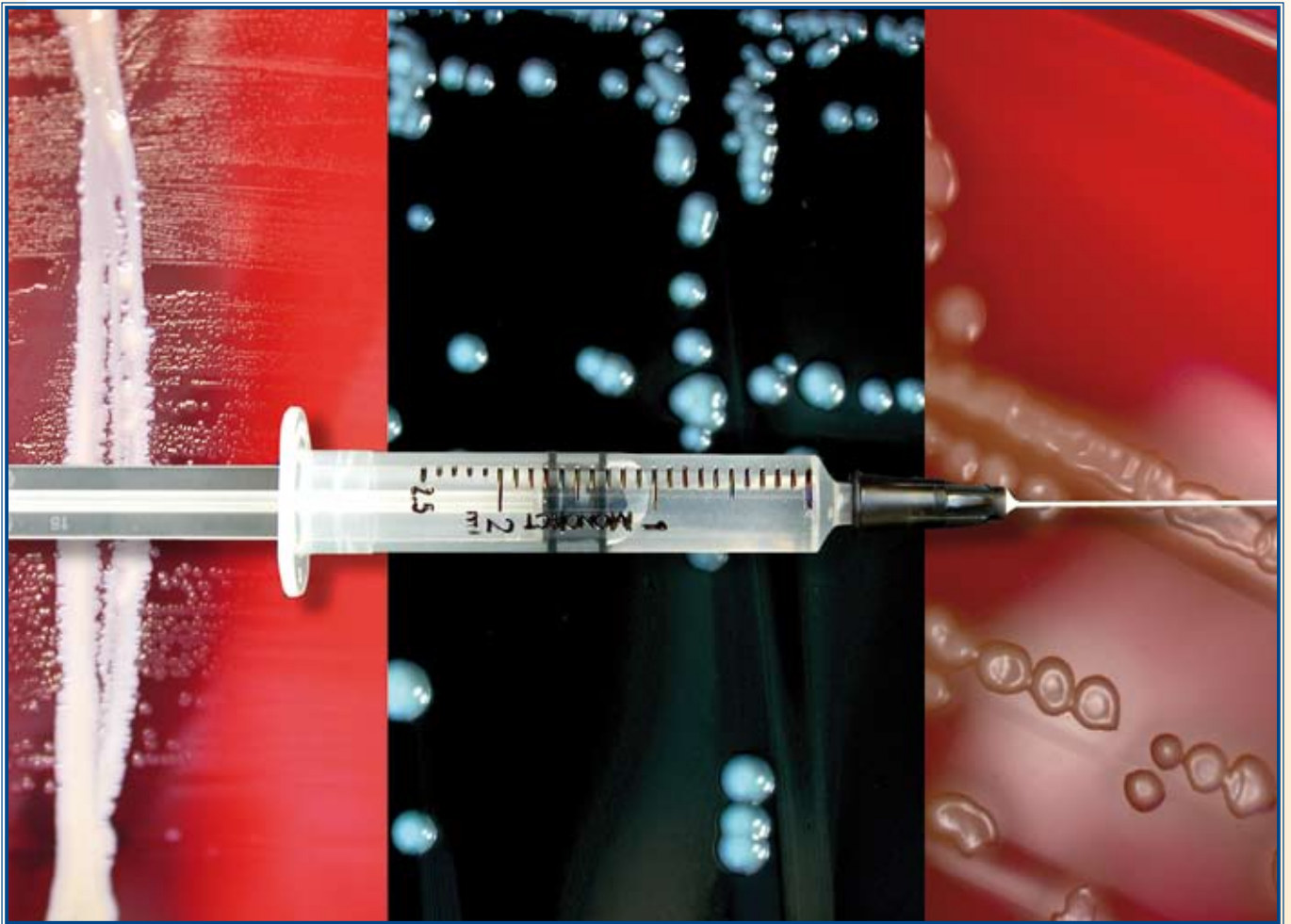


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR  
**MEDISCHE MICROBIOLOGIE**



'Transmissieroute': Wetenschap, 'return of investment' of l'art pour l'art?

•  
Het Rijksvaccinatieprogramma – van surveillance tot interventie

•  
Vaccinatie tegen bacteriële meningitis

•  
Vaccinatie ter preventie van cervixcarcinoom

•  
Varicella en vaccinatie, stand van zaken

•  
Nieuwe vaccins tegen rotavirus beschikbaar: hoe nu verder?

## Colofon

### Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie

Het Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM). Het doel van het tijdschrift is de lezers te informeren over ontwikkelingen betreffende het vakgebied. In het tijdschrift worden zowel fundamentele als klinische aspecten van de medische microbiologie belicht. Daarnaast biedt het plaats voor promoties e.d., nieuws over evenementen en mededelingen uit de (werkgroepen van de) vereniging.

### NVMM-secretariaat

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

### Hoofdredactie

Dr. M. van Rijn en Dr. H.F.L. Wertheim

### Redactie

Mw. dr. I.A.J.M. Bakker-Woudenberg,  
dr. A. Fleer, dr. J.G. den Hollander,  
J.A. Kaan, J.S. Kalpoe, mw. L.M. Kortbeek,  
dr. J.F.G.M. Meis, dr. G.J.H.M. Ruijs,  
mw. dr. A. van 't Veen, dr. C. Vink

### Redactiesecretariaat

Mw. G. Brouwer  
Van Zuiden Communications B.V.  
Postbus 2122,  
2400 CC Alphen aan den Rijn  
Tel. (0172) 47 61 91  
Fax. (0172) 47 18 82  
E-mail: [ntmm@zuidencomm.nl](mailto:ntmm@zuidencomm.nl)

### Advertentie-exploitatie

Van Zuiden Communications B.V.  
Dhr. D. Mackay  
Tel. (0172) 47 61 91

### Oplage en frequentie

900 exemplaren, 4x per jaar

### Abonnementen

Gratis voor leden van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) en leden van de Vereniging voor Infectieziekten (VIZ). Niet-leden NVMM of VIZ in Nederland: € 35,- per jaar  
Buiten Nederland, in Europa: € 42,50 per jaar  
Losse nummers: € 10,20  
Opgave abonnementen:  
Tel. (0172) 47 61 91



**VAN ZUIDEN**

© 2006, Van Zuiden Communications B.V.

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

### Algemene voorwaarden

Op alle aanbiedingen, offertes en overeenkomsten van Van Zuiden Communications B.V. zijn van toepassing de voorwaarden die zijn gedeponeerd bij de Kamer van Koophandel te Leiden.

ISSN 0929-0176

# Inhoud

<b>Van de redactie</b>	<b>106</b>
<b>'Transmissieroute'</b>	
Wetenschap: 'return of investment' of l'art pour l'art? <i>J. Verhoef</i>	107
<b>Artikelen</b>	
Het Rijksvaccinatieprogramma – van surveillance tot interventie <i>S. Hahné, S. de Greeff, N. van der Maas, H. de Melker</i>	108
Vaccinatie tegen bacteriële meningitis <i>A. van der Ende en L. Spanjaard</i>	114
Vaccinatie ter preventie van cervixcarcinoom <i>M. Kocken, J.A. Louwers, Th.J.M. Helmerhorst, C.J.L.M. Meijer, W.G.F. Quint, P.J.F. Snijders, R.H.M. Verheijen, W.A. ter Harmsel</i>	121
Varicella en vaccinatie, stand van zaken <i>M.W.H. van Beek, H.C. Rümke</i>	126
Vaccinatie tegen herpes zoster? <i>J.M.A. Lange, J.N. Vermeulen, A.C.M. Kroes</i>	130
Nieuwe vaccins tegen rotavirus beschikbaar: hoe nu verder? <i>N. Hartwig</i>	134
<b>Verenigingsnieuws</b>	
Organistie UEMS en de sectie medische biopathologie <i>J.E. Degener, G.J.H.M. Ruijs</i>	138
<b>Rubrieken</b>	
Personalia	140
Promoties	140
Agenda	140

Foto omslag: © Loes van Damme, Roel Verkooijen, Erasmus MC, afdeling Medische Microbiologie & Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam.

Links: *Haemophilus influenzae* – satellietgroei op bloedagar met *Staphylococcus aureus* – 24 uur

Midden: *Bordetella pertussis* – Regan Lowe agar – 5 dagen

Rechts: *Streptococcus pneumoniae* – bloedagar – 24 uur

Vaccins zijn al twee eeuwen een wezenlijk onderdeel van de preventieve gezondheidszorg. Desondanks dreigt preventie in het overheidsbeleid synoniem te worden met beleid gericht op gedragsverandering en eigen verantwoordelijkheid (onder andere op gebied van bewegen, gezonde voeding, waarschuwen tegen roken en alcohol). Maar de impact van vaccins op de volksgezondheid is groter dan die van andere geneesmiddelen en gedragspreventie. In de afgelopen decennia zijn oude vaccins gemoderniseerd en zijn er vele vaccins bijgekomen. Het aantal ziekten dat met vaccins kan worden voorkomen, is met de invoering van geconjugeerde vaccins tegen Hib, meningokokken-C en pneumokokken (de doorbraak van de jaren '90) in de afgelopen jaren belangrijk gestegen. Maar ook in de nabije toekomst zal het aantal vaccins toenemen. In 2006 is een grote sprong gemaakt met de registratie van vier nieuwe vaccins, namelijk tegen rotavirus, humaan papillomavirus en gordelroos, en het combinatievaccin tegen waterpokken, bof, mazelen en rodehond.

Reden genoeg om in dit themanummer aandacht te besteden aan de ontwikkelingen op vaccinatiegebied. Hoewel nieuwe ontwikkelingen sexy zijn, moet het al 50 jaar bestaande Rijksvaccinatieprogramma voldoende aandacht krijgen. Immers, door vaccinatie bestreden ziekten zijn verdwenen en maken niet meer zichtbaar waarom er blijvend tegen moet worden gevaccineerd.

Echte serieuze bijwerkingen van vaccinaties zijn uitermate zeldzaam, maar vooral vermeende bijwerkingen kunnen dan ten onrechte overwicht krijgen, waardoor de acceptatie van vaccinaties kan worden bedreigd. Recente voorbeelden van de gevaren van een onvoldoende vaccinatiegraad zijn

ook in Nederland zichtbaar. In 2005 was er een rubella-epidemie, ook onder niet-immune zwangeren die geboorte gaven aan zeker vier kinderen met een ernstige vorm van het congenitale rubellasyndroom, in 1999-2000 een mazelenepidemie met ruim 3000 aangiften en drie sterfgevallen, en in 1992-1993 een polio-epidemie met 71 patiënten van wie twee overleden. Deze drie epidemieën troffen overwegend gemeenschappen waarin vaccinaties worden afgewezen. Ze tonen dat ongevaccineerde personen kwetsbaar zijn voor deze ziekten, dat deze ziekten ook in de moderne tijd van nu niet behandelbaar zijn en hun tol kunnen eisen door een verloop met complicaties en sterfte.

Het Rijksvaccinatieprogramma staat onder druk. Er komen nieuwe vaccins, zoals tegen waterpokken, gastroenteritis door rotavirus en humaan papillomavirus. De Gezondheidsraad zal de minister van VWS adviseren of en hoe deze vaccins kunnen worden ingevoerd in het algemene programma. Daarnaast kunnen deze vaccins al op de vrije markt beschikbaar komen. Omdat de besluitvoering over algemene invoering vaak achterloopt op de markt, is het belangrijk om over de nieuwe vaccins te zijn geïnformeerd.

Dit themanummer geeft een overzicht van de belangrijkste ontwikkelingen.

Dr. H.C. Rümke, Vaxinostics-Erasmus MC, p/a Erasmus MC,  
kamer Ee1931, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam;  
e-mail: rumke@vaxinostics.com

# Wetenschap: 'return of investment' of l'art pour l'art?

J. Verhoef

Een van de plezierige momenten van mijn zomervakantie was het moment waarop ik een e-mail van een van onze postdocs ontving. Zij was enkele maanden geleden gepromoveerd en had nu te horen gekregen dat zij een VENI-beurs had ontvangen; een geweldige prestatie. Een VENI-beurs is een prestigieuze *grant* van NWO aan veelbelovende jonge onderzoekers die kort geleden zijn gepromoveerd.

Haar aanmelding behoorde tot de top. Nu kan zij haar onderzoek voortzetten en zelfs nieuwe wegen inslaan.

Het is geweldig dat NWO toponderzoek stimuleert en carrières in de wetenschap mogelijk maakt. Het is echter steeds meer NWO die bepaalt wie welk onderzoek verricht. Financiering van onderzoek is altijd een moeilijke zaak geweest. Vroeger was het zo dat onderzoek werd gefinancierd door gelden die de universiteit van de overheid ontving. Over het algemeen was de onderzoeker vrij om naar zijn/haar goeddunken onderzoek aan te pakken. Hij/zij deed onderzoek omdat hij/zij dat leuk vond en omdat hij/zij werd gegrepen en gefascineerd door een probleem. Een dergelijk probleem kon maatschappelijk relevant zijn, maar het hoefde niet. Wetenschap was een soort *l'art pour l'art* waarvoor wetenschappers zich niet tegenover de maatschappij behoeften te verantwoorden. Wetenschappers waren een soort gesubsidieerde artiesten.

