Ed Kuijper, Bert Mulder

In Memoriam

Johan Willem Mouton (1956-2019) 132
Jan Kluytmans, Jacques Meis, Bert Mulder, Hanneke Berkhout, Andreas Voss

Transmissieroute

Voetje vrijen 135
Jan Weel

Thema: Vaccinaties

Verschillende perspectieven op influenzavaccinatie bij zorgprofessionals 137
Gro Vlaspolder, Bert Mulder, Anke Huckriede, Laetitia Mulder, Susanne Täuber, Jochen Mierau, Klaas de Jonge, Jet van der Weerd, Marjolein Knoester, Marleen van Oosten, Nataliya Hilt, Rinke van den Brink, Alex Friedrich

Inflenzavaccinatie in Nederland - naar het quadrivalent influenzavaccin 148
Adam Meijer, Ron Fouchier, Gé Donker, Marit de Lange, Bettie Voordouw

Tien jaar HPV-vaccinatie in Nederland en het buitenland 156
Irene Goverse, Arianna Dekker

Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap 165
Nicoline van der Maas, Nynke Rots, Guy Berbers, Laura Antonise-Kamp, Hester de Melker

Column

Waarom snel onderscheid tussen mazeleninfecties met wildtype- en vaccinvirus 173
belangrijk is
Rogier Bodewes, Rik de Swart, Bettie Voordouw

Voortgangstoets - Opgaven

Zoönosen 175
Marlies Mulder, Anne Dirks, aios Medische Microbiologie, Maastricht UMC

Ingezonden

'Whole genome sequencing' van *Mycobacterium tuberculosis* complexisolaten 176
Dick van Soolingen, Tridia van der Laan, Rina de Zwaan, Miranda Kamst, Arnout Mulder, Han de Neeling, Richard Anthony, Rana Jajou

Opkomst en ondergang van de WIP 182
Gijs Ruijs

Toename van dengue-aanvragen en positieve patiënten in Nederland 185
Zsófia Iglói, Corine Geurts van Kessel, Annemiek van der Eijk, Bettie Voordouw, Marion Koopmans

Cursusaankondiging

Nascholing in Havana (Cuba) - 2 tot 4 maart 2020 187
Jacques Meis

Voortgangstoets - Antwoorden

Antwoorden 188

Promoties en oraties

Promoties 191

Thema: Vaccinaties (1)

Gro Vlaspolder, Ed Kuijper, Bert Mulder

Geachte lezer,

In dit nummer van het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* staat de redactie allereerst stil bij het veel te vroege overlijden van onze zeer gewaarde collega prof. dr. Johan Mouton in juli jongstleden. Een aantal oud-collega's van Johan schreven een uitgebreid In Memoriam.

Dit nummer bevat de eerste reeks artikelen binnen het thema 'Vaccinaties'. Het thema bleek zo omvangrijk dat de artikelen over twee nummers zijn verdeeld. Ook het aankomende decembern timer zal daarom 'Vaccinaties' als thema hebben.

In het huidige nummer is de grootste themabijdrage een overzichtsartikel over influenzavaccinatie bij zorgprofessionals door Gro Vlaspolder en een groot aantal, met name Groningse collega's, naar aanleiding van een vaccinatiesymposium dat in 2018 in het UMCG werd georganiseerd. Door de wetenschappelijke, medische, economische en sociaalpsychologische perspectieven te belichten, proberen de auteurs inzicht te geven in de afwegingen die zorgprofessionals maken bij het zich wel of niet laten vaccineren tegen influenza. De bijdrage van Adam Meijer et al. over het quadrivalente influenzavaccin sluit hier perfect op aan. In dit artikel wordt de achtergrond beschreven van de overgang van een vaccin met drie influenzavirusstammen - influenzatypes A(H3N2), A(H1N1) en één type B influenzavirus - naar een quadrivalent vaccin (QIV) waarin beide B-lijnen - B/Victoria en B/Yamagata - zijn opgenomen.

Inmiddels vormt de HPV-vaccinatie een belangrijk onderdeel van het Nederlandse vaccinatieprogramma. Er zijn in Nederland twee vaccins beschikbaar; het bivalente Cervarix® en het quadrivalente Gardasil®. In 2009 ging vaccinatie met het HPV-vaccin van start en sinds 2010 is het bivalente vaccin opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma. Irene Goverse en Arianna Dekker

blikken tien jaar terug, op de introductie in Nederland en in onze buurlanden Duitsland, België en Groot-Brittannië. Hoewel de introductie van het vaccin in Nederland gepaard ging met veel voorlichting, daalde de opkomst al snel vanwege onrust in de media over de bijwerkingen en de effectiviteit van het vaccin. In 2017 was de opkomst slechts 45,5 procent. In de buurlanden werd een soortgelijke trend in meer (Duitsland) en mindere mate (Groot-Brittannië, België) gezien. Tevens worden er stappen gezet om jongens de HPV-vaccinatie aan te bieden, ter preventie van anus- en peniscarcinomen en ter bevordering van de groepsimmuniteit.

Het vaccinatiethema wordt in dit nummer afgerond met een bijdrage van Nicole van der Maas et al. over een ander, nieuw aspect van het vaccinatieprogramma: de maternale kinkhoestvaccinatie. In de afgelopen jaren werden er diverse aanpassingen in het kinkhoestvaccinatieschema geïmplementeerd, waarbij bleek dat deze aanpassingen geen effect hadden op de incidentie van kinkhoest onder kinderen van 0 tot 5 maanden oud. Hierop werd door de Gezondheidsraad onderzocht hoe deze groep beter beschermd kon worden. Dit heeft geresulteerd in het advies de maternale kinkhoestvaccinatie in te voeren. De voornaamste reden is bescherming te geven tegen kinkhoest bij zuigelingen in de eerste drie levensmaanden. Bij deze beslissing waren de gegevens over de goede werkzaamheid (rond de 90 procent) en de veiligheid van de kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap van belang. In dit artikel worden de verschillende studies aangehaald die hier naar hebben gekeken.

Daarnaast wordt er ingegaan op het dempend effect van de maternale vaccinatie op de antistofrespons van het kind op eigen vaccinaties. Dit kan waarschijnlijk worden ondervangen door later te starten met de kindervaccinaties. Het RIVM verrichtte een gerandomiseerd onderzoek naar maternale kinkhoestvaccinatie en een

uitgesteld vaccinatieschema bij het kind. De resultaten van deze studie hebben geleid tot adviezen van de Gezondheidsraad over eventuele aanpassing van het vaccinatieschema van kinderen van wie de moeder de maternale kinkhoestvaccinatie heeft ontvangen.

Buiten het vaccinatiethema bevat dit nummer nog een aantal zeer lezenswaardige bijdragen. We noemen er enkele. De Transmissieroute in dit nummer wordt verzorgd door Jan Weel. Bij zijn afscheid als praktiserend arts-microbioloog in het Friese laboratorium Izore illustreert hij zijn hoop dat jarenlang opgebouwde kennis niet verloren gaat met het verdwijnen van 'grijze' microbiologen. Tevens beschrijft hij hoe standaarden niet alles 'standaard' op het netvlies houden. Gijs Ruijs, zo'n 'grijze' microbioloog die in de Transmissieroute van Jan Weel wordt genoemd, brengt ons terug naar de opheffing van de Werkgroep Infectie Preventie (WIP) en de lessen die daaruit kunnen worden getrokken. Deze bijdrage is in het bijzonder bedoeld voor de lezers die de aangepaste versie in *Medisch Contact* over deze gebeurtenis hebben gemist. In een van de volgende nummers van het NTMM hopen we de WIP te kunnen belichten met het oog op de toekomst.

Dick van Soolingen informeert ons over de stand van zaken met betrekking tot 'whole genome sequencing' (WGS) voor tuberculose, een instrument dat typering en gevoeligheidsbepalingen nog nauwkeuriger maakt en via het referentielaboratorium van het RIVM beschikbaar is. Bij een grote internationale studie die vanuit de Oxford Universiteit in Engeland werd geleid en waarbij meer dan 10.000 sequenties van *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) zijn onderzocht, kon worden geconcludeerd dat de negatief voorspellende waarde (NVW) van WGS voor het vaststellen van resistentie tegen de vier eerstelijnstuberculostatika groter dan 98 procent was en de positief voorspellende waarde groter dan 91 procent. De hoogste betrouwbaarheid van WGS werd gevonden voor INH en rifampicine. Bij een nog gedetailleerdere analyse van 1121 MTB-stammen die het RIVM in Nederland in 2016 en 2017 heeft ontvangen, bedroeg de NVW zelfs meer dan 99 procent. Op een speciaal belegde bijeenkomst bij het RIVM op 21 januari 2019 is voorgesteld om de screening op de gevoeligheid voor de vier eerstelijnsmiddelen voortaan uitsluitend uit te

voeren met WGS en alleen nog de fenotypische bepalingen te verrichten als er resistentiemutaties worden gevonden of als de microbioloog en/of de behandelaar daarom vraagt. Dit voorstel werd overgenomen door de Werkgroep Rifampicine-resistente tuberculose van de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding (CPT). De nieuwe benadering zal, samen met andere benodigde aanpassingen, verwerkt worden in de richtlijnen. Het Referentielaboratorium stelt in de toekomst de sequentiedata beschikbaar voor de inzendende laboratoria en bereidt zich ook voor op een tijdperk waarin WGS van MTB een vaste plaats in de microbiologische laboratoria krijgt en er een uitwisseling en juiste interpretatie van sequentiedata nodig is.

*Mede namens Esther Heikens en Jan Kaan,
Gro Vlaspolder, Ed Kuijper en Bert Mulder*

Johan Willem Mouton (1956-2019)

Jan Kluytmans, Jacques Meis, Bert Mulder, Hanneke Berkhout, Andreas Voss

Johan Mouton werd geboren op 3 november 1956 te Leiden. Hij overleed veel te vroeg op 9 juli 2019, op 62-jarige leeftijd. Johan was een inspirerende arts-microbioloog, die met veel passie een leidende rol op het gebied van farmacokinetiek en farmacodynamiek had, nationaal en internationaal. Hij was ook een liefhebbende echtgenoot, trotse vader en enthousiaste vriend en collega.

Na zijn middelbareschooltijd aan de Thorbecke Scholengemeenschap in Utrecht ging Johan in 1975 biologie studeren aan de Rijksuniversiteit Utrecht. Vanaf 1979 combineerde hij deze studie met de studie geneeskunde, eveneens in Utrecht. Als onderdeel van de studie biologie reisde hij een jaar naar Indonesië, om in het Ketambe Research Station in het Gunung Leuser National Park het gedrag van apen te

bestuderen. Later in zijn carrière noemde hij dit vaak een van de meest verrijkende en plezierigste ervaringen in zijn leven. Zijn studie geneeskunde rondde hij in 1988 af, om datzelfde jaar aan een promotieonderzoek aan de Erasmus Universiteit in Rotterdam te beginnen onder leiding van prof. dr. M. Michel, prof. dr. K.F. Kerrebijn en dr. A. Horrevorts. In april 1990 startte hij met de specialisatie medische microbiologie in het Dijkzigt Ziekenhuis in Rotterdam. In het begin van zijn carrière werd Johan vaak 'de zoon van prof. Mouton sr.' genoemd, omdat zijn vader een zeer bekende professor in de medische microbiologie aan de Rijksuniversiteit van Leiden was. Met het verstrijken van de jaren draaiden deze rollen om en werd aan prof. Mouton sr. gerefereerd als 'de vader van prof. Mouton jr.'. Tijdens zijn opleiding tot arts-microbioloog promoveerde Johan op 27 oktober 1993 op een



Ned Tijdschr Med Microbiol 2019;27:nr3

PKPD-ondewerp, met het proefschrift *Farmacokinetic and Pharmacodynamic Studies of Beta-lactam Antibiotics in Volunteers and Patients with Cystic Fibrosis*.

Johan was een slimme en creatieve onderzoeker die ingenieuze, met de hand gemaakte simulaties van het menselijk lichaam construeerde, die er vaak uitzagen als een meccanobouwwerk aangevuld met wasknijpers en cellotape. Deze fragiele knutselwerken werkten vaak ongelooflijk goed en vormden de basis voor veel frequent geciteerde publicaties. Nadat Johan in 1994 zijn opleiding medische microbiologie had afgerond, ging hij aan de slag als kinderarts-microbioloog in het Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam. In 1998 verhuisde hij naar Nijmegen, waar hij samen met zijn vriend en copromotor dr. Alfons Horrevorts in het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis ging werken. Dit was de start van een bloeiende afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten. Jacques Meis en Andreas Voss sloten zich al snel aan bij dit team. Met Johan als gangmaker werd de afdeling als eerste niet klinisch-chemisch laboratorium geaccrediteerd door SKML en als een van de weinige perifere ziekenhuizen kreeg het CWZ twee jaar van de opleiding tot arts-microbioloog toegekend. In 2012 werd Johan benoemd tot hoogleeraar medische microbiologie aan de Radboud Universiteit Nijmegen. Enkele jaren later keerde hij uiteindelijk terug naar de Erasmus Universiteit Rotterdam.

Naast zijn consultatieve taken in het ziekenhuis, uitgebreide onderzoeksactiviteiten, talloze presentaties op internationale conferenties (niet in de laatste plaats op de ECCMID) en onderwijsactiviteiten, was Johan ook zeer actief in verschillende nationale en internationale richtlijncommissies. Het begon met het Nederlands Nationaal Comité voor breekpunten voor gevoeligheidsbepalingen in bacteriën (CRG). Toen dit eenmaal op Europees niveau was gebracht, was hij een van de oprichters en kernleden van het Europees Comité voor antimicrobiële gevoeligheidstesten, EUCAST. Johan vertegenwoordigde Nederland sinds 2002 tot op de dag dat hij stierf. Hij was er trots op dat hij nooit een vergadering van deze stuurgroep had gemist. Terugkijkend betekent dit, dat hij 89 van de 90 tweedaagse vergaderingen heeft bijgewoond. De laatste vergadering kon hij niet meer lijfelijk aanwezig zijn, maar hij

belde toch nog in tijdens deze vergadering. Hij wilde, probeerde, maar kon niet – en achteraf stierf hij op de avond van de laatste dag van de 90^e commissievergadering. Johan had veel invloed op hoe nieuwe antimicrobiële middelen meer dan een decennium lang werden beoordeeld en hij deelde zijn kennis en enthousiasme met veel collega's in EUCAST, die veel van hem hebben geleerd. Hij stond bekend om zijn directe non-sense stijl bij het bespreken van wetenschappelijke gegevens. Er was echter altijd een glimlach aanwezig wanneer hij besloot om een volledig wetenschappelijke 'Mouton'-aanval in te zetten en hij had altijd de meest constructieve bedoelingen. Johan was ook een enthousiast fotograaf op EUCAST-bijeenkomsten en documenteerde zo gebeurtenissen als de diners en sociale bijeenkomsten van EUCAST.

Daarnaast was Johan de drijvende kracht achter de Nederlandse surveillance van antimicrobiële resistentie, georganiseerd in Nethmap. Jaarlijks verzamelde hij de gegevens en presenteerde ze op een duidelijke en gestructureerde manier om inzicht te geven in dit belangrijke onderwerp. Deze surveillance wordt beschouwd als een van de pijlers van de succesvolle Nederlandse strategie om antimicrobiële resistentie te beheersen. De bijdrage van Johan aan de medische microbiologie en infectieziekten werd onlangs erkend door hem in 2019 te benoemen tot erelid van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie. Internationaal werd Johan gekozen als Fellow van de Infectious Diseases Society of America en de American Academy of Microbiology en was hij co-editor van Kucers' standaardwerk *The use of antibiotics*.

Zijn onvermoeibare inzet voor de medische microbiologie, zijn enthousiasme voor onderzoek en zijn diepgewortelde ambitie om zijn kennis te delen, maakten hem onderscheidend. Tot de laatste dagen van zijn leven was hij zeer actief in zijn werk, ondanks de ernstige fysieke pijn en het mentale lijden dat door de ziekte werd veroorzaakt. Hij deelde zijn liefde voor de microbiologie met zijn geliefde Anouk, die altijd aan zijn zijde stond.

Voor veel collega's in binnen- en buitenland was Johan ook een goede vriend. Met hen deelde hij zijn passie voor muziek en goede wijn. Hij was

een echte 'professor' - je kon hem soms uit het oog verliezen terwijl hij in een groep was, omdat zijn interesse werd getrokken door iets, wat hij dan onmiddellijk onderzocht. Toen hij in Nijmegen woonde, was hij een gepassioneerde fietser en gebruikte hij zijn fietsen voor het dagelijkse woon-werkverkeer. Zoals de meeste dingen die hij in zijn leven deed, fietste hij met enthousiasme, snel en ongeacht de uiterlijke omstandigheden, waarbij hij niet altijd alle veranderingen van het fietspad opmerkte, zoals een nieuwe afzetting. Hij hield van skiën en bergbeklimmen. Off-piste skiën was zijn specialiteit, maximaal genieten van de sport en de natuur. De ultieme voldoening was om dit met Jaap, zijn zoon, te doen. Hij vertelde altijd over hun atletische avonturen en de trots en vreugde die dan in zijn ogen zichtbaar waren, kunnen niemand zijn ontgaan. Zijn stralende glimlach en twinkelende ogen waren kenmerkend tijdens werk en vrije tijd. Johan genoot altijd van het moment. Het is moeilijk te bevatten dat hij er niet meer is.

Johan heeft van het leven genoten en heeft een zeer waardevolle bijdrage geleverd aan de geneeskunde, binnen de medische microbiologie, antimicrobiële therapie en infectieziekten. We zullen hem missen. Onze gedachten zijn bij Anouk, Jaap, zijn ouders en familieleden.

*Namens de NVMM en de redactie van het NTMM,
Jan Kluytmans, Jacques Meis, Bert Mulder,
Hanneke Berkhout, Andreas Voss*

Voetje vrijen

Jan Weel

En waar moet dit dan over gaan?, vroeg ik aan een collega van mij. Sinds 2011 worden er bij Izore blogs, zeg maar weekverhalen, geschreven. Het gaat bijna altijd over verhalen achter aanvragen of uitkomsten van onderzoek. Als je even je best zou doen, kun je bijna dagelijks zo'n blog schrijven. Zeker wanneer je het, net als ik, leuk vind om analisten mee te nemen in het verhaal achter hun bevinding. Verhalen die bij Izore blijven en nooit gemakkelijk te herleiden zijn naar een patiënt, een ziekenhuis of wat dan ook.

Gisteren heb ik weer zo'n bijzondere dag gehad. Het begint als mij positieve bloedkweken worden gemeld (ik hoor u denken: positief nogal wiedes, negatieve bloedkweken meldt het lab niet aan jou. Jij wel aan de ziekenhuisspecialisten overigens). In de bloedkweken blijken streptokokken te zitten. Natuurlijk probeer ik de analisten te verleiden tot een agglutinatie. Zeker nu de bloedkweekflesjes flink hemolytisch zijn. De analist wijst mij er nogmaals op dat de test hier niet voor gevalideerd is. Dat is mij bekend, maar toch wil ik het graag weten. Fout-positief ken ik eigenlijk niet, maar toch. Het blijkt met groep A te agglutineren. Dan zoek ik contact met het ziekenhuis waar meneer verblijft. Ik ben maar invaller in dit ziekenhuis. De 'vaste microbioloog' is met vakantie. Dan is het even zoeken. Hoe werkt het in dit ziekenhuis? Gezien de leeftijd van de persoon bij wie de bloedkweken zijn afgenomen moet het haast wel de afdeling geriatrie zijn. Dat klopt, zegt de assistente van de afdeling, zij liggen hier. Zij?? zeg ik. Ja, maandag is mevrouw hier opgenomen en dinsdag haar partner. En zij hebben ook allebei hetzelfde. Mijn belangstelling voor het verhaal van dit echtpaar neemt alleen maar toe. De geriater blijkt in een opnamegesprek te zitten. Ik vraag aan de assistente of zij mij wil terugbellen. Nog geen twee minuten later belt de geriater mij terug. Ja, dat is wel bijzonder, zegt ze. Ze zijn allebei onder het beeld van erysipelas opgenomen. Het zijn beide mensen bij wie de thuiszorg

om de dag de wonden komt verzorgen. Maandag was de wond van mevrouw rood en pijnlijk geworden. Gelukkig had de instelling wel een thermometer (meer dan 60 procent van de Friese gezinnen heeft geen thermometer, zo hebben wij jaren geleden uit een flinke steekproef duidelijk gekregen en ik maak me sterk dat dit op andere plekken in Nederland anders is). Mevrouw had 39,5°C koorts. Bloeddruk, pols en ademhaling waren niet aangedaan. 39,5 is geen slechte score voor een 89-jarige, zeggen de geriater en ik tegen elkaar (een dag later wordt het in Nederland 40,7 graden). De huisarts was met amoxicilline-clavulaanzuur begonnen. Toen het laat in de middag alleen maar erger werd, is mevrouw ingestuurd. De geriater heeft zich over haar ontfermd en is verder gegaan met flucloxacilline iv. Zoals hierboven is geschreven, wordt een dag later meneer onder hetzelfde beeld opgenomen. Hier heeft de huisarts, de partner van meneer in gedachte geen moment verder gewacht en hem gelijk in gestuurd. Daar waar de bloedkweken van mevrouw negatief blijven, worden die van meneer positief. Toch wel bijzonder, roepen de geriater en ik tegen elkaar. Is dit een situatie waarbij de thuiszorg de flora van mevrouw heeft meegenomen naar meneer (een soort 'Semmelweisje'). Het zou zomaar zo kunnen zijn. Maar het kan ook zo zijn dat er bij verzorging onzorgvuldig met de wondmaterialen is omgegaan. Of, zo zeggen wij tegen elkaar, is het zo dat deze echte lieden nog knus in een tweepersonsbed, met de voetjes tegen elkaar hebben gelegen. Wij gniffelden nog even en gunnen het deze mensen zeker. Later die dag, uren na bovenstaande consult, komt de 'echte determinatie' van de bloedkweek, groep A-streptokok (GAS).

Izore, afdeling Medische Microbiologie, J. Weel, arts-microbioloog (Jan.Weel@izore.nl).



Later in de middag blijken groep A-streptokokken mijn hele dag te gaan beheersen. Ik heb contact met huisartsen over wat ik het 'Gijs Ruys-probleem' ben gaan noemen. Gijs heeft jaren geleden in de regio Zwolle fantastisch onderzoek gedaan naar het voorkomen van GAS bij vrouwen met fluor. Hij vond dat maar liefst 6 procent van de fluorklachten door GAS werd veroorzaakt. Zijn studie, gedaan in de eerste lijn, heeft ook gemaakt dat ik bezwaar aantekende tegen de geüpdatete NHG Standaard Fluor vaginalis, die ruim twee jaar geleden verscheen. Natuurlijk werd mijn bezwaar terzijde geschoven. Geheel ten onrechte, zo merken wij nog dagelijks. Ik zou ook heel graag zien dat deze omissie bij de volgende update van de Standaard gecorrigeerd wordt. Goed, terug naar het contact met de huisartsen. Omdat ik alle GAS doorbel aan huisartspraktijken weet ik inmiddels wat mij uit het HIS voorgelezen gaat worden. En omdat ik het meen te weten, test ik mezelf af en toe. Dat mezelf testen is het spannendst wanneer er een aios medische microbiologie, arts-assistent interne of co-assistent naast mij zit. Dan voorspel ik wat ik ga horen. Naderhand mag ik nog uitleggen hoe ik tot dit soort van 'voorspellingen' gekomen ben. Vanmiddag krijg ik in drie van de drie 'gevallen' gelijk. Een zenuwachtige score. Het zijn allemaal vrouwen bij wie de huisarts (in alle gevallen ook een

vrouwelijke huisarts) aan een gistprobleem heeft gedacht en om die reden aan deze vrouwen een recept met een van azolen, meestal miconazol, heeft voorgeschreven. Ik vraag of het HIS nog iets meldt over mogelijk gynaecologisch onderzoek. Heeft de huisarts in alle drie de situaties gedaan. De vagina is bij inspectie rood en gezwollen en bij twee vrouwen bloedde de vaginawand bij aanraken. Als herintreder in de bacteriologie had mijn collega Van Zeijl mij ruim zestien jaar geleden al eens een artikel uit het *NTvG* van zijn hand laten lezen waarin hij beschreef dat meisjes op jonge leeftijd dezelfde klachten kunnen hebben en dat je indien je GAS vond, GAS ook vaak in het rectum kon vinden. Bij inspectie was de anus rood en pijnlijk en wilde het kind niet poepen. Hij beschreef in zijn artikelje ook dat je dan naast penicilline voor de vaginitis ook fusidinezuur-bevattende zalf rond de anus moest smeren. De co-assistent die mij vanmiddag scherp houdt is zichtbaar verbaasd als het verhaal in alle drie de gevallen blijkt te kloppen. Zij vraagt zich af waarom de huisarts dit niet weet en steeds maar weer aan een *Candida*-probleem denkt. Ik leg uit, dat *Candida* inderdaad heel vaak voorkomt. Dat het dus logisch is dat de huisarts eraan denkt, maar dat het verdwijnen van de Gijs Ruys-waarheid uit de Standaard het allemaal geen goed doet. Nu maar hopen dat met het verdwijnen van grijze microbiologen als Gijs en mijzelf deze kennis niet verloren gaat. Ik denk dat ik namens hem spreek wanneer ik de arts-microbioloog die nog niet afzwaaien, oproep zulke veelvoorkomende zaken "Standaard" op het netvlies te houden.

Verschillende perspectieven op influenzavaccinatie bij zorgprofessionals

Gro Vlaspolder, Bert Mulder, Anke Huckriede, Laetitia Mulder, Susanne Täuber, Jochen Mierau, Klaas de Jonge, Jet van der Weerd, Marjolein Knoester, Marleen van Oosten, Nataliya Hilt, Rinke van den Brink, Alex Friedrich

Samenvatting

Influenza is een veelvoorkomende ziekte die jaarlijks 5 tot 10 procent van de wereldbevolking treft. De kans om influenza op te lopen kan aanzienlijk worden verminderd door vaccinatie. Jaarlijks worden zorgprofessionals in Nederlandse ziekenhuizen opgeroepen zich vrijwillig te laten vaccineren tegen influenza, onder andere om te voorkomen dat kwetsbare patiënten, die niet kunnen worden gevaccineerd, met het virus geïnfecteerd raken. Hoewel voor het griepseizoen van 2018-2019 een stijging in de vaccinatiegraad voor influenza onder zorgprofessionals werd gezien ten opzichte van het griepseizoen van 2017-2018, blijft deze laag. Als we nauwkeurig kijken hoe de maatschappelijk discussie over vaccinatie zich vertaalt naar het ziekenhuis, zien we dat verschillende factoren een rol spelen. Door de wetenschappelijke, medische, economische en sociaalpsychologische perspectieven te belichten, hopen we meer inzicht te geven in de factoren en de overwegingen die meespelen bij zorgprofessionals bij het zich wel of niet laten vaccineren tegen influenza.

Summary

Influenza is a common disease that affects 5 to 10 percent of the world population each year. The risk of contracting influenza can be reduced through vaccination. Therefore, healthcare workers in Dutch hospitals are annually invited to be voluntarily vaccinated against influenza, to prevent vulnerable patients, who cannot be vaccinated, from becoming infected with the virus. Despite an increase in the vaccination rate for influenza among healthcare workers for the flu season of 2018-2019, compared to the flu season of 2017-2018, it remains low. Taking a closer look at how the societal discussion reaches the

hospital, different aspects seem to play a role. By highlighting the scientific, medical, economic and socio-psychological perspectives, we hope to provide more insight into the factors and considerations playing a role for healthcare workers whether or not to be vaccinated against influenza.

Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie (MMBI), G.L. Vlaspolder, aios medische microbiologie, K.H. de Jonge, deskundige infectiepreventie, J.A.C. van der Weerd, unitmanager infectiepreventie, dr. M. Knoester, arts-microbioloog, dr. M. van Oosten, arts-microbioloog, N. Hilt, arts-microbioloog, prof. dr. A.W. Friedrich, arts-microbioloog en afdelingshoofd Medische Microbiologie en Infectiepreventie. Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, B. Mulder, arts-microbioloog.

Rijksuniversiteit Groningen, Groningen, afdeling Moleculaire Virologie en Medische Microbiologie, faculteit Medische Wetenschappen, prof. dr. A.L.W. Huckriede, professor Vaccinology.

Rijksuniversiteit Groningen, Groningen, Human Resource Management and Organisational Behaviour, faculteit Economie en Bedrijfskunde, dr. L.B. Mulder, associate professor Human Resource Management and Organisational Behaviour, universitair hoofddocent, dr. S. Täuber, assistant professor Human Resource Management and Organisational Behaviour, universitair hoofddocent.

Rijksuniversiteit Groningen, Groningen, Economie, gezondheidsbeleid en gezondheidszorg, faculteit Economie en Bedrijfskunde.

Aletta Jacobs School of Public Health, Groningen, dr.J.O. Mierau, wetenschappelijk directeur, universitair hoofddocent. Nederlandse Omroep Stichting (NOS) Nieuws, Hilversum, redactie gezondheidszorg, R. van den Brink, redacteur gezondheidszorg NOS. Correspondentieadres: G.L. Vlaspolder (g.l.vlaspolder@umcg.nl).

Inleiding

Zomaar een greep uit de krantenkoppen van de afgelopen jaren: “*Vaccinatiegraad zorgpersoneel moet hoger*”, “*Een kwart van het ziekenhuispersoneel haalt de griepvaccinatie*”, “*Mogelijk verplichte griepvaccinatie voor zorgpersoneel*”. In de politiek en op social media barst de discussie los; naast #*kvaccineer* - waarmee zorgprofessionals twijfelende ouders proberen te overtuigen hun kinderen te laten vaccineren - proberen twitterende zorgprofessionals elkaar middels #*griepvaccinatie* te stimuleren zich te laten vaccineren tegen influenza. Dit moet voorkomen dat zorgprofessionals het virus overdragen op kwetsbare patiënten en dat zij zelf niet ziek worden tijdens het influenzaseizoen terwijl de zorg op volle sterkte moet draaien.

Ondanks het bewustzijn onder zorgprofessionals over de gevolgen van niet vaccineren én het verhogen van het bewustzijn bij anderen, is er onder zorgmedewerkers in Nederlandse ziekenhuizen nog steeds sprake van een lage vaccinatiegraad tegen influenza.¹

In het kader van het ‘Vaccinatie’-themajaar 2018 van de afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie (MMBI) in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) werd een Vaccinatiesymposium georganiseerd, waar de medische, wetenschappelijke, juridische, ethische en macro-economische aspecten van vaccinatie werden besproken. Dit symposium wierp een interessant licht op de intrinsieke motivatie en overwegingen die meespelen bij het zich wel of niet laten vaccineren tegen influenza.

In dit overzichtsartikel laten we de verschillende perspectieven de revue passeren, presenteren we de werkwijze van de afdeling MMBI in de vaccinatiecampagne voorafgaand aan het influenzaseizoen 2018-2019 en bespreken we verschillende visies over vaccineren in de zorg.

*To vaccinate, or not to vaccinate,
that is the question...*

Het influenzavaccin

Influenza is een veelvoorkomende ziekte die jaarlijks 5 tot 10 procent van de wereldbevolking treft, met 3 tot 5 miljoen ernstig aangedane patiënten en 290.000 tot 650.000 dodelijke slachtoffers tot gevolg.² De meeste slachtoffers vallen onder de zogenoemde ‘YOPI’: jong (young), oud (old), zwanger (pregnant), immuun-gecompromitteerd (immunocompromised). Dat zijn juist die populaties die in ziekenhuizen en andere instellingen als patiënten worden gezien. Tijdens de griep epidemie 2017-2018 (van week 50 2017 tot en met week 15 2018) was de sterfte in Nederland sterk verhoogd. Het RIVM schat deze ‘oversterfte’ op 9444, de hoogst gemeten aantal ooit.³ Het is opvallend dat de periode van oversterfte volledig overlapt met de periode van de griep epidemie, maar hoeveel van deze sterftegevallen daadwerkelijk door influenza werden veroorzaakt is onbekend.

De kans om influenza op te lopen kan aanzienlijk worden verminderd door vaccinatie. In Nederland zijn hiervoor twee soorten vaccins beschikbaar: zogenoemde ‘subunit’ vaccins en ‘split’ vaccins. Een subunit vaccin bevat alleen de oppervlakte-eiwitten van het virus, hemagglutinine (H of HA) en neuraminidase (N of NA). Een split vaccin ondergaat een aanvullende behandelstap met een detergenten om de virale lipide-envelop te dissociëren, waarbij alle virale eiwitten en subvirale elementen vrijkomen. Ondanks dat alle virale eiwitten aanwezig zijn, gaat hierdoor een deel van de immunogeniciteit van het virus verloren.⁴

Er wordt onderscheid gemaakt tussen twee typen influenzavirussen: influenza A en influenza B. Binnen de influenza A-virussen zijn er tegenwoordig twee circulerende subtypen: H1N1 en H3N2. Bij de influenza B-virussen worden twee zogenoemde lijnen onderscheiden: Yamagata en Victoria. Influenzavaccins voor seizoensmatig gebruik bevatten minimaal drie virusstammen (H1N1, H3N2 en een B-stam), maar steeds vaker ook vier virusstammen (H1N1, H3N2 en een B-stam van elke lijn). Virussen met een RNA-genoom zoals influenza vertonen ‘genetische drift’, wat het noodzakelijk maakt het vaccin jaarlijks aan te passen en de vaccinatie te herhalen.