Nu is dat geheel anders. De maatschappij wil weten wat er met haar belastinggeld gebeurt. Onderzoek mag niet meer vrijblijvend zijn. De overheid bepaalt in toenemende mate wat er met het onderzoeksgeld gebeurt. Zij definieert gebieden die voor subsidie in aanmerking komen en alleen degenen die kwalitatief zeer goed onderzoek verrichten, mogen rekenen op onderzoeksgeld van de overheid.

Maar wat is goed onderzoek? In het kort komt het erop neer dat wanneer iemand in een zeer gerenommeerd tijdschrift publiceert, hij of zij de kansen op een subsidie ziet stijgen. Het zijn eigenlijk de redacteuren van die gerenommeerde (buitenlandse) tijdschriften die bepalen welk onderzoek er wordt gedaan en wie in Nederland wetenschappelijk carrière gaat maken.

Maar wat zijn de echte drijfveren van de overheid? Onderzoek moet leiden tot innovatie en werkgelegenheid en – als het onderzoek op het gebied van de gezondheidszorg ligt – bijdragen aan de bevordering van de gezondheidszorg. De onderzoeksresultaten mogen (bij voorkeur?) zelfs commercieel worden uitgebaat.

Als wij die criteria (bevorderen van de gezondheidszorg, commercieel toepasbaar, *return on investment*) opleggen aan onderzoek dat de laatste 30 tot 40 jaar in Nederland werd verricht, moet de overheid teleurgesteld zijn. Nederlands onderzoek heeft zeker bijgedragen aan toegenomen fundamentele kennis. Onze kennis over fundamentele problemen is enorm toegenomen. Maar hebben al die miljoenen euro's effect gehad op bijvoorbeeld de gezondheidstoestand van de bevolking? Dat is nog maar de vraag. De gezondheid van de bevolking is zeker toegenomen de laatste 40 jaar. Maar je kunt je afvragen of dat toch niet vooral het gevolg is van een veranderende leefstijl en de bewustwording van mensen dat verandering van leefstijl effecten heeft op de gezondheid.

Kan onderzoek worden gesubsidieerd naar maatschappelijk relevante criteria? Als dat zo is, moet onderzoek veel flexibeler worden uitgevoerd en moet er gemakkelijk van onderwerp kunnen worden gewisseld. Men moet dan criteria aanleggen die ook in de industrie plaatsvinden. Onderzoek moet snel kunnen worden opgestart maar ook snel gestaakt.

Maar misschien is er nog een heel andere reden om in onderzoek te investeren. Onderzoek heeft een geweldige vormende educatieve waarde. Studenten die worden opgeleid in wetenschappelijk onderzoek leren creatief te zijn, logisch te denken en logische conclusies te trekken. Zij leren ook resultaten van onderzoek van anderen snel te beoordelen. Daarom is promotieonderzoek zo belangrijk, omdat al dit soort zaken wordt aangeleerd tijdens dat promotieonderzoek. Promotieonderzoek moet worden gestimuleerd. Als dat onderzoek goed wordt opgezet, maakt het thema eigenlijk niet uit. Onderzoek is onlosmakelijk verbonden met de universitaire vorming van de student. Daarom moet de verantwoordelijkheid voor het onderzoek weer vooral bij de universiteiten liggen. Het is dan ook toe te juichen dat steeds meer studenten promoveren. Dan komt het goede onderzoek vanzelf naar boven. En wie weet zal dan zelfs de kans op *return of investment* stijgen.

Dat neemt niet weg dat ik een borrel heb gedronken op de toekomst van onze medewerkster toen ik hoorde dat ze een VENI-beurs ontving.

De transmissieroute leidt naar prof. dr. M. Bonten.

Prof. dr. J. Verhoef, Eijkman-Winkler Instituut, UMC Utrecht, kamer G04.614, Postbus 85500, 8508 GA Utrecht

# Het Rijksvaccinatieprogramma – van surveillance tot interventie

S. Hahné, S. de Greeff, N. van der Maas, H. de Melker

## Samenvatting

In dit artikel geven wij een overzicht van de gebruikte surveillancemethoden van belang voor de besluitvorming rond het Rijksvaccinatieprogramma (RVP), en lichten wij toe aan de hand van voorbeelden uit het verleden, het heden en de toekomst.

**Trefwoorden:** Rijksvaccinatieprogramma, surveillance

## Inleiding

Het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) wordt sinds 1957 door de overheid aangeboden en beoogt momenteel alle zuigelingen en kinderen die woonachtig zijn in Nederland, te beschermen tegen de volgende tien infectieziekten: difterie, kinkhoest, tetanus, poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* type B (Hib), bof, mazelen, rodehond, meningokokken-C en pneumokokken. Zuigelingen die worden geboren in een gezin waarvan één of beide ouders zijn geboren in een land waar het hepatitis-B-virus middel- of hoog-endemisch is, en kinderen van een moeder die draagster is van het hepatitis-B-virus, worden tevens gevaccineerd tegen hepatitis-B. In tabel 1 staat het huidige schema van het RVP weergegeven. De centrale aansturing van het RVP wordt vanaf 2007 een nieuwe taak van het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het RIVM.

In alle fases van besluitvorming rond het RVP speelt surveillance een verschillende maar steeds cruciale rol. Surveillance kan worden gedefinieerd als de voortdurende systematische verzameling, analyse en interpretatie van gegevens en de verspreiding naar hen die dit dienen te weten zodat actie kan worden ondernomen.<sup>1</sup> In het geval van RVP-ziekten kan actie een aanpassing in het RVP betekenen. Een aanleiding tot aanpassing van het RVP kan ook zijn het beschikbaar komen van nieuwe vaccins.<sup>2</sup> Zo zijn er vaccins ontwikkeld tegen varicellazostervirus (VZV), rotavirus en humaan papillomavirus (HPV). Verder wordt er momenteel onderzoek gedaan naar vaccins tegen meningokokken-B. Voordat nieuwe vaccins in het RVP worden opgenomen, moeten surveillancegegevens zorgvuldig worden geanalyseerd om de ziektelast en de optimale vaccinatiestrategie te bepalen.<sup>2</sup> Na de introductie van een vaccin in het RVP moet er een continue bewaking

Tabel 1. Het huidige Rijksvaccinatieprogramma (november 2004).

ALGEMEEN		
Leeftijd	Injectie 1	Injectie 2
2 maanden	DaKT-IPV-Hib	Pneumo
3 maanden	DaKT-IPV-Hib	Pneumo
4 maanden	DaKT-IPV-Hib	Pneumo
11 maanden	DaKT-IPV-Hib	Pneumo
14 maanden	BMR	Men C
4 jaar	DaKT-IPV	
9 jaar	DT-IPV	BMR
KINDEREN UIT DE HBV RISICOGROEPEN*		
Leeftijd	Injectie 1	Injectie 2
Geboorte	Hep B**	
2 maanden	DaKT-IPV-Hep B /Hib	Pneumo
3 maanden	DaKT-IPV-Hep B /Hib	Pneumo
4 maanden	DaKT-IPV-Hep B /Hib	Pneumo
11 maanden	DaKT-IPV-Hep B /Hib	Pneumo
14 maanden	BMR	Men C
4 jaar	DaKT-IPV	
9 jaar	DT-IPV	BMR

\*Kinderen van wie een of beide ouders geboren is in een land waar hepatitis-B midden- of hoog-endemisch is en kinderen van een moeder die draagster is van het hepatitis-B-virus.

\*\* Alleen voor zuigelingen van HBsAg-positieve moeders.

plaatsvinden van de effecten van het programma, inclusief eventuele bijwerkingen en eventuele gevolgen op de lange termijn. Dit kan leiden tot aanpassingen in het RVP. Het doel van het RVP is een zo groot mogelijke vermindering

S. Hahné, S. de Greeff, N. van der Maas, H. de Melker, RIVM, CIE,  
Postbus 1, 3720 BA Bilthoven

van de ziektelast ten gevolge van de ziekten waartegen het RVP beschermt. Op de midden tot lange termijn, afhankelijk van welke infectie het betreft, is het doel de eliminatie van de doelziekten in Nederland waardoor wordt bijgedragen aan wereldwijde eradicatie van deze infecties. Tetanus is hierop de enige uitzondering. Omdat het reservoir van deze ziekte buiten de mens ligt, zal eradicatie nooit mogelijk zijn. In deze laatste fase is surveillance nodig om overblijvende risicogroepen te identificeren, bronopsporing te verrichten en het uiteindelijke bewijs voor eliminatie of eradicatie te leveren.

### Surveillance voor het RVP

#### Ziektesurveillance

Onder ziektesurveillance wordt in de context van het RVP verstaan het monitoren van het vóórkomen van de symptomatische infecties van één van de elf doelziekten van het RVP. Na introductie van een vaccin kan hiermee het succes van het programma worden vastgesteld door een daling van ziekte waartegen wordt gevaccineerd. Voor de meeste RVP-ziekten geldt een wettelijke meldingsplicht aan de GGD. Voor poliomyelitis geldt dat de behandelend arts dit bij vermoeden onmiddellijk dient te melden (groep-A-ziekte). Voor kinkhoest, meningokokkenziekte, difterie, mazelen en hepatitis-B geldt dat de behandelend arts deze bij vaststelling binnen 24 uur dient te melden (groep-B-ziekte). Rubella moet door het laboratorium binnen 48 uur worden gemeld (groep-C-ziekte). Voor een aantal ziekten, waaronder meningokokkose, is er sprake van een geïntensiverde surveillance. Dit houdt in dat er meer gedetailleerde informatie over de patiënt wordt gezocht.

Van de RVP-ziekten zonder meldingsplicht (bof, Hib, pneumokokkose en tetanus) geldt met name voor bof dat er onvoldoende inzicht is in het vóórkomen van de ziekte. De incidentie van Hib-infectie en pneumokokkose kan gedeeltelijk in beeld worden gebracht doordat laboratoria op vrijwillige basis isolaten sturen aan het Nederlands Referentielaboratorium Bacteriële Meningitis (NRBM). Voor pneumokokkose is er daardoor redelijk goed inzicht in het vóórkomen van pneumokokkenmeningitis, maar voor het bepalen van de incidentie van andere manifestaties van pneumokokkose (met name pneumonie en otitis media) zijn minder gegevens beschikbaar. Voor tetanus geldt dat aanvragen voor diagnostiek en advies enig inzicht geven in het vóórkomen van de ziekte. Meldingsplicht zou de surveillance van bof, invasieve pneumokokkeninfecties, tetanus en Hib kunnen verbeteren.

Laboratoriumsurveillance in het kader van het RVP is, naast de activiteiten van het NRBM, ondergebracht in het Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem (ISIS) van het RIVM. Sinds 1994 worden hierin positieve en negatieve laboratoriumresultaten van meer dan 350 verschillende ziekteverwekkers verzameld (zie ook [www.rivm.nl/isis](http://www.rivm.nl/isis)).

Mazelen exantheem met conjunctivitis (bron: WHO)



Cataract bij een congenitale rubella



Ook data over virologische diagnostiek (virologische weekstaten), ziekenhuisopnames (Prismant) en sterfte (CBS) worden gebruikt in de RVP-ziektesurveillance.

#### Immuunsurveillance

Met immuunsurveillance wordt beoogd de immuniteit bij de bevolking tegen RVP-ziekten, ontstaan door vaccinatie of infectie, te monitoren. Als door een effectief programma de incidentie van de doelziekte(n) is verminderd, speelt serologische surveillance een belangrijke rol om verandering in de epidemiologische dynamiek vast te stellen. Zo kan bijvoorbeeld worden nagegaan wat de verschillen zijn tussen natuurlijke en vaccinageïnduceerde immuniteit. Hierdoor kunnen (toekomstige) risicogroepen in kaart

worden gebracht en kan het risico op herintroductie van de infectie worden geschat. Dit zou aanleiding kunnen geven tot aanpassing van het RVP. Voor immuunsurveillance is een representatieve steekproef van de bevolking nodig. In 1995-1996 heeft het RIVM het eerste landelijke seroprevalentieonderzoek uitgevoerd, het PIENTER-project (Peiling Immunisatie Effect Nederland Ter Evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma). PIENTER wordt in 2006-2007 herhaald. Circa 20.000 mensen, woonachtig in 48 verschillende gemeenten, worden uitgenodigd hieraan deel te nemen ([www.pienterproject.nl](http://www.pienterproject.nl)). Naast de landelijk representatieve steekproef worden aanvullende steekproeven genomen in regio's met een lage vaccinatiegraad en onder allochtonen, omdat de immuniteit tegen RVP-ziekten bij deze groepen waarschijnlijk verschilt van die in de landelijke steekproef.