De in Nederland verstrekte influenzavaccins bevatten geen levende virusdeeltjes, maar bestaan

voornamelijk uit virale eiwitten en zijn niet voorzien van adjuvantia. Het ontwikkelen van influenza als gevolg van de vaccinatie is dan ook uitgesloten en het gebruik van de genoemde influenzavaccins is veilig. Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb heeft de gemelde bijwerkingen van het influenzavaccin over een periode van drie jaar (2010-2013) geanalyseerd en vastgesteld dat er op circa 9 miljoen verstrekte doses, 531 meldingen (0.0059 procent) over 961 vermoede bijwerkingen waren.⁵ Circa de helft van de meldingen betrof injectieplaatsreacties die in 26 gevallen opvallend groot waren. In 32 van de 531 meldingen was er sprake van ernstige bijwerkingen, waarvan bij 31 gevallen een oorzakelijk verband met de vaccinatie als 'onwaarschijnlijk' of 'mogelijk' werd beoordeeld. In één geval werd het verband tussen vaccinatie en ernstige bijwerking als 'waarschijnlijk' beoordeeld.⁵ Dit betrof een anafylactische reactie, waarschijnlijk berustend op een kippenei-eiwitallergie.

De effectiviteit van influenzavaccins is vaak onderwerp van debat. Idealiter zou de effectiviteit van de vaccins, de mate waarin ze infecties met het influenzavirus voorkómen, worden bepaald door middel van dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde, klinische studies. Dit soort studies zijn echter kostbaar en kennen ethische problemen. Daarom wordt de vaccineffectiviteit meestal middels observationele studies gemeten waarbij het 'test-negative design' gebruikt wordt.⁶ Hierbij wordt gekeken of onder patiënten die zich presenteren met een influenza-achtig ziektebeeld gevaccineerde personen ondervertegenwoordigd zijn. Voor het seizoen 2017-2018 werd de vaccineffectiviteit door het RIVM op circa 45 procent geschat. In een groot opgezette meta-analyse werd een effectiviteit van circa 60 procent gevonden.^{7,8} Een recente meta-analyse toont aan dat de effectiviteit varieert per virus-subtype, waarbij de bescherming tegen H3N2-virussen lager is dan die tegen H1N1-virussen.⁹ Al kan vaccinatie niet in alle gevallen een infectie voorkomen, gevaccineerde personen blijken in vergelijking met niet-gevaccineerde personen bij infectie minder ernstige symptomen te vertonen en minder virus uit te scheiden.¹⁰⁻¹² Dit zijn belangrijke, maar vaak onderbelichte effecten van influenzavaccinatie.

Hoewel influenzavaccins al sinds 1950 worden gebruikt, zijn ze nog steeds voor verbetering vatbaar. Eén probleem is dat er ondanks de jaarlijkse aanpassing van het vaccin geregeld een mismatch bestaat tussen de virusstammen in het vaccin en de daadwerkelijk circulerende virusstammen. In het geval van mismatch is de vaccineffectiviteit gereduceerd.¹³ Ook steken er af en toe nieuwe virusstammen de kop op waartegen de bestaande vaccins niet werkzaam zijn. Dit gebeurde voor het laatst in 2009 met het virus dat de Mexicaanse Griep veroorzaakte. Er wordt daarom gewerkt aan breed beschermende, universele, griepvaccins. Hierbij wordt ingezet op het opwekken van immuniteit tegen andere eiwitten dan het snel veranderende hemagglutinine. Verder wordt getracht niet alleen humorale (antistofgemedeerde) maar ook cellulaire (T-cel-gemedeerde) immuniteit te induceren.¹⁴ Een andere ontwikkeling is een vaccin dat niet meer intramusculair of intradermaal geïnjecteerd hoeft te worden maar als neusspray of als inhaleerbaar poeder kan worden toegediend.^{15,16}

Een aantal van deze 'next generation vaccins' bevinden zich nu in de klinische testfase en zullen in de toekomst hopelijk voor een makkelijkere en doelmatigere influenzavaccinatie zorgen.

Onderbouwing voor het vaccineren van zorgprofessionals

De influenzavaccinatie kent een lange geschiedenis in Nederland. Waar deze oorspronkelijk bedoeld was voor specifieke kwetsbare patiëntengroepen, kreeg de influenzavaccinatie in 1993 meer het karakter van een programma. Er werd actief voorlichting gegeven aan het grote publiek. In 1996 werden de risicogroepen in het programma uitgebreid met vaccinatie voor de gehele categorie ouderen vanaf 65 jaar. In 2008 is deze leeftijdsgrens verlaagd van 65 jaar naar 60 jaar.¹⁷

Het programma wordt sinds 1997 het Nationale Programma Grieppreventie (NPG) genoemd. De uitvoering van de vaccinaties is in handen gelegd van de huisartsen. Het NPG is gebaseerd op de adviezen van de Gezondheidsraad. Sinds 2007 is de Gezondheidsraad tot de aanbeveling gekomen dat influenzavaccinatie voor personeel in verpleeghuizen, verzorgingshuizen en ziekenhuizen en voor gezondheidszorgpersoneel met

direct patiëntencontact wenselijk is.¹⁸

Van meet af aan is er discussie geweest over het beschikbare bewijs dat vaccinatie van gezondheidszorgmedewerkers effectief is. Er zijn twee mogelijke effecten: het effect op het gezondheidszorgpersoneel zelf, en het indirecte effect op ziekte en sterfte bij hun patiënten. Er is aangetoond dat de mate waarin vaccinatie infecties met het influenzavirus voorkomt, bij gezondheidszorgmedewerkers veel hoger is dan bij patiënten.¹⁹ Hieronder wordt ingegaan op het indirecte effect van influenzavaccinatie van gezondheidszorgmedewerkers op patiënten. Bij het indirecte effect van vaccinatie wordt gebouwd op het bereiken van groep-simmunititeit. Voor een zich continue evoluerend virus als het influenzavirus, is groepsimmunititeit – of voor influenzavirus beter gezegd: ‘groepsbescherming’ – moeilijk te realiseren. Door de lagere vaccineffectiviteit en een hoog percentage ontvankelijke personen in een gemeenschap, is het voor influenza bijna niet mogelijk om een vaccinatiegraad te bereiken waarmee volledige transmissie van het virus wordt geblokkeerd.^{19,20} Genoemde factoren zijn al een uitdaging in de algehele gemeenschap, maar in ziekenhuizen en andere gezondheidscentra is het percentage ontvankelijke personen nog hoger, als gevolg van een concentratie van kwetsbare en immuungecompromitteerde patiënten. Gezondheidszorgmedewerkers en bezoekers vormen een ‘verbinding’ met de buitenwereld waardoor continue introductie van het virus plaatsvindt.

In een Nederlandse studie werd met computersimulaties de influenzatransmissie op verpleegafdelingen in ziekenhuizen en verpleeghuizen, onder verschillende in de praktijk meespelende omstandigheden nagebootst.^{21,22} Daarna werd gekeken welk effect de vaccinatiegraad van het personeel heeft op de kans dat patiënten geïnfecteerd raken met het influenzavirus. Het model berekende dat in het ziekenhuis, per drie gevaccineerde personeelsleden één infectie kan worden voorkomen. In het verpleeghuis moeten zeven personeelsleden zich laten vaccineren om hetzelfde resultaat te bereiken. Bij een vaccinatiegraad van 100 procent onder gezondheidszorgmedewerkers, zou 60 procent van de influenzagevallen onder patiënten kunnen worden

voorkomen. Dergelijke modelstudies kennen echter beperkingen, wat maakt dat grote patiëntstudies nodig zijn om het daadwerkelijke effect van influenzavaccinatie van gezondheidszorgmedewerkers op complicaties en sterfte van patiënten te onderzoeken.

De Gezondheidsraad baseert haar advies om gezondheidszorgmedewerkers te vaccineren op meerdere *randomized controlled trials* (RCT's) en een systematische review die een afname van sterfte bij patiënten laat zien als medewerkers tegen influenza gevaccineerd werden.²³⁻²⁶ Er is echter twijfel en discussie over de kwaliteit en validiteit van deze onderzoeken. De mortaliteitsreductie is zo groot, dat men zich afvraagt of dit wel realistisch is. Meer recent gepubliceerde reviews tonen afwisselend een positief en negatief effect van het vaccineren van gezondheidsmedewerkers op ziekte, dan wel sterfte van patiënten. Deze recente reviews werden nogmaals door een groep van experts geanalyseerd, met de conclusie dat het effect onduidelijk is.²⁷ In een Cochrane review uit 2016 wordt geconcludeerd dat de voordelen van het vaccineren van gezondheidszorgmedewerkers niet overtuigend bewezen zijn.^{28,29}

Zowel voor- als tegenstanders van influenzavaccinatie zijn van mening dat er behoefte is aan een kwalitatief goed en groot onderzoek in de vorm van een RCT, voor een definitief antwoord. Om meerdere redenen is het realiseren van een dergelijke onderzoeksmethode lastig en zijn er complicerende factoren:

- Op basis van het advies van de Gezondheidsraad om medewerkers te vaccineren, is het onethisch om een controlegroep geblindeerd niet te vaccineren. Anderzijds kan echter geredeneerd worden, gezien de twijfel die heerst over de kwaliteit van de evidence waarop het advies is gebaseerd, dat een RCT die rekening houdt met alle factoren, juist wel ethisch is om uit te voeren, en een advies op te baseren.

- De resultaten van een dergelijk onderzoek kunnen verschillen voor verschillende groepen patiënten. Dit maakt dat de onderzoekpopulatie groot en divers moet zijn, óf dat de resultaten alleen gelden voor de beperkte groep waarin het onderzoek is uitgevoerd (bijvoorbeeld het effect van influenzavaccinatie bij medewerkers van de afdeling longziekten op de morbiditeit/mortaliteit van longpatiënten).
- De effectiviteit van het vaccin is afhankelijk van de zogeheten *matching* van het vaccin met het circulerende virus tijdens het betreffende influenzaseizoen. Deze is het ene jaar substantieel beter dan het andere jaar en dit is tot op heden niet goed te voorspellen.
- De daadwerkelijke sterfte aan influenza is moeilijk in kaart te brengen. Er wordt gekeken naar een toename van sterfte gedurende het influenzaseizoen, de oversterfte, maar dit hoeft zeker niet alleen door influenza veroorzaakt te worden; er kunnen andere bijkomende zaken zijn die dit beïnvloeden (*confounders*). In een RCT zal de verdeling van deze mogelijke *confounders* gelijk verdeeld zijn over de beide groepen door de randomisatie, maar doordat het exacte sterftecijfer ten gevolge van influenza alleen niet bekend is, is het lastig te bepalen of vaccinatie deze sterfte voorkomt.
- Medewerkers hebben een vrije keuze om zich te laten vaccineren. Dit heeft erin geresulteerd dat men in meerdere RCT's moeite had om een voldoende hoge deelname van medewerkers te bereiken. Zoals ook in andere velden bekend, is hier op het gebied van influenza niet goed op te anticiperen.

Gezien de matige wetenschappelijke bewijsvoering wordt ook een beroep gedaan op het gezonde verstand: de (bio)logische verklaring is dat vaccinatie de kans op het krijgen van influenza verkleint of de influenzaverschijnselen milder maakt. Het is bekend dat medewerkers het influenzavirus kunnen overdragen op kwetsbare patiënten, die vervolgens risico lopen op complicaties en een langere opnameduur. Sommige patiënten overlijden zelfs aan de gevolgen van influenza. Door zich te laten vaccineren verkleinen medewerkers de kans zelf ziek te worden én de kans om patiënten te besmetten, ook als ze zelf geen klachten hebben (asymptotisch dragerschap).²³

Inzicht in gedragsverandering; de rol van regels, autonomie en morele waarden

Voor het verhogen van de vaccinatiegraad zijn inzichten over gedragsverandering essentieel. Onderzoek onder gezondheidszorgmedewerkers heeft laten zien dat gebrek aan kennis over influenza, twijfel aan de effectiviteit van het vaccin en een gebrekkige toegang ertoe, influenzavaccinatie belemmeren.³⁰⁻³² Voorlichting en verbetering van de beschikbaarheid van het influenzavaccin kunnen influenzavaccinatie bevorderen. Die benadering is veelal gericht op intrapersoonlijke motieven. Omdat vaccinatie in het algemeen tevens anderen beschermt en bijdraagt aan groepsimmunitet, is het tegelijkertijd een interpersoonlijke en dus morele beslissing. Morele motieven om te vaccineren kunnen een belangrijke rol spelen in het mobiliseren van gezondheidszorgmedewerkers voor de griepvaccinatie. Maar dan moet wel op de juiste manier worden ingespeeld op deze motieven. Grofweg zijn er twee manieren om morele motieven aan te wakkeren: bottom-up en top-down.

De bottom-upbenadering berust op de notie dat mensen veel waarde aan moraliteit hechten en zichzelf als moreel persoon beschouwen.³³⁻³⁶ Gezien dit morele ideaal zou het appelleren aan moraliteit van vaccineren, mensen motiveren om te vaccineren. Onderzoek op het gebied van belasting betalen,³⁷ samenwerken³⁸ en zuinig omgaan met energie³⁹ toont inderdaad dat het benadrukken van de moraliteit van een onderwerp ('morele overreding') gedrag kan veranderen. Maar er is ook onderzoek dat uitwijst dat morele overreding niet altijd tot het beoogde resultaat leidt,⁴⁰⁻⁴³ omdat het defensieve reacties kan oproepen.^{44,45} Immers, als mensen het beoogde gedrag niet vertonen, kan een moreel argument suggereren dat ze een immoreel persoon zijn. Omdat dit een zelfbeeldbedreigende boodschap is, kunnen mensen zich ertegen verzetten door de boodschap in twijfel te trekken of te ontkennen. Mogelijk is dit meer het geval voor diegenen die zich sterker identificeren met hun eigen gedrag dan voor mensen die dit minder doen. Met andere woorden, morele argumenten zullen beter vallen bij mensen die hun keuze om zich niet te laten vaccineren niet hebben verbonden met hun identiteit (i.e. bij mensen van wie het geen

onderdeel is van een levensvisie en die er geen fervervente pleitbezorgers van zijn). Daarnaast zou het succes van morele overreding kunnen afhangen van hoe die wordt aangepakt. Zo duidt onderzoek erop dat morele argumenten de meeste invloed hebben wanneer het onderwerp past bij de waarden van de groep waartoe iemand behoort.⁴⁶⁻⁴⁸ Voor de griepvaccinatie onder zorgpersoneel zou dit betekenen dat morele overreding beter werkt als wordt ingespeeld op waarden die voor de beroepsgroep belangrijk zijn (zoals zorg voor patiënten of solidariteit jegens collega's).

De top-downbenadering om morele motieven aan te wakkeren bestaat uit restrictieve maatregelen: het instellen van regels, met daaraan gekoppelde sancties. Buitenlands onderzoek onder gezondheidszorgmedewerkers laat zien dat zulke regels de vaccinatiegraad verhogen.⁴⁹ Weliswaar kan in Nederland de influenzavaccinatie niet worden verplicht omdat dit op gespannen voet staat met de onaantastbaarheid van het menselijk lichaam (*Grondwet, artikel 11*). Toch kan een ziekenhuis de influenzavaccinatie voor haar personeel als norm stellen. Personeelsleden die geen vaccinatie willen, kunnen dan verplicht worden tot extra acties, zoals een beargumenteerde aanvraag indienen en/of het treffen van extra voorzorgsmaatregelen om geen patiënten te infecteren. Zo wordt personeel niet formeel verplicht te vaccineren, maar wordt het wel als restrictief ervaren. Het klinkt paradoxaal dat restrictieve maatregelen, die keuze-autonomie beperken, inspelen op morele motieven. Maar onderzoek suggereert wel degelijk dat regels normverhogend kunnen werken.⁵⁰⁻⁵² Een regel of sanctie kan namelijk het bewustzijn onder zorgpersoneel verhogen dat vaccinatie belangrijk is vanuit een moreel oogpunt, wat bijdraagt aan het nakomen van regels. Sancties en regels kunnen echter ook verkeerd uitpakken.⁵³⁻⁵⁷ Zo is gebleken dat het verplicht stellen van een specifiek type vaccinatie de bereidheid kan verminderen om andere typen vaccinaties te ontvangen.⁵⁸ Een belangrijke vraag is daarom waaraan regels en sancties moeten voldoen om normverhogend te werken, zonder negatieve bijeffecten. Onderzoek duidt erop dat vertrouwen in de autoriteit en de toelichting van een sanctie hierin bepalend zijn. Vertrouwen in autoriteit houdt in dat de regelinstellende autoriteit het

goede voor heeft met het welzijn van de groepsleden en er rechtvaardige procedures op nahoudt. Bij een goedwillende autoriteit is de kans groter dat de regel ook zal worden ervaren als 'goed voor de groep'. Dat zal tot een sterkere naleving leiden.⁵⁹⁻⁶¹ Als de suggestie wordt gewekt dat een sanctie er is om te compenseren voor het aangedane ongemak (zoals een 'boete om de administratieve kosten te dekken' dat doet), draagt deze niet bij aan een moreel motief om het gewenste gedrag te vertonen.^{62,63} Gebleken is dat een beloning voor goed gedrag meer vrijblijvendheid communiceert en daardoor in mindere mate bijdraagt aan een morele norm dan een sanctie voor slecht gedrag.⁶⁴

Kortom, het verhogen van de morele motivatie om te vaccineren kan bottom-up of top-down. Bij de bottom-up-enadering is het belangrijk om iemands morele motivatie aan te spreken zonder dat dit bedreigend is voor zijn of haar morele identiteit en het liefst op een manier die appelleert aan de waarden van de groep. Bij een top-downbenadering is het belangrijk dat de morele boodschap die een regel of sanctie in zich draagt, wordt geaccepteerd en daarom dat die komt van een betrouwbare autoriteit. Verder is van belang dat een sanctie niet compenserend is. Ten slotte verdient een sanctie de voorkeur boven een beloning. Verder onderzoek naar hoe deze factoren zich vertalen naar de context van vaccinatie blijft nodig.

Groepsimmunititeit als publiek goed

Economie bestudeert hoe schaarse middelen verdeeld kunnen worden. Hiervoor zijn twee mogelijkheden: de overheid bepaalt, of de verdeling wordt overgelaten aan de markt. De basis voor deze keuze kan, vanuit economische perspectief, worden teruggeleid naar het eerste en tweede theorema van de welvaartseconomie. Deze dicteren gezamenlijk dat, onder bepaalde aannames, marktwerking zal leiden tot een efficiënt welvaartsevenwicht waarin het met niemand beter kan gaan tenzij het met een ander slechter gaat. Publieke goederen vormen een belangrijke uitdaging voor deze economische theorie. Deze goederen hebben de eigenschap dat ze niet rivaliserend en niet uitsluitbaar zijn. Groepsimmunititeit, bij bijvoorbeeld het mazelenvirus, vertoont de twee centrale eigenschappen van een publiek

goed; 'mijn gebruik van de groepsimmunititeit beperkt niemand in het gebruik ervan en niemand kan uitgesloten worden van het gebruik van groepsimmunititeit'.⁶⁵ Vanwege deze eigenschappen van groepsimmunititeit ligt het voor de hand dat de overheid, ook in een marktgeoriënteerd zorgstelsel zoals het Nederlandse, een centrale rol speelt bij vaccinatieprogramma's en aandacht besteedt aan het op peil houden van de vaccinatiegraad om groepsimmunititeit te waarborgen.

Groepsimmunititeit wordt gerealiseerd bij een vaccinatiegraad die ervoor zorgt dat ook niet-gevaccineerde individuen beschermd zijn tegen een bepaalde infectieziekte.⁶⁶ Door de transmissie van het micro-organisme te blokkeren in de gemeenschap kan groepsimmunititeit tot stand komen.²⁰ Voor bijvoorbeeld het mazelenvirus is het bekend dat de vaccinatiegraad voor het realiseren van groepsimmunititeit 95 procent is.⁶⁷ Als groepsimmunititeit voor de mazelen gerealiseerd is, waarom zou een ouder zijn of haar baby dan nog laten vaccineren? De bescherming is immers gewaarborgd en al is de vaccinatie zelf gratis, er zijn indirecte kosten verbonden aan een bezoek aan het consultatiebureau. Als ouders zo redeneren daalt de vaccinatiegraad onder het punt dat groepsimmunititeit niet meer geborgd is. Op dat punt wordt het weer noodzakelijk om baby's te laten vaccineren, maar voor de kinderen die wegens medische redenen niet gevaccineerd kunnen worden is het dan te laat. Waar zij eerder door de groepsimmunititeit beschermd werden, kunnen ze nu blootgesteld worden aan het mazelenvirus, met potentieel vergaande gevolgen.

Voor de influenzavaccinatie ligt groepsimmunititeit als publiek goed genuanceerder vanwege de lagere effectiviteit van het vaccin en de wisseling in benodigde vaccinatiegraad per jaar. Echte groepsimmunititeit zal niet worden bereikt, maar er wordt te allen tijde gestreefd naar een zo hoog mogelijke groepsbescherming om morbiditeit en mortaliteit in kwetsbare groepen te voorkomen. Zowel voor de preventie van mazelen als influenza hebben binnen gezondheidsinstellingen het ziekenhuisbestuur, de afdeling Arbeid en Gezondheid en de afdeling Infectiepreventie een soortgelijke taak als de overheid in het bewerkstelligen en waarborgen van een hoge vaccinatiegraad.

De inzet van de beleidmakende partij (de overheid of het ziekenhuisbestuur) maakt de inzet van het individu niet overbodig in het geval van het realiseren van groepsimmunititeit. Uiteindelijk zal ieder individu de keuze moeten maken wel of niet gevaccineerd te worden. Dit maakt groepsimmunititeit een bijzonder publiek goed; het realiseren ervan vergt meer aandacht dan het realiseren van andere publieke goederen.

Vaccinatie als onderdeel van goede zorg in het UMCG

In Nederland is een breed maatschappelijk debat over het thema vaccinatie gaande. Hoe vertaalt zich dit naar de zorgprofessionals in het UMCG? Vooral de jaarlijks terugkerende influenzavaccinatie leidt ieder jaar tot discussie op medisch en managementniveau over de effectiviteit van het vaccin, de mogelijke bijwerkingen, (morele) verantwoordelijkheid, kosteneffectiviteit, en wat de gevolgen zouden zijn van het verplicht stellen. Een helder UMCG-vaccinatiebeleid is hierbij van groot belang, niet alleen voor influenza en hepatitis B, maar ook voor bijvoorbeeld varicella zoster, mazelen en kinkhoest.

In het kader van de UMCG-doelstellingen met de klinische focus op hoogcomplexiteit zorg en de UMCG-brede thema's *Healthy Ageing* en Patiëntveiligheid, heeft de Raad van Bestuur aan de Infectiecommissie gevraagd een advies op te stellen over een integraal UMCG-vaccinatiebeleid voor medewerkers, met bijzondere aandacht voor de influenzavaccinatie. Gezien het jaarlijks terugkerende karakter hiervan heeft de Infectiecommissie een voorschot genomen op de uitwerking van het integrale beleid en sinds 2017 het opstellen en uitvoeren van het influenzavaccinatiebeleid belegd bij de afdeling MMBI, in samenwerking met de afdeling Arbeid en Gezondheid.

Vanuit het afwegingskader van de Gezondheidsraad concludeert de Infectiecommissie dat, als het gaat om een ernstig risico voor de patiënt met verminderde immuniteit, (influenza)vaccinatie in belangrijke mate kan bijdragen aan bescherming en er ruimte is om ter bescherming van de patiënt vaccinatie als norm te stellen. Hoewel dit proces nog niet UMCG-breed is doorlopen, heeft de MMBI dit wel als uitgangspunt gehanteerd. Hierin wordt een beroep op de morele verantwoordelijkheid van de individuele medewerker gedaan. Het

UMCG draagt uit dat (influenza)vaccinatie onderdeel is van een preventiestrategie in het belang van zowel medewerker- als patiëntveiligheid en dit wordt ondersteund met zichtbare aandacht door de gehele UMCG-organisatie. Om op positieve wijze de aandacht hierop te vestigen, kreeg het jaar 2018 het thema 'Vaccinatie'. Hieronder volgen enkele acties die in het kader van dit thema zijn uitgevoerd.

Op het vlak van communicatie en voorlichting is het creëren van draagvlak een centraal thema geweest. De zorgprofessionals zouden het gesprek met elkaar moeten aangaan – luisteren in plaats van overtuigen – zodat er ruimte ontstaat om de onderliggende vragen en twijfels inzichtelijk en bespreekbaar te maken. Het succes van een UMCG-breed gedragen 'vaccinatie als norm' staat of valt met het commitment van zowel de lijn- als de netwerkorganisatie (Infectiepreventienetwerk van *linknurses* en *linkdocs*; de eerste aanspreekpunten op het gebied van infectiepreventie en andere infectiegerelateerde onderwerpen op hun afdeling.) Zo werden afdelingshoofden en *linknurses* gevraagd als rolmodel op te treden voor een postercampagne met het motto 'Vaccinatie, onderdeel van goede zorg' en daarbij zichtbaar het nut, de noodzaak en de veiligheid van de influenzavaccinatie te onderstrepen.

Naast handhygiëne, persoonlijke beschermingsmiddelen en een dresscode voor bedrijfskleding werd vaccinatie als vierde item opgenomen in de UMCG-basishygiëne. Op een driedaagse Infectiepreventie Fair werd hieraan op een interactieve en creatieve, maar vooral ook op ludieke wijze aandacht gegeven.

Vanuit het netwerk werd aangegeven dat een kennistekort bij veel medewerkers een rol speelt. Hiervoor zijn netwerkbijeenkomsten over infectiepreventie aangeboden. Zo werd door een immunoloog vaccineren als bijdrage aan het immunologisch geheugen in de context van 'weerstand en immuniteit' geplaatst. Tevens werd door een moleculair microbioloog/influenza-onderzoeker uitleg gegeven over de effecten van influenzavaccinatie onder zorgpersoneel en werden de wetenschappelijke knelpunten maar ook de kracht van logisch nadenken besproken.

Gedurende het hele jaar werd met regelmaat informatie gedeeld met de medewerkers, zowel via de themanieuwsbrief LINK⁶⁸ als via de normale

communicatielijnen van het UMCG. Twee weken voorafgaand aan de influenzavaccinatieweken werd een wetenschappelijk vaccinatiesymposium georganiseerd, waarvan de bovenstaande paragrafen de inhoud weergeven. De focus lag op de medische, ethische en macro-economische aspecten van vaccinatie. Het symposium werd georganiseerd in samenwerking met de Aletta Jacobs School of Public Health – een gezamenlijk initiatief van de Rijksuniversiteit Groningen en het UMCG. Het symposium was gratis toegankelijk en werd goed bezocht door zowel UMCG-medewerkers als ook belangstellenden van buiten het UMCG. Vervolgens is de influenzavaccinatie actief en laagdrempelig gedurende twee weken aan alle UMCG-medewerkers aangeboden tijdens werkdagen. Dat gebeurde zowel centraal als decentraal met de focus op medewerkers met patiëntencontact.

De vaccinatiegraad is inmiddels gestegen van 17 procent in 2016 naar 28 procent in 2017 en 34 procent in 2018. (*Data UMCG, 2018*) De stijging onder medewerkers met patiëntencontact is zelfs iets hoger, van 36 procent in 2017 naar 44 procent in 2018. (*Data UMCG, 2018*) Niet alleen de cijfers, maar ook de positieve en constructieve manier waarmee het onderwerp is benaderd binnen de UMCG-organisatie zorgen voor een kentering. De MMBI zal het ingezette influenzabeleid dan ook verder ontwikkelen.

Discussie: vaccinatie is meer dan alleen een medisch vraagstuk

In een zinvolle discussie over vaccinatie is aandacht voor zowel de voor- als de tegenargumenten essentieel. Tegelijkertijd daalt de vaccinatiegraad zozeer, dat sommige landen voor specifieke infecties, zoals bijvoorbeeld mazelen, het vaccineren van schoolkinderen wettelijk verplicht hebben gesteld (bijvoorbeeld Italië, Duitsland) of een publiek debat hierover voeren (Frankrijk). Veel burgers verwachten dat medewerkers in de zorg zich laten vaccineren. Verondersteld wordt dat zij de risico's en mogelijke gevolgen van infectie kennen. De vaccinatiegraad onder medewerkers met direct patiëntencontact in de Nederlandse ziekenhuizen is daarentegen laag. Daarom wordt ook in Nederland nagedacht over het invoeren van het verplicht vaccineren tegen influenza van medewerkers in de zorg. Dit zou een averechts effect kunnen hebben, doordat dit

soort dwangmaatregelen zich in de praktijk moeilijk laten controleren en leiden tot een discussie over sancties die afleiden van het eigenlijke doel. Ten tweede kan het worden beschouwd als falen van een zorgstelsel wanneer het, onder normale omstandigheden, voor een medisch vraagstuk afdwingende wetten nodig heeft. Dit suggereert dat er minder vertrouwen is in de experts, de eigen werkgever of het collectieve zorgstelsel.

Het is van belang je te realiseren dat het gaat om het voorkómen van verspreiding van overdraagbare infecties die consequenties hebben voor mensen die extra vatbaar zijn, de YOPI's.

Bij gezondheidszorgmedewerkers die met patiënten werken spelen vier factoren een rol: 1.) De individuele factor: medewerkers kunnen zelf ziek worden en het lichaam moet ertegen bestand zijn. Dit risico willen zij soms wel lopen. 2.) De altruïstische factor: geïnfecteerde medewerkers die gaan werken kunnen patiënten besmetten. Patiënten kunnen ernstig ziek worden of zelfs overlijden. Hiervan zijn velen zich niet bewust, vooral omdat infecties soms asymptomatisch kunnen worden overdragen. 3.) De biologische factor: hoe meer mensen besmet raken, hoe vaker het micro-organisme zich aan de mens en zijn immuunsysteem moet aanpassen, waardoor adaptatie plaatsvindt, leidend tot evolutionaire veranderingen. Dit kan tot hogere virulentie leiden, of bij gebruik van antimicrobiële middelen, ook tot resistentie. 4.) De maatschappelijke factor: omdat influenza meestal in een golf komt, die gemiddeld negen weken duurt – maar ook de dubbele lengte kan beslaan – leidt dit tot ziekte en uitval van veel medewerkers.⁶⁹

Hier kan verschillend over gedacht worden, ware het niet dat ziekenhuizen, en in het bijzonder UMC's, een cruciale infrastructuur zijn voor de samenleving in de regio. Stel dat 30 procent van alle beademingsbedden of operatiekamers in een regio dicht zouden moeten gaan, omdat medewerkers met koorts thuis liggen, dan zou een deel van de zorg niet door kunnen gaan. Ziekenhuizen en vooral UMC's maken deel uit van een essentiële infrastructuur voor het functioneren van onze samenleving. Hierin zit het eigenlijke probleem. Het lijkt in de publieke discussie in Nederland en andere landen in Europa alsof ziekenhuizen gewone bedrijven zijn en geen deel uitmaken van de systeemrelevante infrastructuur, die de samenleving nodig heeft om te kunnen functioneren

en om welvaart te kunnen scheppen. Dit is misschien ook het punt waar gericht naar gekeken moet worden om te begrijpen waarom zo weinig gezondheidszorgmedewerkers zich laten vaccineren. Het is niet enkel een medisch of microbiologisch/immunologisch vraagstuk. De oplossing ligt niet alleen in het overtuigen van medewerkers met een nóg grotere studie die aantoonde welk vaccin bijna geen bijwerkingen heeft, of de discussie aan te gaan met mensen die opinies verspreiden over hoe veilig of onveilig een vaccin zou zijn. Het dilemma is dat er een risico met vaccinatie en zonder vaccinatie is en dat er risico's voor het individu en voor het collectief zijn. Het feit dat gezonde individuen gevraagd worden zich te laten vaccineren voor de bescherming van anderen in onze samenleving maakt het niet makkelijker.

Misschien verdient de vraag of het niet ook om de waardering voor de gezondheidsmedewerker gaat meer aandacht. Daarop rijst de vraag of de lage vaccinatiegraad een graadmeter voor het gebrek aan waardering is voor sommige beroepsgroepen in de zorg. Het open aangaan van het gesprek is hierin van belang; het duidelijk maken dat het om de bescherming tegen infecties gaat en dat vaccineren slechts een van de vele verschillende mogelijkheden is om dit doel te bereiken. Vooral in combinatie met andere maatregelen, zoals goede risicocommunicatie, handhygiëne, goede zorglogistiek, snelle diagnostiek en sociale cohesie is vaccineren een zeer efficiënt middel.

Daarnaast is het goed om erbij stil te staan dat vaccineren – afhankelijk van het soort vaccin en het eigen lichaam – soms bijwerkingen heeft. Toch laten we ons vaccineren, omdat er enerzijds vertrouwen is in de integriteit en de onafhankelijkheid van professionals en wetenschappers die de vaccinaties aanbevelen en anderzijds de wens bestaat eraan bij te dragen kwetsbare mensen in onze samenleving tegen infecties te beschermen.

In deze discussie is er geen verschil meer tussen de zorgprofessional en de rest van de maatschappij, omdat ook zorgprofessionals voor het grootste deel van de week gewone burgers zijn en door algemene informatie en hun sociale netwerk worden beïnvloed. Dit betekent dat het in

de toekomst, ook in de dialoog met zorgprofessionals, minder over de puur medische redenen voor vaccinatie zou moeten gaan, en meer over hun emotionele standpunt en de waardering voor hun werk. Daarnaast verdient het vergroten van het vertrouwen van de gezondheidszorgmedewerker aandacht, zodat deze de aanbeveling zich te laten vaccineren volgt, voor zichzelf en voor anderen.

Concluderend blijkt, dat het gaat om een systeemvraag in de gezondheidszorg. Onderzoek naar innovatieve – misschien prikvrrije – vaccins blijft belangrijk, maar moet gekoppeld worden aan een brede en transdisciplinaire dialoog over de maatschappelijke inbedding van vaccinatie en de implementatie van preventie. De vaccinatiegraad en vooral de prevalentie van infecties zullen moeten uitwijzen of we hierin zullen slagen.

Referenties

1. Influenza vaccinatie van ziekenhuismedewerkers, Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu en Vernet Verzuimnetwerk.
2. Influenza (Seasonal), World Health Organization. 2018; Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Accessed January 26, 2019.
3. Monitoring sterftcijfers Nederland, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. 2019; Available at: <https://www.rivm.nl/monitoring-sterftcijfers-nederland>. Accessed January 29, 2019.
4. Soema PC, Kompier R, Amorij JP, Kersten GF. Current and next generation influenza vaccines: Formulation and production strategies. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;94:251-63.
5. van Balveren-Slingerland L, Rumke HC, Kant AC. Reported adverse events following influenza vaccination. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2014;158:A6841.
6. Cowling BJ, Sullivan SG. The test-negative design for estimating influenza vaccination effectiveness. *Online J Public Health Inform* 2017 May 01.
7. Effectiviteit van grieprik 2017-2018, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. 2018; Available at: <https://www.rivm.nl/nieuws/effectiviteit-van-grieprik-2017-2018>. Accessed January 29, 2019.
8. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;01:36-44.
9. Darvishian M, Dijkstra F, van Doorn E, et al. Influenza Vaccine Effectiveness in the Netherlands from 2003/2004 through 2013/2014: The Importance of Circulating Influenzavirus Types and Subtypes. *PLoS One.* 2017;12:e0169528.
10. Deiss RG, Arnold JC, Chen WJ, et al. Vaccine-associated reduction in symptom severity among patients with influenza A/H3N2 disease. *Vaccine.* 2015;33:7160-7.
11. Thompson MG, Pierse N, Sue Huang Q, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-associated intensive care admissions and attenuating severe disease among adults in New Zealand 2012-2015. *Vaccine.* 2018;36:5916-25.
12. Jones S, Evans K, McElwaine-John H, et al. DNA vaccination protects against an influenza challenge in a double-blind randomised placebo-controlled phase 1b clinical trial. *Vaccine.* 2009;27:2506-12.
13. van Doorn E, Darvishian M. Effectiviteit van influenzavaccinatie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2017;161:D1648.
14. Sautto GA, Kirschenbaum GA, Ross TM. Towards a universal influenza vaccine: different approaches for one goal. *Virology.* 2018;15:17.
15. Sano K, Ainai A, Suzuki T, Hasegawa H. Intranasal inactivated influenza vaccines for the prevention of seasonal influenza epidemics. *Expert Rev Vaccines.* 2018;17:687-96.
16. Tomar J, Born PA, Frijlink HW, Hinrichs WL. Dry influenza vaccines: towards a stable, effective and convenient alternative to conventional parenteral influenza vaccination. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15:1431-47.
17. Heins M, Hooiveld M, Korevaar J. Monitor vaccinatiegraad Nationaal Programma Grieppreventie 2017-2018; ISBN 978-94-6122-518-4.
18. Advies 'Griepvaccinatie; herziening van de indicatiestelling', Gezondheidsraad. 2007 March 08.
19. Vanhems P, Baghdadi Y, Roche S, et al. Influenza vaccine effectiveness among healthcare workers in comparison to hospitalized patients: A 2004-2009 case-test, negative-control, prospective study. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:485-90.
20. Plans-Rubio P. The vaccination coverage required to establish herd immunity against influenza viruses. *Prev Med.* 2012;55:72-7.
21. van den Dool C, Bonten MJ, Hak E, Wallinga J. Modeling the effects of influenza vaccination of health care workers in hospital departments. *Vaccine.* 2009;27:6261-7.
22. van den Dool C, Bonten MJ, Hak E, Heijne JC, Wallinga J. The effects of influenza vaccination of health care workers in nursing homes: insights from a mathematical model. *PLoS Med.* 2008;5:e200.
23. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis.* 1997;175:1-6.
24. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000;355:93-7.
25. Hayward AC, Harling R, Wetten S, et al. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 2006;333:1241.
26. Burls A, Jordan R, Barton P, et al. Vaccinating healthcare workers against influenza to protect the vulnerable—is it a good use of healthcare resources? A systematic review of the evidence and an economic evaluation. *Vaccine.* 2006;24:4212-21.
27. Kliner M, Keenan A, Sinclair D, Ghebrehewet S, Garner P. Influenza vaccination for healthcare workers in the UK: appraisal of systematic reviews and policy options. *BMJ Open.* 2016;6:e012149-2016.
28. Thomas RE, Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD005187.
29. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(6):CD005187.

30. Cohen DL, Casken J. Why are Healthcare Workers so Resistant to the Acceptance of Influenza Vaccine? a Review of the Literature to Examine Factors that Influence Vaccine Acceptance. *Int J Caring Sci.* 2012;5:26-35.
31. Lorenc T, Marshall D, Wright K, Sutcliffe K, Sowden A. Seasonal influenza vaccination of healthcareworkers: Systematic review of qualitative evidence. *BMC Health Serv Res.* 2017;17:1-9.
32. Hollmeyer HG, Hayden F, Poland G, Buchholz U. Influenza vaccination of health care workers in hospitals-A review of studies on attitudes and predictors. *Vaccine.* 2009;27:3935-44.
33. Aquino K, Reed A. The self-importance of moral identity. *J Pers Soc Psychol.* 2002;83:1423-40.
34. Blasi A. Moral cognition and moral action: A theoretical perspective. *Dev Rev.* 1983;3:178-210.
35. De Waal FBM. *Good Natured.* Harvard University Press; 1996.
36. Ellemers N, van den Bos K. Morality in Groups: On the Social-Regulatory Functions of Right and Wrong. *Soc Personal Psychol Compass.* 2012;6:878-89.
37. Torgler B. Moral Suasion: An Alternative Tax Policy Strategy? Evidence from a Controlled Field Experiment in Switzerland. *Econ Gov.* 2004;5:235-53.
38. Dal Bo E, Dal Bo P. "Do the Right Thing:" The Effects of Moral Suasion on Cooperation. *J Public Econ.* 2014;117:28-38.
39. Ito K, Ida T, Tanaka M. The Persistence of Moral Suasion and Economic Incentives: Field Experimental Evidence from Energy Demand; 2015.
40. Meiselman BS. Ghostbusting in Detroit: Evidence on non filers from a controlled field. 2018;158:180-93.
41. Blumenthal M, Christian C. Do normative appeals affect tax compliance? Evidence from a Controlled Experiment in Minnesota. *Natl Tax J.* 2001;54:125-38.
42. Fellner G, Sausgruber R, Traxler C. Testing Enforcement Strategies in the Field: Legal Threat, Moral Appeal and Social Information. 2009.
43. Mulder LB, Rupp DE, Dijkstra A. Making snacking less sinful: (Counter-)moralising obesity in the public discourse differentially affects food choices of individuals with high and low perceived body mass. *Psychol Health.* 2015;30:233-51.
44. Täuber S, Gausel N, Flint SW. Weight bias internalization: The maladaptive effects of moral condemnation on intrinsic motivation. *Front Psychol.* 2018;9:1-15.
45. Täuber S, Van Zomeren M. Refusing intergroup help from the morally superior: How one group's moral superiority leads to another group's reluctance to seek their help. *J Exp Soc Psychol.* 2012;48:420-3.
46. Mayer DM, Ong M, Sonenshein S, et al. Journal of Applied Psychology Effective for Selling Social Issues The Money or the Morals? When Moral Language Is More Effective for Selling Social Issues. 2019.
47. Kutlaca M, Van Zomeren M, Epstude K. Preaching to, or beyond, the choir: The politicizing effects of fitting value-identity communication in ideologically heterogeneous groups. *Soc Psychol (Gott).* 2016;47:15-28.
48. Täuber S, Van Zomeren M, Kutlaca M. Should the moral core of climate issues be emphasized or downplayed in public discourse? Three ways to successfully manage the double-edged sword of moral communication. *Clim Change.* 2015;130:453-64.
49. Pitts S, Maruthur N, Millar KR, Perl TM, Segal J. A systematic review of mandatory influenza vaccination in healthcare personnel. *American Journal of Preventive Medicine.* 2014;47:330-40.
50. Mulder LB. When sanctions convey moral norms. *Eur J Law Econ.* 2016;46:1-12.
51. Feldman Y. The Expressive Function of Trade Secret Law: Legality, Cost, Intrinsic Motivation, and Consensus. *J Empir Leg Stud.* 2009;6:177-212.
52. Cooter R. Expressive law and economics. *J Legal Stud.* 1998;27:585-608.
53. Wit A, Wilke HAM. The presentation of rewards and punishments in a simulated social dilemma. *Soc Behav.* 1990;5:231-45. <http://www.interscience.wiley.com/jpages/1052-9284/> <http://www.wiley.com/ISE>: 1099-1298.
54. Brehm JW. *A Theory of Psychological Reactance.* Brehm,-jack-w: duke u: Academic Press; 1966.
55. Bolderdijk JW, Lehman PK, Geller ES. Encouraging pro-environmental behavior with rewards and punishments. In: Steg L, van den Berg AE, de Groot JIM, eds. *Environmental Psychology: An Introduction.* Wiley-Blackwell; 2012:233-242. [http://web.a.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=0&sid=3b1ef9d0-0e42-4a51-9e31-7366d16bc2c5%procent40sessionmgr4007&bdata=JnNpdGU9ZWVhc3Q3Q3Q3ZyY29wZT1zaXRiAN=2012-19546-022&db=psych](http://web.a.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=0&sid=3b1ef9d0-0e42-4a51-9e31-7366d16bc2c5%procent40sessionmgr4007&bdata=JnNpdGU9ZWVhc3Q3Q3Q3Q3Q3ZyY29wZT1zaXRiAN=2012-19546-022&db=psych). Accessed January 16, 2019.
56. Gneezy U, Rustichini A. A fine is a price. *J Legal Stud.* 2000;29:1-17.
57. Tenbrunsel AE, Messick DM. Sanctioning systems, decision frames, and cooperation. *Adm Sci Q.* 1999;44:684-707.
58. Betsch C, Böhm R. Detrimental effects of introducing partial compulsory vaccination: Experimental evidence. *Eur J Public Health.* 2016;26:378-81.
59. Mulder LB, Nelissen RMA. When rules really make a difference: The effect of cooperation rules and self-sacrificing leadership on moral norms in social dilemmas. *J Bus Ethics.* 2010;95:57-72.
60. Mulder LB, van Dijk E, De Cremer D. When sanctions that can be evaded still work: The role of trust in leaders. *Soc Infl.* 2009;4:122-37.
61. Van Prooijen JW, Gallucci M, Toeset G. Procedural justice in punishment systems: Inconsistent punishment procedures have detrimental effects on cooperation. *Br J Soc Psychol.* 2008;47:311-24.
62. Kurz T, Thomas WE, Fonseca MA. A fine is a more effective financial deterrent when framed retributively and extracted publicly. *J Exp Soc Psychol.* 2014;54:170-7.
63. Gneezy U, Rustichini A. Incentives, punishment, and behavior. In: C.F. Camerer M.Rabin GL, ed. *Advances in Behavioral Economics.* Princeton, New Jersey: Princeton University Press; 2003.
64. Mulder LB. The difference between punishments and rewards in fostering moral concerns in social decision making. *J Exp Soc Psychol.* 2008;44.
65. Fisman, David N., and Kevin B. Laupland. "The sounds of silence: Public goods, externalities, and the value of infectious disease control programs." *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2009;20:39-41.
66. Fine, Paul EM. "Herd immunity: history, theory, practice." *Epidemiologic reviews.* 1993;15:265-302.
67. Orenstein WA, Gay NJ. The Theory of Measles Elimination: Implications for the Design of Elimination Strategies. *J Infect Dis.* 2004;189:S27-S35.
68. Link, Nieuwsbrief voor linknurses en linkdocs, Themajaar 2018: Vaccinatie. Available at: <https://www.dutchsocietyimmunology.nl/uploadedfiles/linkvaccinatie.pdf>. Accessed July 24, 2019.
69. Donker GA HM. Hoe lang duurt een griep epidemie? Nivel, 2018. 2018; Available at: <https://www.nivel.nl/nl/nieuws/hoe-lang-duurt-een-griep-epidemie>. Accessed June 6, 2019.

Influenzavaccinatie in Nederland - naar het quadrivalent influenzavaccin

Adam Meijer, Ron Fouchier, Gé Donker, Marit de Lange, Bettie Voordouw

Samenvatting

Influenzavaccins bevatten traditioneel antigenen van drie influenzavirusstammen, A(H3N2), A(H1N1) en een type B-influenzavirus; trivalent vaccin (TIV). Eind jaren 70, begin jaren 80 van de vorige eeuw is influenzavirustype B geëvolueerd in twee genetische lijnen, B/Victoria/2/87 (B/Victoria) en B/Yamagata/16/88 (B/Yamagata), waarvan de hemagglutinines na verloop van tijd door verdergaande accumulatie van aminozuursubstituties steeds meer antigeen van elkaar zijn gaan verschillen. Hierdoor werden afnemend goed kruisreagerende antistoffen geïnduceerd door de B-lijn in het TIV-vaccin tegen virussen van de andere B-lijn. Dit resulteerde in 2012 in de aanbeveling van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) voor de samenstelling van quadrivalent vaccin (QIV) waarin beide B-lijnen zijn opgenomen. Tot 2018/2019 werd in het Nederlandse Nationaal Programma Grieppreventie (NPG) TIV gebruikt, vanwege veronderstelde adequate kruisbescherming en bewezen kosteneffectiviteit. De ernstige door B/Yamagata gedomineerde epidemie van 2017/2018 was aanleiding voor de staatssecretaris om te besluiten met ingang van het 2019/2020 seizoen QIV in het NPG te gaan gebruiken. Dit artikel geeft een samenvattend overzicht van de wetenschappelijke achtergrond die tot dit besluit heeft geleid.

Abstract

Influenza vaccines traditionally contain antigens from three influenza virus strains, A(H3N2), A(H1N1) and a type B influenza virus; trivalent vaccine (TIV). In the late seventies/early eighties of the last century, type B influenza virus evolved into two genetic lineages, B/Victoria/2/87 (B/Victoria) and B/Yamagata/16/88 (B/Yamagata), of which the hemagglutinins became increasingly antigenically distinct over time. As a result, antibodies induced by the one B-lineage in TIV were

increasingly less cross-reactive against viruses from the other B-lineage. In 2012, this resulted in recommendations by the World Health Organization (WHO) for the composition of quadrivalent vaccine (QIV) in which both B lineages are included. Until 2018/2019, TIV was used in the Dutch National Influenza Prevention Program (NPG) for assumed cross protection and proven cost-effectiveness. The severe 2017/2018 epidemic dominated by B/Yamagata prompted the State Secretary to decide to use QIV in the NPG starting in the 2019/2020 season. This article provides a summary overview of the scientific background that led to this decision.

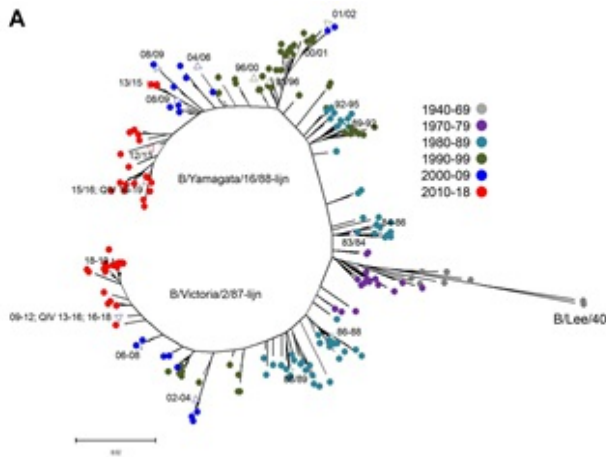
Inleiding

In Nederland is het influenzavaccin een geïnactiveerd trivalent vaccin (TIV), bestaande uit twee type A-stammen, A(H3N2) en A(H1N1), en één type B-stam. Sinds de influenzatype B-virussen zich eind jaren 70/begin jaren 80 van de vorige eeuw splitsten in twee fylogenetische lijnen (*figuur 1A*) is de B-stam in het vaccin een B-stam

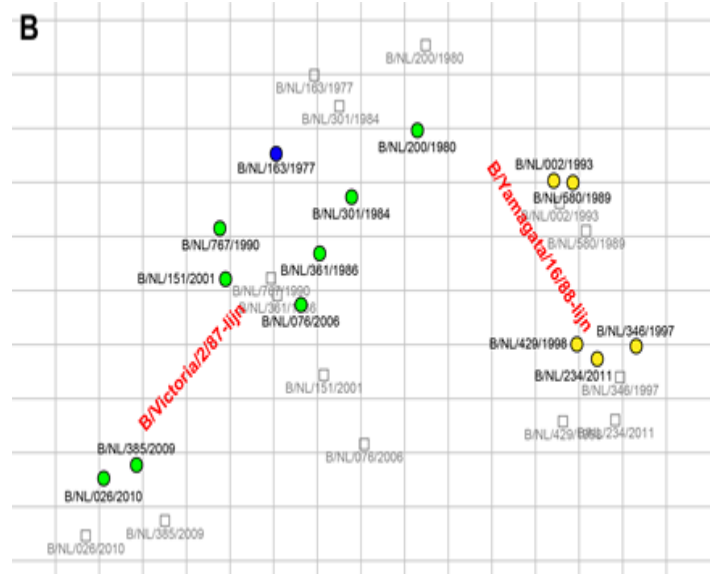
Centrum Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en laboratorium Surveillance (IDS), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven, dr. A. Meijer, hoofd respiratoire virussen groep en hoofd locatie RIVM, Nationaal Influenza Centrum en onderzoeker Nationaal Influenza Centrum locatie Erasmus MC, dr. A.C.G. Voordouw, arts-microbioloog. Centrum IDS, RIVM en Viroscience, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, drs. M.M.A. de Lange, epidemioloog respiratoire infecties. Viroscience, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, prof. dr. R.A.M. Fouchier, hoogleraar moleculaire virologie en uitvoerend hoofd locatie Erasmus MC Nationaal Influenza Centrum. Nivel Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg, Utrecht, dr. G.A. Donker, projectleider van de peilstations van Nivel Zorgregistraties eerste lijn. Correspondentieadres: A. Meijer (adam.meijer@rivm.nl).

Figuur 1. Evolutie van influenza B-virussen sinds het eerste geïdentificeerde type B-influenzavirus waarvan sequenties beschikbaar zijn (B/Lee/40) in twee lijnen (A), en de weerslag daarvan op de antigene gelijkenis van virussen van beide lijnen (B).

A) Weergegeven is de fylogenetische boom voor het HA1-deel van het hemagglutininegen met perioden van monsterafname aangegeven met gekleurde stippen. Open driehoeken geven de vaccinstammen weer met indicatie van de seizoenen op het noordelijk halfrond waarin deze gebruikt zijn (Bron: GISAID database (<https://www.gisaid.org>); wij bedanken de instituten die deze sequenties beschikbaar hebben gesteld).



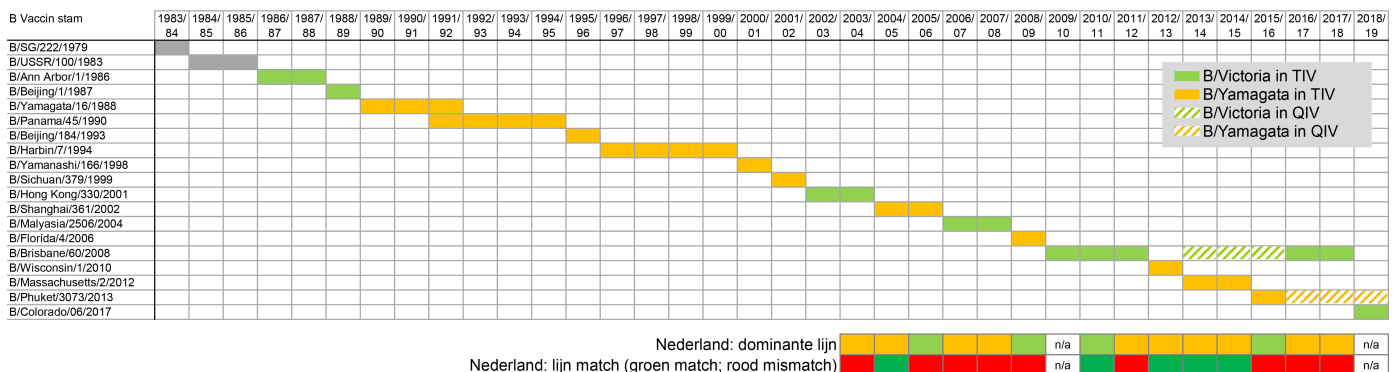
B) Antigene cartografie van influenza B-virussen na de splitsing in de twee verschillende genetische lijnen. Cirkels en vierkanten in de kaart geven respectievelijk virussen en antisera weer, waarbij de afstand ertussen omgekeerd evenredig is met de antistoftiter in een hemagglutineringsremmingreactie. Het raster van de kaart geeft een tweevoudige verdunningsfactor in hemagglutineringsremming met fretters aan; groter dan viervoudig betekent een antigeen verschillend virus. Met blauwe stip is het oudste virus van rond de splitsing van de lijnen aangegeven. Met groene stip virussen van de B/Victoria-lijn en met gele stip virussen van de B/Yamagata-lijn. De figuur toont dat met de tijd na de splitsing de antigene afstand tussen B/Victoria- en B/Yamagata-virussen steeds groter is geworden. (Figuur naar publicatie van Sandt et al. 2015).¹



van de B/Victoria/2/87 (B/Victoria) lijn of de B/Yamagata/16/88 (B/Yamagata) lijn (figuur 2). De keuze voor een bepaalde B-stam was tot een aantal jaren geleden gebaseerd op de observatie dat 1) beide stammen in de regel niet gelijktijdig

in één seizoen circuleren, 2) door vaccinatie opgewekte antistoffen tegen beide lijnen kruisreageren, en 3) de meeste epidemieën door A-stammen worden gedomineerd. De wereldwijd toenemende dominantie van B/Victoria of

Figuur 2. Overzicht van influenza B-vaccinstammen per seizoen die de WHO aanbevolen heeft voor opname in het noordelijk halfrond TIV en sinds 2013/2014 ook in QIV (Bron: WHO). Onder de grafiek staat voor recente jaren de dominante influenza B-viruslijn in Nederland aangegeven en of er een match was met de lijn in het TIV. (Bron: Nivel/RIVM virologische surveillance en Erasmus MC laboratorium surveillance).



Eerste WHO aanbeveling voor samenstelling QIV

B/Yamagata in verschillende landen tijdens één seizoen sinds het begin van de 21^e eeuw, de daardoor moeilijke voorspelbaarheid welke lijn komend seizoen dominant zou worden en de toenemende antigene afstand tussen beide lijnen (*figuur 1B*) leidden tot de ontwikkeling van quadrivalente vaccins (QIV). QIV bevat naast een influenza A(H3N2)- en een influenza A(H1N1)pdm09-virus, de twee lijnen influenza B-virus. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) geeft al sinds 2012 aanbevelingen voor de samenstelling van TIV en QIV, maar spreekt geen voorkeur uit voor het gebruik van een van beiden. Vaccinatie met QIV is al een aantal jaren geïmplementeerd in ons omringende landen (onder meer het Verenigd Koninkrijk, Duitsland en België). Dit artikel geeft een overzicht van de wetenschappelijke achtergrond van het besluit het QIV ook in Nederland te introduceren.

Epidemiologie van influenza B-virussen

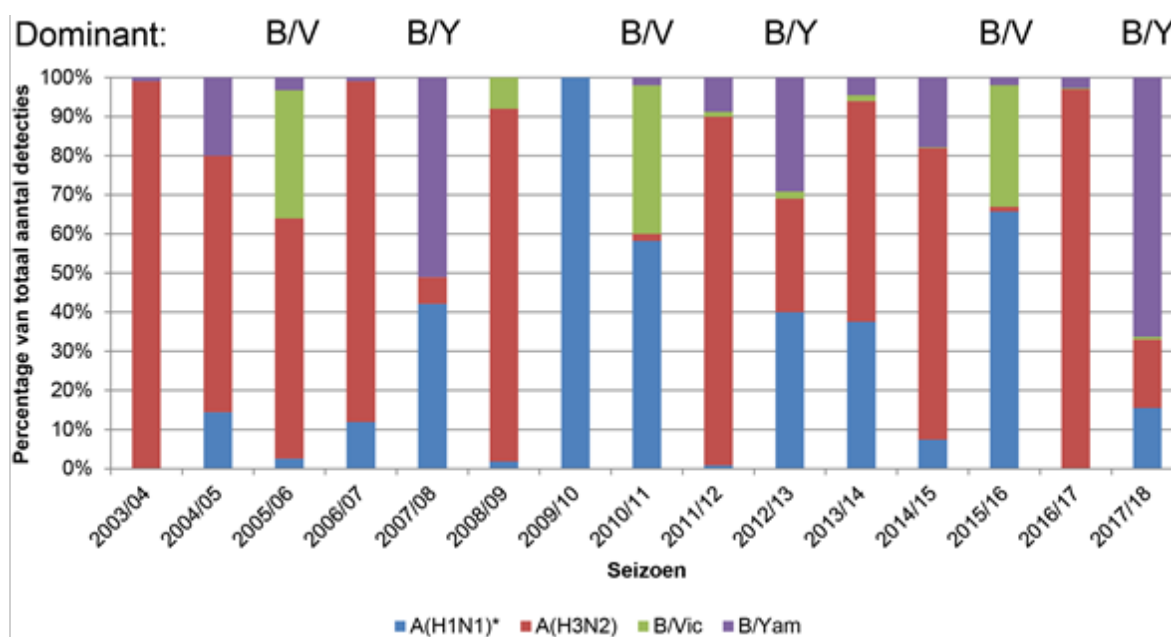
Het percentage influenzavirussen van type B

varieert over de seizoenen. Van alle gedetecteerde influenzavirussen gedurende 15 influenzaseizoenen in Nederland (2003/2004–2017/2018) behoorde mediaan 18 procent (reeks van 0 tot 67 procent) tot type B-influenzavirussen (*figuur 3*). In twee seizoenen waren type A- en B-influenzavirussen co-dominant (2007/2008 en 2010/2011) en in één seizoen was type B het dominante circulerende influenzavirus (2017/2018). Er lijkt een cyclus te zijn van om de zes jaar toegenomen circulatie van B/Victoria-lijn of B/Yamagata-lijn terwijl B/Yamagata-lijn steeds twee jaar na B/Victoria toegenomen circuleert. Dit patroon is mogelijk te verklaren door de gedeeltelijke kruisbescherming door geactiveerd geheugen, de afnemende immuniteit in de populatie tegen beide lijnen na substantiële circulatie en de toegenomen antigene afstand tussen beide lijnen.

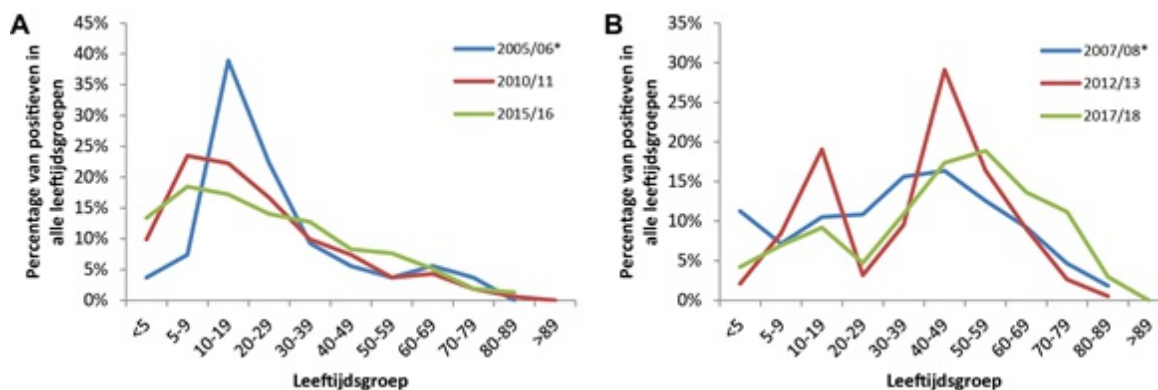
De leeftijd van patiënten die de huisarts consulteren met een B/Victoria-lijn of een B/Yamagata-lijn influenzavirusinfectie heeft een verschillende

Figuur 3. Procentuele verdeling van influenzavirusdetecties in Nederland, gecombineerd voor de huisartsenpeilstations-surveillance van acute respiratoire infecties, waaronder influenza-achtig ziektebeeld, en inzendingen van influenzavirussen en influenzaviruspositieve monsters door diagnostische laboratoria naar het Nationaal Influenza Centrum.

Tot 2008/2009 was determinatie van de B-lijn vooral gebaseerd op de hemagglutineringsremmingsreactie van geïsoleerde type B-influenzavirussen met referentiesera. Daarna is deze determinatie veelal gedaan op basis van genetische verschillen. Een type is dominant als het aandeel 60 procent of meer bedraagt. Van codominantie is sprake als het aandeel van de een lager is dan 60 procent en dat van de ander hoger dan 40 procent. Boven de grafiek staat aangegeven in welk jaar welke lijn onder de B-virussen dominant was bij een substantieel aandeel influenza B-virusdetecties in een seizoen. Beide B-lijnen laten een periodiciteit van zes seizoenen zien, waarbij er steeds één seizoen zit tussen achtereenvolgens B/Victoria- en B/Yamagata-dominante seizoenen, en twee seizoenen tussen achtereenvolgens B/Yamagata- en B/Victoria-dominante seizoenen. *De A(H1N1)-aanduiding is tot en met 2008/2009 voor voormalig seizoensvirus A(H1N1) en vanaf 2009/2010 voor A(H1N1)pdm09-virus. (Bron: Nivel/RIVM virologische surveillance en Erasmus MC laboratorium surveillance).



Figuur 4. Leeftijdverdeling van patiënten die de huisarts consulteren met een B/Victoria- (A) of B/Yamagata- (B) influenzavirusinfectie. Seizoenen zijn genomen waarin een substantieel aantal gevallen zijn gedetecteerd. *Voor 2005/2006 en 2007/2008 zijn op basis van B-lijndeterminatie van een random subset van influenzatype B-virussen in de hemagglutineringsremmingreactie alle gevallen als respectievelijk B/Victoria en B/Yamagata aangemerkt. In de andere seizoenen is van alle type B-influenzavirussen genetisch de lijn gedetermineerd. (Bron: Nivel/RIVM virologische surveillance).



verdeling (figuur 4). B/Victoria-lijn influenzavirusinfecties worden vooral bij kinderen en jong volwassenen (0 tot 39 jaar) gevonden en B/Yamagata-lijn influenzavirusinfecties vooral bij de midden en oudere leeftijdsgroep (30 tot 79 jaar) en in mindere mate ook bij kinderen (0 tot 19 jaar). De leeftijdscurve in de B/Yamagata-lijn vertoont een opvallende dip met lage prevalentie bij de leeftijdsgroep 20 tot 29 jaar in de seizoenen 2012/2013 en 2017/2018. Dit werd mogelijk veroorzaakt door blootstelling van personen in deze groep aan B/Yamagata-lijnvirussen in hun eerste levensjaren in de 90-er jaren van de vorige eeuw, waardoor deze groep relatief beter beschermd was tegen een B/Yamagata- dan tegen een B/Victoria-infectie.