### Kiemsurveillance

Onder kiemsurveillance wordt verstaan het monitoren van veranderingen in fenotype of genotype van circulerende pathogenen. In de context van het RVP is dit bijvoorbeeld van belang wanneer er onder druk van vaccinatie (sub)types opkomen die minder goed of niet kunnen worden bestreden met vaccinatie, bijvoorbeeld in het geval van pneumokokken.

### Vaccinatiegraad

Het monitoren van de vaccinatiegraad geeft inzicht in de effectiviteit van het vaccinatieprogramma als kan worden aangenomen dat de vaccins werkzaam zijn. Analyse van vaccinatiegraadgegevens kan daarnaast bijdragen om risicogroepen te identificeren. In Nederland wordt de vaccinatiegraad van kinderen onder de 13 jaar bijgehouden door provinciale entadministraties, die vanaf 2007 onderdeel zullen uitmaken van het RIVM. De vaccinatiegraad is in Nederland niet homogeen verdeeld. In 2004 bedroeg de vaccinatiegraad minder dan 90 procent voor 6,2 procent van de gemeenten. Deze gemeenten bevinden zich in een strook die loopt van de Zeeuwse eilanden via de Betuwe en de Veluwe naar de kop van Overijssel. In deze strook wonen bevindelijk-gereformeerden die vaak ongevaccineerd zijn. Door deze geografische en sociale clustering schiet groepsimmunitet tekort en treden epidemieën van RVP-ziekten op (zie onder: rubella). Om het succes van het vaccinatieprogramma te behouden is continue aandacht voor het belang van vaccinatie nodig, ook bij andere groepen van de bevolking. Ouders zijn soms kritisch ten aanzien van vaccinatie en leggen – mede door de lagere incidentie van de ziekten door het succes van het programma – meer nadruk op de (mogelijke) bijwerkingen.

Om ouders goed te informeren over het RVP coördineert het RIVM sinds 2004 de communicatie rondom het Rijks vaccinatieprogramma. Met goede communicatie over het RVP wordt beoogd een voldoende draagvlak voor het RVP

te behouden en zo een hoge vaccinatiegraad te handhaven. Belangrijke activiteiten hierbij betreffen ondersteuning van professionals door telefonische advisering en bijscholing. Daarnaast verzorgen de communicatiemedewerkers van het RVP in samenwerking met de Landelijke Vereniging van Entadministraties (vanaf 2007 onderdeel van RIVM) en het Nederlands Vaccin Instituut via [www.rijksvaccinatieprogramma.nl](http://www.rijksvaccinatieprogramma.nl), elektronische nieuwsbrieven, folders voor ouders, informatie in verschillende talen, artikelen in vak- en publieksbladen en stands op congressen en publieksbeurzen.

### Surveillance van bijwerkingen van vaccinatie

Het RIVM bewaakt sinds 1962 de veiligheid van het RVP. Belangrijke peiler van de veiligheidsbewaking is een gestimuleerd passief meldsysteem. Iedereen die een mogelijke bijwerking van een vaccinatie vermoedt, kan dit melden. Alle meldingen worden aangenomen, ongeacht causaal verband.

De meeste meldingen (meer dan 85 procent) komen binnen via de telefonische informatie- en adviesdienst; deze dienst kan 24 uur per dag worden gebeld met vragen over vaccins en vaccinaties (tel: 030-274 24 24). Men kan echter ook per e-mail ([libris@rivm.nl](mailto:libris@rivm.nl)) of schriftelijk meldingen doen.

Medewerkers van de consultatiebureaus vormen de grootste groep melders, ongeveer 80 procent. Ouders melden in toenemende mate zelf, soms op advies van het consultatiebureau. Het aandeel van de meldingen door huisartsen en specialisten is de laatste jaren stabiel en ligt rond 1,5 procent. In 2004 zochten ouders bij ruim de helft van het aantal meldingen ontvangen op het RIVM, contact met de huisarts of het ziekenhuis in verband met klachten na een vaccinatie. Deze meldingen worden nu vaak door het consultatiebureau bij het RIVM gedaan. De tijdigheid en wellicht ook de kwaliteit van de meldingen kan verbeteren als huisartsen en specialisten zelf melding doen van postvaccinale verschijnselen.

Elke melding van een bijwerking wordt beoordeeld door een arts. Er wordt gekeken of aanvullende informatie noodzakelijk is. Vaak (in meer dan 90 procent van de gevallen) worden ouders gebeld voor een gedetailleerde beschrijving van de verschijnselen. Na aanvulling en validatie wordt aan de hand van internationaal vastgestelde criteria beoordeeld of er een oorzakelijk verband met de vaccinatie is. Jaarlijks verschijnt een RIVM-rapport over alle meldingen van dat kalenderjaar (zie [www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)). Er wordt gekeken naar trends en signalen, door gegevens te vergelijken met voorgaande jaren. Zo wordt het bijwerkingenprofiel van het RVP zo goed mogelijk in kaart gebracht.

Structureel wordt dit passieve surveillancesysteem aangevuld met meer systematische onderzoeken. In 2004 is een vragenlijstonderzoek gedaan om de incidentie van een aantal zeldzame heftige bijwerkingen na DKTP-Hib

(*whole-cell*-kinkhoestvaccin) te kunnen vergelijken met de bevindingen uit het passieve systeem. In 2006 wordt dit onderzoek herhaald met het nu in gebruik zijnde DaKTP-Hib (acellulaire kinkhoestvaccin).

### **Surveillance van belang voor de verschillende fasen van het RVP**

#### **Verleden: Pokkeneradicatie**

In Nederland werd al in 1799 voor het eerst op beperkte schaal tegen pokken gevaccineerd. Het werd in 1823 voor alle schoolgaande kinderen verplicht.<sup>3</sup> Omdat pokkenvaccinatie kan leiden tot ernstige bijwerkingen met soms fatale afloop, zakte de vaccinatiegraad aanzienlijk toen het in 1928 wettelijk mogelijk werd om, met een beroep op gemoedsbezwaren, vaccinatie tegen pokken te weigeren. In 1939 werd derhalve een nieuwe Inentingwet van kracht waarin werd bepaald dat ouders die weigerden hun kinderen te laten vaccineren, bij de burgemeester hun redenen moesten komen toelichten. In 1980 werd door de *World Health Assembly* verklaard dat pokken wereldwijd was uitgeroeid. Pokken is dan ook geen onderdeel meer van het RVP. De mogelijkheid van opzettelijke herintroductie van pokken voor terroristische doeleinden maakt het echter nodig om bij artsen kennis van de klinische verschijnselen, en optimale en snelle diagnostische capaciteit voor pokken te onderhouden.<sup>4</sup>

#### **Heden: Kinkhoest- en pneumokokkenvaccinatie en het RVP**

Introductie van routinevaccinatie tegen kinkhoest in 1953 heeft geresulteerd in een sterke daling van de incidentie. In 1996-1997 trad echter een sterke plotselinge stijging op in de incidentie van kinkhoest. Sindsdien vindt er elke twee à drie jaar een verheffing van de incidentie van kinkhoest plaats.<sup>5</sup> In de periode 1989-2004 zijn elf personen overleden aan kinkhoest. Het betrof (vrijwel) allemaal zuigelingen die te jong waren voor vaccinatie.

Als reactie op de epidemie van 1996-1997 is een aantal aanpassingen ten aanzien van kinkhoestvaccinatie doorgevoerd. Allereerst is in 1999 het vaccinatieschema vervroegd van vaccinatie op de leeftijd van 3, 4, 5 en 11 maanden naar vaccinatie op 2, 3, 4 en 11 maanden. Daarnaast werd ten gevolge van de relatief hoge incidentie van kinkhoest bij jonge kinderen die recent waren gevaccineerd, vanaf oktober 2001 een acellulaire boostervaccinatie op vierjarige leeftijd toegevoegd aan het RVP. Tot slot is op advies van de Gezondheidsraad in 2005 overgegaan van hecelvaccin op acellulair kinkhoestvaccin voor de primaire serie op 2, 3, 4 en 11 maanden.<sup>6</sup> Acellulaire vaccins bestaan niet uit de hele bacterie maar bevatten (onder andere) een aantal gezuiverde oppervlakte-eiwitten van de bacterie.<sup>7</sup> De Gezondheidsraad verwacht dat hiermee aanzienlijk meer gevallen van kinkhoest bij jonge kinderen kunnen worden vermeden. Bovendien heeft een acellulair

vaccin een gunstiger verhouding van werkzaamheid versus bijwerkingen ten opzichte van het hecelvaccin.

In overeenstemming met deze verwachting is een daling zichtbaar in het aantal meldingen van postvaccinale verschijnselen sinds de invoering van het acellulaire vaccin per 1 januari 2005 (<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/rapporten2005.html>). Het is echter nog te vroeg om het effect van invoering van acellulair vaccin op de incidentie vast te stellen.

Wel heeft de invoering van de boostervaccinatie voor vierjarigen sinds 2001 geleid tot een sterke reductie van het aantal ziektegevallen in de leeftijdsgroepen die in aanmerking zijn gekomen voor de boostervaccinatie. Ondanks dat het totaal aantal meldingen van kinkhoest in 2004 (n=9723) hoger is dan in het laatste epidemische jaar 2001 (n=7993), is er een duidelijke daling te zien van kinkhoest in deze leeftijdsgroepen. Ook het aantal meldingen van zuigelingen jonger dan zes maanden is lager dan in 2001. Eveneens is in het aantal ziekenhuisopnamen in 2004 een daling te zien ten opzichte van 2001 bij zowel de leeftijdsgroepen die in aanmerking zijn gekomen voor de boostervaccinatie als bij zuigelingen jonger dan zes maanden. Hoewel deze bevindingen slechts op gegevens van één jaar zijn gebaseerd, lijkt het er dus op dat de boostervaccinatie ook indirect bescherming oplevert voor jonge zuigelingen.

Het aantal meldingen bij adolescenten en volwassenen is daarentegen sterk toegenomen in 2004. Dit is in overeenstemming met eerder onderzoek waarbij werd aangetoond dat infectie met *Bordetella pertussis* het meest frequent voorkomt bij adolescenten en volwassenen.<sup>8</sup> Dit onderzoek leverde verder aanwijzingen op dat kinkhoest bij adolescenten en volwassenen vaak niet wordt herkend en gediagnosticeerd.

Het belangrijkste doel van kinkhoestvaccinatie is het terugdringen van kinkhoest onder jonge kinderen bij wie de ziekte vaak een ernstig verloop heeft. Door vaccinatie van adolescenten zal de infectiedruk in de populatie sterk afnemen, waardoor ook het voorkomen van ernstige kinkhoest bij zuigelingen zal verminderen. De grootte van het effect op zuigelingen is echter nog niet duidelijk. Invoering van vaccinatie van de omgeving van de zuigelingen, zoals aanstaande ouders of verzorgers ('cocooning strategie'), zal mogelijk sneller dan adolescentenvaccinatie leiden tot een daling in de ziektelast bij zuigelingen. Om meer inzicht te verkrijgen in de transmissie van kinkhoest naar zuigelingen is het RIVM in 2006 een onderzoek gestart naar de belangrijkste besmettingsbronnen van zuigelingen.<sup>9</sup>

De minister van VWS heeft besloten pneumokokkenvaccinatie op te nemen in het RVP vanaf 1 april 2006. Op de bestaande contactmomenten van 2, 3, 4 en 11 maanden krijgen zuigelingen Prevenar gelijktijdig met het DaKTP-Hib-vaccin. Voor de kinderen die naast DaKTP-Hib nog het



hepatitis-B-vaccin ontvangen, zal gebruik worden gemaakt van een combinatievaccin DaKTP/Hib/hepatitis-B. Op deze manier krijgen ook deze kinderen maximaal twee vaccinaties per contactmoment.

*Streptococcus pneumoniae* is na *Neisseria meningitidis* de tweede belangrijkste verwekker van meningitis in Nederland. De sterfte aan door pneumokokken veroorzaakte meningitis is hoger (15 tot 20 procent) dan die van meningokokkenmeningitis. Complicaties van meningitis betreffen doofheid en hersenbeschadiging. De surveillance door het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRBM) levert goede informatie op over het voorkomen van pneumokokkenmeningitis. Voor overige ziektebeelden, zoals sepsis maar vooral otitis media en pneumonie, is minder betrouwbare informatie aanwezig. Door het NRBM worden tussen de 200 en 250 patiënten met meningitis, veroorzaakt door pneumokokken, geregistreerd. Tachtig van deze patiënten betreft kinderen jonger dan 10 jaar. De Gezondheidsraad schat dat er jaarlijks 160 gevallen van sepsis, 7500 gevallen van pneumonie en 200.000 gevallen van otitis media acuta zijn.<sup>10</sup> De incidentie is het hoogst voor kinderen jonger dan vijf jaar. De incidentie is ook voor nuljarigen hoog. Behalve op de kinderleeftijd komen pneumokokkeninfecties frequent voor bij personen ouder dan 65 jaar.