Influenzavirusvaccins en mismatches

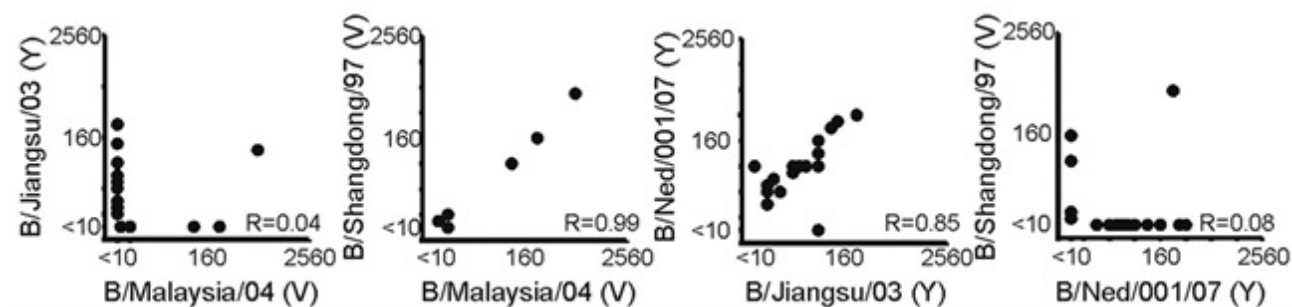
Voor type B-influenzavirussen geldt dat als er een andere B-lijn circuleert dan opgenomen in het seizoensvaccin, we spreken van een lijnmismatch. Dit resulteert tegelijkertijd ook in een antigeen verschil tussen het circulerende influenza B-virus en de vaccinstam, maar we spreken van lijnmismatch en niet van antigene mismatch om het te onderscheiden van de 'echte' antigene mismatch. We spreken van antigene mismatch als het A-subtype of de B-lijn van het circulerende influenzavirus wel is opgenomen in het vaccin maar het circulerende influenzavirus zodanig antigeen verschilt van het influenzavirus in het vaccin, dat hiermee bescherming nadelig beïnvloed wordt.² Deze antigene mismatch ontstaat door

aminozuursubstituties in het hemagglutinine, waartegen neutraliserende antistoffen zijn gericht. Zulke aminozuursubstituties kunnen ontstaan doordat de vaccinstam een half jaar voor uitlevering van het vaccin gekozen moet worden terwijl het influenzavirus in dat half jaar of tijdens het influenzaseizoen doorgaand evolueert. Antigene mismatch komt vooral voor bij type A-influenzavirussen en vooral bij A(H3N2). Maar deze antigene mismatch kan ook voorkomen bij type B-influenzavirussen en is reden voor een aanpassing van de B-stam in het vaccin bij gelijkblijvende lijn in het TIV (figuur 2). Over de periode van 15 seizoenen (2003/2004 tot 2017/2018) is er negen keer een lijnmismatch geweest tussen type B-influenzavirus in het vaccin en het circulerende type B-influenzavirus in Nederland (figuur 2). In diezelfde periode heeft evolutie het noodzakelijk gemaakt om vanwege antigene mismatch de vaccinstam voor B/Victoria drie keer aan te passen en voor B/Yamagata vier keer (figuur 2). Beide soorten mismatch hadden in meer of mindere mate een negatieve invloed op de vaccineffectiviteit.^{3,4}

De influenza-epidemie van 2017/2018

De influenza-epidemie van 2017/2018 werd in Nederland gekenmerkt door ernstige en gecompliceerde verloopende infecties door B/Yamagata-influenzavirus met een grote (over)belasting van de zorg, hoge morbiditeit en mortaliteit.⁵ De veronderstelling dat ernstige influenza-epidemieën veroorzaakt worden door type

Figuur 5. Hemagglutinatieremmingtiters in sera van vierjarige kinderen in 2006 en 2007 in Nederland tegen diverse influenzavirus B/Victoria- (V) en B/Yamagata- (Y) stammen. Binnen één B-lijn is er kruisreactiviteit (middelste twee grafieken). Veruit de meeste kinderen hebben antilichamen die of alleen met B/Yamagata reageren of alleen met B/Victoria (te zien in beide grafieken meest links en rechts). Figuur met toestemming van American Society for Microbiology overgenomen van Bodewes et al.⁷



A-influenzavirussen, en infectie met type B-influenzavirussen over het algemeen tot minder ernstige ziekte leidt, werd hiermee weerlegd. Een vergelijkbare ziekte-ernst voor infecties met influenza A- en B-virussen is eerder al in de literatuur beschreven.⁶ Ook het gebruikelijke patroon van type A-dominantie gevolgd door type B-circulatie aan het einde van een seizoen werd in de winter van 2017/2018 tijdens een lange, 18 weken durende, griep epidemie doorbroken.⁵ De epidemie werd vanaf het begin door type B/Yamagata-lijn gedomineerd, met middelmatige circulatie van zowel A(H1N1)pdm09 als A(H3N2) aan het einde van het seizoen. Het TIV voor het seizoen 2017/2018 bevatte de B/Victoria-lijn. Naast deze lijnmismatch van type B-influenzavirus was er tijdens het seizoen 2017/2018 een antigene mismatch voor de A(H3N2)-influenzavirussen.⁵

Ontwikkelingen naar gebruik van quadrivalent vaccin

Door de jaren heen is er dus sprake van grote fluctuaties in het circuleren van de twee lijnen influenza B-virus en blijkt het niet goed mogelijk om te voorspellen welke B-lijn het volgende seizoen zal circuleren. Toen de twee lijnen influenza B-virus ontstonden (figuur 1) leverde vaccineren met een van beide lijnen nog voldoende kruisbescherming op tegen de andere lijn.¹ Als gevolg van de doorgaande evolutie van beide lijnen leverde een doorgemaakte natuurlijke infectie met influenza B-virus van een van beide B-lijnen bij kinderen op vierjarige leeftijd in de periode 2006/2007 geen kruisbeschermende antistoffen

meer op, zoals geïllustreerd in een dwarsdoorsnede serologische studie in Nederland (figuur 5).⁷ Beschermende antistoffen tegen een van beide B-lijnen waren wel breed reactief tegen influenza B-virussen van dezelfde lijn maar afkomstig uit verschillende jaren (figuur 5). Deze verminderde kruisreactiviteit tussen beide lijnen wordt ook gezien bij vaccinatie met TIV.⁸ De groter wordende antigenen verschillen door evolutie van beide lijnen en de daardoor veroorzaakte verminderde kruisreactiviteit tussen de lijnen bij vaccinatie heeft de WHO in 2012 doen besluiten dat de kruisreactiviteit geïnduceerd door TIV onvoldoende was.⁸ Sindsdien doet de WHO ook aanbevelingen voor de samenstelling van QIV. In Noord-Amerika, Australië en Europa wordt sinds 2013/2014 in toenemende mate gevaccineerd met QIV. In Nederland werd tot en met het seizoen 2018/2019 gebruik gemaakt van TIV. Na de B/Yamagata-epidemie van 2017/2018 heeft het RIVM begin september 2018 een Outbreak Management Team bijeengeroepen voor het opstellen van een advies voor vaccinaties en surveillance van complicaties van griep.⁹ Dit wetenschappelijke advies is voorgelegd aan het zogeheten Bestuurlijk afstemmingsoverleg, waarin het wetenschappelijk advies werd vertaald naar een beleidsadvies.¹⁰ De staatssecretaris heeft vervolgens de Tweede Kamer geïnformeerd over de maatregelen die hij op basis van beide adviezen heeft genomen.¹¹ Een van die maatregelen was dat voor het influenzaseizoen 2019/2020 QIV's de TIV's in het Nederlandse Nationaal

Programma Grieppreventie (NPG) zullen vervangen. De TIV's die voor 2018/2019 in het NPG gebruikt werden, zijn het 'subunit' vaccin Influvac van producent Abbott en het 'split virion' (gesplitst virus) vaccin Vaxigrip van producent Sanofi Pasteur. Beide typen vaccins bevatten geen levend virus. Voor 2019/2020 zullen de quadrivalente varianten van deze vaccins in het NPG worden opgenomen.

De effectiviteit van QIV

Gerandomiseerde klinische trials hebben aangetoond dat voor alle leeftijdsgroepen de immuunrespons na vaccinatie met QIV vergelijkbaar is met die na vaccinatie met TIV.^{12,13} Een systematische review van immuunresponsstudies concludeerde dat vooral voor kinderen de extra immuniteit voor het griepseizoen tegen de tweede B-lijn van belang is.¹⁴ Omdat de meeste ouderen tijdens hun leven regelmatig zijn blootgesteld aan circulerende type B-virussen en dus een zekere mate van immuniteit hebben opgebouwd, is de impact van een B-lijnmismatch bij ouderen minder dan bij kinderen.¹⁴ De immuunrespons kan echter niet direct vertaald worden naar een effectiviteit van het vaccinatieprogramma. Diverse factoren zijn van belang voor de effectiviteit van het vaccinatieprogramma, waaronder vaccinatiegraad, match tussen vaccinstam en circulerende stam en doorgemaakte infecties met influenzavirus en griepvaccinaties in het verleden. De vaccineffectiviteit (VE) is hoger naarmate er een betere antigenere overeenkomst of 'match' is tussen de vaccinvirussen en de circulerende virussen.⁴ Ook bij een 'mismatch' kan er echter sprake zijn van enige bescherming door inductie van kruisreagerende antistoffen. Hoewel de Yamagata-lijn van influenzavirustype B niet in het vaccin van het door B/Yamagata gedomineerde seizoen 2017/2018 zat, gaf het TIV met daarin een influenza B-virus van de Victoria-lijn in Nederland toch een redelijke bescherming met een VE van 44 procent (95% betrouwbaarheidsinterval: 11 tot 65%).⁵ Een garantie dat een TIV- of QIV-vaccin dat in het voorjaar wordt ontwikkeld voor alle drie of vier virussen in het vaccin een goede match zal zijn met de virussen die een half jaar later gaan circuleren is er nooit.² Ook als de 'juiste' B-lijn in het vaccin is opgenomen, betekent dit niet dat het vaccin ook altijd voldoende

gelijkenis (antigene match) heeft met het epidemische B-virus. Zo zijn in 2017 twee nieuwe varianten van de B/Victoria-lijn opgedoken met twee of drie aminozuurdeleties in het hemagglutinine (respectievelijk B/Colorado/06/2017-like en B/Hong Kong/269/2017-like virussen) waardoor deze virussen een andere antigenestelling hebben dan de virussen zonder deze deleties. Deleties op precies deze plek stonden aan de basis van de splitsing in de B/Victoria- en B/Yamagata-lijnen. Voor 2018/2019 rapporteerde de WHO dat er weinig circulatie van influenza B-virussen was, maar dat er een mix van de drie B/Victoria-lijnvarianten, de ene zonder deleties en de twee met deleties, rondging.¹⁵ Ondanks de antigenere verschillen tussen deze varianten geven humane serologiestudies aan dat na vaccinatie met de huidige B/Victoria-vaccinstam met twee deleties (B/Colorado/06/2017-like virus) er redelijk tot goede reactiviteit is van opgewekte antistoffen met alle drie de varianten.¹⁵

Gebruik van TIV in Nederland is bewezen kosteneffectief.¹⁶ Voor de kosteneffectiviteit van gebruik van QIV in vergelijking met TIV zijn vooral de hogere kosten van QIV (een extra stam in het vaccin), de mate waarin influenza B-virussen circuleren en de ernst van influenza B-virusinfecties van belang.⁹ Op basis van wetenschappelijke aannames en geschatte aankooprijzen van QIV is duidelijk dat het vaccinatieprogramma duurder zal worden, maar vooralsnog lijkt het binnen de geaccepteerde criteria voor kosteneffectiviteit te blijven.⁹

Vaccinsamenstelling voor het seizoen 2019/2020

Jaarlijks wordt in februari de vaccinsamenstelling voor het noordelijk halfrond bepaald door de WHO.² Voor het seizoen 2019/2020 heeft de WHO geadviseerd om in TIV wederom een influenza B-virus van de Victoria-lijn te gebruiken.¹⁵ Het gaat om de nieuwe variant van B/Victoria met twee aminozuurdeleties in het hemagglutinine (B/Colorado/06/2017-like), die tijdens het seizoen 2017/2018 in beperkte mate circuleerde maar die wereldwijd toeneemt in proportie onder de type B-influenzavirussen. Daarom werd dit vaccinvirus ook al aanbevolen voor het noordelijk halfrond TIV voor 2018/2019.¹⁷ De verwachting is dat

deze B/Victoria-vaccinstam slechts in geringe mate kruisreagerende antistoffen tegen B/Yamagata-lijnvirussen zal induceren, maar mogelijk wel B/Yamagata-geheugen kan activeren bij mensen die in de negentigerjaren van de vorige eeuw als eerste met Yamagata-lijnvirussen geïnfecteerd zijn geweest. Voor QIV is de B/Yamagata-stam aanbevolen die al sinds 2016/2017 in QIV wordt opgenomen: B/Phuket/3073/2013-like virus.¹⁵ De A(H1N1)pdm09-stam in het vaccin is gewijzigd in A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09-like virus omdat in humane serologie-studies onder gevaccineerden met de oude stam (A/Michigan/45/2015 A(H1N1)pdm09-like virus) een verminderde respons tegen het huidig circulerende A(H1N1)pdm09 werd gevonden.¹⁵ Omdat ten tijde van het vaststellen van de samenstelling van het vaccin in februari 2019 er observaties waren van recente genetische en antigene diversificatie van A(H3N2)-virussen die ook nog verschillen voor diverse regio's in de wereld, is in een extra vergadering eind maart de samenstelling voor A(H3N2) aangepast.^{15,18} De WHO heeft gekozen voor een van de opkomende circulerende clades, clade 3C.3a A/Kansas/14/2017 (H3N2)-like virus, die vooral dominant was in Amerika. In Europa en Nederland circuleerden vooral nieuwe varianten van clade 3C.2a1b A(H3N2)-virussen.¹⁸ Antistoffen opgewekt tegen het clade 3C.3a vaccinvirus reageren slecht met recente clade 3C.2a1b-virussen.¹⁸ Het is voor de effectiviteit van de H3-vaccincomponent dus afwachten welke clade A(H3N2)-virus in het seizoen 2019/2020 gaat circuleren.

Het ECDC schrijft in haar 'Risk assessment for seasonal influenza, EU/EEA, 2017–2018': *“As this is the fourth consecutive year in which the B virus included in the trivalent vaccine has not matched the circulating B viruses, EU/EEA Member States might consider increasing the availability and use of the quadrivalent influenza vaccine in their countries for the next season”*.¹⁹ Dit zal ook het Nederlandse beleid zijn voor 2019/2020. De evolutie van de influenzavirustype B-lijnen over de laatste decennia - die in het seizoen 2017/2018 leidde tot een langdurige en hevige B/Yamagata-lijn gedomineerde epidemie ondanks een vaccineffectiviteit van 44 procent tegen B/Yamagata bij B/Victoria in het vaccin -

heeft duidelijk gemaakt dat influenzavaccins met beide B-lijnen in het vaccin waarschijnlijk noodzakelijk zullen zijn voor een hogere vaccineffectiviteit tegen beide B-lijnen.

Referenties

1. Sandt CE, Bodewes R, Rimmelzwaan GF, de Vries RD. Influenza B viruses: not to be discounted. *Future Microbiol.* 2015;10:1447-65.
2. Meijer A, Timmermans J, Donker GA, van der Hoek W, Rimmelzwaan GF. Elk jaar een nieuw griepvaccin: Hoe wordt de samenstelling ervan bepaald? *Infectieziektenbull.* 2016;27:293-79.
3. Darvishian M, Dijkstra F, van Doorn E, et al. Influenza vaccine effectiveness in the Netherlands from 2003/2004 through 2013/2014: the importance of circulating influenza virus types and subtypes. *PLoS ONE* 2017;12:e0169528.
4. van Doorn E, Darvishian M, Dijkstra F, et al. Effectiviteit van influenzavaccinatie in Nederland. Dominant circulerend virus-type en match met vaccinstam zijn bepalend. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2017;161:D1648.
5. Reukers DFM, van Asten L, Brandsema PS, et al. Annual report surveillance of influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2017/2018. 2018 RIVM rapport nummer 2018:0049.
6. Paul Glezen W, Schmier JK, Kuehn CM, Ryan KJ, Oxford J. The burden of influenza B: a structured literature review. *Am J Public Health.* 2013;103:e43-51.
7. Bodewes R, de Mutsert G, van der Klis FR, et al. Prevalence of antibodies against seasonal influenza A and B viruses in children in Netherlands. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18:469-76.
8. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013 southern hemisphere influenza season. September 2012. (http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201209_recommendation.pdf; ua=1; geraadpleegd 15 maart 2019).
9. Centrum voor Infectieziektebestrijding, RIVM. Advies aan BAO n.a.v. 55e OMT: Influenza d.d. 4 september 2018. <https://www.rijksoverheid.nl/binaries/rijksoverheid/documenten/brieven/2018/10/14/advies-aan-bao-n.a.v.-55e-omt-influenza-d.d.-4-september-2018/advies-aan-bao-n.a.v.-55e-omt-influenza-d.d.-4-september-2018.pdf>; geraadpleegd 15 maart 2019).
10. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Advies BAO. 20 september 2018. (<https://www.rijksoverheid.nl/binaries/rijksoverheid/documenten/vergaderstukken/2018/09/20/advies-bao-bestuurlijk-afstemmingsoverleg/advies-bao-bestuurlijk-afstemmingsoverleg.pdf>; geraadpleegd 15 maart 2019).
11. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Maatregelen griep. 10 oktober 2018. (<https://www.rijksoverheid.nl/binaries/rijksoverheid/documenten/kamerstukken/2018/10/10/kamerbrief-over-maatregelen-griep/kamerbrief-over-maatregelen-griep.pdf>; geraadpleegd 15 maart 2019).
12. Montomoli E, Torelli A, Manini I, Giancchetti E. Immunogenicity and safety of the new inactivated quadrivalent influenza vaccine Vaxigrip Tetra: preliminary results in children 6 months and older adults. *Vaccines (Basel).* 2018;6:pii:E14.
13. van de Witte S, Nauta J, Montomoli E, Weckx J. A Phase III randomised trial of the immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated subunit influenza vaccine in adult and elderly subjects, assessing both anti-haemagglutinin and virus neutralisation antibody responses. *Vaccine.* 2018;36:6030-8.

14. Beyer WEP, Palache AM, Boulfich M, Osterhaus ADME. Rationale for two influenza B lineages in seasonal vaccines: a meta-regression study on immunogenicity and controlled field trials. *Vaccine*. 2017;35:4167-76.
15. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2019-2020 northern hemisphere influenza season. February 2019. (https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201902_recommendation.pdf; ua=1; geraadpleegd 15 maart 2019).
16. Tacken M, Jansen B, Mulder J, Tiersma W, Braspenning J. Monitoring vaccinatiegraad Nationaal Programma Grieppreventie 2013. IQ Healthcare, Nijmegen. 2014. (https://www.iqhealthcare.nl/media/93613/monitoring_vaccinatiegraad_npg_2013-def.pdf; geraadpleegd 24 maart 2019).
17. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018-2019 northern hemisphere influenza season. February 2018. (https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201802_recommendation.pdf; ua=1; geraadpleegd 15 maart 2019).
18. Addendum to the recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2019-2020 northern hemisphere influenza season. 21 March 2019. (https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201902_recommendation_addendum.pdf; ua=1; geraadpleegd 22 maart 2019).
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment for seasonal influenza, EU/EEA, 2017-2018. 20 December 2017 (http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRA%20seasonal%20influenza%20EU%20EEA%202017-2018-rev_0.pdf; geraadpleegd 15 maart 2019).

Tien jaar HPV-vaccinatie in Nederland en het buitenland

Irene Goverse, Arianna Dekker

Samenvatting

Wereldwijd gezien is een HPV-gerelateerde aandoening de meest voorkomende soa. Verschillende typen HPV kunnen intra-epitheliale afwijkingen geven die kunnen leiden tot een cervixcarcinoom en kanker van de anus, penis of vulva. HPV-type 16 en 18 zijn de meest voorkomende verwekkers van cervixcarcinomen (70 procent).

Sinds 2006 zijn er verschillende HPV-vaccins beschikbaar, die empirisch bewezen veilig en effectief zijn tegen voorstadia van het cervixcarcinoom. In Nederland is een bivalent vaccin (bevat HPV-type 16 en 18) sinds 2009 opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma. Hoewel de introductie van dit vaccin gepaard ging met veel voorlichting, daalde de opkomst al snel vanwege onrust in de media over bijwerkingen en effectiviteit van het vaccin. In 2018 was de opkomst slechts 45,5 procent. De verschillen tussen een aantal Europese buurlanden in vaccinatiegraad voor HPV zijn groot.

Na 10 jaar ligt er nu een aanvraag bij de Gezondheidsraad om het HPV-vaccinatieprogramma te herzien. Het type vaccin (bi-, quadri- of nonavalent), de doelgroep en diens leeftijd worden opnieuw beoordeeld. In enkele andere landen om ons heen wordt de vaccinatie sinds kort ook aan jongens aangeboden. De reden hiervoor is tweeledig. Vaccinatie beschermt jongens tegen anus- en peniskanker. Daarnaast biedt het tevens vaccineren van jongens de mogelijkheid van groepsimmunitet.

Summary

Worldwide, HPV-related disorders are the most common sexually transmitted infections. Several types of HPV cause intraepithelial neoplasia, which can develop into cervical cancer, vulvar cancer, anal and penile cancer. HPV-type 16 and 18 are most found as cause of cervical cancer (70 percent).

Various HPV vaccines have been available since 2006, which are empirically proven to be safe and effective against precursors of cervical carcinoma. In the Netherlands, a bivalent vaccine (containing HPV-types 16 and 18) has been included in the National Immunisation Programme (NIP) since 2009. Although the introduction was accompanied by a lot of public information, the turnout quickly declined due to negative publicity. There were negative rumors about side effects and the vaccine effectivity. The immunisation coverage in 2018 was just 45.5 percent. The immunisation coverage for HPV differs with our neighbouring countries. Ten years later, there's an application to the Health Council to revise the HPV vaccination programme. The type of vaccine (bi-, quadri- or nonavalent), the target group and its age will be reassessed. In other countries vaccination has recently also been offered to boys. Firstly because vaccination protects boys against anus and penile cancer. Also, the vaccination of both sexes improves herd immunity.

Inleiding

Tien jaar geleden werd de HPV-vaccinatie ingevoerd in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). We blikken terug op deze vaccinatie tegen baarmoederhalskanker, die sinds de invoering ervan regelmatig onderwerp van gesprek is geweest tussen voor- en tegenstanders.

HPV: Hoe zat het ook alweer?

HPV staat voor humaan papillomavirus, een

GGD Groningen, Groningen, I. Goverse,
arts Infectieziektebestrijding, M&G.
GGD Groningen, locatie Midden-Groningen,
Hoogezand, A. Dekker, jeugdarts i.o.
Correspondentieadres: I. Goverse
(Irene.Goverse@ggd.groningen.nl).

Tabel 1. Huidige classificatie van HPV-typen naar oncogeniciteit^{3,6}

| | | | |
|-------------|-----------|---|--|
| Hoog risico | Groep 1 | Voldoende aanwijzingen voor veroorzaken van cervixcarcinoom | O.a. HPV-type 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 |
| | Groep 2A | Waarschijnlijk carcinogeen | O.a. HPV-type 68 |
| Laag risico | Groep 2B | Mogelijk carcinogeen | O.a. HPV-type 26, 53, 66, 73, 82 |
| | Groep 3-5 | Niet/onwaarschijnlijk carcinogeen | O.a. HPV-type 6, 11 |

DNA-virus behorend tot de familie Papillomaviridae. Bijna tweehonderd typen HPV zijn beschreven, die onderling verschillen in celtropisme, levenscyclus, klinische symptomen en oncogeniciteit.

De typen HPV worden op basis van DNA ingedeeld in genera. Met name het alfagenus kan de mucosa infecteren en ziekte veroorzaken bij mensen. Het bètagenus doet dit alleen bij immuungecompromitteerden. Andere genera zoals mu, nu en gamma, maar ook enkele laag-risicotypen van het alfagenus, veroorzaken goedaardige wratten, bijvoorbeeld bij de genitalia.^{1,2,3}

De papillomavirussen van het alfagenus uit de hoog-risicogroep zijn het meest risicovol. Deze veroorzaken intra-epitheliale afwijkingen in het genitale gebied, die kunnen uitmonden in kanker van de vulva, cervix, anus of penis. HPV-16 is het meest voorkomende type en geeft tevens het hoogste risico op kanker.⁴

Cervixcarcinoom

De cervix uteri is het buisvormig deel van de uterus dat uitmondt in de vagina en is normaal gesproken 2 tot 3 cm lang. Ze bestaat uit de ectocervix (zichtbaar vanuit de vagina), bekleed met meerlagig plaveiselcelepitheel en de endocervix, bekleed met eenlagig cilinderepitheel. De grens tussen deze delen wordt de *squamo-columnaire junctie (SCJ)* genoemd. Onder invloed van hormonen en leeftijd verschuift de plaats van deze SCJ op de cervix, doordat cilinderepitheel wordt vervangen door metaplastisch plaveiselcelepitheel. Dit gebied wordt de transitiezone (TZ) genoemd.⁵ Volgens de huidige inzichten is de transitiezone de plaats waar de basaalcellen het

meest kwetsbaar zijn voor veranderingen en waar abnormale celgroei kan ontstaan. Licht beschadigde basaalcellen kunnen geïnfecteerd raken met HPV, waarna ze zich differentiëren en er virale replicatie plaatsvindt.⁷ Bij het gebruikelijke loslaten van het afgeplatte epitheel komen de nakomelingvirionen vrij: er is dan sprake van een productieve infectie.⁸ Meestal verlopen deze infecties subklinisch, maar bij circa 20 procent ontstaan er CIN-laesies (cervicale intra-epitheliale neoplasie). Een aanzienlijk deel van de infecties wordt binnen een jaar geklaard door het lichaam.⁹ Bij een persisterende infectie die samengaat met bepaalde genetische veranderingen, kunnen de laesies echter uitmonden in hooggradige CIN-laesies en daarna in een cervixcarcinoom (voornamelijk plaveiselcel- of adeno-carcinoom). Dit gebeurt bij 2 tot 5 procent van de vrouwen die een hoog-risicotype HVP-infectie oplopen. Meestal gaat het om HPV-16 en HPV-18: 70 procent van de cervixcarcinomen wordt hierdoor veroorzaakt. Nog eens 20 procent wordt veroorzaakt door HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-52 of HPV-58. Besmetting met HPV vindt plaats door direct epitheelcontact. De basale cellagen moeten bereikt worden; micro-laesies in het epitheel door bijvoorbeeld seksueel contact zijn dus nodig. De berekende transmissiekans bij eenmalig seksueel contact is 60 procent. De transmissiekans van vrouw naar man is zelfs groter dan van man naar vrouw. Transmissiekans via niet-seksueel contact is gering.^{9,10} Wereldwijd gezien is een HPV-gerelateerde aandoening de meest voorkomende soa.

Het HPV-vaccin

Al decennialang wordt in Nederland bevolkingsonderzoek gedaan naar cervixcarcinoom, door middel van een uitstrijkje bij vrouwen van 30 tot 60 jaar (secundaire preventie). Sinds 2006 is het ook mogelijk om een HPV-infectie te voorkomen door te vaccineren (primaire preventie). Een van de voordelen hiervan is dat dit ook het adenocarcinoom (ongeveer 18 procent van de cervixcarcinomen) kan voorkomen, een carcinoom dat met de huidige uitstrijkjes niet goed vroegtijdig is op te sporen.¹¹

Aan de basis van de huidige vaccins ligt de ontdekking dat bij de productie van het structurele L1-eiwit van HPV met behulp van recombinant-DNA-technologie, dit eiwit zich automatisch vouwt tot een virusachtig deeltje, een *virus-like particle* (VLP). Het lichaam maakt tegen deze VLP's neutraliserende IgG-antistoffen aan en activeert het immunologisch geheugen.^{9,12} De vaccins werden ontwikkeld voor de preventie van cervixcarcinomen; later zijn de vaccins ook geregistreerd voor gebruik bij mannen en voor de preventie van carcinomen van de anus, vulva en vagina.

In Nederland zijn twee vaccins op de markt: Cervarix van GlaxoSmithKline (bivalent) en Gardasil van Merck MSD (quadrivalent). In Amerika wordt alleen het nonavalente Gardasil-9 gebruikt. Tevens worden er therapeutische vaccins ontwikkeld, voor bestaande infecties.¹³ Op basis van aanbesteding is gekozen voor Cervarix in het RVP; de Gezondheidsraad sprak geen voorkeur uit. Er werd wel gezien dat Cervarix tot hogere antistofniveaus leidt, maar wat dat betekent voor de mate van bescherming tegen HPV-infectie was toen niet duidelijk (*tabel 2*).

Groot-Brittannië is in 2011 overgestapt van Cervarix naar Gardasil, omdat dit vaccin ook bescherming biedt tegen genitale wratten. In 2013 concludeerden Nederlandse onderzoekers van het Nivel en het UMCG dat Gardasil zijn hogere prijs waard kan zijn, vanwege de bescherming tegen genitale wratten en een nieuw gevonden kruisbescherming tegen andere typen HPV. De tweede aanbesteding in 2012 was echter al in gang gezet, en met de bescherming tegen cervixcarcinoom als primair eindpunt werd opnieuw gekozen voor Cervarix.¹⁵

Invoering in het Rijksvaccinatieprogramma

In 2009 is vaccinatie met het HPV-vaccin van start gegaan in Nederland met een inhaalcampagne voor meisjes geboren tussen 1993 en 1996. In 2010 is het opgenomen in het RVP, voor meisjes van 12 jaar. Het advies van de Gezondheidsraad (GR) van 31 maart 2008 was hiervoor de aanleiding: die oordeelde dat de vaccinatie kosteneffectief is en het jaarlijks zo'n honderd sterfgevallen zou kunnen voorkomen. Wel stelde de GR als voorwaarde dat een monitoringsprogramma werd opgezet om de effectiviteit, beschermingsduur, veiligheid en acceptatie te blijven onderzoeken.

De introductie van het HPV-vaccin werd begeleid door veel voorlichting. De GR had al verwachtingen uitgesproken dat de acceptatie van de HPV-vaccinatie niet zonder slag of stoot zou gaan. Het ging om een nieuw vaccin, geproduceerd met nieuwe technologie, zonder directe onderzoeksresultaten over de effectiviteit op lange termijn. Mogelijk zeldzame bijwerkingen konden om deze reden nog niet worden uitgesloten. Het onderzoek dat er wel was, was uitgevoerd bij adolescenten. Het directe voordeel voor de meisjes was ook minder zichtbaar: het ging niet om het voorkomen van een kinderziekte, maar om een ziekte die pas na vele jaren ontstaat, en die ook nog eens een relatie heeft met seksueel gedrag. De kosteneffectiviteit was nog onzeker en typevervanging (een toename van infecties met HPV-types die niet in het vaccin zitten) was niet uit te sluiten. Al deze onzekerheden werden benoemd door de GR, maar stonden volgens hen introductie niet in de weg. Tegenstanders van de vaccinatie grepen deze onzekerheden aan als hun voornaamste tegenargumenten. Ook vooraanstaande wetenschappers uitten hun bezwaren.¹⁶ Hoewel de inhaalcampagne goed van start ging, daalde de opkomst al snel (52,5 procent). Dit was niet alleen het geval in Nederland, want volgens het Europese infectieziekte-instituut ECDC viel in vrijwel heel Europa de opkomst tegen, met name door negatieve berichtgeving in de media.

Geleidelijk ontstond er rust in de media, onder andere doordat het RIVM de voorlichtingscampagne had aangepast en meer ruimte liet voor twijfels en persoonlijke afwegingen. De vaccinatiegraad steeg de daaropvolgende jaren licht naar 61 procent. Vanaf 2016 trad echter weer

Tabel 2. Kenmerken van HPV-vaccins¹⁴

| Vaccin | Componenten | Adjuvantia | Dosering | Effectiviteit* |
|------------|--|--|---|---|
| Cervarix | 20 µg HPV-16 L1-eiwit 20 µg HPV-18 L1-eiwit | Aluminiumhydroxide + monofosforyllipide A (samen ook wel ASO4) | 9-14 jaar: 2x (0, 5-13 mnd) 15+ jaar: 3x (0, 1, 6 mnd) | Bescherming tegen infectie met HPV-16, 18: 98% (88-100%) <u>Bescherming tegen ontwikkelen van CIN2+ ongeacht type HPV: 62% (47-73%)</u> |
| Gardasil | 20 µg HPV-6 L1-eiwit 40 µg HPV-11 L1-eiwit 40 µg HPV-16 L1-eiwit 20 µg HPV-18 L1-eiwit | Aluminium- hydroxyfosfaatsulfaat | 9-13 jaar: 2x (0, 6 mnd) 14+ jaar: 3x (0, 2, 6 mnd) | Bescherming tegen infectie met <u>HPV-16,18:</u> 98% (94-100%) <u>Bescherming tegen ontwikkelen van CIN2+ ongeacht type HPV: 22% (3-38%)</u> |
| Gardasil-9 | 30 µg HPV-6 L1-eiwit 40 µg HPV-11 L1-eiwit 60 µg HPV-16 L1-eiwit 40 µg HPV-18 L1-eiwit 20 µg HPV-31 L1-eiwit 20 µg HPV-33 L1-eiwit 20 µg HPV-45 L1-eiwit 20 µg HPV-52 L1-eiwit 20 µg HPV-58 L1-eiwit | Aluminium- hydroxyfosfaatsulfaat | 9-14 jaar: 2x (0, 6-12 mnd) 15+ jaar: 3x (0, 2, 6 mnd) | Bescherming tegen infectie met: <u>*HPV-6,18:</u> <u>*HPV-31: 100% (40-100%)</u> <u>*HPV-33: 100% (33-100%)</u> <u>*HPV-53: (100% (67-100%))</u> - <u>Bescherming tegen ontwikkelen van CIN2+ ongeacht type HPV: 63% (35-79%)</u> |

* Effectiviteit gemeten in randomized controlled trials in een populatie jongeren van 15-26 jaar die niet zijn blootgesteld aan HPV. De ontwikkeling van CIN2+-laesies is een veelgebruikt eindpunt, opgesteld door de WHO. De CIN-indeling (cervicale intra-epitheliale neoplasie) is gebaseerd op de histologische bepaling van de mate van dysplasie. CIN2+ omvat CIN2 (matige dysplasie), CIN3 (ernstige dysplasie) en carcinoma in situ.

een daling op. In 2018 was 45,5 procent van de meisjes voldoende gevaccineerd (*figuur 1*). De belangrijkste reden om niet te vaccineren blijkt onzekerheid over de bijwerkingen te zijn.

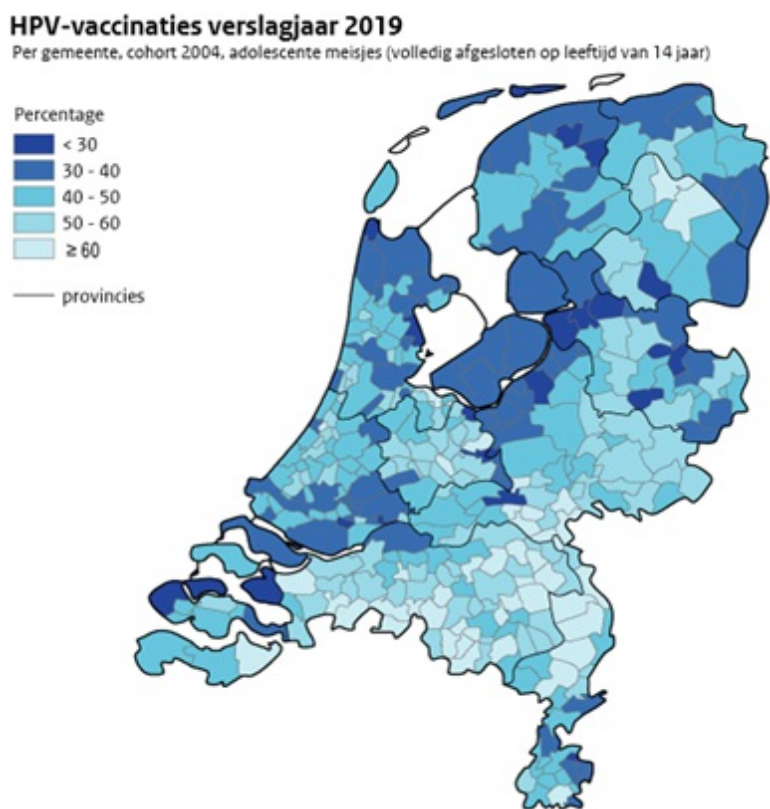
Introductie in overige landen

Sinds 2006 hebben wereldwijd meer dan 80 landen een HPV-vaccinatieprogramma geïmplementeerd (*figuur 2*). Tussen 2006 en 2014 werden

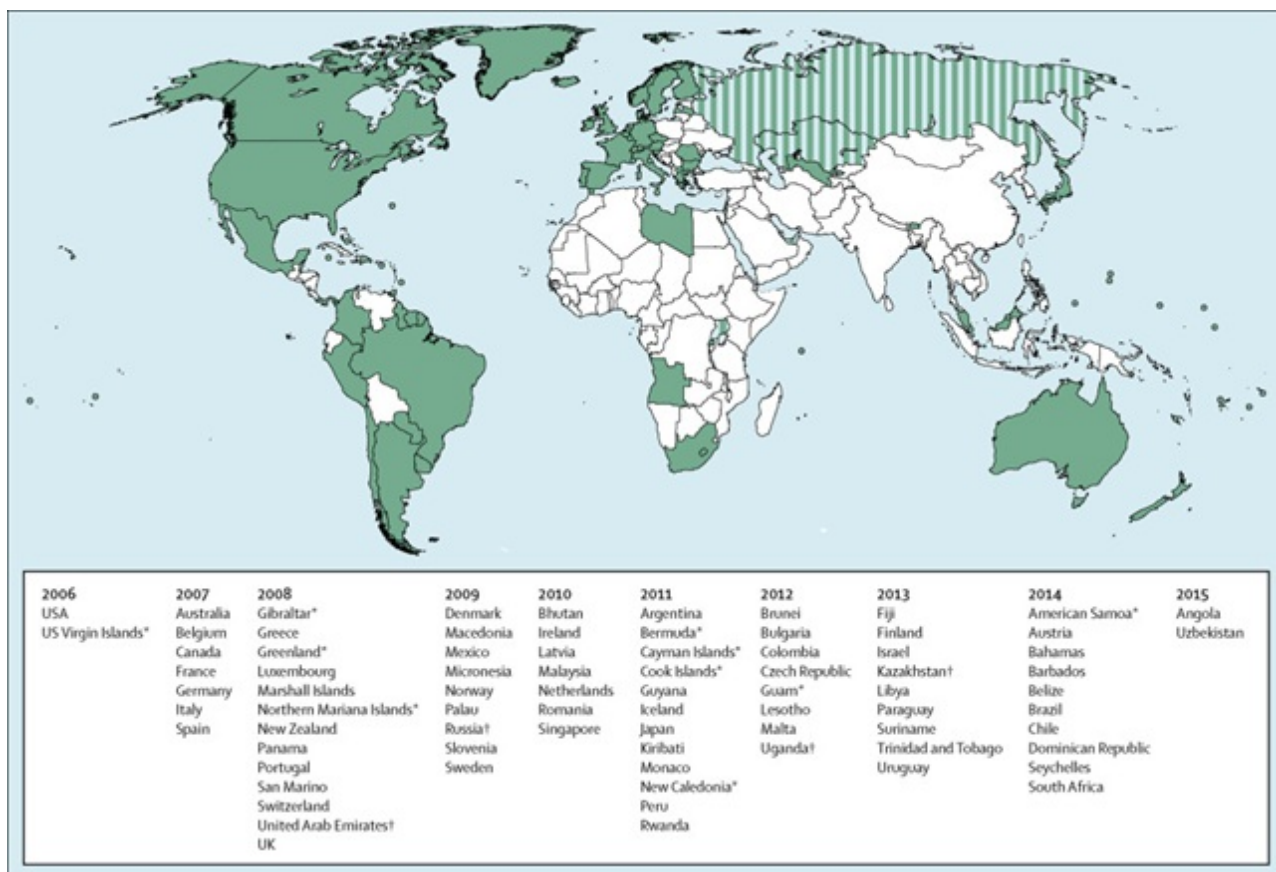
naar schatting 118 miljoen vrouwen gevaccineerd. Slechts 1 procent van hen kwam uit een laag-inkomenland. 70 procent van alle gevaccineerden kwam uit een hoog-inkomenland, terwijl slechts 14 procent van de nieuwe cervixcarcinomen uit hoog-inkomenlanden komt.¹⁷

Ondanks het hoge aantal gevaccineerde vrouwen tussen 2006 en 2014 heeft een groot deel van de wereldbevolking nog steeds niet de mogelijkheid om tegen HPV gevaccineerd te worden. De huidige vaccinatieprogramma's bereiken

Figuur 1. Vaccinatiegraad HPV 2018 (Bron: RIVM-DVP, nationale vaccinatieregister Praeventis)



Figuur 2. Landen met een gefinancierd nationaal vaccinatieprogramma voor HPV, naar jaar van introductie (Bron: Lancet Global Health 2016;4:e453-63).



† Gearceerde landen hebben slechts in een deel van het land een vaccinatieprogramma

12 procent van alle jong-adolescente vrouwen wereldwijd.

Landen die nu nog geen vaccinatieprogramma's hebben zouden de meeste gezondheidswinst boeken bij introductie van een HPV-programma, omdat hier een grotere proportie cervixcarcinoom en sterfte kan worden voorkomen. Het gaat hierbij vooral om landen in Afrika en Azië (figuur 3).^{17,18}

Groot-Brittannië

In Groot-Brittannië werd de HPV-vaccinatie in 2008 opgenomen in het landelijke vaccinatieprogramma voor meisjes van 12 en 13 jaar. Het eerste jaar was de vaccinatiegraad 80 procent.¹⁹ De jaren daarna daalde deze licht. Verklaringen hiervoor zijn negatieve publiciteit (overlijden van een tiener na een HPV-vaccinatie, waarvoor geen causaal verband werd aangetoond) en de H1N1-pandemie, waardoor de vaccinatiecentra minder tijd hadden om de HPV-vaccinaties uit te voeren. In 2016/2017 was de vaccinatiegraad 83 procent.²⁰ In het schooljaar 2019/2020 werd de vaccinatie ook voor 12- en 13-jarige jongens opgenomen. Sinds april 2018 komen ook mannen die seks hebben met mannen (MSM) en transgenders tot een leeftijd van 45 jaar in aanmerking voor gratis HPV-vaccinaties.²¹ De vaccinatiegraad voor andere vaccinaties is vergelijkbaar met Nederland.²²

Duitsland

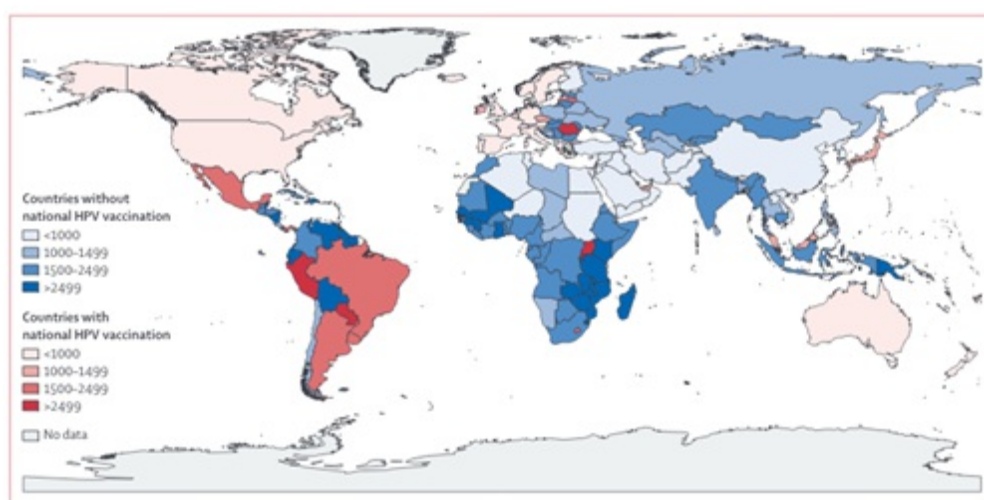
In 2007 werd een drie-dosisschema HPV-vaccinatie geadviseerd aan alle meisjes tussen

de 12 en 17 jaar. In de eerste jaren was veel controverse rondom deze vaccinatie. In 2007 overleden twee meisjes, in Duitsland en in Oostenrijk, vlak nadat zij de HPV-vaccinatie kregen. Ondanks dat geen causaal verband werd gevonden beïnvloedde dit de publieke opinie over de vaccinatie. Daarnaast vond men dat de aanbevelingen voor vaccinatie al gedaan waren voordat de effectiviteit voldoende was aangetoond in grote studies, omdat het Duitse Geneesmiddelen-instituut niet het cervixcarcinoom, maar de voorlopers ervan als uitkomstmaat gebruikte. Overigens werd deze uitkomstmaat in andere landen ook gebruikt en acceptabel gevonden, vanuit de aanname dat een vaccin dat bescherming biedt tegen een voorloper ook bescherming biedt tegen cervixcarcinoom zelf.

De vaccinatiegraad voor HPV in Duitsland daalde van 40 naar 10 procent en steeg in 2015 naar 45 procent. Inmiddels is de leeftijd voor deze vaccinatie vervroegd naar 9 tot 14 jaar, omdat de kosteneffectiviteit bij deze leeftijd hoger is. Een mogelijke verklaring voor de lage vaccinatiegraad is dat de vaccinatie door de doelgroep zelf bij de huisarts gehaald moet worden. Er is geen rijksvaccinatieprogramma van waaruit deze vaccinaties worden aangeboden.²² Sinds 2018 wordt geadviseerd om ook jongens tegen HPV te vaccineren en wordt een twee-dosisschema gehanteerd.^{23,24}

De vaccinatiegraad voor de overige vaccinaties in Duitsland is vergelijkbaar met die in Nederland, volgens OECD-data. In Duitsland wordt de

Figuur 3. Geschat aantal voorkomen cervixcarcinomen per 100.000 HPV-gevaccineerde meisjes (Bron: Lancet Global Health 2014;2: e406-14).



vaccinatiegraad echter alleen nagevraagd bij het starten op de basisschool (5 en 6 jaar), hetgeen mogelijk geen accuraat beeld geeft.

België

In 2010 werd Gardasil opgenomen in het basisvaccinatieprogramma in Vlaanderen voor meisjes in het eerste leerjaar van de middelbare school. De vaccinatiegraad in Vlaanderen voor HPV-vaccinaties is hoog, 90 procent.²⁵ Een mogelijke verklaring voor deze hoge vaccinatiegraad is dat meisjes in Vlaanderen op het moment dat ze twaalf jaar worden een persoonlijke uitnodiging krijgen om zich dan te laten vaccineren. In Nederland worden meisjes meestal maar twee keer per jaar massaal opgeroepen voor deze vaccinatie, waardoor de collectieve opinie meer invloed heeft op de individuele besluitvorming.²⁶ Voor Brussel en Wallonië is de vaccinatiegraad voor HPV niet bekend. Er wordt alleen in het Franstalige deel van België eens in de vier jaar een steekproef naar de vaccinatiegraad gehouden onder scholieren. In 2017 was de vaccinatiegraad met 36,1 procent in Franstalig België laag.²⁷

Sinds schooljaar 2019/2020 worden ook jongens opgeroepen in Vlaanderen voor HPV-vaccinaties.²⁸

In Vlaanderen geldt dat de vaccinatiegraad voor de overige vaccinaties net iets hoger ligt dan in Nederland. Ook hier worden vaccinaties gegeven bij de consultatiebureaus.

Australië

Australië voerde in 2007 als een van de eerste landen een nationaal vaccinatieprogramma in voor meisjes en in 2013 werden hier als eerste de jongens toegevoegd aan het programma. Australië kent een hoge vaccinatiegraad voor HPV. Bij meisjes is de vaccinatiegraad voor het driedosischema 80 procent; voor jongens 76 procent. De successen van het programma worden toegeschreven aan een hoge acceptatie voor de vaccinatie in de algehele populatie, een genderneutrale aanpak en het aanbod van de vaccinaties via een schoolprogramma.

Ondanks dit nu al succesvolle programma is besloten om over te stappen van Gardasil naar Gardasil-9. Met de verwachting dat hierdoor de vaccinatiegraad nog verder zal stijgen en de

circulatie van HPV nog verder zal dalen.²⁹

10 jaar verder - Wat levert het vaccin op?

Een Cochrane review naar de effectiviteit en bijwerkingen van de HPV-vaccinatie werd in 2018 gepubliceerd. In deze review is gekeken naar het beschermende effect van de HPV-vaccinatie op cervixcarcinoom en de voorstadia hiervan. Zesentwintig studies met ruim 73.000 adolescente vrouwen werden geïnccludeerd. De follow-up van deze studies varieerde van een half jaar tot acht jaar. Er werden geen studies gevonden die cervixcarcinoom als uitkomstmaat hadden, enkel de voorstadia ervan. Bij de beoordeling van het effect van de vaccinatie werd een onderscheid gemaakt in de HPV-status bij aanvang van de studies.³⁰

HPV-negatieve vrouwen

Bij HPV-DNA-negatieve vrouwen tussen 15 en 26 jaar werd een hoge mate van bewijs gevonden dat vaccinatie de ontwikkeling van CIN2+ en CIN3+, veroorzaakt door HPV-16 en HPV-18, voorkomt (respectievelijk van 164 naar 2/10.000 en van 70 naar 0/10.000). Er werd een matig bewijs gevonden dat vaccinatie adenocarcinoma in situ (AIS) voorkomt (van 9 naar 0/10.000). Onafhankelijk van het type HPV heeft vaccinatie ook een beschermend effect op de ontwikkeling van de voorstadia van cervixcarcinoom. Voor CIN2+ is hier een hoge mate van bewijs voor (van 287 naar 106/10.000). Voor AIS is dit bewijs matig (van 10 naar 0/10.000). Voor CIN3+ is de uitkomst afhankelijk van het gebruikte vaccin: voor het bivalente vaccin is er een hoge mate van bewijs (RR 0.08), voor het quadrivalente vaccin is er een matig bewijs (RR 0.54).³⁰

HPV-status onbekend

Er werden studies gevonden bij vrouwen tussen 15 en 26 jaar met een onbekende HPV-status. Ook hier werd een hoge mate van bewijs gevonden dat vaccinatie de ontwikkeling van CIN2+, CIN3+ en AIS op basis van HPV-16 en HPV-18 voorkomt (voor CIN2+ en CIN3+ van 341 naar 157/10.000 en voor AIS van 14 naar 5/10.000). Ongeacht het type HPV is er een hoge mate van bewijs dat vaccinatie de ontwikkeling van CIN2+ en AIS voorkomt (respectievelijk van 559 naar 391/10.000 en van 17 naar 5/10.000). Voor CIN3+ geldt hier ook dat de uitkomst afhankelijk

is van het gebruikte vaccin. Voor het bivalente vaccin is een hoge mate van bewijs en voor het quadrivalente vaccin is een matig bewijs.

Bij vrouwen in de leeftijdsgroep tussen 24 en 45 jaar is een matig bewijs dat vaccinatie de ontwikkeling van CIN2+ voorkomt, zowel voor HPV-16 en HPV-18 als voor ieder type HPV (RR 0,74 en RR 1,04). Mogelijk komt dit doordat al eerder blootstelling aan HPV is geweest. Voor CIN3+ en AIS zijn geen data bekend in deze leeftijdsgroep.³⁰

Bijwerkingen

Zowel in de controlegroepen (placebo of andere vaccinatie) als in de HPV-vaccinatiegroep is de kans op ernstige bijwerkingen voor alle leeftijden gelijk (669 versus 656/10.000). De meest gerapporteerde klachten in beide groepen zijn pijn, zwelling en roodheid rondom de injectieplaats.³⁰

Na media-aandacht voor (chronische) vermoeidheid na toediening van het HPV-vaccin kwamen in 2015 flink meer meldingen bij het LAREB binnen over langdurige vermoeidheidsklachten na de HPV-vaccinatie. Inmiddels is uit een grootschalig onderzoek onder 70.000 meisjes gebleken dat er na invoering van het vaccin niet méér meisjes met (chronische) vermoeidheidsklachten zijn dan voor de invoering van het HPV-vaccin.³¹

Kosteneffectiviteit

Om kosteneffectief te zijn, wordt bij de HPV-vaccinatie van meisjes een ondergrens van een vaccinatiegraad van 70 procent aangehouden. De meest uitgebreide preventiestrategie tegen cervixcarcinoom is de combinatie van een vaccinatieprogramma met een hoogwaardig screeningsprogramma. Deze combinatie wordt voornamelijk in hoog-inkomenlanden ingezet.¹⁷

Een meta-analyse heeft laten zien dat een vaccinatiegraad van minimaal 50 procent zorgt voor een afname van 68 procent voor infectie met HPV-16 en HPV-18, en voor een afname van 61 procent van het hebben van anogenitale wratten. Bij een vaccinatiegraad boven de 50 procent wordt ook groepsimmunitet gezien: in landen met een hoge vaccinatiegraad komen anogenitale wratten bij jongens en oudere vrouwen minder voor.³²

In Nederland is de vaccinatiegraad voor HPV sinds de invoering maximaal 61 procent geweest. Op dit moment is de vaccinatiegraad slechts 45,5 procent (2018). Om de voordelen van groepsimmunitet te benutten en om kosteneffectief te zijn, zal dus nog actie ondernomen moeten worden om de vaccinatiegraad te verhogen.

Toekomst

Adviesaanvraag Gezondheidsraad over de HPV-vaccinatie, inclusief vaccinatie voor jongens

De minister van VWS heeft een adviesaanvraag gestuurd aan de GR, naar aanleiding van nieuwe informatie over de vaccinaties. De GR is gevraagd te adviseren over eventuele aanpassing van het type vaccin, de wenselijkheid van vaccinatie van jongens en of herziening van de leeftijd van vaccinatie aanvaardbaar en effectief is. In juni 2019 is het advies verschenen en het is aan de minister van VWS om het advies al dan niet over te nemen. Dit besluit wordt in het najaar van 2019 verwacht.

De GR adviseert om vaccinatie tegen HPV te behouden binnen het RVP. De vaccinatie zou aangeboden moeten worden aan zowel meisjes als jongens, zo dicht mogelijk bij de leeftijd van 9 jaar. De GR adviseert tevens een aanvullend vaccinatieprogramma op te zetten voor mensen tot en met 26 jaar.

De GR concludeert dat alle drie de beschikbare vaccins veilig en effectief zijn en geeft hier verder geen aanbeveling over.

Vooruitlopend op dit besluit is besloten om dit najaar alle 16- en 17-jarige meisjes extra op te roepen die nog niet eerder voor HPV gevaccineerd zijn. Het gaat hierbij om 80.000 extra op te roepen jongeren.³³

Referenties

1. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005;32 Suppl 1:S16-24.
2. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518-27.
3. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009;10:321-2.
4. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ.* 2001;164:1017.

5. Reich O, Regauer S, McCluggage WG, et al. Defining the Cervical Transformation Zone and Squamocolumnar Junction: Can We Reach a Common Colposcopic and Histologic Definition? *Int J Gynecol Pathol*. 2017;36:517-22.
6. Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agents Cancer*. 2009;41:1-8.
7. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a metaanalysis. *Br J Cancer*. 2003;88:63-73.
8. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest*. 2011;121:4593-9.
9. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/humaanpapillomavirusinfectie-cervixkanker> (geraadpleegd 15 maart 2019).
10. <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/6/pdfs/07-06162.pdf>.
11. Gezondheidsraad. Advies Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker, Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/08:78.
12. Wang JW, Roden RB. Virus-like particles for the prevention of human papillomavirus-associated malignancies. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12:129-41.
13. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2015;386:2078-88.
14. Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines – A review of the first decade. *Gynecol Oncol*. 2017;146:196-204.
15. Westra TA, Stirbu-Wagner I, Dorsman S, et al. Inclusion of the benefits of enhanced crossprotection against cervical cancer and prevention of genital warts in the cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *BMC Infect Diseases*. 2013;13:75.
16. De Kok IMCM, Habbema JDF, Mourits MJE, Coebergh JWW, Van Leeuwen FE. Onvoldoende gronden voor opname van vaccinatie tegen Humaan papillomavirus in het Rijksvaccinatieprogramma. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2008;152:2001-4.
17. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4:e453-63.
18. Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014;2:e406-14.
19. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/215800/dh_123826.pdf.
20. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/760902/HPV_2017_2018_annual_report.pdf.
21. <https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/hpv-human-papillomavirus-vaccine/> (geraadpleegd 15 maart 2019).
22. <https://stats.oecd.org/index.aspx?r=37554> (geraadpleegd op 15 maart 2019).
23. Wiese-Posselt M, Tertilt C, Zepp F. Vaccination Recommendations for Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108:771-80.
24. Takla A, Wiese-Posselt M, Harder T, et al. Background paper for the recommendation of HPV vaccination for boys in Germany. *Bundesgesundheitsbl*. 2018;61:1170-86.
25. https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/HPV-Vaccinatie_resultaten2010_2011_g.top_2012_3.pdf.
26. Hament JM. Genderneutrale HPV-vaccinatie. *Medisch Contact* 2018; 23 maart 2018.
27. <https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/diseases/Documents/Vaccinatiegraad.pdf>.
28. Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen infecties veroorzaakt door het humaan papillomavirus. Brussel: HGR; 2017. Advies nr. 9181.
29. Patel C, Brotherton JML, Pillsbury A, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*. 2018;23:1700737.
30. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch P. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069.
31. Schurink-van't Klooster T, Kemmeren J, Maas van der N. No evidence found for an increased risk of long-term fatigue following human papillomavirus vaccination of adolescent girls. *Vaccine*. 2018;36:45:6796-802.
32. Drolet M, Bénard E, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:565-80.
33. Gezondheidsraad. Adviesaanvraag HPV, Den Haag: Gezondheidsraad, 2018.

Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap

Nicoline van der Maas, Nynke Rots, Guy Berbers, Laura Antonise-Kamp, Hester de Melker

Samenvatting

Naar aanleiding van het advies van de Gezondheidsraad is besloten maternale kinkhoestvaccinatie in te voeren in Nederland ter preventie van ernstige kinkhoest bij zuigelingen. Invoering wordt eind 2019 verwacht.

Onderzoeken hebben aangetoond dat maternale kinkhoestvaccinatie een hoge bescherming geeft tegen kinkhoest in de eerste drie levensmaanden. Studies onder gevaccineerde vrouwen laten geen verhoogd risico zien voor vroeggeboorte, miskraam, overlijden, laag geboortegewicht, neonatale sepsis, (pre)eclampsie en aangeboren afwijkingen. In een aantal studies werd een licht verhoogd risico op chorio-amnionitis gerapporteerd. Er werd echter geen verhoogd risico op vroeggeboorte of neonatale infecties gevonden.

Maternale vaccinatie kan interfereren met de immunrespons van het kind na vaccinaties. Dit kan waarschijnlijk worden ondervangen door later te beginnen met de kindervaccinaties (nu bij twee, drie, vier en elf maanden). In een gerandomiseerd RIVM-onderzoek kreeg een groep zwangere vrouwen bij 30 tot 32 weken zwangerschapsduur een kinkhoestvaccinatie en de controlegroep vlak na de bevalling. Kinderen kregen hun vaccinaties bij drie, vijf en elf maanden. De antistofconcentratie tegen pertussistoxine op de leeftijd van drie maanden was bij kinderen van gevaccineerde moeders nog hoog. Dit 'verlate' schema met één dosis minder zal worden aangeboden aan kinderen van tegen kinkhoest gevaccineerde moeders. Risicogroepen, zoals prematuren en kinderen van ongevaccineerde moeders krijgen het 2-3-5-11-schema aangeboden.

Abstract

Maternal immunisation is an effective strategy to protect newborns against diseases with high burden in early life. Therefore, the Health Council advised to offer a pertussis vaccination to pregnant women in the Netherlands. Implementation is expected late 2019.

Studies showed that maternal pertussis vaccination is effective in preventing pertussis in newborns up to three months of age. Studies also showed no increased risk of preterm delivery, miscarriage, death, low birth weight, neonatal sepsis, (pre)eclampsia and congenital malformations. Some studies revealed a small increased risk of chorio-amnionitis without adverse outcomes for mother and newborn.

A disadvantage of maternal immunization is the possible blunting of the infant's immune response. This may be avoided by postponing infant vaccination series. In a Dutch study one group of pregnant women received pertussis vaccination at 30-32w of gestation. The control group received vaccination directly after birth. All infants were immunized according to a 3-5-11 month schedule instead of the routine 2-3-4-11 month schedule. Anti-pertussis toxin geometric mean concentrations at three months of age in infants of vaccinated mothers were still elevated. Therefore, this schedule will be used in infants of vaccinated mothers after implementation of the maternal pertussis programme. For risk groups, e.g. preterm infants and for infants of unvaccinated mothers, vaccinations will be scheduled at two, three, five and eleven months of age.

Centrum voor Infectieziektebestrijding RIVM, Epidemiologie en Surveillance, dr. N.A.T. van der Maas, arts-epidemioloog, dr. H.E. de Melker, epidemioloog en hoofd afdeling Epidemiologie en surveillance van het Rijksvaccinatie programma. Immunologie van Infectieziekten en Vaccins, dr. N. Rots, medisch bioloog met expertise op vaccins, dr. G.A.M. Berbers, biochemicus met expertise op vaccins, Strategie- en Beleidsteam, L. Antonise-Kamp, projectleider invoering meningokokken ACWY-vaccinatie en maternale kinkhoestvaccinatie. Dienst Vaccins en Preventieprogramma's RIVM, dr. N.A.T. van der Maas, medisch adviseur vaccinaties en screening. Correspondentieadres: dr. N.A.T. van der Maas (Nicoline.van.der.maas@rivm.nl).

Inleiding

Vanaf eind 2019 krijgen zwangere vrouwen een vaccinatie aangeboden die de pasgeborene in de eerste levensmaanden beschermt tegen kinkhoest en de andere ziekten die met het vaccin voorkómen worden. Om te zorgen dat alle beroepsgroepen die een rol hebben bij de diagnostiek en behandeling van kinkhoest of bij het voorkómen daarvan, op de hoogte zijn van de belangrijkste aspecten van deze vaccinatie, beschrijven wij die zaken in dit overzichtsartikel.

Epidemiologie van kinkhoest in Nederland

Kinkhoest is een respiratoire infectie en wordt meestal veroorzaakt door *Bordetella pertussis* (*Bp*) en in veel mindere mate door andere Bordetellae als *B. paraper-tussis* (*Bpp*), *B. bronchiseptica* (*Bb*) of *B. holmesii* (*Bh*). De infectie kan vooral voor jonge, nog niet (volledig) gevaccineerde zuigelingen zeer ernstig verlopen en soms leiden tot sterfte.¹

Gegevens van kinkhoestmeldingen en -opnames laten zien dat het risico op kinkhoest voor jonge, nog niet (volledig) gevaccineerde baby's ook in Nederland nog steeds aanwezig is, ondanks een hoge vaccinatiegraad.² Elk jaar overlijdt er gemiddeld nog één jonge baby aan kinkhoest en worden ongeveer 170 kinderen jonger dan twee jaar opgenomen in het ziekenhuis. (Hierbij is rekening gehouden met onderrapportage.) Het betreft voor het overgrote deel baby's jonger dan vijf maanden.² Deze jonge baby's worden besmet doordat kinkhoest in hun omgeving veelvuldig voorkomt, bijvoorbeeld bij broertjes, zusjes en ouders, ook zonder dat die dit zelf weten.³ In PIENTER2, een groot seroprevalentie-onderzoek uit 2006-2007, werd aangetoond dat elk jaar ongeveer 9 procent van de Nederlandse bevolking van 10 jaar en ouder (dus ook mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd) een kinkhoestinfectie doormaakt.⁴ Dit percentage is een verdubbeling ten opzichte van de cijfers in PIENTER1, dat is uitgevoerd in 1995-1996. Er zijn diverse aanpassingen in het kinkhoestvaccinatieschema geïmplementeerd om de toename van kinkhoest vanaf 1996 te stoppen. Zo is in 1999 de start van de eerste dktp-vaccinatie vervroegd van de leeftijd van drie naar twee maanden. Aan het einde van 2001 is een acellulaire kinkhoestcomponent

toegevoegd aan de DTP-herhalingsvaccinatie op vierjarige leeftijd. Ten slotte is met ingang van 2005 de hele kinkhoestbacterie in het zuigelingen dktp-Hib-combinatievaccin vervangen door een acellulaire kinkhoestcomponent. Deze aanpassingen hebben geen effect gehad op de incidentie van kinkhoest bij kinderen van nul tot vijf maanden oud.² Wel hebben ze ervoor gezorgd dat kinkhoest beter onder controle is vanaf de leeftijd van ongeveer vijf tot zes maanden tot acht/negen jaar.⁵

Bovenstaande was reden voor de Gezondheidsraad om in 2015 te onderzoeken hoe deze kwetsbare baby's jonger dan zes maanden beter beschermd konden worden.⁶ De Gezondheidsraad concludeerde dat vaccinatie van zwangere vrouwen hiervoor het meest geschikt is. De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft begin 2018 besloten het advies van de Gezondheidsraad op te volgen. Invoering van maternale kinkhoestvaccinatie wordt eind 2019 verwacht. Aangezien er geen los kinkhoestvaccin beschikbaar is, zal gevaccineerd worden met een vaccin dat ook beschermt tegen difterie en tetanus (dktvaccin).