Sinds 2001 is een 7-valent pneumokokkenvaccin (Prevenar) in Nederland geregistreerd. Het betreft een conjugaatvaccin dat bescherming kan bieden aan kinderen jonger dan twee jaar. Dit in tegenstelling tot het al langere tijd beschikbare 23-valente polysaccharidepneumokokkenvaccin. Het conjugaatvaccin biedt bescherming tegen zeven serotypes (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F en 23F). Van de in 2004 door het NRBM getypeerde liquorisolaten – afgenomen bij kinderen jonger dan vijf jaar – betreft 68 procent types die in het 7-valente vaccin voorkomen. Recente berekeningen van kosteneffectiviteit waarin onder meer rekening is gehouden met het positieve effect op niet-gevaccineerde leeftijdsgroepen, gaven een gunstigere schatting dan voorheen.<sup>11</sup> De kosten van pneumokokkenvaccinatie worden geschat op 10.300 per QALY en is daarmee kosteneffectief conform de vaak door de overheid gehanteerde grens van 20.000 euro per QALY. De Gezondheidsraad schat dat door opname van Prevenar in het RVP jaarlijks 78 sterfgevallen (waaronder 16 gevaccineerde kinderen), 85 gevallen (waaronder 56 onder gevaccineerde kinderen) van meningitis en 308 gevallen (waaronder 103 onder gevaccineerde kinderen) van sepsis worden voorkomen.<sup>11</sup> Voor longontsteking en middenoorontsteking waarvoor zowel de inschatting van het aantal ziektegevallen als de mate van bescherming door vaccinatie minder nauwkeurig zijn, wordt een schatting gegeven van respectievelijk 1800 en 52.000 minder ziektegevallen onder gevaccineerde kinderen.

De resterende ziektelast na vaccinatie zal nauwlettend worden gesurveilleerd om het effect van de vaccinatie te

evalueren. Voor het bepalen van de vaccineffectiviteit en om mogelijk vaccinfalen in kaart te brengen, zal vanaf 1 juni 2006 bij kinderen die geboren zijn na 1 april 2006 en invasieve pneumokokkenziekte ontwikkelen, de vaccinatiestatus worden opgevraagd. Behalve inzicht in het optreden van ziekte bij de cohorten personen die voor vaccinatie in aanmerking komen, is het ook van belang inzicht te hebben in verandering in het voorkomen van pneumokokkenziekte bij oudere leeftijdsgroepen. In de VS werd Prevenar in 2000 geïntroduceerd en in 2001 en 2002 was er al een duidelijke afname van de incidentie van invasieve ziekte onder kinderen waarneembaar. Uit recente analyses bleek bovendien dat door vermindering van circulatie van de ziekteverwekker ook de incidentie onder ouderen was gedaald,<sup>12</sup> hetgeen duidt op groepsimmunitet. Verder zijn er aanwijzingen dat, na vaccinatie, in de nasofarynx een verschuiving van types kan voorkomen. Deze *replacement* is tot nog toe beperkt gebleven, maar men dient er voortdurend op bedacht te zijn.<sup>13,14</sup>

#### **Toekomst: Eliminatie en eradicatie van mazelen en rubella?**

Eind jaren 1970 werden nog duizenden gevallen van mazelen en rubella gemeld in epidemische jaren die elkaar snel afwisselden, duidend op endemische transmissie. Dit patroon is volledig veranderd door het invoeren van de BMR-vaccinatie (tegen bof, mazelen en rodehond) in 1987. De huidige epidemiologie van beide ziekten wordt gekenmerkt door geïsoleerde gevallen, vaak gerelateerd aan import, in gebieden met een hoge vaccinatiegraad, en epidemieën in lage vaccinatiegraadregio's.

De meest recente epidemie van mazelen speelde zich af in 1999/2000, met in totaal meer dan 3000 gemelde gevallen, waaronder drie sterfgevallen.<sup>15</sup>

Voor rubella geldt dat er tussen september 2004 en september 2005 een epidemie in Nederland plaatsvond, met name onder bevindelijk-gereformeerde personen die op grond van hun religie vaccinatie afwijzen.<sup>16</sup> In totaal werden bijna 400 patiënten gemeld. Dit is een aanzienlijke onderschatting van het totale aantal patiënten omdat rubella in circa de helft van de gevallen zonder symptomen verloopt. Bovendien is voor rubella alleen een meldingsplicht als de infectie is bevestigd met behulp van laboratoriumdiagnostiek. Het overgrote deel van de rubellagevallen was niet gevaccineerd. Er werden 32 gevallen van rubella in de zwangerschap gemeld. Tot circa medio 2006 kunnen nog kinderen worden geboren van geïnfecteerde zwangere vrouwen. Het verloop van de epidemie is te zien op [http://www.rivm.nl/vtv/object\\_document/04236n21143.html](http://www.rivm.nl/vtv/object_document/04236n21143.html). Begin 2005 werd duidelijk dat de epidemie zich had verspreid naar een bevindelijk-gereformeerde gemeenschap in Canada die banden heeft met Nederland.

De rubella- en mazelenepidemieën illustreren dat groepsimmunitet door algemene vaccinatie in de

algemene bevolking kan worden doorbroken bij bevindelijk-gereformeerden die vaccinatie afwijzen op grond van hun religie en in sociaal en geografisch opzicht zijn geclusterd. De rubella-epidemie heeft nauwelijks geresulteerd in verspreiding buiten deze groep, terwijl tijdens de mazelenepidemie in 1999-2000 er wel enige verspreiding optrad naar gevaccineerde personen.<sup>17</sup> Mazelen is echter aanzienlijk meer besmettelijk dan rubella, en er zijn aanwijzingen dat rubellavaccinatie een hogere beschermingsgraad biedt dan mazelenvaccinatie.

De huidige epidemiologie van mazelen en rubella stelt hoge eisen aan de surveillance in Nederland. Naarmate er, buiten epidemieën om, minder gevallen vóórkomen, wordt de betrouwbaarheid van een klinische diagnose namelijk minder. Een aantal exanthemateuze kinderziekten, zoals parvovirus-B19-infectie, kan op grond van het klinisch beeld slecht worden onderscheiden van mazelen en rubella. In het stadium voor eradicatie is laboratoriumonderzoek bij verdenking op mazelen en rubella dus van groot belang voor een valide surveillance. Omdat voor de individuele patiënt het belang van laboratoriumonderzoek naar mazelen of rubella vaak geen consequenties heeft, worden minder-invasieve onderzoeksmethoden getest, waarbij wordt gebruikgemaakt van speeksel, gedroogd vingerprikbloed, urine en een keeluitstrijk.<sup>18</sup> De gegevens in dit project worden door het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) geanalyseerd met als doel een aanbeveling te maken voor optimale laboratoriumdiagnostiek bij exanthemen.

### Conclusie

Het RVP is al bijna 50 jaar een zeer effectief en veilig preventieprogramma. Het droeg bij aan wereldwijde eradicatie van pokken en heeft grote dalingen in de incidentie en ziektelast ten gevolge van alle andere doelziekten veroorzaakt. Toch blijft voortdurende surveillance naar de effecten van het RVP gewenst. Mede omdat laboratoriumdiagnostiek deze surveillance de juiste mate van specificiteit kan geven, spelen medisch-microbiologische laboratoria daarbij een belangrijke rol,

### Literatuur

1. Thacker SB, Berkelman RL. CDC surveillance update. Atlanta, Georgia, Centers for Disease Control and Prevention, 1988.
2. Melker HE de, Hahné SJM, Boer IM de (editors). The national immunisation programme in the Netherlands. Current status and potential future developments. RIVM-report no. 210021002/2005.
3. Stichting Biowetenschappen en Maatschappij. Gezond voor een prikje. ISBN 90-73196-48-5, 2006.
4. Warris Versteegen A, Vliet H van. De naoorlogse geschiedenis van pokken in Nederland. Infectieziektebulletin 2003;14:97-9.
5. Greeff SC de, Schellekens JFP, Mooi FR, Melker HE de. Effect van vaccinatie tegen kinkhoest op de incidentie van kinkhoest in Nederland, 1996-2003. Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:937-43.
6. Dutch Health Council. Vaccination against pertussis. The Hague: Health Council, 2004; publication number 2004/04.
7. Halperin SA, Scheifele D, Mills E, Guasparini R, Humphreys G, Barreto L, et al. Nature, evolution, and appraisal of adverse events and antibody response associated with the fifth consecutive dose of a five-component acellular pertussis-based combined vaccine. Vaccine 2004;21:2298-2306.
8. Melker HE de, Versteegh FG, Schellekens JF, Teunis PF, Kretzschmar M. The incidence of Bordetella pertussis infections estimated in the population from a combination of serological surveys. J Infect 2006;53(2):106-13.
9. Greeff S de, Westerhof A, Wijkmans C, Mooi F. BINKI-studie: Onderzoek transmissieroutes van kinkhoest naar zuigeling. Infectieziektebulletin 2006;6:208-9.
10. Gezondheidsraad. Algemene vaccinatie tegen meningokokken C en pneumokokken. Gezondheidsraad: Den Haag, 2001; publicatie nr 2001/27.
11. Gezondheidsraad. Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatie nr 2005/13.
12. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005; 54(36):893-7.
13. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. N Engl J Med 2001;344:403-9.
14. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D. Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers. Pediatr Infect Dis J 2003;22:532-40.
15. Hof S van den, Conyn-van Spaendonck MAE, Steenbergen JE. Measles epidemic in the Netherlands, 1999-2000. J Infect Dis 2002;186(10):1483-6.
16. Hahné SJ, Abbink F, Binnendijk RS van, Ruijs WL, Steenbergen JE van, Melker HE de. Rubella epidemic in the Netherlands, 2004/'05: awareness of congenital rubella syndrome required. Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:1174-8.
17. Hof S van den, Kerkhof JHTC van de, Ham PBG ten, Binnendijk RS van, Conyn van Spaendonck MAE, Steenbergen JE van. Mazelenepidemie in Nederland, 1999-2000. Ned Tijdschr Geneeskd 2001;145(52):2529-33.
18. Binnendijk RS van, Kohl HG, Ruijs H, Kerkhof H van den, Götz H, Stevens M, et al. Differentiatie van mazelen, rode hond en vijfde ziekte bij de melding van exanthem. Infectieziektebulletin 2004;15:6:215-8.

# Vaccinatie tegen bacteriële meningitis

A. van der Ende en L. Spanjaard

## Samenvatting

In 1980, vijf jaar na de officiële oprichting van het Referentielaboratorium voor bacteriële meningitis, waren de drie belangrijkste verwekkers van bacteriële meningitis: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae* type b. In 1993 werd het vaccin tegen *Haemophilus influenzae* type b, bestaande uit het type-b-kapselpolysaccharide geconjugeerd aan het tetanus-toxoïd, aan het Rijksvaccinatieprogramma toegevoegd. De incidentie van *Haemophilus*-meningitis daalde daarna sterk, maar lijkt nu weer licht te stijgen. De incidentie van serogroep-C-meningokokkenziekte daalde dramatisch na de introductie in 2002 van conjugaat-serogroep-C-kapselpolysaccharidevaccin. Er zijn echter jaarlijks nog ongeveer 200 gevallen van serogroep-B-meningokokkenziekte. Het kapselpolysaccharide van serogroep-B-meningokokken is echter niet immunogeen. Vaccins tegen meningokokkenziekte op basis van andere oppervlakteantigenen dan het kapsel zijn in ontwikkeling. Sinds 2003 is de pneumokok de belangrijkste verwekker van bacteriële meningitis. Het 7-valente vaccin (zeven verschillende kapselpolysaccharidetypes geconjugeerd aan een dragereiwit) tegen pneumokokken is sinds 1 april 2006 aan het Rijksvaccinatieprogramma toegevoegd. De theoretische dekkinggraad van dit vaccin is beperkt, maar nieuwe vaccins met meer verschillende kapselpolysaccharidetypes zijn in ontwikkeling.

Concluderend: De effectiviteit van de conjugaatvaccins tegen *Haemophilus*-meningitis en serogroep-C-meningokokkenziekte is groot, maar lijkt op den duur af te nemen. Nieuwe vaccins op basis van oppervlakteantigenen en virulentiefactoren kunnen de incidentie van bacteriële meningitis nog verder terugdringen. Nauwkeurige surveillance van de epidemiologie van bacteriële meningitis blijft nodig om vroegtijdig afnemende effectiviteit van ingevoerde vaccins waar te nemen en het effect van deze vaccins op de eigenschappen van de verwekkers te volgen.