Effectiviteit en veiligheid van maternale kinkhoestvaccinatie

Belangrijk bij de conclusie van de Gezondheidsraad waren de gegevens over de goede werkzaamheid (*tabel 1*) en de veiligheid van de kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap. De meeste data hierover komen uit Engeland, waar de vaccinatie is ingevoerd in oktober 2012, nadat er tot oktober van dat jaar tijdens een grote verheffing 14 baby's aan kinkhoest waren overleden.⁷⁻⁹ Deze verheffing vond ook plaats in Nederland met drie sterfgevallen onder jonge baby's.²

De Engelsen hebben recent de gegevens over effectiviteit van maternale kinkhoestvaccinatie bevestigd: de werkzaamheid tegen de ziekte kinkhoest onder jonge zuigelingen bleef hoger dan 90 procent.¹⁰ De werkzaamheid tegen sterfte aan kinkhoest werd geschat op 95 procent (95 procent betrouwbaarheidsinterval (95 procent BI): 79-100 procent). Recente gegevens laten zien dat er sinds de invoering van maternale vaccinatie eind 2012 in Engeland, 16 sterfgevallen ten

Tabel 1. Overzicht van onderzoeken naar de werkzaamheid van maternale kinkhoestvaccinatie.

| Eerste auteur | Land & jaar | Onderzoeksopzet | Uitkomstmaat | Werkzaamheid (95% BI ¹) |
|------------------------------|------------------------|-----------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| Amirthalingam ⁷ | Engeland; 2014 | Cohort | Kinkhoest < 3 m | 91% (84-95%) |
| Dabrera ⁸ | Engeland; 2014 | Patiëntcontrole | Kinkhoest < 8 w | 93% (81-97%) |
| Amirthalingam ¹⁰ | Engeland; 2016 | Cohort | Kinkhoest < 3 m | 91% (88-94%) |
| | | | Sterfte aan kinkhoest <3 m | 95% (79-100%) |
| Winter ¹² | Verenigde Staten; 2016 | Cohort | Kinkhoest < 8 w | 85% (33-98%) |
| Baxter ¹³ | Verenigde Staten; 2017 | Cohort | Kinkhoest < 2 m | 91% (20-99%) |
| Bellido-Blasco ¹⁴ | Spanje; 2017 | Patiëntcontrole | Kinkhoest < 3 m | 91% (57-98%) |
| Saul ¹⁵ | Australië; 2018 | Patiëntcontrole | Kinkhoest < 3 m | 69% (13-89%) |
| | | | Opname vanwege kinkhoest < 3 m | 94% (59-99%) |
| Becker-Dreps ¹⁶ | Verenigde Staten; 2018 | Cohort | Kinkhoest < 18 m | 58% (22-77%) |
| | | | Opname vanwege kinkhoest < 18 m | 70% (3-99%) |

¹95% betrouwbaarheidsinterval

gevolge van kinkhoest zijn onder zuigelingen van ongevaccineerde moeders. Daarnaast waren er twee sterfgevallen onder moeders die de kinkhoestvaccinatie slechts één week voor de bevalling hadden gekregen.¹¹ Hierdoor was er waarschijnlijk onvoldoende tijd voor de overdracht van antistoffen. In deze periode werd nog veel kinkhoest gemeld bij oudere kinderen en volwassenen.¹¹

Naast de Engelse studies naar de werkzaamheid van maternale kinkhoestvaccinatie, zijn er nog vijf studies uit andere landen (*tabel 1*).¹²⁻¹⁶ De schattingen van de vaccinwerkzaamheid tegen kinkhoest bij baby's jonger dan twee of drie maanden varieerden van 69 (95 procent BI: 13-89 procent) tot 91 procent (95 procent BI: 20-99 procent). In één studie onder baby's jonger dan 18 maanden werd een iets lagere werkzaamheid

tegen kinkhoest gevonden, namelijk, 58 procent (95 procent BI: 22-77 procent) en tegen ziekenhuisopnames vanwege kinkhoest 70 procent (95 procent BI: 3-99 procent).¹⁶ Volgens de auteurs kan het feit dat bij kinderen vanaf zes maanden in deze studie geen beschermend effect van maternale kinkhoestvaccinatie meer werd waargenomen, een verklaring voor de lage werkzaamheid zijn.

Onderzoek toonde ook aan dat als de baby toch kinkhoest kreeg nadat de moeder tijdens de zwangerschap hiertegen was gevaccineerd, de kinkhoest minder ernstig verliep.¹⁷ Vergeleken met kinkhoest bij kinderen van ongevaccineerde moeders (n = 371), was de opnameduur bij kinderen van gevaccineerde moeders (n = 49) korter, ze hoefden niet geïntubeerd te worden en geen enkel kind overleed aan kinkhoest.

De veiligheid van kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap werd uitvoerig onderzocht. Inmiddels zijn er miljoenen vrouwen gevaccineerd. Systematische reviews rapporteren geen verhoogd risico op miskraam, vroeggeboorte, laag geboortegewicht, opname op NICU, sepsis en aangeborenafwijkingen.¹⁸⁻²¹ In een aantal onderzoeken werd een statistisch significant licht verhoogd risico op chorio-amnionitis gevonden.²²⁻

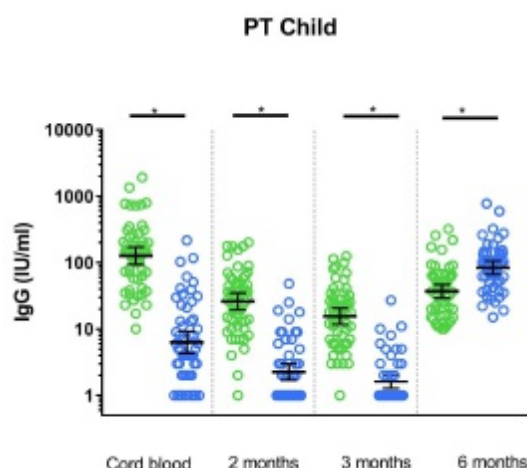
²⁴ Hiervan zijn twee studies deels uitgevoerd op dezelfde onderzoekspopulatie. In andere onderzoeken was dit risico niet statistisch significant verhoogd.²⁵⁻²⁷ Hoewel chorio-amnionitis een risico op vroeggeboorte of neonatale infecties geeft, werden deze uitkomsten in de genoemde studies niet vaker gezien. Tussen de studies was een groot verschil in het voorkomen van chorio-amnionitis (0,3-5,5 procent). In de meeste studies is de ICD-code voor klinische chorio-amnionitis gebruikt. De studie van Kharbanda et al. vond dat slechts bij 50 procent van de vrouwen met deze ICD-code, klinische verschijnselen waren beschreven in het medisch dossier die de ICD-code chorio-amnionitis ondersteunden. Dit komt neer op een positief voorspellende waarde van 50 procent.²² Na correctie hiervoor verdween het verhoogde risico op chorio-amnionitis na maternale kinkhoestvaccinatie.

Impact van maternale antistoffen op de immuunrespons van het kind

Een van de mogelijke nadelen van maternale vaccinatie is het dempend effect van maternale antistoffen op de antistofrespons van het kind op de eigen vaccinaties, het zogeheten 'blunting'.²⁸ Deze blunting betreft niet alleen de respons op de kinkhoestantigenen, maar ook de respons op de andere antigenen in het vaccin en tegen andere vaccinaties. Dit gebeurt door de aanwezigheid van antistoffen van de moeder in het bloed van het kind. Deze antistoffen van de moeder kunnen opgewekt zijn doordat de moeder tijdens de zwangerschap gevaccineerd is of doordat de moeder een infectie heeft doorgemaakt. Dit is ook de reden dat een bof-mazelen-rode hondvaccinatie bij een kind niet zinvol is vóór de leeftijd van zes maanden, vooral als de moeder zelf mazelen heeft doorgemaakt. Engelse gegevens laten zien dat blunting door maternale kinkhoestvaccinatie wel aanwezig is, maar geen negatief effect heeft op de werkzaamheid van het vaccinatieprogramma van het kind tegen kinkhoest.¹⁰ Zij vinden dat de maternale kinkhoestvaccinatie ook na de eerste vaccinatie van het kind nog een aanvullend beschermend effect heeft (82 procent, 95 procent BI: 65-91 procent). Naarmate het kind meer vaccinaties heeft gehad, neemt dit effect af tot niet-significante waarden. Een systematische review over de invloed van bij het kind aanwezige antistoffen en de leeftijd waarop het kind de eerste vaccinaties krijgt, concludeerde dat beide aspecten de immuunrespons van het kind beïnvloeden.²⁹ Auteurs deden de aanbeveling om te onderzoeken of uitstel van de eerste vaccinatie van het kind het effect van blunting na vaccinatie tijdens de zwangerschap kan verminderen.

Zo'n uitgesteld vaccinatieschema is onderzocht in de MIKI (Moeders geïmmuniseerd tegen Kinkhoest)-studie, uitgevoerd door het RIVM.³⁰ In dit gerandomiseerde onderzoek kreeg één groep vrouwen bij 30 tot 32 weken zwangerschapsduur een kinkhoestcombinatievaccin (dkt; Boostrix®), terwijl de andere groep vrouwen (controlegroep) werd gevaccineerd direct na de zwangerschap. De kinderen van beide groepen kregen op de leeftijd van drie, vijf en elf maanden het dktp-Hib-HepB-vaccin en het 10-valente pneumokokkenconjugaatvaccin toegediend. De geometrisch

Figuur 1. Geometrisch gemiddelde concentraties van antistoffen tegen pertussistoxine (PT) bij kinderen van moeders die wel (groene bolletjes) en niet (blauwe bolletjes) bij 30-32 weken zwangerschapsduur gevaccineerd zijn tegen kinkhoest.³⁰



gemiddelde concentratie (GMC) van antistoffen tegen pertussistoxine (PT) was bij kinderen van gevaccineerde moeders op de leeftijd van drie maanden (voorafgaand aan de eerste vaccinatie) 16 IU/ml (95 procent BI: 12-21) en bij kinderen van moeders die na de bevalling waren gevaccineerd, 1 IU/ml (95 procent BI: 1-2) (figuur 1). De GMC van kinderen van gevaccineerde moeders op de leeftijd van drie maanden was negen keer hoger dan van kinderen van ongevaccineerde moeders op de leeftijd van twee maanden (GMC 2 IU/ml; 95 procent BI: 1-2), de leeftijd waarop normaliter de eerste vaccinaties binnen het Rijksvaccinatie programma zijn gepland. Ook in dit onderzoek was er sprake van blunting; dat wil zeggen dat de GMC's na de kindervaccinatie lager waren bij kinderen van gevaccineerde moeders dan van ongevaccineerde moeders. Op de leeftijd van zes maanden was de anti-PT GMC bij kinderen van gevaccineerde moeders 36 IU/ml (95 procent BI: 28-45) en bij kinderen van moeders die direct na de bevalling werden gevaccineerd, 83 IU/ml (95 procent BI: 66-105). Bij 12 maanden was dit respectievelijk 76 IU/ml (95 procent BI: 62-92) en 158 IU/ml (95 procent BI: 125-200).

Aanpassing van het Rijksvaccinatieprogramma

Bovenstaande resultaten waren aanleiding voor

de Gezondheidsraad te adviseren het vaccinatieschema van de dktp-Hib-HepB en pneumokokkenvaccinaties van kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap zijn gevaccineerd tegen kinkhoest, onder bepaalde voorwaarden te veranderen van een 2-3-4-11-maandenschema naar een 3-5-11-maandenschema.³¹ De voorwaarden worden hieronder beschreven. Kinderen van ongevaccineerde moeders en kinderen die niet aan de voorwaarden voldoen, krijgen de vaccinaties in een 2-3-5-11-maandenschema aangeboden. De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft dit advies over genomen.

Voorwaarden van een aangepast schema

- Het kind wordt geboren bij een zwangerschapsduur van minimaal 37 weken. Diverse studies laten zien dat prematuur geboren kinderen een verhoogd risico hebben op (een ernstiger beloop van) kinkhoest dan à terme kinderen.^{2, 32} Er zijn op dit moment geen gegevens over de epidemiologie van kinkhoest in relatie tot prematuriteit uit landen die kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap hebben geïntroduceerd in combinatie met een kindervaccinatieschema dat start op de leeftijd van drie maanden. Daarom adviseert de Gezondheidsraad om bij prematuren het vaccinatieprogramma te laten starten op de leeftijd van twee maanden, onafhankelijk van het feit of de moeder tegen kinkhoest is gevaccineerd tijdens de zwangerschap.
- De tijd tussen de maternale kinkhoestvaccinatie en de bevalling is minimaal twee weken. Gegevens uit Engeland laten zien dat de effectiviteit van kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap duidelijk lager is indien de vaccinatie kort voor de bevalling wordt gegeven, omdat er dan onvoldoende tijd is geweest voor de overdracht van antistoffen.¹⁰ Daarom adviseert de Gezondheidsraad om met vaccinatie bij de kinderen van deze groep moeders te beginnen op twee maanden.
- De moeder is geen drager van het hepatitis B-virus. Hepatitis B komt in Nederland vooral voor bij bepaalde risicogroepen. Pasgeborenen lopen vooral risico als hun moeder drager is van het hepatitis B-virus. Deze kinderen krijgen bij de geboorte hepatitis-B-immuunglobulinen en een eerste hepatitis B-vaccinatie. De meeste landen geven kinderen van met hepatitis B geïnfecteerde moeders een tweede vaccinatie op de leeftijd van één of twee maanden. Omdat er geen gegevens over langere intervallen bekend zijn, is het advies om deze kinderen te vaccineren volgens een 2-3-5-11-maandenschema. Voor kinderen van moeders die geen hepatitis B hebben, past een 3-5-11-maandenschema binnen de door fabrikanten onderzochte en voorgeschreven toedieningsschema's van hepatitis B-vaccinatie.

Kans op andere ziektes door aanpassing van het vaccinatieschema³¹

Naast het risico op kinkhoest is ook gekeken of

dit latere schema een grotere kans geeft op een van de andere ziektes waartegen kinderen in hun eerste levensjaar worden gevaccineerd.

Het MIKI-onderzoek toonde aan dat op de leeftijd van drie maanden de antistofconcentratie tegen difterie en tegen tetanus in beide groepen kinderen boven de afkapwaarde voor bescherming lag. Voor polio is al langer bekend dat een vaccinatieschema met twee doses vlak na elkaar, gevolgd door een boostervaccinatie na ongeveer zes maanden voldoende bescherming biedt. Daarnaast is, door de hoge vaccinatiegraad in Nederland en internationaal, het risico op difterie en polio ook heel erg klein.

Surveillancedata van *Haemophilus influenzae* type b (Hib) laten zien dat het aantal gevallen van Hib-infecties bij jonge kinderen na de invoering van vaccinatie in 1993 enorm is gedaald. Tot 1999 was het vaccinatieschema een 3-4-5-11-maandenschema. Vanwege de opkomst van kinkhoest is het schema vanaf 1999 vervroegd naar 2-3-4-11 maanden. Dit heeft niet geleid tot een daling van het aantal gevallen van Hib-ziekte onder jonge kinderen. Daarom verwacht de Gezondheidsraad geen scherpe stijging van het aantal Hib-infecties bij jonge baby's door deze schemaverandering. Een recente systematische review laat ook zien dat bescherming tegen Hib vergelijkbaar is na een primair vaccinatieschema met twee en met drie doses.³³

Voor pneumokokkenvaccinatie heeft de Gezondheidsraad al in 2013 geadviseerd om van een 3+1-vaccinatieschema op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden naar een 2+1-schema te gaan.³⁴ Dit was grotendeels gebaseerd op een RIVM-onderzoek, waarbij vier verschillende pneumokokkenvaccinatieschema's (2-3-4-11 m, 2-4-6-11 m, 3-5-11 m en 2-4-11 m) met elkaar werden vergeleken.³⁵ Hieruit bleek dat bij alle onderzochte vaccinatieschema's de GMC op de leeftijd van 12 maanden, dus 1 maand na de booster-dosis, voor alle 13 serotypes boven de afkapwaarde van 0,35 µg/ml lag. Om aan te kunnen sluiten bij het tot nu toe gebruikte schema voor de dktp-Hib-HepB-vaccinaties rond die leeftijd (2, 3, 4 en 11 maanden) is aanvankelijk gekozen voor een 2-4-11-maandenschema. Met de voorgestelde aanpassing van het vaccinatieschema voor kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap tegen kinkhoest gevaccineerd zijn, kan dit worden

veranderd in een 3-5-11-maandenschema, dat betere antistofresponsen oplevert dan het 2-4-11-maandenschema.

De toekomst van maternale vaccinatie

Inmiddels is het aantal landen dat maternale kinkhoestvaccinatie aanbiedt, fors toegenomen (meer dan 20). Onder de nieuwkomers bevinden zich naast Engeland ook België, Zwitserland, Argentinië, Canada, Verenigde Staten en Australië.³⁶ De vaccinatiegraad in deze landen verschilt met een spreiding van 16 tot 70 procent. Deze hoge vaccinatiegraad is gemeten in Ege-land.¹⁰ Een aantal landen geeft een vergelijkbaar advies voor maternale influenzavaccinatie. Kinkhoestvaccinatie is de eerste vaccinatie die in Nederland programmatisch zal worden aangeboden aan gezonde zwangere vrouwen.

Influenzavaccinatie wordt nu alleen aanbevolen aan zwangere vrouwen met onderliggend lijden; tijdens de pandemie in 2009 werd de vaccinatie wel aan gezonde zwangere vrouwen aangeboden. De Gezondheidsraad zal in 2020 een advies over influenzavaccinatie uitbrengen, onder meer over vaccinatie tijdens de zwangerschap. Mogelijk komen op korte termijn maternale vaccins tegen respiratoir syncytieel virus (RSV)³⁷ en groep B-streptokokken (GBS) op de markt. Daarna kan de Gezondheidsraad een advies uitbrengen of opname in het RVP zinvol is.

Aangezien geen enkel vaccin 100 procent effectief is en de vaccinatiegraad van deze maternale vaccinaties ook geen 100 procent zal zijn, zullen deze ziektes blijven vóórkomen onder jonge kinderen. Het blijft dus van belang om bij vermoeden van bijvoorbeeld kinkhoest, tijdige en juiste diagnostiek in te zetten. Bij een positieve uitslag moet dit ook gemeld worden aan de GGD.

Voor de surveillance van de effecten van deze maternale kinkhoestvaccinatie is het verder van groot belang om bij ziekte van jonge kinderen te weten of de moeder is gevaccineerd tijdens de zwangerschap. Medisch microbiologen kunnen het belang van juiste diagnostiek in het algemeen en bij jonge kinderen in het bijzonder onder de aandacht brengen van de aanvragend artsen.

Conclusie

Maternale kinkhoestvaccinatie is effectief om baby's in de eerste levensmaanden te beschermen tegen kinkhoest. Systematische reviews laten zien dat er geen negatieve gevolgen zijn voor moeder en kind van vaccinatie tijdens de zwangerschap, ook niet als gevolg van de mogelijk licht verhoogde incidentie van chorioamnionitis bij gevaccineerde vrouwen. Na maternale kinkhoestvaccinatie kan het kind onder bepaalde voorwaarden een maand later met het eigen vaccinatieschema beginnen en ook een dktp-Hib-HepB-vaccinatie minder krijgen. Niettemin blijft het van groot belang om alert te blijven op ziektes die door vaccinatie zijn te voorkomen, en om bij klinische verdenking diagnostiek in te zetten. Geen enkel vaccin beschermt immers volledig en er zullen altijd vrouwen zijn die zich niet laten vaccineren. Bevestiging van kinkhoest met behulp van diagnostiek is ook belangrijk voor een goede evaluatie van de effectiviteit van de maternale kinkhoestvaccinatiestrategie. Meer informatie over kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap vindt u onder deze link: <https://ici.rivm.nl/richtlijnen/kinkhoestvaccinatie-zwangere-vrouwen>. Als onderdeel van de implementatie zal er ook een website met informatie over dit onderwerp komen.

Mogelijk is in de toekomst ook gezondheidswinst bij jonge zuigelingen te behalen door vaccinatie van zwangere vrouwen tegen andere infectieziekten.

Referenties

1. Heinger U. Pertussis: what the pediatric infectious disease specialist should know. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:78-9.
2. van der Maas NAT. Vaccine-preventable diseases: evaluation of vaccination programmes and optimisation of surveillance, in *Pediatrics*. 2018, Utrecht University Utrecht. p. 246.
3. de Greeff S C, Mooi F R, Westerhof A, et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis*, 2010. 50:1339-45.
4. de Greeff S C, de Melker H E, van Gageldonk P G, et al., Seroprevalence of Pertussis in the Netherlands: Evidence for Increased Circulation of *Bordetella pertussis*. *PLoS One*, 2010;5:e14183.
5. van der Maas NAT, Mooi FR, de Greeff SC, Berbers GAM, Conyn-Spaendonck MAE, de Melker HE. Pertussis in the Netherlands, is the current vaccination strategy sufficient to reduce disease burden in young infants? *Vaccine*. 2013;31:4541-7.
6. Gezondheidsraad, Vaccinatie tegen kinkhoest: doel en strategie. 2015, Gezondheidsraad: Den Haag.
7. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*, 2014;384:1521-8.

8. 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*. 2014;60:333-7.
9. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*. 2014;349:g4219.
10. Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, et al. Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *CID*. 2016;63:S236-43.
11. England PH. Laboratory confirmed cases of pertussis (England): April to June 2018, in Health Protection Report, P.H. England, Editor. 2018, Public Health England: London.
12. Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K. Effectiveness of prenatal versus postpartum Tdap vaccination in preventing infant pertussis. *Clin Infect Dis*. 2016;64:3-8.
13. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. *Pediatrics*. 2017;139:e20164091.
14. Bellido-Blasco J, Guiral-Rodrigo S, Miguez-Santiyan A, Salazar-Cifre A, Gonzalez-Moran F. A case-control study to assess the effectiveness of pertussis vaccination during pregnancy on newborns, Valencian community, Spain, 1 March 2015 to 29 February 2016. *Euro Surveill*. 2017;22:30545.
15. Saul N, Wang K, Bag S, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in preventing infection and disease in infants: The NSW Public Health Network case-control study. *Vaccine*. 2018;36:1887-92.
16. Becker-Dreps S, Butler AM, McGrath LJ, et al. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination in the Prevention of Infant Pertussis in the U.S. *Am J Prev Med*. 2018;55:159-66.
17. Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of prenatal Tdap vaccination on pertussis severity in infants. *Clin Infect Dis*. 2017;64:9-14.
18. Campbell H, Gupta S, Dolan GP, et al. Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. *J Med Microbiol*. 2018;67:1426-56.
19. McMillan M, Clarke M, Parrella A, Fell DB, Amirthalingam G, Marshall HS. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2017;129:560-73.
20. Furuta M, Sin J, Ng ESW, Wang K. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women - a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17:390.
21. Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M, et al. Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102:F456-F463.
22. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind H S, et al. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA*. 2014;312:1897-904.
23. DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Nordin JD, et al. Maternal Tdap vaccination and risk of infant morbidity. *Vaccine*. 2017;35:3655-60.
24. Layton JB, Butler AM, Li D, et al. Prenatal Tdap immunization and risk of maternal and newborn adverse events. *Vaccine*. 2017;35:4072-8.
25. Berenson AB, Hirth JM, Rahman M, Laz TH, Rupp RE, Sarpong K O. Maternal and infant outcomes among women vaccinated against pertussis during pregnancy. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:1965-71.
26. Griffin JB, Yu L, Watson D, et al. Pertussis Immunisation in Pregnancy Safety (PIPS) Study: A retrospective cohort study of safety outcomes in pregnant women vaccinated with Tdap vaccine. *Vaccine*. 2018; 36:5173-9.
27. Morgan JL, Baggari SR, McIntire DD, Sheffield JS. Pregnancy outcomes after antepartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1433-8.
28. Hardy-Fairbanks A J, Pan SJ, Decker MD, et al. Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1257-60.
29. Voysey M, Kelly DF, Fanshawe TR, et al. The Influence of Maternally Derived Antibody and Infant Age at Vaccination on Infant Vaccine Responses : An Individual Participant Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017;171:637-46.
30. Barug D, Pronk I, Van Houten M, et al. Maternal pertussis vaccination results in high pertussis antibody levels until at least 3 months of age: a randomised controlled trial. *Lancet Infectious Diseases*. 2019;19:392-401.
31. Gezondheidsraad, Vaccinatieschema zuigelingen na maternale kinkhoestvaccinatie, Gezondheidsraad, Editor. 2018, Gezondheidsraad: Den Haag.
32. Byrne L, Campbell H, Andrews N, Ribeiro S, Amirthalingam G. Hospitalisation of preterm infants with pertussis in the context of a maternal vaccination programme in England. *Arch Dis Child*. 2017;103:224-9.
33. Griffiths UK, Clark A, Gessner B, et al. Dose-specific efficacy of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Epidemiol Infect*. 2012;140:1343-55.
34. Gezondheidsraad, Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties. 2013, Gezondheidsraad: Den Haag.
35. Spijkerman J, Veenhoven R H, Wijmenga-Monsuur A J, et al. Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered according to 4 different primary immunization schedules in infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:930-7.
36. Vojtek I, Bekkat-Berkani R, Dieussaert I, et al. Maternal immunisation, are we closing the information gap?, in 4th International Neonatal and Maternal Immunisation Symposium. 2017: Brussels.
37. Novavax. Prepare-tm Trial Topline Results. 2019, 12 March 2019]; Available from: <https://novavax.com/presentation.show>.

Waarom snel onderscheid tussen mazeleninfecties met wildtype- en vaccinvirus belangrijk is

Rogier Bodewes, Rik de Swart, Bettie Voordouw

Introductie

Wereldwijd zijn er op dit moment grote uitbraken van mazelen.¹⁻³ Recente cijfers van de WHO laten zien dat er halverwege 2019 meer meldingen waren dan in elk jaar sinds 2006 en drie keer zoveel als in dezelfde periode in 2018.¹ Na de laatste grote mazelenuitbraak in Nederland in 2013-2014 werden er jaarlijks slechts enkele mazengevallen gediagnosticeerd. Sinds 2018 neemt het aantal echter weer toe, met in de eerste zeven maanden van 2019 meer dan 50 gemelde gevallen.

Een infectie met het mazelenvirus gaat gepaard met koorts, hoesten, neusverkoudheid en conjunctivitis. Enkele dagen later treedt er exantheem op. Vanaf vier dagen vóór tot vier dagen na het begin van het exantheem wordt het mazelenvirus in grote hoeveelheden door de patiënt uitgescheiden en kan één mazelenpatiënt in een vatbare populatie 12 tot 18 personen infecteren.⁴ Bij een klinische verdenking van mazelen is strikte isolatie dus noodzakelijk.

Ook na vaccinatie met het levend verzwakt vaccin worden incidenteel koorts en vlekjes gezien (zogenoemd 'vaccinitis')⁵ en kan een kind het vaccinvirus uitscheiden. Secundaire gevallen hiervan zijn echter niet gepubliceerd.⁶ Strikte isolatie van een 'vaccinitis'-casus is dan ook niet nodig. Het klinisch onderscheid tussen een reactie op vaccinatie of een acute infectie is in een achtergrond van lage mazelencirculatie makkelijker dan bij een toegenomen incidentie en/of diverse uitbraken. Daarnaast sluit recente vaccinatie een acute infectie niet uit.

Casuïstiek

In één week komt er vanuit twee verschillende GGD-regio's een verzoek voor mazelendiagnostiek bij twee jonge kinderen met een klinische

verdenking van mazelen, één met een op dat moment onbekende vaccinatiestatus en een ander één week na de eerste BMR-vaccinatie. In beide gevallen wordt overgegaan tot isolatie in afwachting van diagnostische bevestiging.

Laboratoriumdiagnostiek: RT-PCR en/of IgM-serologie

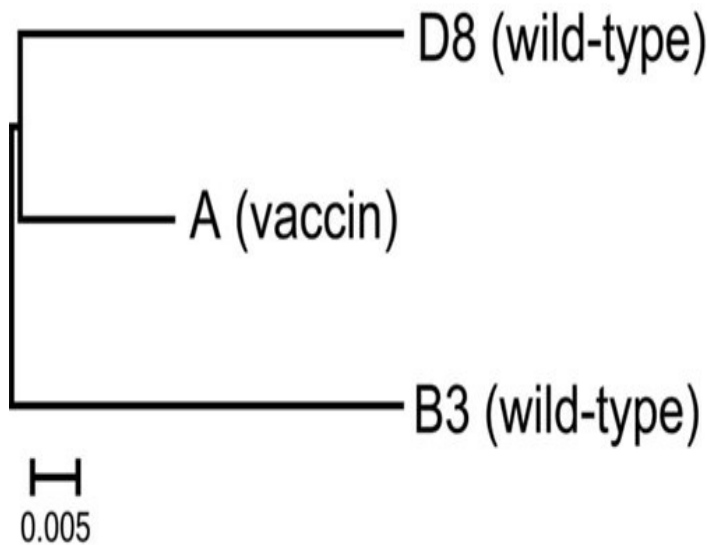
Bij een groot deel van de in 2019 gemelde gevallen van mazelen in Nederland is laboratoriumdiagnostiek verricht, meestal door middel van een kwantitatieve RT-PCR (qPCR). De qPCR wordt bij voorkeur uitgevoerd op klinische monsters die op niet-invasieve wijze zijn verzameld, zoals speeksel/keeluitstrijk en urine. Daarmee biedt de qPCR grote voordelen als laagdrempelige vorm van laboratoriumdiagnostiek. Het aantonen van mazelenvirus-specifieke IgM-antistoffen in serum is vooral relevant bij personen bij wie het exantheem al een aantal dagen geleden is ontstaan, aangezien het mazelenvirus-RNA dan soms niet meer detecteerbaar kan zijn in speeksel en/of urine. In deze gevallen is het aan te raden (ook) een bloedmonster af te nemen voor detectie van mazelenvirus-specifieke IgM- en IgG-antistoffen.

Waarom een snel onderscheid tussen wildtype- en vaccinvirus?

Na vaccinatie met levend verzwakte virussen vindt altijd (beperkte) virusreproductie plaats in de

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Centrum voor Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en laboratorium Surveillance, Bilthoven, R. Bodewes, wetenschappelijk medewerker, B. Voordouw, arts-microbioloog, Erasmus MC, afdeling Viroscience, Rotterdam, R.L. de Swart, universitair hoofddocent, B. Voordouw, arts-microbioloog. WHO Nationaal Referentie Laboratorium voor mazelen en rubella, RIVM en Erasmus MC. Correspondentieadres: B. Voordouw (bettie.voordouw@rivm.nl).

Figuur 1. Phylogenetische boom (neighbour joining methode) gebaseerd op de nucleotidesequenties van een gedeelte van het kernewitgen (450 nucleotiden) van een recent mazelenvirusgenotype B3, D8 (wildtypes) en A (vaccinivirus). De fylogenetische boom is gemaakt met MEGA 7.



gastheer. Deze virusreproductie is noodzakelijk om een goede immunrespons te laten plaatsvinden. Infecties met wildtype- of vaccinivirus kunnen momenteel van elkaar worden onderscheiden door middel van genotypering, omdat de nucleotidesequentie van het mazelenvaccinivirus afwijkt van het wildtypemazelenvirus (figuur 1).⁷

Dit is echter een relatief langdurende procedure en kan leiden tot onnodige isolatie van een patiënt. Om deze reden wordt er nu een nieuwe qPCR geïmplementeerd die wildtypevirus direct van vaccinivirus kan onderscheiden.^{8,9} Met deze qPCR kan binnen enkele uren het onderscheid gemaakt worden tussen infecties met vaccin- en wildtypevirus. Deze tijdsbesparing zal vooral belangrijk zijn voor het nemen van maatregelen in het kader van de publieke gezondheid. In de tweede casus bleek na enkele dagen isolatie inderdaad sprake te zijn van een vaccinstam. De eerste casus had 'echte' mazelen.

Referenties

1. World Health Organization (WHO). New measles surveillance data from WHO. 2019; Available from: <https://www.who.int/immunization/newsroom/new-measles-data-august-2019/en/>. <https://www.who.int/immunization/newsroom/new-measles-data-august-2019/en/>. Datum van raadpleging: 6 september 2019.

2. Cousins S. Measles, a global resurgence. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:362-3.
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Monthly measles and rubella monitoring report August 2019. 2019. Datum van raadpleging: 6 september 2019.
4. RIVM. Mazelen richtlijn. Beschikbaar via: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/mazelen>. Datum van raadpleging: 6 september 2019.
5. Van Grootveld R, Klitsie LM, Van der Kaay DC, Vossen AC, Dijkmans AC. 'De mazelen' na bmr-vaccinatie (Measles after MMR-vaccination). *Ned Tijdschr Geneesk.* 2017;161:D1177.
6. Greenwood KP, Hafiz R, Ware RS, Lambert SB. A systematic review of human-to-human transmission of measles vaccine virus. *Vaccine.* 2016;34:2531-6.
7. Brown KE, Rota PA, Goodson JL, et al. Genetic Characterization of Measles and Rubella Viruses Detected Through Global Measles and Rubella Elimination Surveillance, 2016-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68:587-91.
8. Roy F, Mendoza L, Hiebert J, et al. Rapid Identification of Measles Virus Vaccine Genotype by Real-Time PCR. *J Clin Microbiol.* 2017;55:735-43.
9. Tran T, Kostecki R, Catton M, Druce J. Utility of a Stressed Single Nucleotide Polymorphism (SNP) Real-Time PCR Assay for Rapid Identification of Measles Vaccine Strains in Patient Samples. *J Clin Microbiol.* 2018;56:[pagenummers ontbreken].