**Trefwoorden:** vaccinatie, bacteriële meningitis

## Introductie

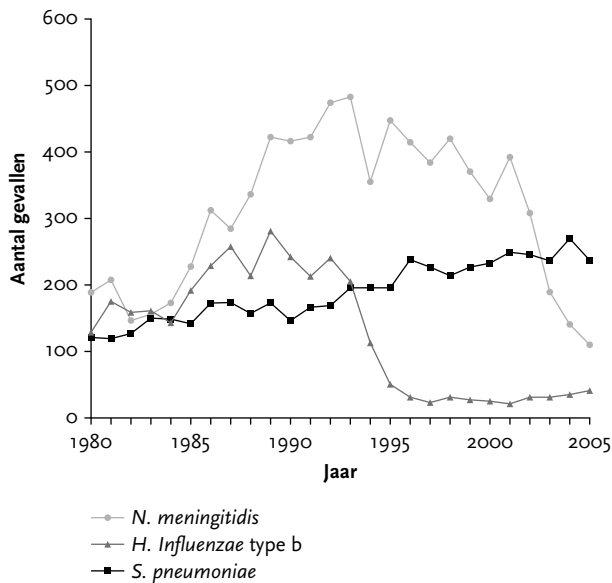
Het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRLBM), officieel opgericht in 1975, verzamelt en karakteriseert de bacteriële isolaten van patiënten

met meningitis uit heel Nederland. Lang daarvoor, in 1959, was de hoogleraar prof. dr. Charlotte Ruys van het toenmalige Laboratorium voor de Gezondheidsleer al gestart met het verzamelen en karakteriseren van meningokokkenisolaten. Het Referentielaboratorium beschikt dus over een grote collectie van *Neisseria meningitidis*-isolaten, maar ook van andere verwekkers van bacteriële meningitis, waarvan *Streptococcus pneumoniae*- en *Haemophilus influenzae*-isolaten de belangrijkste zijn. De isolaten werden aanvankelijk uitsluitend met serologische methoden gekarakteriseerd. Tegenwoordig wordt voor de typering meer en meer gebruikgemaakt van moleculairbiologische technieken, met name sequentieanalyses van relevante epitopen en van huishoudgenen ten behoeve van *Multi Locus Sequence Typing* (MLST).<sup>1</sup> De typering van meningokokken wordt nu volledig met moleculairbiologische technieken uitgevoerd.

De karakteristieken van het isolaat worden samen met de gegevens van de patiënt, zoals leeftijd, geslacht, woonplaats en plaats van behandeling, opgeslagen in een databestand. Het NRLBM heeft dan ook een goed inzicht in de epidemiologie van bacteriële meningitis over een periode van 25 jaar (figuur 1). In 1980, vijf jaar na de officiële oprichting van het Referentielaboratorium, waren – afgeleid van het aantal ontvangen isolaten geïsoleerd uit liquor van patiënten met meningitis – de drie belangrijkste verwekkers van bacteriële meningitis *N. meningitidis* (181; 29 procent), *S. pneumoniae* (125; 20 procent) en *H. influenzae* type b (121; 20 procent).

A. van der Ende, AMC, afdeling Medische Microbiologie, Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, e-mail: a.vanderende@amc.uva.nl

Figuur 1. Verloop van het aantal gevallen van meningitis door meningokokken, pneumokokken en *Haemophilus influenzae* type b in de tijd.



**Verwekkers van bacteriële meningitis  
Haemophilus influenzae type b**

Voor 1993 was de incidentie van meningitis door *H. influenzae* type b (Hib) 1,3 à 1,6 gevallen per 10<sup>5</sup> inwoners. Vooral onder kinderen jonger dan vijf jaar was de incidentie hoog: 28,7 per 100.000 in 1992. In 1993 werd het vaccin tegen Hib, bestaande uit het type-b-kapselpolysaccharide geconjugeerd aan het tetanustoxoïd, aan het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) toegevoegd. Kinderen worden op de leeftijd van twee maanden gevaccineerd en vervolgens op de leeftijd van drie, vier en 11 maanden (tot 1999 was het vaccinatieschema drie, vier, vijf en 11 maanden). Na de introductie van het Hib-vaccin nam de incidentie van meningitis in de jaren 1993-1996 gestaag af tot 0,06 gevallen per 10<sup>5</sup> inwoners; 0,8 per 100.000 onder kinderen tot vijf jaar.<sup>2</sup>

In de VS en Finland, waar het vaccin eerder werd toegepast, daalde de incidentie ook onder niet-gevaccineerden,<sup>3,5</sup> en werd er een reductie in het Hib-dragerschap onder gevaccineerden waargenomen.<sup>5,7</sup> In tegenstelling tot wat in de VS en Finland werd waargenomen, daalde de incidentie van Hib-meningitis in Nederland alleen onder de gevaccineerden.<sup>2</sup> Dit heeft ongetwijfeld te maken met de wijze waarop het vaccin in Nederland is geïntroduceerd. Het vaccineren van een cohort kinderen met een beginleeftijd van drie maanden liet oudere kinderen onbeschermd. Juist onder deze oudere kinderen, met name in de leeftijd van 18 maanden, is het dragerschap hoog.<sup>5,7</sup> In Finland, waar deze groep wel is gevaccineerd met als gevolg een significante reductie van het dragerschap en circulatie van Hib, is wel groepsprotectie waargenomen.<sup>4,6</sup>

In het Verenigd Koninkrijk, waar vaccinatie wordt gegeven op de leeftijd van twee, drie en vier maanden, neemt de

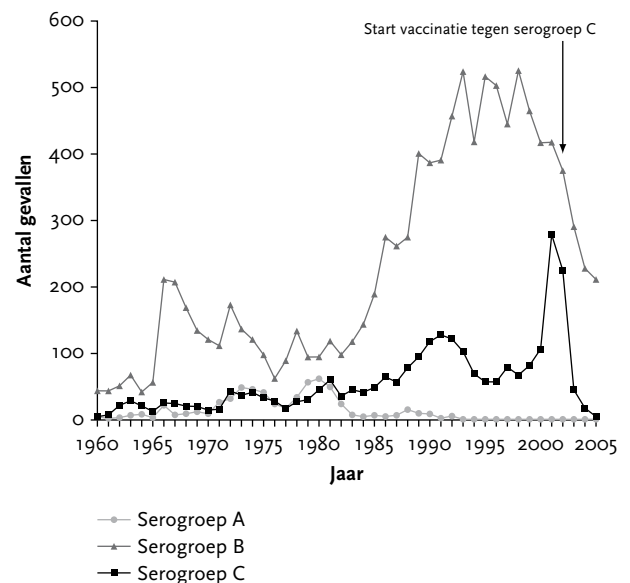
incidentie van Hib sinds 1999 weer toe en steeg onder nul- tot vierjarigen tot 3,7 per 100.000.<sup>8</sup> Een snelle afname van de immuniteit bij de gevaccineerde kinderen werd als mogelijke verklaring geopperd; er wordt niet, zoals in Nederland, een herhalingsdosis op de leeftijd van 11 maanden gegeven.<sup>9</sup> Ook is er een verband gelegd tussen het gebruik van het acellulaire pertussisvaccin in combinatievaccins en de afnemende effectiviteit van het Hib-vaccin.<sup>10</sup> Naar aanleiding van de verminderde effectiviteit van het Hib-vaccin onder jonge kinderen werd in het Verenigd Koninkrijk een herhalingscampagne gestart en aan kinderen op de leeftijd van zes maanden tot vier jaar een herhalingsvaccinatie gegeven.<sup>10</sup>

In Nederland neemt sinds 2000 de incidentie van Hib-meningitis ook weer iets toe, zij het minder dramatisch dan in het Verenigd Koninkrijk, naar ongeveer 0,12 gevallen per 10<sup>5</sup> inwoners.<sup>9</sup> Het gebruik van het acellulaire kinkhoestvaccin kan niet de verklaring van de toegenomen Hib-incidentie in Nederland zijn, omdat dit vaccin pas sinds 2005 in gebruik is genomen.<sup>11</sup> Uit onderzoek naar de genotypes van Hib-stammen blijkt dat de variabiliteit van Hib-stammen na introductie van de vaccinatie groter is dan vóór vaccinatie, wat mogelijk duidt op de selectie van *escape*-varianten, waartegen de door vaccinatie geïnduceerde immuniteit minder goed zou beschermen.<sup>12</sup> Dit zou resulteren in verhoogde circulatie van deze stammen en zo in een toename van het aantal Hib-infecties.

**Neisseria meningitidis**

De isolaten en gegevens afkomstig van patiënten met meningokokkenziekte worden al sinds 1959, over een periode van meer dan 45 jaar, verzameld (figuur 2).

Figuur 2. Verloop in de tijd van het aantal gevallen van meningokokkenziekte naar serogroep.



Meningokokken worden onderverdeeld in 13 verschillende serogroepen op basis van kapselpolysaccharideantigenen. Vijf serogroepen A, B, C, Y en W135 zijn wereldwijd de voornaamste oorzaken van meningokokkenziekte. In Europa en Amerika komt voornamelijk serogroep B en C voor, terwijl serogroep A voornamelijk in Afrika (ten zuiden van de Sahara) en Azië voorkomt. In de geïndustrialiseerde landen worden opeenvolgende endemische verheffingen veroorzaakt door isolaten behorende tot verschillende genotypische clusters, die ook wel hypervirulente klonen worden genoemd.<sup>1</sup>

De jaarlijkse incidentie van meningokokkenziekte varieerde gedurende de periode van 1960 tot begin jaren '80 van 0,7 tot 2,0 per 10<sup>5</sup> inwoners. Begin jaren '80 nam de incidentie gestaag toe tot 4,0 per 10<sup>5</sup> inwoners en bleef op een hoog niveau gedurende een tiental jaren (*figuur 1 en 2*). Deze verhoging werd veroorzaakt door serogroep-B-meningokokken behorende tot de hypervirulente kloon ST41/44. In 2001 nam de incidentie van meningokokkenziekte plotseling verder toe, hetgeen werd veroorzaakt door serogroep-C-meningokokken behorende tot de hypervirulente kloon ST11 (*figuur 2*).

Het beschikbare vaccin tegen serogroep-C-meningokokken was al in 1999 met groot succes in het Verenigd Koninkrijk ingevoerd.<sup>13</sup> Dit vaccin bestaat naar analogie met het vaccin tegen Hib, uit het serogroep-C-kapselpolysaccharide gekoppeld aan het tetanustoxoïd. In 2002 werd dan ook besloten vaccinatie tegen serogroep-C-meningokokken in te voeren in het Rijksvaccinatieprogramma en kinderen op de leeftijd van 14 maanden eenmalig te vaccineren. Daarnaast is er een inhaalprogramma uitgevoerd en zijn alle kinderen van 14 maanden tot 19 jaar gevaccineerd.

Direct na de invoering van het vaccinatieprogramma daalde de incidentie van serogroep-C-meningokokkenziekte dramatisch. In 2005 werden er nog maar vier gevallen (niet gevaccineerd) van serogroep-C-meningokokkenziekte gesignaleerd door het NRBM (*figuur 2*). Tot op heden is nog geen vaccinfalen waargenomen. De daling van de incidentie van serogroep-C-meningokokkenziekte trad niet alleen op onder gevaccineerde personen, maar ook onder niet-gevacceerden.<sup>14</sup> Dit zou op groepsprotectie kunnen wijzen, al kan niet worden uitgesloten dat een natuurlijk verloop van het voorkomen van serogroep-C-meningokokkenziekte hiertoe heeft bijgedragen. In het Verenigd Koninkrijk waar ook daling onder niet-gevacceerden werd waargenomen, werd evenals in ons land een inhaalprogramma uitgevoerd.<sup>16</sup> Evenals bij vaccinatie tegen Hib, leidt vaccinatie tegen serogroep-C-meningokokkenziekte tot reductie van het serogroep-C-meningokokkendragerschap.<sup>15</sup> Het vaccineren van een grote groep personen kan het reservoir dusdanig reduceren dat dit leidt tot een afname van de circulatie van serogroep-C-meningokokken en tot groepsprotectie.

Het vermogen van meningokokken om van type kapselpolysaccharide te wisselen kan *escape*-varianten opleveren die nieuwe uitbraken kunnen veroorzaken. In de jaren 2000-2002 veroorzaakten ST11-meningokokken met een W135-kapsel een uitbraak onder Hadji-pelgrims en hun contacten.<sup>17-19</sup> Tot dan toe kwam dit ST voornamelijk voor bij serogroep C. Sinds 2000 veroorzaken deze serogroep-W135-meningokokken ook grote epidemieën in Afrika.<sup>20</sup> Uit de gegevens van het NRBM blijkt dat ongeveer een procent van de isolaten behorende tot de hypervirulente kloon ST11, het serogroep-B-kapselpolysaccharide tot expressie brengt. De frequentie van deze isolaten is echter na de introductie van het vaccin tegen serogroep-C-meningokokken niet toegenomen. Het NRLBM en andere Referentielaboratoria in Europa monitoren met genotypering en serogroepering nauwkeurig het vóórkomen van ST11-isolaten met andere serogroepen dan C.

In het Verenigd Koninkrijk lijkt de effectiviteit van het serogroep-C-vaccin af te nemen, vooral onder kinderen onder drie jaar.<sup>21</sup> De follow-up in Nederland is korter, maar tot nu toe wordt dit niet in Nederland waargenomen. Dit kan mogelijk worden verklaard door het verschil in de wijze waarop het vaccin wordt gebruikt. In het Verenigd Koninkrijk worden kinderen op de leeftijd van twee, drie en vier maanden gevaccineerd, terwijl in Nederland één dosis op de leeftijd van 14 maanden wordt gegeven. Waarschijnlijk is de duur van de bescherming langer als er in het tweede levensjaar wordt gevaccineerd.<sup>14</sup>

De invoering van het vaccin tegen serogroep-C-meningokokken leidde tot een daling van de incidentie van meningokokkenziekte tot 1,2 gevallen per 10<sup>5</sup> inwoners in 2005. Dit is slechts gedeeltelijk toe te schrijven aan de daling van serogroep-C-meningokokkenziekte. Ook de incidentie van serogroep-B-meningokokkenziekte is gedaald van 3,2 gevallen in 1999 tot 1,2 per 10<sup>5</sup> inwoners in 2005 (*figuur 2*). Een zekere verklaring hiervoor is er niet, maar waarschijnlijk is de immuniteit tegen meningokokken behorende tot de hypervirulente kloon ST41/44, onder de bevolking zodanig toegenomen dat deze zich niet langer in de populatie kan handhaven.<sup>22</sup> Aanwijzing hiervoor zou kunnen zijn dat de variatie onder de ST41/44-meningokokken nu groter is dan in de jaren '80 en '90 van de vorige eeuw.

De dalende incidentie van serogroep-B-meningokokkenziekte betekent niet dat de last van meningokokkenziekte spontaan verwaarloosbaar zal worden. Eerder is al opgemerkt dat in de loop van de tijd endemische verheffingen van serogroep-B-meningokokkenziekte voorkomen (*figuur 2*). Bovendien zijn er jaarlijks toch nog ongeveer 200 gevallen van serogroep-B-meningokokkenziekte. Een vaccin tegen serogroep-B-meningokokken is dan ook gewenst. Het ligt voor de hand hierbij een soortgelijke strategie toe te passen als zo succesvol is toegepast voor

het vaccin tegen *H. influenzae* type b en serogroep-C-meningokokken. Het kapselpolysaccharide van serogroep-B-meningokokken is echter niet immunogeen.<sup>23</sup> Het komt structureel overeen met polysacchariden die in het weefsels, met name in de hersenen van de mens, voorkomen.<sup>24</sup>

Vaccins op basis van andere oppervlakteantigenen dan het kapsel kunnen hier uitkomst bieden. Deze vaccins zouden bescherming kunnen bieden tegen meningokokken, ongeacht de serogroep. Verschillende producenten van vaccins hebben een meningokokkenvaccin op basis van oppervlakteantigenen in ontwikkeling, maar geen ervan is geregistreerd.

Het Nederlands Vaccin Instituut (NVI) in Bilthoven heeft een vaccin ontwikkeld dat het buitenmembraaneiwit PorA als belangrijkste antigeen bevat.<sup>25,26</sup> Er is echter een groot aantal PorA-eiwitten met elk verschillende antigeenspecificiteit, zodat de antilichaamrespons opgewekt tegen één PorA-antigeen, niet beschermt tegen meningokokken die heterologe PorA-eiwitten tot expressie brengen. Het PorA-vaccin (Hexamen) dat door het NVI is ontwikkeld bestaat daarom uit zes verschillende PorA-types.<sup>25</sup> Onlangs is het vaccin uitgebreid met nog eens drie PorA-types (Nonamen).<sup>27</sup> Dit laatste vaccin dekte in 2005 81 procent van alle meningokokkenisolaten. De werkelijke dekking zal zeer waarschijnlijk hoger zijn, omdat antistoffen opgewekt tegen een bepaald type PorA waarschijnlijk kruisreageren met sommige varianten van dit PorA-type.<sup>28</sup>

Endemische verheffingen van meningokokkenziekte worden over het algemeen veroorzaakt door een type meningokok met weinig variatie in oppervlakte-epitopen. Het inzetten van een monovalent vaccin tijdens een vroeg stadium van een dergelijke endemische verheffing is dan ook een reële optie. Een monovalent PorA-vaccin wordt al toegepast in Nieuw-Zeeland, waar een epidemie werd veroorzaakt door meningokokken behorende tot dezelfde hypervirulente kloon ST41/44, die vanaf begin jaren '80 een endemische verheffing in Nederland heeft veroorzaakt.<sup>29</sup>

Om echter een zo groot mogelijk aantal ziektegevallen te voorkomen is een multivalent vaccin nodig. Recent is een vaccin beschreven dat bestaat uit vijf verschillende buitenmembraaneiwitten en dat bij muizen bactericide antistoffen tegen 78 procent van een representatief panel van 85 stammen induceert.<sup>30</sup> De waarde van dit vaccin moet echter nog worden bevestigd met klinische onderzoek.

Naast de periodieke endemische verheffingen van serogroep-B-meningokokkenziekte kunnen plotseling ook andere serogroepen opduiken. Serogroep-A-meningokokken veroorzaakten in Nederland in de jaren rond 1974 en 1980 een verhoging van de incidentie van meningokokkenziekte (figuur 2). In Afrika zijn meningokokken van serogroep A en in mindere mate C en W135 de oorzaak van periodiek terugkerende epidemieën waarbij veel slachtoffers vallen.<sup>31</sup> Eerder is al gememoreerd dat

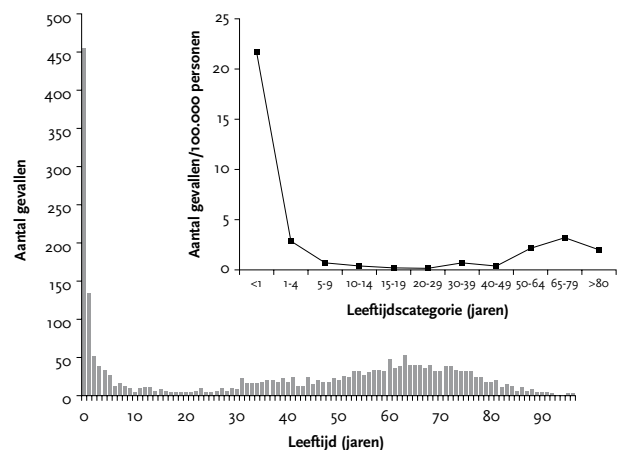
er in de jaren 2000-2002 in Europa en de Verenigde Staten een opleving was van serogroep-W135-meningokokkenziekte. Serogroep-Y-meningokokkenziekte komt in Nederland nauwelijks voor, maar in de VS is het aantal gevallen van meningokokkenziekte door serogroep-Y-meningokokken aanzienlijk en recent is een verhoging van de incidentie van serogroep-Y-meningokokkenziekte in Tsjechië waargenomen.<sup>32</sup> Conjugaatvaccins tegen serogroep A, W135, Y zijn verkrijgbaar of in ontwikkeling. Er is zelfs al een tetravalent vaccin (Menactra™) bestaande uit kapselpolysaccharides van de serogroepen A, C, W135 en Y geconjugeerd aan difterietoxoid. Dit vaccin biedt mogelijkheden om in Afrika de epidemieën van meningokokkenziekte van serogroep A, C en W135 het hoofd te bieden. Het zou kunnen worden aanbevolen aan deelnemers aan de Hadji.

### Streptococcus pneumoniae

Sinds 1979 verzamelt het Referentielaboratorium pneumokokkenisolaten uit liquor of bloed van patiënten met meningitis. De isolaten uit liquor worden door het RLBM getypeerd, waarbij het serotype wordt bepaald. Sindsdien is de incidentie van pneumokokkenmeningitis, gemeten naar het aantal ontvangen isolaten uit liquor, toegenomen van 0,9 in 1980 tot 1,4 per 10<sup>5</sup> inwoners in 2005. Na een lichte stijging van de incidentie in de beginperiode lijkt deze stabiel tot begin jaren '90 en loopt dan gestaag op (figuur 2). De toenemende vergrijzing is wellicht debet aan deze stijging. De incidentie van pneumokokkenmeningitis is hoog onder zuigelingen en ouderen (figuur 3).

De isolaten uit bloed zijn niet altijd aan meningitis gerelateerd en worden daarom niet volledig getypeerd. Het aantal ontvangen isolaten uit bloed nam nog veel sterker toe; van ongeveer 200 isolaten in 1990 tot ongeveer 1400

Figuur 3. Aantal gevallen van pneumokokkenmeningitis naar leeftijd, periode 1996 tot en met 2005. Inzet: Leeftijdsspecifieke incidentie van pneumokokken meningitis in 2005.

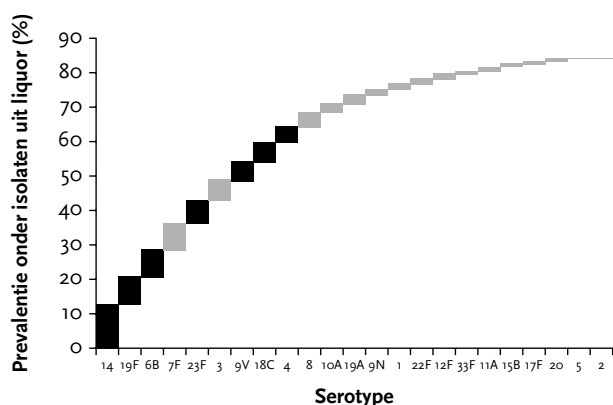


in 2003. Het is mogelijk dat een toenemend gebruik van semiautomatische bloedkweekapparatuur door de inzendende laboratoria hieraan debet is, maar een werkelijke toename van het aantal gevallen van pneumokokkenbacteriëmie onder vooral oudere patiënten met een pneumonie, kan niet worden uitgesloten.

*S. pneumoniae*-stammen kunnen worden onderscheiden op basis van hun kapselpolysacharide dat de productie van serotypespecifieke beschermende antistoffen stimuleert.<sup>33</sup> Er zijn 90 serotypes van *S. pneumoniae* bekend.<sup>34</sup> Het al lang bestaande vaccin tegen pneumokokken bevat de kapselpolysacharides van 23 veel voorkomende serotypes (figuur 4).

Evenals andere polysacharidevaccins is het 23-valente vaccin effectief bij jong-volwassenen, maar stimuleert het geen adequate antistofrespons bij kinderen jonger dan twee jaar.<sup>35</sup> Analooq aan de vaccins tegen *H. influenzae* type b en groep-C-meningokokken heeft men dan ook conjugaatvaccins ontwikkeld tegen pneumokokken waarvan het 7-valente conjugaatvaccin (zeven verschillende serotypes gekoppeld aan CRM<sub>197</sub>, een atoxisch difterietoxine) Prevenar<sup>®</sup> het eerst geregistreerd is. Sinds 1 april 2006 is het 7-valente vaccin tegen pneumokokken in het Rijksvaccinatieprogramma opgenomen en worden kinderen, evenals bij de vaccinatie tegen Hib, op de leeftijd van twee, drie, vier en 11 maanden gevaccineerd. De theoretische dekingsgraad van het 7-valent vaccin is beperkt (figuur 4). De dekingsgraad van dit vaccin is het hoogst onder kinderen in het eerste levensjaar (67 procent) en het laagst onder personen in de leeftijdscategorie 11 tot 50 jaar (31 procent) (tabel 1).<sup>36</sup> In bevolkingsbrede vaccinatieprogramma's blijkt de effectiviteit van het 7-valente vaccin 50-60 procent te zijn voor meningitis en 60-75 procent voor alle invasieve pneumokokkeninfecties.<sup>37,38</sup>

Figuur 4. Aandeel van de 23 serotypes uit het 23-valente polysacharidevaccin in het totale aantal gevallen van pneumokokkenmeningitis. De staven die de bijdrage van de serotypes uit het 7-valente conjugaatvaccin weergeven, zijn gearceerd, periode 2001 tot en met 2005.



Tabel 1. Prevalentie van serotypes, gedekt door het 7-valente en 13-valente conjugaat pneumokokkenvaccin, onder pneumokokkenisolaten uit liquor, naar leeftijd, periode 1996 t/m 2005.

LEEFTIJDSCATEGORIE	PREVALENTIE (%) VAN SEROTYPES gedekt door het	
	7-valente vaccin	13-valente vaccin
jonger dan 1 jaar	67	89
1 – 10 jaar	57	82
11 – 50 jaar	31	64
51 – 70 jaar	39	69
ouder dan 71 jaar	47	66

Evenals bij de vaccinatie met het Hib-vaccin zorgde de introductie van het conjugaatvaccin tegen pneumokokken voor een verlaging van het dragerschap van stammen polysacharidekapsels die in het vaccin zijn vertegenwoordigd.<sup>39</sup> Maar aangezien in Nederland alleen het leeftijdscohort beginnend bij twee maanden, wordt gevaccineerd, zal groepsprotectie wellicht niet of pas na jaren optreden. Men zou nog kunnen overwegen ook ouderen (ouder dan 50 jaar) bij voorkeur met het 23-valente pneumokokkenvaccin te vaccineren, omdat in die leeftijdscategorie de incidentie van invasieve pneumokokkenziekte hoog is.