Zoönosen

Marlies Mulder, Anne Dirks, aios Medische Microbiologie, Maastricht UMC

Vraag 1

Patiënt X, bekend met een miltexirpatie in het verleden wegens een trauma, komt het ziekenhuis binnen met een fulminante septische shock. Naast petechiën aan de vingers en tenen valt op dat patiënt aan het rechteronderbeen een wondje heeft. Navraag leert dat patiënt enkele dagen geleden is gebeten door een hond. U denkt direct aan een infectie met een *Capnocytophaga canimorsus*.

Wat is de snelste methode om deze verdenking te ondersteunen?

- A. 16s PCR op volbloed
- B. Bloedkweek
- C. Direct preparaat van volbloed
- D. Wondkweek

Vraag 2

Een 71-jarige bloemist komt bij de chirurg voor het openleggen van een abces op het voorhoofd waarbij eerdere incisie en drainage onvoldoende effectief bleek te zijn. Uit het abcesvocht wordt een *Francisella tularensis* gekweekt.

Welke maatregel ten aanzien van de infectiepreventie is juist?

- A. Geen isolatie
- B. Contactisolatie
- C. Strikte isolatie
- D. Universele isolatie

Voor de antwoorden en de bespreking, zie [Antwoorden](#).



‘Whole genome sequencing’ van *Mycobacterium tuberculosis* complexisolaten

Dick van Soolingen, Tridia van der Laan, Rina de Zwaan, Miranda Kamst, Arnout Mulder, Han de Neeling, Richard Anthony, Rana Jajou

Samenvatting

All e *Mycobacterium tuberculosis* complexisolaten (MTBC-isolaten) die vanuit ongeveer 30 laboratoria in Nederland naar het nationale Tuberculose Referentie Laboratorium van het RIVM worden opgestuurd, zijn vanaf begin 2016 prospectief aan ‘whole genome sequencing’ (WGS) onderworpen, en wel voor drie doeleinden: 1) epidemiologische typering, 2) het bepalen van de gevoeligheid voor eerstelijnsmiddelen en 3) (sub)species en genotype-identificatie. Over het gebruik van WGS als epidemiologische marker is al diverse keren gerapporteerd en deze toepassing is vanaf 2019 de standaard bij het RIVM. Met WGS kan ook de gevoeligheid van *M. tuberculosis* voor de vier eerstelijnsmiddelen dermate nauwkeurig worden vastgesteld, dat de klassieke *in vitro*-resistentiebepaling nog maar voor ongeveer 10 procent van de kweken in ons land uitgevoerd hoeft te worden. In dit artikel worden onze resultaten (die recent in een ander tijdschrift zijn gepubliceerd) samengevat en de consequenties voor de diagnostiek van tuberculose (tbc) in Nederland beschreven.

Summary

All *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) isolates, which are sent from about 30 laboratories in the Netherlands to the national tuberculosis reference laboratory at the RIVM, are from early 2016 on prospectively subjected to Whole Genome Sequencing (WGS) for three purposes; 1) epidemiological typing, 2) to determine the susceptibility to first line drugs and 3) for (sub) species and genotype identification. About the use of WGS as an epidemiological marker several reports have been published and this application is since 2019 the standard at the RIVM. With WGS, also the susceptibility of *M. tuberculosis* to the four first line drugs can be determined more

accurately, in which classical *in vitro* drug susceptibility testing remains necessary to be performed in only 10 percent of the cultures in our country. This article is meant to summarize our findings (recently published in another journal) and to describe the consequences for the diagnosis of tuberculosis (tbc) in the Netherlands.

Inleiding

Reguliere tbc-patiënten worden langdurig (zes maanden) behandeld met de vier antituberculosemiddelen isoniazide, rifampicine, ethambutol en pyrazinamide. In Nederland wordt echter bij ongeveer 10 procent van de MTBC-isolaten een vorm van resistentie waargenomen tegen een of meer antibiotica. Bij resistentie tegen ten minste isoniazide en rifampicine is er sprake van ‘multidrugresistente’ tuberculose (MDR-TB) en worden de betreffende patiënten doorverwezen naar een van de twee gespecialiseerde tuberculosecentra in Nederland voor behandeling van speciale tbc-gevallen; Beatrixoord in Haren of Dekkerswald in Nijmegen. Dit betreft tussen de 5 en 15 gevallen per jaar en deze vergen een behandeling tot wel twee jaren met tweedeelijnsmiddelen, waarbij resistentie tegen deze middelen bij het RIVM met een WHO-geaccrediteerde wijze wordt bepaald. Resistentie tegen antibiotica wordt van oudsher *in vitro* getest door de bacteriële isolaten, in of op een groeimedium te brengen waarin zich een

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Tuberculose Referentie Laboratorium Bilthoven, D. van Soolingen, hoofd laboratorium, T. van der Laan, analist, R. de Zwaan, analist, M. Kamst, hoofdanalist, A. Mulder, analist, H. de Neeling, bio-informaticus, R. Anthony, wetenschappelijk medewerker, R. Jajou, promovenda RIVM. Contactadres: D. van Soolingen (dick.van.soolingen@rivm.nl).

kritische concentratie (breekpunt) bevindt van het betreffende middel, waarna men kan aflezen of de bacteriën in aanwezigheid van deze concentratie antibioticum nog kunnen groeien. In sommige bepalingen kan de groei automatisch waargenomen worden, zoals in de Mycobacteria Growth Indicator Tubes (MGIT)-methode, die momenteel de internationale referentiestandaard is. Indien er sprake is van groei bij de kritische concentratie van een antibioticum spreekt men van resistentie. Deze fenotypische methode is, zeker in het geval van de zeer langzaam groeiende mycobacteriën, zeer tijdrovend en vraagt om veel vakmanschap voor het leveren van betrouwbare uitslagen onder strikte kwaliteitsnormen. De accuratesse van resistentiebepalingen wordt ook negatief beïnvloed door het feit dat bij sommige antibiotica, zoals ethambutol, het kritische breekpunt dicht bij de minimaal remmende concentratie (MRC) ligt. Bij laagresistente isolaten zou in feite een concentratie net onder het breekpunt getest moeten worden, omdat de standaard MGIT-bepaling foutgevoelige resultaten laat zien. Daarnaast is de reproduceerbaarheid van de MGIT, zoals in het geval van pyrazinamide, niet optimaal omdat er speciale groeiomstandigheden nodig zijn om deze test uit te kunnen voeren.

In de laatste decennia zijn er moleculaire testen ontwikkeld om mutaties die ten grondslag liggen aan resistentie direct na de diagnose aan te tonen. Hierdoor kan de therapie vroegtijdig worden bijgesteld en ook MDR-TB zo snel mogelijk worden gediagnosticeerd. Het ene antibioticum leent zich echter beter voor een moleculaire test dan het andere. Bij rifampicine bijvoorbeeld bevinden vrijwel alle mutaties die ten grondslag liggen aan resistentie zich in (of in de omgeving van) één gen: het *rpoB*-gen. Bovendien hebben de meeste mutaties een hoge positief voorspellende waarde, omdat het grootste deel van de rifampicine-resistentie wordt veroorzaakt door een beperkt aantal bekende mutaties. De variatie bij isoniazide-resistentie is iets groter (mutaties in *katG*-, *inhA*-, *fabG1*-, *ahpC*-gen), maar ook hanteerbaar. Daarentegen is het resistentiemechanisme bij andere antibiotica minder uniform en zijn de voorspellende waarden van moleculaire testen lager.

Veel moleculaire testen, zoals de Reverse Line Blot technologie (Hain, Nehren, Duitsland),

hebben voor isoniazide en rifampicine een hoge positief voorspellende waarde. De negatief voorspellende waarde is iets moeilijker in te schatten omdat uitsluitend bepaalde, bekende mutaties gedetecteerd worden. Met WGS worden alle resistentiegenen die we kennen onderzocht op verschillende typen mutaties zoals single nucleotide polymorfismen (SNP's), inserties of deleties. Deze benadering leent zich dus per definitie beter om een test te ontwikkelen voor het nauwkeurig voorspellen van zowel gevoeligheid als resistentie.

De Oxford Universiteit in Engeland heeft in 2018 een grote internationale studie geïnitieerd om de negatief voorspellende waarde van WGS voor de vier eerste-lijnmiddelen om tbc te behandelen vast te stellen bij een grote collectie MTBC-isolaten. Nederland heeft hieraan deelgenomen en ongeveer 600 (uit 2016 afkomstige) genomesequenties aangeleverd, van de meer dan 10.000 die in deze studie werden geanalyseerd.¹ In deze studie werd tevens gekeken naar de positief voorspellende waarde van resistentiemutaties; die bleek hoog, maar sterk variërend per mutatie. Dit sluit aan bij wat er in een recent (2018) rapport van de WHO over het gebruik van WGS voor het voorspellen van resistentie is geconcludeerd.² Om nog meer zekerheid te verkrijgen over de negatief voorspellende waarde van WGS voor gevoeligheid voor eerste-lijnmiddelen, werd bij het RIVM een aanvullende, nog meer gedetailleerde studie uitgevoerd voor alle MTBC-isolaten uit 2016 en 2017.³

De 10.000 genomen (10K) studie van de Oxford Universiteit in Engeland

Bij de Oxford Universiteit werd de voorspellende waarde van WGS onderzocht voor het vaststellen van de gevoeligheid van *Mycobacterium tuberculosis* voor eerste-lijnsantibiotica. Hierbij werden de gedetecteerde mutaties in de negen belangrijkste resistentiegenen vergeleken met de uitkomsten van verschillende fenotypische resistentiebepalingen, zoals MGIT, 7H10 of Löwenstein-Jensen-agar, of microscopic observation drug-susceptibility (MODS) assays.¹ De studie betrof in totaal 10.209 sequenties van MTBC-isolaten vanuit zestien landen van zes continenten. Zowel WGS als de fenotypische resistentiebepalingen

werden in de deelnemende laboratoria uitgevoerd. De gevoeligheid voor isoniazide, rifampicine, ethambutol en pyrazinamide werd correct voorspeld met een specificiteit van respectievelijk 99,0, 98,8, 93,6 en 96,8 procent. In vier landen (Duitsland, Italië, Engeland en Nederland) met een lage prevalentie van tbc en waar WHO-geaccrediteerde resistentiebepalingen routinematig worden toegepast, bedroeg de negatief voorspellende waarde voor het aantonen van gevoeligheid voor isoniazide, rifampicine, ethambutol en pyrazinamide, respectievelijk 98,6, 99,0, 98,8 en 98,7 procent.¹ In deze publicatie van het CRyPTIC-consortium werd geconcludeerd dat WGS een betrouwbare voorspeller is van gevoeligheid voor de vier eerstelijnsmiddelen om tbc te behandelen. Ook de positief voorspellende waarden waren hoog voor de vier eerstelijnsmiddelen; de resistentie tegen isoniazide, rifampicine, ethambutol en pyrazinamide werd correct aangetoond met respectievelijk een sensitiviteit van 97,1, 97,5, 94,6 en 91,3 procent.

De discrepantiestudie van het RIVM

Hoewel de uitkomsten van de Oxfordstudie op zich al voldoende waren om WGS als betrouwbaar te bestempelen voor het voorspellen van gevoeligheid voor de vier eerstelijnsmiddelen, werd in Nederland een aanvullende studie gedaan om de discrepanties tussen de uitkomsten van de fenotypische resistentiebepalingen en de bevindingen in WGS verder uit te zoeken.³ Alle MTBC-isolaten die bij het RIVM-referentielaboratorium werden ontvangen in 2016 en 2017 werden geïncubeerd in de discrepantiestudie. Negen genen en/of de promotorregio's werden onderzocht op verschillende soorten mutaties (SNP's en inserties of deleties) die geassocieerd zijn met resistentie: het *rpoB*-, *katG*-, *fabG1*-, *ahpC*-, *inhA*-, *embA*-, *embB*-, *pncA*- en *rpsA*-gen. Isolaten die discrepant waren in de MGIT/WGS-resultaten, werden opnieuw getest in de MGIT met de normaal gebruikte kritische concentratie, een lagere concentratie (net onder het breekpunt) en onder langere incubatie in de MGIT. De laatste twee wijzigingen werden toegepast voor de detectie van een laag niveau van resistentie. Daarnaast werd een controlegroep, bestaande uit isolaten uit 2016/2017 die eerder concordant waren in de MGIT/WGS-resultaten, ook opnieuw getest in de MGIT op dezelfde

Tabel 1. Resistentieprofielen van de 1121 *M. tuberculosis* complexisolaten uit de Nederlandse studie.

| Gevoeligheidsbepaling met MGIT | n (%) |
|-------------------------------------|-------------|
| Gevoelig voor alle vier de middelen | 997 (88,9%) |
| Isoniazide mono-resistent | 68 (6,1%) |
| Pyrazinamide mono-resistent | 30 (2,7%) |
| Rifampicine mono-resistent | 2 (0,2%) |
| Ethambutol mono-resistent | 0 (0%) |
| Isoniazide + pyrazinamide-resistent | 1 (0,1%) |
| MDR-TB | 23 (2%) |
| Totaal | 1121 (100%) |

MGIT = Mycobacteria Growth Indicator Tube; MDR-TB = multi-drugresistente tbc.

manier als hierboven is beschreven. In totaal werden voor deze studie 1121 MTBC uit Nederland geïncubeerd, waarvan ongeveer 11 procent resistent was tegen een of meer middelen (zie tabel 1).

In totaal werden 26 isolaten met overeenkomstige MGIT-/WGS-resultaten geïncubeerd als controlegroep; bij allemaal waren de MGIT-resultaten voor isoniazide, rifampicine en ethambutol in de herhaaltsten opnieuw in overeenstemming met de WGS-resultaten. Voor pyrazinamide vertoonden veel isolaten die eerst gevoelig waren in de MGIT én WGS, bacteriële groei bij de lagere concentratie en na langere incubatie in de MGIT. De interpretatie van deze alternatieve afkappwaarden wordt dus als niet betrouwbaar beschouwd voor de detectie van een laag resistentieniveau.

Tabel 2. Voorspellende waarden van WGS ten opzichte van de MGIT-referentiestandaard en de samengestelde referentiestandaard voor de 1121 *M. tuberculosis* complexisolaten.

| | MGIT-referentiestandaard | | | | Samengestelde referentiestandaard | | | |
|--------------|--------------------------|---------------|-------|-------|-----------------------------------|---------------|-------|-------|
| | Sensitiviteit | Specificiteit | PVW | NVW | Sensitiviteit | Specificiteit | PVW | NVW |
| Rifampicine | 100% | 99,2% | 73,5% | 100% | 96,9% | 99,7% | 91,2% | 99,9% |
| Isoniazide | 97,8% | 99,2% | 91,9% | 99,8% | 98% | 99,9% | 99% | 99,8% |
| Ethambutol | 80% | 98,6% | 20% | 99,9% | 94,1% | 99,6% | 80% | 99,9% |
| Pyrazinamide | 85,1% | 98,8% | 75,5% | 99,3% | - | - | - | - |

PVW = positief voorspellende waarde; NVW = negatief voorspellende waarde.

Van de 1121 isolaten bleken 57 isolaten (5,1 procent) in totaal 63 resultaten te vertonen die discrepant waren in de initiële MGIT-bepalingen ten opzichte van de WGS; vijf isolaten waren discrepant voor diverse middelen en de overige 52 isolaten voor één middel. In de discrepantieanalyse konden in totaal 53/63 discrepanties opnieuw getest worden; bij de overige 10 discrepanties (van in totaal 9 isolaten) vertoonden de betreffende isolaten geen groei vanuit de -70°C diepvries. De discrepanties bestonden voornamelijk uit MGIT-gevoelige isolaten die een resistentiemutatie vertoonden.

De discrepantieanalyse gaf aan dat van de 53 opnieuw geteste discrepanties:

- 25 verklaard konden worden vanuit fout-negatieve bevindingen in de MGIT. Dit betrof gevallen van een laag niveau van resistentie, waarbij er in eerste instantie geen groei optrad bij de kritische concentratie maar wel bij een concentratie net onder het breekpunt of bij langere incubatie.
- 9 bij het normale kritische breekpunt concordant werden in de herhaling met de resultaten in WGS.

- 3 resistent waren tegen isoniazide in de MGIT, waarbij ook een resistentiemutatie werd aangetoond met WGS, maar een andere dan de meest voorkomende *katG_S315T*.
- 9 discrepant bleven voor pyrazinamide.

- 7 discrepant bleven voor isoniazide, rifampicine of ethambutol, waarvan:
 - één isolaat laagresistent voor isoniazide bleef in de MGIT (ook bij het hertesten), maar gevoelig was in de WGS.
 - één isolaat eerst hoogresistent voor ethambutol was in de MGIT, maar bij het hertesten bacteriële groei liet zien bij langere incubatie bij de lagere concentratie; dit isolaat was gevoelig in de WGS.
 - drie isolaten gevoelig waren voor rifampicine in de MGIT (ook bij het hertesten), maar een *rpoB_D435G*-, *rpoB_D545E*- of *rpoB_L430P*-mutatie hadden. De *rpoB_D435G*- en *rpoB_D545E*-mutaties worden in een recent WHO-rapport gerapporteerd als high-confidence mutaties, maar de bijbehorende MRC-waarden ontbreken. De *rpoB_L430P*-mutatie wordt in het WHO-rapport gerapporteerd als minimal-confidence mutatie met een lage MRC-waarde (nog lager dan de geteste waarde in onze discrepantie analyse).
 - twee isolaten gevoelig waren voor ethambutol in de MGIT (ook bij het hertesten), maar een *embB_M306I*- of *embB_G406A*-mutatie hadden in de WGS-analyse.

De negatief voorspellende waarde van WGS ten opzichte van de MGIT was in deze studie 99,8, 100, 99,9 en 99,3 procent voor isoniazide, rifampicine, ethambutol en pyrazinamide, respectievelijk (zie tabel 2).

De voorspellende waarden van WGS werden ook vergeleken met een zogeheten 'samengestelde referentiestandaard'. Isolaten met mutaties waarvan bekend is dat deze geassocieerd zijn met (lage) resistentie tegen rifampicine, isoniazide en ethambutol en die vaak als gevoelig worden gerapporteerd in de MGIT, maar die een verhoogde MRC lieten zien bij het hertesten, werden als resistent gerapporteerd in de samengestelde referentiestandaard. De positief voorspellende waarde van WGS ten opzichte van de samengestelde referentiestandaard steeg daarop aanzienlijk naar 91,2, 99 en 80 voor rifampicine, isoniazide en ethambutol respectievelijk (zie tabel 2), hetgeen de tekortkomingen van de MGIT als referentiestandaard weergeeft voor het detecteren van laag-resistente isolaten.

Conclusies

Zonder analyse van discrepante resultaten waren de negatief voorspellende waarden van WGS voor het aantonen van de gevoeligheid voor eerstelijnsmiddelen voor behandeling van tbc al zo hoog in de Oxfordstudie, dat WGS als exclusieve parameter ingezet kan worden om gevoeligheid vast te stellen. De negatief voorspellende waarde op grond van de vergelijking van de MGIT en WGS voor isolaten uit Nederland viel nog gunstiger uit en benaderde de 100 procent voor alle vier de eerstelijnsmiddelen. Na de discrepantie-analyse bleek tevens de positief voorspellende waarde van WGS dermate hoog te zijn (80 procent en hoger), dat WGS ook een betrouwbaar instrument is om resistentie te voorspellen.

De MGIT blijkt vooral bij een laag niveau van resistentie tegen isoniazide, rifampicine en ethambutol soms een fout-negatieve uitslag te geven wat betreft resistentie, zoals aangetoond onder aangepaste condities. Voor pyrazinamide is het internationaal bekend en aanvaard dat de fenotypische resistentiebepaling het minst betrouwbaar is voor de eerstelijnsmiddelen; de WHO beveelt zelfs aan om deze test te negeren. Onze discrepantieanalyse heeft dit opnieuw bevestigd.

Bij het vinden van mutaties in de bekende resistentiegenen kan de voorspellende waarde afgeleid worden uit de database van het RIVM (associatie resistentiemutaties en fenotypische resistentie), de internationale ReseqTB-database en een recent WHO-rapport² waarin high confidence, moderate confidence en low confidence mutaties zijn onderscheiden. Ook de internationale literatuur kan echter helpen om de voorspellende waarden te bepalen. De voorspellende waarden van mutaties voor resistentie wisselen sterk per type mutatie. Voorlopig zijn deze waarden nog niet gefixeerd en dient het bewijs uit diverse bronnen gecombineerd te worden om de resistentie te voorspellen met de daarbij behorende onzekerheid en vermelding daarvan. Tevens is internationaal onderzoek gaande naar de rol van resistente minderheidspopulaties in de kweken. Het verdient aanbeveling om de bepaling van de voorspellende waarde van resistentiemutaties door het tbc referentielaboratorium te laten uitvoeren/verifiëren.

WGS kan op een betrouwbare wijze ingezet worden om te screenen op de gevoeligheid van MTBC-isolaten voor de vier eerstelijnsmiddelen isoniazide, rifampicine, ethambutol en pyrazinamide. Bij afwezigheid van mutaties in de negen belangrijkste resistentiegenen hoeft dan geen fenotypische resistentiebepaling meer gebruikt te worden om resistentie te detecteren. Bij het vinden van mutaties in de negen resistentiegenen (ongeveer 10 procent van de isolaten in Nederland) is het verstandig om voorlopig uitgebreide fenotypische resistentiebepalingen met verschillende MRC's in te blijven zetten om het resistentieprofiel nauwkeurig in kaart te brengen en eventueel extra middelen te testen. Ook blijft het mogelijk voor behandelaars om op grond van de anamnese, het beloop van de behandeling of het klinische beeld, de fenotypische resistentiebepaling te blijven aanvragen bij het RIVM. Uiteindelijk is het van belang om de behandeluitkomsten te toetsen aan deze nieuwe vorm van resistentiebepalingen, maar voor dit moment kan geconcludeerd worden dat WGS een betrouwbaarder voorspeller is van de gevoeligheid voor de eerstelijnsmiddelen om tuberculose te behandelen dan de MGIT-bepaling.

Referenties

1. The CRyPTIC Consortium. Prediction of susceptibility to first-line tuberculosis drugs by DNA sequencing. *N Engl J Med.* 2018;379:1403-15.
2. WHO-rapport. WHO reference number: WHO/CDS/TB/2018.19. (https://www.who.int/tb/areas-of-work/laboratory/policy_statements/en/).
3. Jajou R, van der Laan T, de Zwaan CC, et al. Whole genome sequencing more accurately predicts susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to first-line drugs than phenotypic testing. *J Antimicrob Chemother.* 2019: : pii: dkz215. doi: 10.1093/jac/dkz215.

Opkomst en ondergang van de WIP

Gijs Ruijs

Op 24 oktober 1988 werd te Leiden de Stichting Werkgroep Infectie Preventie (WIP) opgericht door de Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie in de Gezondheidszorg (VHIG), de Vereniging voor Infectieziekten (VIZ) en (twee voorgangers van) de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM).¹ De reden was dat er bij de infectiepreventieprofessionals behoefte was aan gelijklopende, nationale richtlijnen op hun vakgebied. De richtlijnen zijn voor hen wat de hamer is voor de timmerman, onmisbaar gereedschap. Het ging de WIP voor de wind. De WIP-richtlijnen, waar veel vraag naar was, kregen alom erkenning als veldnorm en het aantal richtlijnen, op uiteenlopende terreinen, steeg tot circa 130. De vraagbaak van de WIP, waar professionals bij problemen direct contact mee konden opnemen, werd frequent geraadpleegd en voldeed duidelijk aan een behoefte. De WIP werd een vanzelfsprekendheid in gezondheidszorgland. Een fantastisch resultaat van prof. Peterhans van den Broek en de zijnen en, niet te vergeten, de zorgprofessionals die zich al die tijd belangeloos voor de WIP hadden ingezet. Nu echter, zo'n dertig jaar na de oprichting, bevindt de stichting WIP, die icoon in de zorg, zich in liquidatie. Hoe heeft het in 's hemelsnaam zover kunnen komen?

Vanwege het format van dit tijdschrift beperk ik me tot de highlights van het proces van afbladderende in de finale vijf jaren dat ik bij de WIP betrokken was. Want helemaal wolkeloos was de hemel al niet meer toen ik in 2013 benaderd werd om het voorzitterschap op me te nemen. In 2010 organiseerde de WIP een invitationale conference met 20 stakeholders om de bouwstenen voor een nieuw beleidsplan te leggen. Het piepkleine budget (€ 350.000,00/jaar) was een van de serieuze knelpunten. Zeker toen in 2011 prof. Peterhans van den Broek met pensioen ging en toenemend achterstanden ontstonden bij de revisie

van richtlijnen, werd, alleen al om bij te blijven, het uitbreiden van het – met 3,6 fte al even piepkleine – bureau steeds urgenter. Ook in de contacten met prof. Roel Coutinho, directeur van het Centrum voor Infectieziektenbestrijding (CIb) van het RIVM, subsidieverlener van de WIP, was de tekortschietende financiering een terugkerend gespreksonderwerp. Aangezien de subsidie van de overheid als basisvoorziening bedoeld was, werd voor structurele budgetuitbreiding logischerwijs gekeken naar de partij die bij uitstek het meeste profijt had van de WIP-richtlijnen: de ziekenhuizen. Het gesprek dat door prof. Jan Kluytmans, toenmalig voorzitter WIP, en Roel Coutinho daartoe aangegaan werd met de NVZ leidde tot niets. De NVZ (evenals in het kielzog de NFU en Actiz) 'zag geen rol voor zichzelf als het ging om (structurele) financiering van richtlijnontwikkeling'. Dit zou al die jaren de mantra van de NVZ worden. Er was geen enkele constructieve, inhoudelijke dialoog mogelijk. De € 150.000,00 die in eerste instantie aan de WIP was toegezegd als eenmalige steun werd in één moeite weer ingetrokken. Het moet een bijzondere bestuursvergadering geweest zijn waarin dat werd besloten, want met een beetje gezond boerenverstand kon je weten dat infectiepreventie (WIP-richtlijnen!) voor de ziekenhuizen zéér lucratief was en is. Zowel medisch inhoudelijk (de WIP-richtlijn MRSA voorkomt bijvoorbeeld zo'n 150 MRSA-sterfgevallen per jaar),² als financieel onder meer door het voorkómen van – disproportioneel kostbare – ziekenhuisinfecties.^{3,4} Dit nog los van het feit dat de NVZ hiermee de infectiepreventieprofessionals van de eigen instellingen in de steek liet. Gezien het grote belang van de WIP vond ik het

Isala Klinieken, Zwolle, G.J.H.M. Ruijs arts-microbioloog.
Correspondentieadres: g.j.h.m.ruijs@isala.nl

waard mijn tijd en energie daarin te steken Dit móest wel goed komen, want ik had bij mijn bestuurlijke werkzaamheden, zowel in mijn beroepsuitoefening als daarbuiten, nog nooit meegemaakt dat partijen vanuit inhoudelijk perspectief niet tot oplossingen konden komen. Vrijwel gelijktijdig waren we met de komst van Patricia Houtman (VHIG) en Emile Schippers (VIZ) bestuurlijk compleet. Het bureau WIP was versterkt met een medisch directeur (Ingrid Spijkerman en na haar: Ellen Mascini) en ad interim directeur (Frank Leguijt). Het bleek ook als nieuw bestuur helaas onmogelijk om ter kennismaking contact te krijgen met het NVZ bestuur. In die laatste vijf jaar werden we op afstand gehouden door de met mantra bewapende beleidsmedewerkster.

De alles overheersende taak voor ons was om meer middelen te genereren. Geld vragen voor (toegang tot) de richtlijnen was geen optie. De WIP richtlijnen zijn een door de gehele zorg gebruikt, collectief goed dat iedereen drempelloos ter beschikking moet staan en toen het NVZ-bestuur incommunicado bleek, verlegden we in 2014 de koers naar de ziekenhuizen zelf met een verzoek voor een – al even piepkleine – bijdrage. Aan Isala (mijn ziekenhuis, dat niet wegliep voor zijn verantwoordelijkheid) vroegen we bijvoorbeeld €9.000,-, i.e. 1,5 procent van het budget infectiepreventie, ofwel ongeveer een derde van de meerkosten van één postoperatieve heupprothese-infectie.^{5,6}

Nog geen twee dagen nadat de brief bij de Raden van Bestuur aankwam reageerde het NVZ-bestuur als door een wesp gestoken met een oekaze naar de leden om geen gehoor te geven aan ons (vrijwillig) financieringsverzoek. Je onttrekken aan je verantwoordelijkheid is één, maar moedwillig een stok tussen de spaken steken is iets geheel anders.

Hoewel we legio kansen zagen om de WIP verder door te ontwikkelen (gebruikers/stakeholdersenquêtes, Wikipedia type commentaarmogelijkheden, maatwerkapps, toevoegen budget impact analysis (BIA), actualiteitsrichtlijnen (bijvoorbeeld Ebola) et cetera) moesten we noodgedwongen de andere kant uit: kosten reduceren. Het aantal richtlijnen terugbrengen tot de allernoodzakelijkste, de zogenaamde kernrichtlijnen voor de ziekenhuizen en verpleeghuizen. Van 130 naar zo'n 80.

Ook die richtlijnen raakten steeds meer over hun revisiedatum en het voelde helemaal niet goed

om daar bestuurlijke verantwoordelijkheid voor te dragen, zelfs als dat buiten onze macht lag. We besloten daarom in 2014 met pijn in het hart de verlopen richtlijnen van de website te verwijderen, wat een hele opluchting gaf. Voor even, want al snel werden we gebombardeerd met verzoeken, ook vanuit de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), die zijn veldnormen zag verdwijnen, en VWS, om alles weer terug te draaien. Waar we, aardig als we zijn, aan hebben voldaan. VWS zegde toe dat er een oplossing voor ons financiële probleem zou komen. Dat zou fijn geweest zijn.

Ondertussen was gekeken naar mogelijkheden tot samenwerking. De twee opties waren de Landelijke Coördinatie Infectieziekten (LCI) van het Clb en het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (KiMS). Een plek bij het LCI werd uiteindelijk door de directieraad van het RIVM geblokkeerd en de toenmalige Orde (nu: Federatie Medisch Specialisten) had problemen met de brede scope van de WIP. Er zaten bij de richtlijnen veel die niet medisch-specialistisch maar (uiteeraard) instellingsgericht waren, wat bezwaarlijk was en daarnaast speelde het financiële risico dat de WIP inmiddels vertegenwoordigde een niet onbelangrijke rol.

Het stond weer stil en het perspectief werd gaandeweg somberder, de risico's op een infaust beloop groter. Medewerkers van het bureau vertrokken naar elders. Als laatste redmiddel hebben we een brandbrief naar de minister van VWS gestuurd over het naderende einde van de WIP, waarop CDA-kamerlid Hanke Bruins Slot in november 2014 in het Algemeen Overleg van de Vaste Kamercommissie VWS vragen aan de minister van VWS stelde over een dreigend faillissement van de stichting Werkgroep Infectie Preventie. Deze antwoordde dat er een duurzame oplossing zou komen voor de problematiek van de infectiepreventierichtlijnen en de WIP: "Daar kan geen misverstand over bestaan."

We werden door de top van het ministerie uitgenodigd om de stand van zaken toe te lichten. De conclusie van dat gesprek was het houden van een overleg met alle stakeholders waarin besloten zou gaan worden hoe het financiële probleem van de WIP definitief op te lossen. Onze dossierhouder bij VWS vertrok echter en het werd weer stil.

Om deze impasse te doorbreken besloot in 2015 prof. Jaap van Dissel, de opvolger van prof. Roel

Coutinho als directeur van het Clb, die hier ook mee in zijn maag zat, om het bureau Panteia de WIP te laten evalueren, inclusief aanknopingspunten voor de toekomst. Als vervolg hierop stelde hij een commissie in van stakeholders onder leiding van prof. Henri Verbrugh, arts-microbioloog met als opdracht een toekomstvisie voor de WIP te ontwikkelen. Panteia concludeerde dat er her en der ambities onvervuld waren gebleven om op de állerlaatste pagina te constateren dat er onvoldoende middelen voor waren geweest. De pluriformiteit, inhoudelijke kennis en doelgerichtheid van de Commissie Verbrugh resulteerde in een helder, praktisch toepasbaar document: "WIP-ip-to-date". Het rapport is in een la verdwenen.