Na introductie van het 7-valente vaccin werd er in de Verenigde Staten een verandering in de distributie van serotypes onder de isolaten van patiënten en dragers waargenomen en nam het aantal gevallen van invasieve ziekte door pneumokokken met niet-vaccintypes toe.<sup>39,40</sup> Dit zou kunnen betekenen dat de effectiviteit van het 7-valente vaccin op den duur gaat afnemen. Er worden dan ook conjugaatvaccins ontwikkeld met meer verschillende kapselpolysacharidetypes (tabel 2). Maar ook de veronderstelde dekingsgraad van deze vaccins is beperkt. Voor het meest

Tabel 2. Basissamenstelling van 7-valent vaccin: serotype 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F.

FIRMA	VALENTIE	SEROTYPES
Wyeth-Lederle (Prevenar <sup>®</sup> )	7-valent	
MSD	7-valent	
Wyeth-Lederle	9-valent	7-valent, plus 1 en 5
Glaxo SmithKline	10-valent	9-valent, plus 7F
Sanofi-Pasteur	11-valent	9-valent, plus 3 en 7F
GlaxoSmithKline	11-valent	9-valent, plus 3 en 7F
Wyeth-Lederle	13-valent	11-valent, plus 6A en 19A

## Meningokokken meningitis



## Glasproef



uitgebreide vaccin, het 13-valente vaccin varieert de theoretische dekkinggraad in Nederland van 66 tot 89 procent afhankelijk van de leeftijdsgroep (tabel 1). Uitbreiding met meer types per vaccin is maar beperkt, mogelijk omdat er voor een goede respons een zekere hoeveelheid polysaccharideantigenen per vaccin noodzakelijk is.

Eiwitten of delen ervan zouden, evenals in het geval van de meningokokkenvaccins, uitkomst kunnen bieden, maar vaccins hiermee zijn nog in een vroeg stadium van ontwikkeling.<sup>41</sup> Zowel oppervlakte-eiwittenantigenen als virulentiefactoren, zoals bijvoorbeeld pneumolysine en autolysine, worden onderzocht op immunogeniciteit en het vermogen bescherming te bieden.

## Conclusies

Na de invoering van de vaccins tegen *H. influenzae* type b en serogroep-C-meningokokken en de recente daling van de incidentie van groep-B-meningokokkenziekte is de pneumokok de belangrijkste verwekker van bacteriële meningitis (tot 2003 was dit de meningokok). De effectiviteit van de conjugaatvaccins tegen Hib-meningitis en

serogroep C is groot, al lijkt deze op den duur af te nemen. Nieuwe vaccins op basis van oppervlakte-antigenen en virulentiefactoren kunnen de incidentie van bacteriële meningitis nog verder terugdringen.

Nauwkeurige surveillance van de epidemiologie van bacteriële meningitis blijft nodig om vroegtijdig afnemende effectiviteit van ingevoerde vaccins waar te nemen en het effect van deze vaccins op de eigenschappen van de verwekkers te volgen.

## Summary

In 1980, five years after the official establishment of the Netherlands Reference Laboratory for Bacterial meningitis, the three most predominant causative pathogens of bacterial meningitis were *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae* type b. In 1993, the vaccine against *Haemophilus influenzae* type b, consisting of type b capsule polysaccharide conjugated to tetanus toxoid, was added to the national vaccination program. Thereafter, the incidence of *Haemophilus* meningitis gradually decreased to low levels, but is recently somewhat increasing. The incidence of serogroep C meningococcal disease dramatically decreased after the introduction of the conjugate serogroup C capsule polysaccharide vaccine in 2002. However, there are still yearly about 200 cases of serogroep B meningococcal disease. The serogroup B capsule polysaccharide is poorly immunogenic. Vaccines against meningococcal disease based on alternative surface antigens are being developed. From 2003 on, the pneumococcus is the predominant causative pathogen of bacterial meningitis. Since April 1 2006, the 7-valent vaccine (seven different capsule polysaccharide types conjugated to a carrier protein) against invasive pneumococcal disease has been included in the national vaccination program. The theoretical coverage of this vaccine is limited, but vaccines consisting of more different capsule polysaccharide types are being developed.

Conclusions: The efficacy of the conjugate vaccines against *Haemophilus* meningitis and serogroep C meningococcal disease is high, but may decrease in the long run. Alternative vaccines, based on other surface antigens and virulence factors may further reduce the incidence of bacterial meningitis. Accurate surveillance of the epidemiology of bacterial meningitis remains necessary to observe decreasing efficacy of the introduced vaccines and to evaluate the effect of the introduction of the vaccines on the properties of the pathogens.

## Literatuur

1. Maiden MC, Bygraves JA, Feil E, Morelli G, Russell JE, Urwin R, et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:3140-5.
2. Alphen L van, Spanjaard L, Ende A van der, Schuurman I, Dankert J. Effect of nationwide vaccination of 3-month-old infants in The Netherlands with conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccine: high efficacy and lack of herd immunity. *J Pediatr* 1997;131:869-73.



3. Black SB, Shinefield HR, Fireman B. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b (HbOC) vaccine in a United States population of 61,080 children. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:97-104.
4. Eskola J, Takala A, Käyhty H, Peltola H, Mäkelä PH. Experience in Finland with *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *Vaccine* 1991;9(Suppl):145-165.
5. Murphy TV, Pastor P, Medley F, Osterholm MT, Granoff DM. Decreased *Haemophilus* colonization in children vaccinated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *J Paediatr* 1993;122:517-23.
6. Takala AK, Eskola J, Leinonen M, et al. Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1991;164:982-6.
7. Takala AK, Santosham M, Almeida-Hill J, et al. Vaccination with *Haemophilus influenzae* type b meningococcal protein conjugate vaccine reduces oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b among American Indian children. *Pediatr Infect Dis* 1993;12:593-9.
8. Garner D, Weston V. Effectiveness of vaccination for *Haemophilus influenzae* type b. *Lancet* 2003;361:395-6.
9. Spanjaard L, Hof S van den, Melker HE de, Vermeer-de Bondt PE, Ende A van der, Rijkers GT. Toename van het aantal invasieve infecties door *Haemophilus influenzae* type b. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2738-42.
10. Heath PT, Ramsay ME. *Haemophilus influenzae* type b vaccine-booster campaign. *BMJ* 2003;326:1158-9.
11. McVernon J, Andrews N, Slack MPE, Ramsay ME. Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet* 2003;361:1521-3.
12. Schouls LM, Ende A van der, Pol I van de, Schot C, Spanjaard L, Vauterin P, et al. Increase in genetic diversity of *Haemophilus influenzae* serotype b (Hib) strains after introduction of Hib vaccination in The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2005;43:2741-9.
13. Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001;357:195-6.
14. Greeff SC de, Melker HE de, Spanjaard L, Schouls LM, Ende A van der. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:79-80.
15. Maiden MC, Stuart JM, for UK Meningococcal Carriage Group. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 2002;359:1829-31.
16. Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001;357:195-6.
17. Aguilera JF, Perrocheau A, Meffre C, Hahne S. Outbreak of serogroup W135 meningococcal disease after the Hajj pilgrimage, Europe, 2000. *Emerg Infect Dis* 2002;8:761-7.
18. Hahne SJ, Gray SJ, Aguilera J-F, Crowcroft NS, Nicols T, Kaczmarski EB, et al. W135 meningococcal disease in England and Wales associated with Hajj 2000 and 2001. *Lancet* 2002;359:582-3.
19. Mayer LW, Reeves MW, Al-Hamdan N, Sacchi CT, Taha MK, Ajello GW, et al. Outbreak of W135 meningococcal disease in 2000: not emergence of a new W135 strain but clonal expansion within the electrophoretic type-37 complex. *J Infect Dis* 2002;185:1596-605.
20. World Health Organization. Meningococcal disease, serogroup W135, Burkina Faso. Preliminary report, 2002. *Wkly Epidemiol Rec* 2002;77:152-5.
21. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004;364:365-7.
22. Zhu P, Ende A van der, Falush D, Brieske N, Morelli G, Linz B, et al. Fit genotypes and escape variants of subgroup III *Neisseria meningitidis* during three pandemics of epidemic meningitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5234-9.
23. Wyle FA, Artenstein MS, Brandt BL, Tramont EC, Kasper DL, Altieri PL, et al. Immunologic response of man to group B meningococcal polysaccharide vaccines. *J Infect Dis* 1972;126:514-21.
24. Finne J, Leinonen M, Makela H. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet* 1983;ii:355-7.
25. Ley PA van der, Biezen J van der, Poolman JT. Construction of *Neisseria meningitidis* strains carrying multiple chromosomal copies of the porA gene for use in the production of a multivalent outer membrane vesicle vaccine. *Vaccine* 1995;13:401-7.
26. Claassen I, Meylis J, Ley P van der, Peeters C, Brons H, Robert J, et al. Production, characterization and control of a *Neisseria meningitidis* hexavalent class 1 outer membrane protein containing vesicle vaccine. *Vaccine* 1996;14:1001-8.
27. Vermont CL, Dobbela GP van den. Meningococcal serogroup B infections: a search for a broadly protective vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2003;2:673-81.
28. Vermont CL, Dijken HH van, Kuipers AJ, Limpt CJ van, Keijzers WC, Ende A van der, et al. Cross-reactivity of antibodies against PorA after vaccination with a meningococcal B outer membrane vesicle vaccine. *Infect Immunol* 2003;71:1650-5.
29. Thornton V, Lennon D, Rasanathan K, O'Hallahan J, Oster P, Stewart J, et al. Safety and immunogenicity of New Zealand strain meningococcal serogroup B OMV vaccine in healthy adults: beginning of epidemic control. *Vaccine* 2006;24:1395-400.
30. Giuliani MM, Adu-Bobie J, Comanducci M, Arico B, Savino S, Santini L, et al. A universal vaccine for serogroup B meningococcus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:10834-9.
31. <http://www.who.int/csr/disease/meningococcal/impact/en/index.html>.
32. Kriz P, Kalmusova J, Musilek M, Felsberg J, Haugvicova R, Caugant D, et al. Changes in the distribution of hypervirulent complexes of *Neisseria meningitidis* in the Czech Republic. Abstract. 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), April 1- 4, 2006, Nice.
33. Garcia E, Llull D, Munoz R, Mollerach M, Lopez R. Current trends in capsular polysaccharide biosynthesis of *Streptococcus pneumoniae*. *Res Microbiol* 2000;151:429-35.
34. Henrichsen J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1995;33:2759-62.
35. Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR. Pathogenesis of Pneumococcal Infection. *New Engl J Med* 1995;332:1280-4.
36. Ende A van der, Spanjaard L. Overzicht van pneumokokkenmeningitis vóór de introductie van het 7-valente vaccin in het Rijksvaccinatieprogramma. *Infectieziektenbulletin* 2006; 17(4):138-9.
37. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004;113:443-9.
38. Gonzalez BE, Hulten KG, Lamberth L, Kaplan SL, Mason EO Jr, for the U.S. Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Group. *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 33: an increasing cause of pneumococcal infections in children in the United States after the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:301-5.
39. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006;295:1668-74.
40. Huang SS, Platt R, Rifas-Shiman SL, Pelton SI, Goldmann D, Finkelstein JA. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004. *Pediatrics* 2005;116:e408-13.
41. Tai SS. *Streptococcus pneumoniae* protein vaccine candidates: properties, activities and animal studies. *Crit Rev Microbiol* 1997;23:121-42.

# Vaccinatie ter preventie van cervixcarcinoom

M. Kocken, J.A. Louwers, Th.J.M. Helmerhorst, C.J.L.M. Meijer, W.G.V. Quint, P.J.F. Snijders, R.H.M. Verheijen, W.A. ter Harmsel

## Samenvatting

Baarmoederhalskanker wordt veroorzaakt door een persisterende infectie met het humaan papillomavirus (HPV). Profylactische HPV-vaccins zijn erop gericht om een infectie met dit virus te voorkomen. Op dit moment zijn er twee vaccins beschikbaar, die zich richten op HPV16 en HPV18, die samen verantwoordelijk zijn voor 70 procent van alle vormen van baarmoederhalskanker. Onderzoek laat een zeer goede effectiviteit zien in het voorkomen van HPV-infectie en hieraan gerelateerde afwijkingen in combinatie met minimale bijwerkingen.