Omstreeks dezelfde tijd startte mw. Edith Schippers, minister van VWS, haar Antibacteriële Resistentie (ABR) project op, waarbij opgemerkt dat bacteriële resistentie in Nederland (nog) betrekkelijk weinig voorkomt. Met dank aan onder meer de WIP-richtlijnen. Om het veld te binden werden breed samengesteld werkgroepen ingesteld, zoals de Werkgroep Richtlijnen en Standaarden (R&S), waarin ook de WIP participeerde. De werkgroep R&S concludeerde dat "zowel zorgverzekeraars, zorgaanbieders als gebruikers moesten bijdragen aan richtlijnontwikkeling". Toegezegd werd dat dit later in de Werkgroep Bekostiging uitgewerkt zou worden. De Werkgroep Bekostiging kwam er nooit. Het was klaar. Op 12 januari 2017 ontving mw. Edith Schippers een brief van het bestuur van de WIP waarin medegedeeld werd dat de bestuursleden hun functie ter beschikking stelden en dat, bij gebrek aan opvolgers, het bestuur besloten had de WIP op te heffen. Hoe triest ook voor de nog bij ons werkzame collega's, hoe triest ook voor wat er verloren is gegaan. We hadden dit nooit, maar dan ook nooit, mogen laten gebeuren.

Met dank aan medebestuurders Patricia Houtman, deskundige infectiepreventie, en Emile Schippers, internist-infectioloog, en aan Frank Leguijt, ad interim directeur WIP, voor hun hulp bij het tot stand komen van dit artikel.

Een bewerkte versie van dit artikel is eerder verschenen in Medisch Contact.

Toelichting van de auteur bij het artikel:

"Dit artikel lijkt op een eerder in Medisch Contact (MC) verschenen artikel, een bewerking van het oorspronkelijke, door mij ingediende manuscript, over de teloorgang van de WIP. De reden om dit originele artikel in het NTMM te plaatsen is gelegen in de merkwuurde wijze waarop Medisch Contact ingezonden manuscripten behandelt. Niet iedereen weet dat het artikel dat in MC verschijnt niet is wat de erbij vermelde auteur heeft ingediend. In de mail waarin MC meedeelt dat het is geaccepteerd voor publicatie, wordt namelijk ook vermeld dat het manuscript door een redacteur van MC zal worden bewerkt. Dat geldt ook voor manuscripten die aan alle eisen van MC voldoen. Het is daarna maar afwachten wat er uit dat bewerkingsproces tevoorschijn komt. Daar heb je als auteur geen invloed meer op anders dan je manuscript terugtrekken, wat gezien de monopoliepositie van een opinieblad als MC, onaantrekkelijk is. Gelukkig hebben we nog het NTMM!"

Referenties

1. Broek, van den PJ, Dertig jaar Werkgroep Infectiepreventie. Ned Tijdschr Med Microbiol. 2011;19:7-11.
2. van Cleef BA, Kluytmans JA, van Benthem BH, Haenen A, Monen J, Daniels-Haardt I, Jurke A, Friedrich AW. Cross border comparison of MRSA bacteraemia between The Netherlands and North Rhine-Westphalia (Germany): a cross-sectional study. PLoS One. 2012;7:e42787.
3. Pennsylvania Patient Safety Advisory. Demonstrating Return on Investment for Infection Prevention and Control. Pa Patient Saf Advis. 2010;7:102-7.
4. Raschka S, Dempster L, Bryce E. Health economic evaluation of an infection prevention and control program: are quality and patient safety programs worth the investment? Am J Infect Control. 2013;41:773-7.
5. Peel TN, Dowsey MM, Buising KL, Liew D, Choong PF. Cost analysis of debridement and retention for management of prosthetic joint infection. Clin Microbiol Infect. 2013;19:181-6.
6. Fernandez-Fairen M, Torres A, Menzie A, et al. Economical analysis on prophylaxis, diagnosis, and treatment of periprosthetic infections. Open Orthop J. 2013;7:227-42.

Toename van dengue-aanvragen en positieve patiënten in Nederland

Zsófia Iglói, Corine Geurts van Kessel, Annemiek van der Eijk, Bettie Voordouw, Marion Koopmans

Introductie

Begin 2019 worden er aanhoudende en grootschalige dengue-uitbraken in met name Azië en Zuidoost-Azië gemeld.¹ Deze uitbraken worden teruggezien in de uitlagen van de denguediagnostiek in Nederlandse en Europese laboratoria (*figuur 1*), aangezien in Nederland dengue-infecties reisgerelateerd zijn. Vergeleken met dezelfde periode in 2018, wordt in 2019 een aanzienlijke stijging gezien, vooral uit Brazilië, Cambodja, de Filipijnen, Thailand en Vietnam.²

Dengue, ofwel knokkelkoorts, is een door muggen overgebrachte virale infectie die een griepachtig ziektebeeld kan geven, soms met ernstige (incidenteel dodelijke) complicaties. De incidentie van dengue is de afgelopen 50 jaar sterk toegenomen. Naar schatting komen er jaarlijks meer dan 50 tot 100 miljoen infecties voor in meer dan 100 endemische landen.³ Het denguevirus omvat vier verschillende serotypes (DEN-1, DEN-2, DEN-3 en DEN-4) en behoort tot de *Flaviviridae*, net als zikavirus, gelekoortsvirus, westnijlvirus en Japanse-encefalitisvirus (JEV). Antistoffen tegen deze virussen en beschikbare vaccins kunnen onderling in de serologische testen sterk kruisreageren.⁴

Casus

Een patiënt die terugkeert van vakantie uit Thailand ontwikkelt binnen twee dagen na terugkomst een griepachtig beeld met klachten van misselijkheid, braken en diarree zonder bloedbijmenging. De patiënt heeft een rode huiduitslag met jeukende witte vlekjes op benen, borst en armen. Tevens heeft hij hevige pijn in zijn spieren en gewrichten. Hij vermeldt veelvuldig gestoken te zijn door muggen. De vaccinatiestatus (met name tegen gele koorts en JEV) van de patiënt is onbekend. Diagnostiek naar denguevirus en chikungunyavirus zijn passend bij een recente infectie

met denguevirus: het NS1-antigeen en IgM van het denguevirus waren sterk positief en het IgG van het denguevirus was zwak positief. Het IgM, IgG en PCR van het chikungunyavirus waren negatief. Diagnostiek naar infectie met zikavirus of overige flavivirussen is niet verricht.

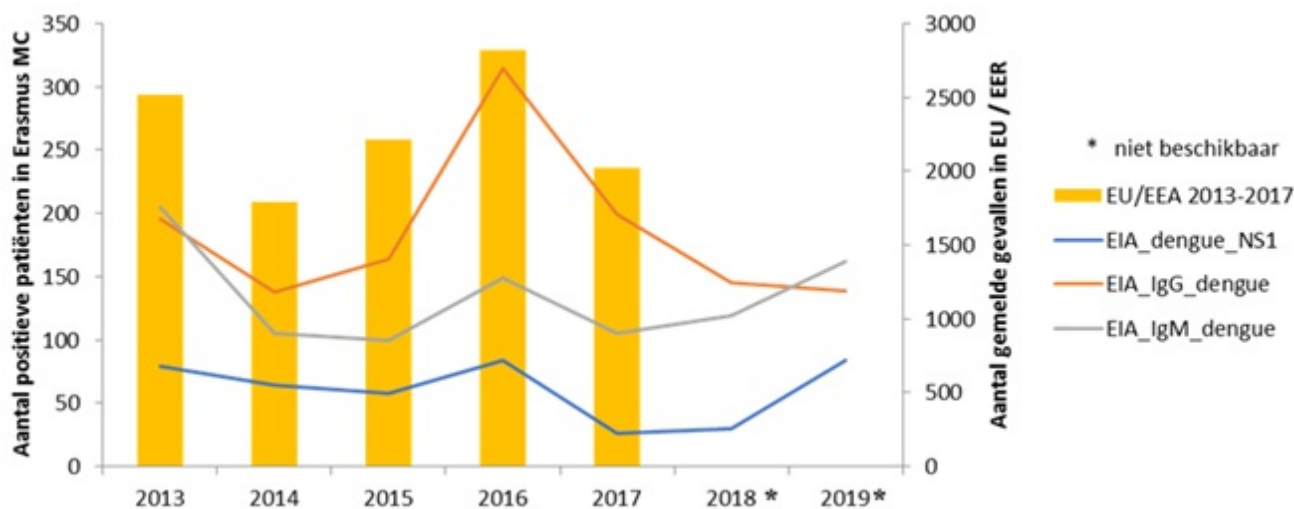
Denguediagnostiek

In Nederland biedt een klein aantal laboratoria denguediagnostiek aan (Diagnostisch Vademecum).⁵ Bij een verdenking op een acute dengue-infectie wordt vaak als eerste een NS1-antigeentest gedaan. Deze bepaling is erg specifiek, maar minder sensitief vanwege het relatief korte interval waarin zij positief is. Bij een negatieve NS1-test en/of een positieve IgM/IgG is serologische vervolgdagnostiek aangewezen. Tevens kan overwogen worden een PCR te verrichten op het monster indien dat in de acute fase is afgenomen.

De huidige toename van dengue wereldwijd en in Nederland (*figuur 1*) is terug te zien in het aantal positieve IgM- en NS1-testen, dat in de eerste acht maanden van 2019 hoog is in vergelijking met eerdere jaren. Van 2015 tot 2017 werden verhoudingsgewijs meer IgG-positieve bepalingen gezien zonder IgM. Dit weerspiegelt (deels) de zikavirusepidemie, waarbij meer onderzoeksaanvragen voor zikavirus- en denguevirusinfecties werden ontvangen vanwege bezorgdheid van reizigers na terugkeer uit een zika-epidemisch (en vaak denguevirusendemisch) gebied. Tevens is denguevirusserologie vaak kruisreactief bij patiënten met een acute

Erasmus MC, Rotterdam, afdeling Viroscience, Z. Iglói, C. Geurts van Kessel, A. van der Eijk, B. Voordouw, M. Koopmans. Correspondentieadres: B. Voordouw (a.voordouw@erasmusmc.nl)

Figuur 1. Aantal positieve denguevirusbevindingen tussen januari en augustus met verschillende serologische testen (EIA IgG, EIA IgM en EIA dengue NS1) door Erasmus MC (2013-2019), in vergelijking met de jaarlijkse EU/EER-kennisgeving (2013-2017).



zikavirusinfectie.⁶

Wat betekent dit voor de praktijk?

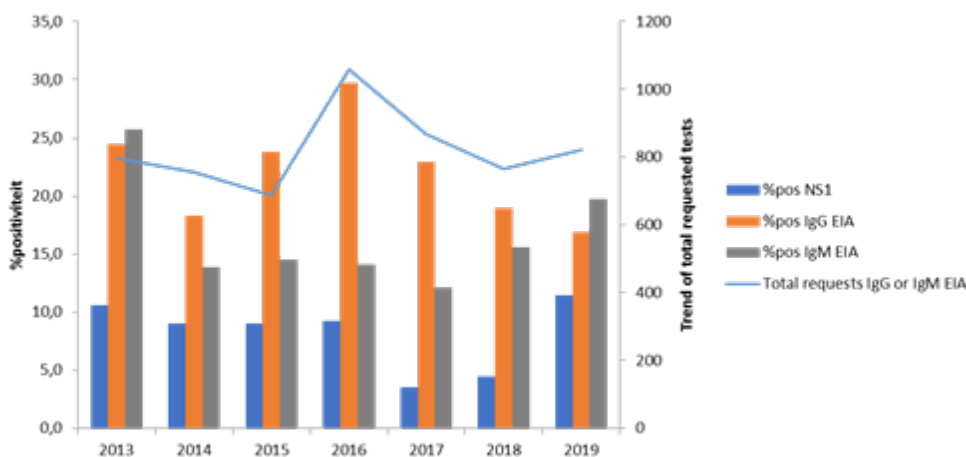
De toegenomen rapportage van dengue-infecties wereldwijd wordt in Nederland teruggezien in de diagnostieaanvragen. Bij veel daarvan ontbreken gegevens over klinische presentatie, vaccinatiestatus en reisanamnese. Deze informatie is cruciaal voor een juiste interpretatie van de diagnostische resultaten. Dat is van belang omdat naast dengue andere flavivirussen kunnen voorkomen.

Referenties

1. ProMED-mail, dengue/dhf update (17): Asia, pacific, Europe, Africa. 2019.

2. ECDC, communicable disease threats report Week 33, 11-17 August 2019. 2019.
3. WHO, 2019.
4. 1. ProMED-mail, dengue/dhf update (17): Asia, pacific, Europe, Africa. 2019. 2. ECDC, communicable disease threats report Week 33, 11-17 August 2019. 2019. 3. WHO, 2019. Souza NCSE, Felix AC, de Paulaa AV, et al. Evaluation of serological cross-reactivity between yellow fever and other flaviviruses. *Int J Infect Dis.* 2019;81:4-5.
5. <https://www.rivm.nl/infectieziekte-informatie-voor-professionals/diagnostiek/diagnostisch-vademecum-infectieziekten>.
6. van Meer MPA, Mögling R, et al. Re-evaluation of routine dengue virus serology in travelers in the era of Zika virus emergence. *J Clin Virol.* 2017;92:25-31.

Figuur 2. Percentage positieve resultaten met de verschillende serologische bepalingen en het totaal aantal dengue-aanvragen (data Erasmus MC).



Nascholing in Havana (Cuba) - 2 tot 4 maart 2020

Jacques Meis

Hij komt er weer aan: de 'Havana Course on Tropical and Travel Medicine'. Van 2 tot 4 maart 2020 wordt in Havana, Cuba de dertiende editie van deze course gehouden, kortweg HCM 13.

Legio Nederlandse microbiologen en andere belangstellenden hebben een van de eerdere versies van deze cursus gevolgd, tussen 2002 en 2015. Na een korte pauze en veel vraag naar een herhaling is deze kennismaking met Cuba weer beschikbaar. De gezondheidszorg in Cuba wordt met grote interesse gevolgd, wat ook blijkt uit de speciale workshop 'Cuba: salsa, sigaren en samenwerken', die op 11 december a.s. wordt gegeven tijdens het MMV-congres 'Opleiden over grenzen', van de Federatie van Medisch Specialisten.

In maart 2020 is er dus een mogelijkheid om in Cuba meer te weten te komen over reizigers- en tropengeneeskunde via lezingen, het bezoeken van een ziekenhuis, gezondheidscentra en een topresearchinstituut.

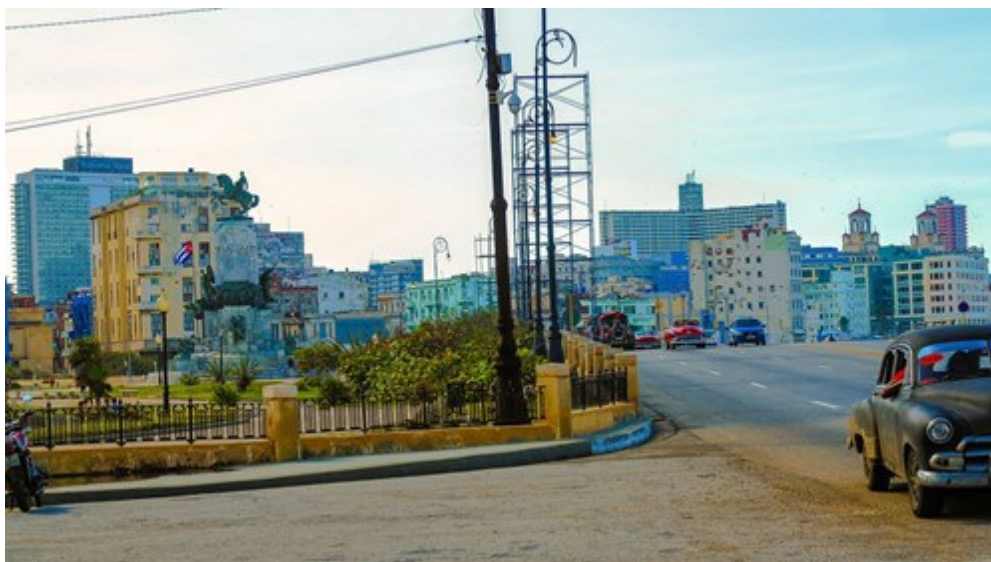
De cursus is geschikt voor (huis)artsen, specialisten in infectieziekten, openbare gezondheidszorg, apothekers en microbiologen. Extra vieruurmodules parasitologie en publieke gezondheidszorg zijn op aanvraag mogelijk. De cursus vindt plaats in het Excellence Center voor Infectieziekten, Instituto de Medicina Tropical 'Pedro Kouri' (IPK) in Havana. De voertaal is Engels en voor de cursus is 18 uur accreditatie bij het KNMG aangevraagd.

Cursusprijs: 550 euro

Meer informatie: www.maastrichttravelclinic.nl

Registratie: info@maastrichttravelclinic.nl

*Jacques Meis, arts-microbioloog,
Canisius-Wilhelminaziekenhuis, Nijmegen
(j.meis@cwz.nl)*



Antwoorden

Antwoord vraag 1: C

Toelichting

Capnocytophaga canimorsus is een gramnegatieve staaf die behoort tot de commensale flora van de orofarynx van onder andere honden en katten. De bacterie kan bij mensen levensbedreigende infecties veroorzaken met een fulminant beloop, meestal in de vorm van sepsis, maar ook als meningitis, endocarditis en soms als endoftalmitis. Risicofactoren voor infectie zijn asplenie, alcoholmisbruik, een recente hondenbeet of nauw contact met honden en/of katten. *C. canimorsus* vereist voor optimale groei een anaeroob of micro-aerofiel milieu. Voor de groei is een verlengde incubatietijd nodig. De kolonies groeien veelal pas na 4 tot 14 dagen en ogen op bloed- en chocolade-agar als kleine geel/oranje waterige kolonies. De bacterie groeit slecht op Mac Conkey agar.¹

De meest recent gepubliceerde studie naar het vóórkomen van *C. canimorsus* in Nederland laat in totaal 32 patiënten zien in de periode 2003-2005, wat resulteert in een jaarlijkse incidentie van 0,63 per miljoen. In 30 gevallen werd de diagnose gesteld via een positieve kweek (bij 29 patiënten uit bloed, één zowel uit bloed als liquor en één van een conjunctivale kweek).²

Een studie van een referentielaboratorium uit Californië rapporteerde 56 *C. canimorsus*-isolaten in de periode van 1972 tot 2004. De confirmaties zijn uitgevoerd via een combinatie van conventionele en moleculaire technieken, waaronder biochemische testen, vetzuur-analyse en 16S rRNA gen sequencing. In 51 gevallen werd de bacterie geïsoleerd uit bloed, in vier gevallen uit liquor en in één geval uit de keel. 13 procent van de ingestuurde isolaten werd aanvankelijk verkeerd geïdentificeerd, het meest waarschijnlijk door de beperkte diagnostische mogelijkheden van destijds. In totaal werden zes patiënten in eerste instantie opgenomen met het beeld van een cellulitis. In alle gevallen werd de bacterie gekweekt uit

bloed, maar niet uit de wonden.³ Ook in een studie van het Centre for Disease Control uit 1989 waren van de 150 opgestuurde stammen er slechts drie (twee procent) afkomstig uit wonden, terwijl 88 procent afkomstig was uit bloedkweken.⁴ Daarnaast is gezien de trage groei de wondkweek niet de snelste methode om de verdenking te ondersteunen.³

Daarmee zijn er nog drie antwoordopties over: 16s PCR op volbloed, een bloedkweek of een direct preparaat van volbloed. De studie uit Californië gebruikte zowel bloedkweken als een 16s PCR techniek op bloed uit een bloedkweekflesje om de diagnose te stellen, waarmee optie A en B dus mogelijk zijn. Verschillende case reports laten zien dat het mogelijk is om *C. canimorsus* te vinden in directe preparaten van volbloed.⁵⁻⁷ Een preparaat op volbloed toont dunne gram-negatieve staven met spitse uiteinden. De bacterie vertoont een karakteristieke motiliteit, wat als 'gliding motility' wordt beschreven.

Zowel een 16s PCR, een bloedkweek als een direct preparaat van volbloed kan dus de verdenking op een *C. canimorsus*-infectie ondersteunen dan wel bevestigen. Helaas is er weinig literatuur over de sensitiviteit van deze methoden. Van deze opties is optie C, een direct preparaat op volbloed, de snelste optie en daarmee het juiste antwoord op de vraag.

Antwoord vraag 2: A

Toelichting

Volgens de WIP-richtlijn 'Indicaties voor isolatie' is er geen isolatie geïndiceerd voor een patiënt met tularemie.⁸

Tularemie is een zoönose die wordt veroorzaakt door de bacterie *Francisella tularensis*, een pleiomorfe gramnegatieve coccobacil.⁹ *F. tularensis* komt met name voor op het noordelijk halfrond en bestaat uit verschillende subspecies, waarbij de meeste humane infecties worden

veroorzaakt door de subspecies *tularensis* (vooral Noord-Amerika) en *holarctica* (vooral Europa).¹⁰ *F. tularensis* subsp. *tularensis* is pathogener dan *F. tularensis* subsp. *Holarctica*.^{9,10} In Nederland komen infecties sporadisch voor, waarbij 21 humane gevallen gemeld zijn sinds 2011 (figuur 1).^{11,12} *F. tularensis* is een van de meest virulente bacteriën, waarbij de infectieuze dosis 10-50 bacteriën betreft, en wordt dan ook gezien als mogelijk bioterroristisch wapen.^{9,10,13}

In de literatuur zijn verschillende besmettingswegen beschreven:^{9,10}

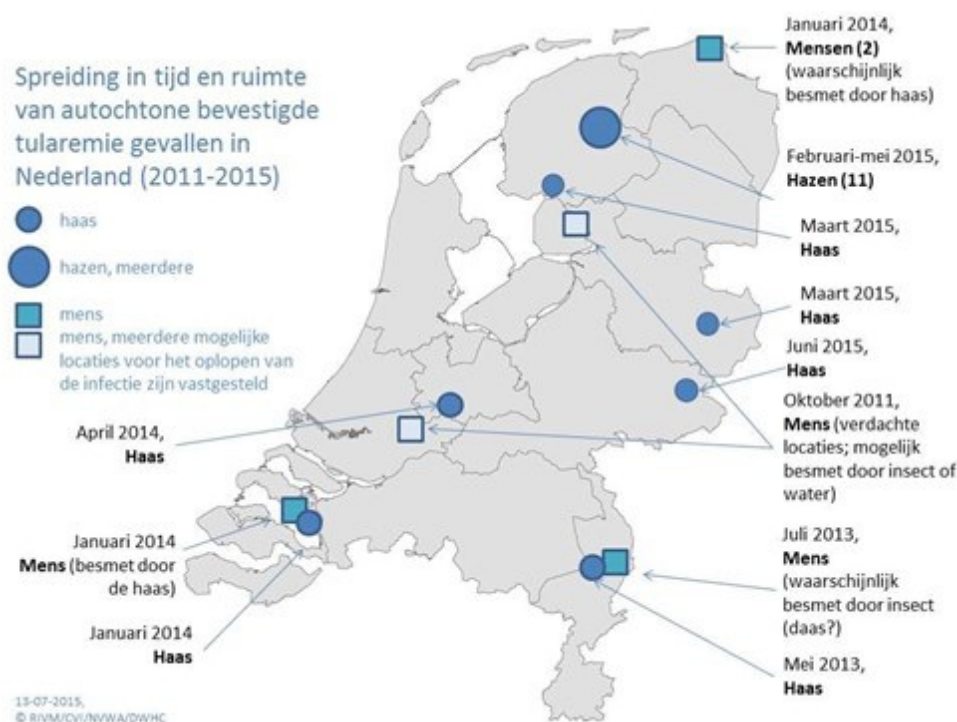
- Contact met geïnfecteerde dieren (vlees), met name hazen, konijnen en knaagdieren (woelmuizen)
- Beten/steken van insecten (dazen, teken en muggen)
- Via het milieu (bijvoorbeeld besmet drinkwater)
- Inhalatie van aerosolen (bijvoorbeeld bij hooi- en maaiwerkzaamheden)
- Er is zeer sporadisch besmetting van mens op mens beschreven.

In de meeste gevallen verloopt de besmetting door contact met geïnfecteerde dieren. Om deze reden staat het ziektebeeld ook wel bekend als

'Rabbit fever'. Afhankelijk van de manier en dosis van infectie, immunestatus van de patiënt en subspecies, kunnen zeven ziektebeelden onderscheiden worden (ulceroglandulair, glandulair, oculoglandulair, orofaryngeaal, intestinaal, tyfoïdaal en pulmonaal).^{9,10} De ulceroglandulaire vorm komt het meeste voor en wordt gekenmerkt door een ulcererende papel in combinatie met regionale lymfadenopathie.

F. tularensis kan gekweekt worden uit verschillende klinische monsters (bloed, pus, respiratoir materiaal, weefsel).¹⁰ Het is een obligaat aerobe, langzaamgroeiende bacterie, die het beste groeit op cysteïne-bevattende agars, meestal beter groeit op chocolade- dan bloedagar, en niet op MacConkey agar.^{9,13} *F. tularensis* subsp. *tularensis* is een BSL-3 micro-organisme vanwege mogelijk gebruik voor bioterrorisme, maar *F. tularensis* subsp. *holarctica* kan onder BSL-2 condities verwerkt worden.¹⁰ Er zijn casus beschreven waarbij *F. tularensis* door laboratoriummedewerkers werd opgelopen door manipulatie van een kweek waarbij aerosolen ontstonden.¹⁴ Determinatie is mogelijk via MALDI-TOF (indien de MALDI-TOF-database *F. tularensis*-spectra bevat, en zelfs dan kan determinatie moeilijk

Figuur 1. Overzicht van autochtone bevestigde humane tularemie-gevallen in Nederland in 2011-2015. Bron: Koene et al. 2015.⁵



zijn)¹⁵ of PCR. Serologie is bruikbaar vanaf 10 tot 20 dagen na infectie, waarbij hoge titers tot jaren na infectie kunnen persisteren.⁹

Tot dusverre is er sporadisch casuïstiek beschreven van mens-op-menstransmissie van *F. tularensis*. De eerste mogelijke casus stamt uit 1924 waarbij een moeder tularemie opliep nadat ze in haar duim prikte toen ze een tularemie-ulcus bij haar zoon probeerde te manipuleren met een naald.¹⁶ Een tweede casus vermeldt overdracht van *F. tularensis* tijdens een autopsie van een patiënt die overleed aan tularemie.¹⁷ Recent is overdracht van *F. tularensis* beschreven ten gevolge van orgaantransplantatie.¹⁸ In alle gevallen betreft het overdracht via direct bloedcontact. Omdat er geen verspreiding van mens op mens via aerosolen, druppels of direct contact is beschreven, is er geen indicatie voor isolatie van een opgenomen patiënt in het ziekenhuis. Wel is tularemie een meldingsplichtige ziektegroep C, waarbij de GGD een vragenlijst zal afnemen om de besmettingsbron te achterhalen, zodat er gekeken kan worden voor wie of voor welke risicogroepen aanvullend preventieve maatregelen nodig zijn.⁹

Referenties

1. Lion C, Escande F, Burdin JC. Capnocytophaga canimorsus infections in human: review of the literature and cases report. Eur J Epidemiol. 1996;12: 521-33.
2. van Dam AP, Jansz A. Capnocytophaga canimorsus infections in The Netherlands: a nationwide survey. Clin Microbiol Infect. 2011;17:312-5.
3. Janda JM, et al. Diagnosing Capnocytophaga canimorsus infections. Emerg Infect Dis. 2006;12:340-2.
4. Brenner DJ, et al. Capnocytophaga canimorsus sp. nov. (formerly CDC group DF-2), a cause of septicemia following dog bite, and C. cynodegmi sp. nov., a cause of localized wound infection following dog bite. J Clin Microbiol. 1989;27:231-5.
5. Zazula RP, Moravec M, Valeaka F. Capnocytophaga canimorsus: Rare cause of Fatal Septic Shock. Case report. Clin Microbiol. 2015;4.
6. Kullberg BJ, et al. Purpura fulminans and symmetrical peripheral gangrene caused by Capnocytophaga canimorsus (formerly DF-2) septicemia—a complication of dog bite. Medicine (Baltimore). 1991;70:287-92.
7. Pedersen G, Schonheyder HC, Nielsen LC. Capnocytophaga canimorsus bacteraemia demonstrated by a positive blood smear. A case report. APMIS. 1993;101:572-4.
8. Werkgroep Infectie Preventie, Indicaties voor isolatie [ZKH]. 2013, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu: <https://www.rivm.nl/wip-richtlijn-indicaties-voor-isolatie-zkh>.
9. Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding, Tularemie. 2017, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/tularemie>.
10. Penn RL. Tularemia: Microbiology, epidemiology, and pathogenesis. Up To Date. 2018.
11. Signaleringsoverleg, 3420 Patiënt met tularemie na tekenbeet op Ameland. 15 augustus 2019, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.
12. Koene MGJ, et al. Tularemie in Nederland, terug van weggevoert? Tijdschr Diergeneesk. 2015;140:23-7.
13. Wagar E. Bioterrorism and the Role of the Clinical Microbiology Laboratory. Clin Microbiol Rev. 2016;29:175-89.
14. Singh K. Laboratory-acquired infections. Clin Infect Dis. 2009;49:142-7.
15. Rudrik JT, et al. Safety and Accuracy of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry for Identification of Highly Pathogenic Organisms. J Clin Microbiol. 2017;55:3513-29.
16. Harris CE. Tularemia. Colorado medicine. 1924;32:328-34.
17. Weilbaeher Jr J, Moss E. Tularemia Following Injury while performing Post-Mortem Examination on Human Case. With Report of the Post-Mortem Findings in a Case of Pulmonic Type of Tularemia. J Lab Clin Med. 1938;24:34-8.
18. Nelson CA, et al. Francisella tularensis Transmission by Solid Organ Transplantation, 2017(1). Emerg Infect Dis. 2019;25:767-75.

Promoties

4 september 2019 - L. Rurenga-Gard

Importance of molecular diagnostics of viral infections in renal transplant recipients

Promotoren: prof. dr. H.G.M. Niesters
en prof. dr. W.J. van Son
Copromotoren: dr. A. Riezebos-Brilman
en dr. J.S. Sanders
UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie
en Infectiepreventie, sectie Klinische Virologie

25 september 2019 - M.M. Mebius

Haemostasis and Parasitic Helminths

Promotoren: prof. dr. J.W. Mouton†,
prof. dr. A.G.M. Tielens en prof. dr. Ph. G. de Groot
Copromotoren: dr. J.J. van Hellemond
en dr. R.T. Urbanus
Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische
Microbiologie & Infectieziekten
UMC Utrecht, afd. Klinische Chemie
en Haematologie

1 oktober 2019 - T. Mulder

Prevention of severe infectious complications after colorectal surgery

Promotoren: prof. dr. J.A.J.W. Kluytmans
en prof. dr. M.J.M. Bonten
Copromotor: prof. dr. M.F.Q. Kluytmans-van den Bergh
UMC Utrecht, afd. Medische Microbiologie.
Julius Center for Health Sciences and Primary Care

9 oktober 2019 - K. Meesilpavikkai

The state of STATs in Primary Immunodeficiencies: Molecular Diversity and Implications for Therapy

Promotor: prof. dr. P.M. van Hagen
Copromotoren: dr. V.A.S.H. Dalm en dr. W.A. Dik

Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie

11 oktober 2019 - R. Alessandri

Multiscale modeling of organic materials.
From the Morphology up

Promotoren: prof. dr. S.J. Marrink
en prof. dr. H.B. Braam
Rijksuniversiteit Groningen, afd. Moleculaire
Dynamica. Groningen Biomolecular Sciences
and Biotechnology Institute

25 oktober 2019 - M. Exterkate

Sustainable membrane biosynthesis for synthetic minimal cells

Promotoren: prof. dr. A.J.M. Driessen
en prof. dr. M. Heinemann
Rijksuniversiteit Groningen, afd. Moleculaire
Microbiologie. Groningen Biomolecular Sciences
and Biotechnology Institute

29 oktober 2019 - S. Pal Sing

Signal Transduction Pathways in Chronic Lymphocytic Leukemia

Promotor: prof. dr. R.W. Hendriks
Copromotor: dr. A.W. Langerak
Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie en Long-
ziekten

6 november 2019 - K.J.H. Janssen

Chlamydia trachomatis viability testing: the next piece of the puzzle in chlamydia control

Promotor: prof. dr. C.J.P.A. Hoebe
Copromotoren: dr. P.F.G. Wolfs
en dr. N.H.T.M. Dukers-Muijers
Maastricht UMC, afd. Medische Microbiologie. GGD
Zuid Limburg

**19 november 2019 -
W.S.N. Lekkerkerk**

Dutch Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of
Unknown Origin

Promotor: prof. dr. M.C. Vos

Copromotor: dr. W.J.B. van Wamel

Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische
Microbiologie & Infectieziekten

27 november 2019 - M.S. Arcilla

The import and spread of antibiotic-resistant
Enterobacteriaceae by healthy travelers

Promotoren: prof. dr. H.A. Verbrugh

en prof. dr. M.D. De Jong

Copromotoren: dr. D.C. Melles

en dr. P.J.J. van Genderen

Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische
Microbiologie & Infectieziekten

Amsterdam UMC, afd. Medische Microbiologie