Huidig en toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of deze vaccins ook gedurende lange tijd beschermen tegen (voorstadia van) baarmoederhalskanker. Indien alle vrouwen in Nederland preventief worden gevaccineerd, zal dit het *life-time*-risico op deze ziekte verder kunnen reduceren. Aangemerkt dient echter te worden dat, ondanks vaccinatie, 30 procent van alle maligniteiten zal blijven bestaan. Het bevolkingsonderzoek zal voorlopig moeten blijven gehandhaafd om reeds geïnfecteerde vrouwen op te sporen en zo nodig te behandelen. Educatie van artsen, overheid en publiek is derhalve onontbeerlijk voor een goede implementatie van het preventieve HPV-vaccin.

**Trefwoorden:** Humaan papillomavirus, cervixcarcinoom, vaccinatie, preventie

## Inleiding

Wereldwijd is baarmoederhalskanker, na borstkanker, de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. Jaarlijks wordt deze ziekte bij meer dan een half miljoen vrouwen vastgesteld en bijna de helft van hen overlijdt aan de gevolgen.<sup>1</sup>

Dankzij het in de jaren zeventig van de vorige eeuw gestarte bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker is de incidentie van en mortaliteit aan deze vorm van kanker in Nederland sterk gedaald. Ook in ons land overlijden echter ieder jaar nog 200 tot 250 vrouwen aan de gevolgen van baarmoederhalskanker.

Het bevolkingsonderzoek waarvoor alle vrouwen tussen 30 en 60 jaar vijfjaarlijks worden uitgenodigd, is erop gericht baarmoederhalskanker in een dusdanig vroeg stadium op te sporen dat genezing nog goed mogelijk is. Met behulp van het 'uitstrijkje' worden op een gemakkelijke en goedkope wijze morfologisch afwijkende cellen van de baarmoederhals opgespoord. Aangezien aan het ontstaan van baarmoederhalskanker een lange premaligne fase voorafgaat van circa 10 tot 15 jaar, zijn er binnen het bevolkingsonderzoek meerdere momenten waarop (pre)maligne afwijkingen kunnen worden opgespoord en behandeld.

Bij het bevolkingsonderzoek zijn verschillende kanttekeningen te plaatsen. Vanwege de lage sensitiviteit van de Pap-test zijn er relatief veel fout-negatieve uitslagen.<sup>2,3</sup> Ook gaat de test gepaard met fout-positieve resultaten; bij meer dan de helft van de vrouwen met geringe celafwijkingen (testuitslag: Pap 2 of 3a1) blijkt er uiteindelijk geen weefselafwijking aanwezig te zijn. Deze vrouwen, die worden verwezen naar het spreekuur van de gynaecoloog, gaan er vaak vanuit dat ze, tot het tegendeel wordt bewezen, baarmoederhalskanker hebben.

Mw. drs. M. Kocken, arts-onderzoeker, ErasmusMC, Rotterdam, Mw. drs. J.A. Louwers, arts-onderzoeker, VUmc, Amsterdam, Prof. dr. Th.J.M. Helmerhorst, gynaecologisch oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam, Prof. dr. C.J.L.M. Meijer, klinisch patholoog, VUmc, Amsterdam, Dr. W.G.V. Quint, moleculair viroloog, DDL Diagnostic Laboratory, Voorburg, Dr. P.J.F. Snijders, moleculair bioloog, VUmc, Amsterdam, Prof. dr. R.H.M. Verheijen, gynaecologisch oncoloog, VUmc, Amsterdam, Dr. W.A. ter Harmsel, gynaecoloog, Reinier de Graaf Groep, Delft.

Corresponderend auteur:

Dr. W.A. ter Harmsel, gynaecoloog, Reinier de Graaf Groep, Postbus 5011, 2600 GA Delft. e-mail: [harmsel@rdgg.nl](mailto:harmsel@rdgg.nl).

Bovengenoemde auteurs zijn verenigd onder de naam 'HumaVac', een samenwerkingsverband tussen de afdelingen Pathologie en Gynaecologie van het VUmc en de afdelingen Gynaecologie van het ErasmusMC en de Reinier de Graaf Groep.

Een ander punt van zorg is dat de deelname aan het bevolkingsonderzoek slechts 75 procent bedraagt. Binnen de groep vrouwen die niet deelneemt aan het bevolkingsonderzoek wordt meer dan de helft van het totale aantal vrouwen met baarmoederhalskanker gevonden. Een laatste nadeel is dat het voorkomen van een bepaalde groep tumoren, de adenocarcinomen, nauwelijks is gedaald.

#### **Humaan papillomavirus en baarmoederhalskanker**

Recentelijk is door de *World Health Organization* (WHO) een persisterende genitale infectie met hoogrisicotypes HPV definitief vastgesteld als de primaire oorzaak van baarmoederhalskanker.<sup>4</sup>

Het humaan papillomavirus (HPV) is een dubbelstrengs DNA-virus en behoort tot de familie van de Papovaviridae. Van de meer dan 100 bekende types van het humaan papillomavirus kunnen circa 45 types de genitale mucosa infecteren. Deze types worden onderverdeeld in laag- en hoogrisicotypes.<sup>5,7</sup> De laagrisicotypes, waaronder HPV6 en HPV11, kunnen anogenitale wratten en larynxpapillomen veroorzaken. In Europa zijn deze twee types verantwoordelijk voor meer dan 90 procent van de anogenitale wratten. De hoogrisicotypes zijn carcinogeen en kunnen op termijn naast onder andere carcinomen van penis, vulva en anus, baarmoederhalskanker veroorzaken.<sup>8</sup>

Dit seksueel overdraagbare virus kan in vrijwel alle gevallen van baarmoederhalskanker worden aangetoond.<sup>5</sup> Twee van deze types, namelijk HPV16 en HPV18 zijn verantwoordelijk voor circa 70 procent van alle gevallen van baarmoederhalskanker (respectievelijk 53 en 17 procent).<sup>7,8</sup>

De andere oncogene types, te weten 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 en 66 veroorzaken de overige 30 procent.<sup>4</sup>

HPV is een zeer veel voorkomend virus. De meeste seksueel actieve vrouwen (en mannen) komen gedurende hun leven met dit virus in contact. Ruim 80 procent van deze infecties is asymptomatisch en verdwijnt door ingrijpen van het eigen afweersysteem binnen zes tot 14 maanden.<sup>6</sup> De overige 20 procent blijft gedurende langere tijd bestaan en leidt wél tot een voorstadium van baarmoederhalskanker (zogenaamde cervicale intra-epitheliale neoplasie of CIN). Van deze premaligne afwijkingen ontwikkelt minder dan een procent zich, zonder ingrijpen, tot baarmoederhalskanker.<sup>9</sup>

#### **Profylactische en therapeutische HPV-vaccins**

Op dit moment zijn er twee soorten HPV-vaccins in ontwikkeling, therapeutische en profylactische. Therapeutische vaccins trachten reeds bestaande HPV-infecties en cervicale afwijkingen te behandelen. Deze vaccins bevinden zich nog in een onderzoekstadium (fase-1- en fase-2-onderzoek). Wij zullen ons in dit artikel beperken tot de profylactische vaccins.

De profylactische vaccins zijn gericht op de preventie van HPV-infectie en daarmee het voorkómen van ziekte

(voorstadia van baarmoederhalskanker). Zij bevatten VLP's (*virus-like particles*) tegen de twee types HPV die de meeste afwijkingen tot gevolg hebben, type 16 en type 18. De vaccins zijn gebaseerd op het L1-capside-eiwit van het humaan papillomavirus, maar bevatten geen viraal DNA-genoom. Wat betreft antigeniciteit en morfologie lijken deze deeltjes sterk op de normale virusdeeltjes. Deze eigenschappen maken VLP's uitermate geschikt om te gebruiken als vaccins. Aangezien het capside-eiwit per HPV-type anders is, zijn de VLP's (en hiermee dus ook de vaccins) typespecifiek.

Voorlopige resultaten van fase-1- en fase-3-onderzoek betreffende deze nieuwe vaccins zijn veelbelovend.<sup>10-14</sup> Zowel het bivalente vaccin (bevat HPV16 en HPV18) van GlaxoSmithKline (Cervarix<sup>TM</sup>)<sup>11,13</sup> als het quadrivalente vaccin (dit vaccin bevat naast HPV16 en HPV18 tevens de laagrisicotypes HPV6 en HPV11) van Sanofi Pasteur MSD (Gardasil<sup>TM</sup>)<sup>10,12,14</sup> laten uitstekende resultaten zien in het voorkómen van premaligne afwijkingen aan de baarmoedermond, terwijl de bijwerkingen minimaal zijn. Dit laatste vaccin is in juni van dit jaar door de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) goedgekeurd voor gebruik bij vrouwen tussen negen en 26 jaar. Eind september 2006 volgde ook Europese registratie voor vaccinatie van kinderen van negen tot 15 jaar (jongens en meisjes) en van volwassen vrouwen van 16 tot 26 jaar.

Tussen de vaccins zijn meer verschillen dan enkel het aantal HPV-types waartegen wordt beschermd (*tabel 1*).<sup>15</sup> Ten eerste maakt het quadrivalente vaccin gebruik van een aluminiumverbinding als adjuvant en het bivalente vaccin van AS04. Dit laatste is een combinatie van een aluminiumverbinding en MPL (monofosforyllipide A) en induceert een hogere antistoftiter dan zonder deze adjuvantia.<sup>13</sup>

Het is echter onduidelijk of dit noodzakelijk is om een adequate immunrespons op te roepen. Beide vaccins genereren namelijk een antistoftiter die vele malen boven het niveau van de antistoftiter na natuurlijke infectie ligt. Groot nadeel is dat de antistoftiter waarbij 100 procent bescherming optreedt voor het optreden van premaligne afwijkingen, onbekend is.<sup>16</sup>

Een ander verschil is de productiemethode. Het quadrivalente vaccin produceert de VLP's in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*)<sup>10,12</sup> en het bivalente vaccin maakt gebruik van insectencellen (*Spodoptera frugiperda* en *Trichoplusia ni*).<sup>11,13</sup>

De effectiviteit in het voorkómen van persisterende infecties (het zes maanden na elkaar kunnen aantonen van hetzelfde HPV-type bij dezelfde vrouw) is in beide vaccins zeer hoog (89 tot 94 procent).<sup>15</sup> In geen van de gepubliceerde onderzoeken werden bij de gevaccineerde groep HPV16- of HPV18-geassocieerde afwijkingen gevonden. Deze premaligne afwijkingen (CIN 2 en 3) worden internationaal geaccepteerd als primaire uitkomstmaat voor vaccinonderzoek vanwege ethische bezwaren over een invasieve tumor als uitkomstmaat.

Tabel 1. Overzicht van gerandomiseerd en gecontroleerd fase-2-onderzoek van het bivalente HPV16 en 18 en het quadrivalente vaccin HPV6, 11, 16, 18 L1 VLP.

	BIVALENT <sup>3,15</sup>	QUADRIVALENT <sup>4,16</sup>
Populatie	15-25, ≤ 6 seksuele partners	16-2, ≤ 4 seksuele partners
Aantal deelnemers	Vaccin 560 / placebo 533	Vaccin 276 / placebo 275
Vaccinsamenstelling (allen L1 VLP)	20 µg HPV-16 20 µg HPV-18	20 µg HPV-6, 40 µg HPV-11 40 µg HPV-16, 20 µg HPV-18
Adjuvant	ASo4	aluminiumhydroxyfosfaatsulfaat
Placebo	500 µg aluminiumhydroxide	225 of 450 µg aluminium hydroxyfosfaatsulfaat
Dosis en schema	0,5 ml intramusculair dag 1, maand 1 en maand 6	0,5 ml intramusculair dag 1, maand 2 en maand 6
Vaccin effectiviteit: Preventie in % (95% BI)		
Incidentiële infectie	89 (77 – 95) v/p: 9/73*	
Persisterende infectie	94 (76 – 99) v/p: 2/34	89 (73 – 96) v/p: 6/48
Abnormale cytologie	96 (84 – 100) v/p: 2/44	
CIN	100 (42-100)	100 (32-100) v/p: 0/7

\* v/p (aantal gevallen in vaccingroep ten opzichte van aantal gevallen in placebogroep)

### Effectiviteit

De serologische resultaten (de bereikte antistoftiters) van de vaccins van GSK en MSD zijn niet met elkaar te vergelijken, doordat zij gebruikmaken van verschillende meetmethoden en hiermee overeenkomstige uitkomstmaten. Het bivalente vaccin maakt gebruik van een ELISA-assay<sup>11,13</sup> (mElisa units/ml) en het quadrivalente vaccin van een radio-immunoassay (mMerck units/ml)<sup>12,14</sup>. Deze laatste test heeft een competitief karakter en toont de uitslagen van alle vaccincomponenten (dus zowel HPV6, 11, 16 als 18) verhoudingsgewijs in dezelfde test. De ELISA daarentegen geeft het totaalserum IgG. Deze test moet voor elk HPV-type apart worden uitgevoerd.

De enige manier om antistoftiters te kunnen vergelijken is door een relatie te leggen met titers die worden bereikt na natuurlijke infectie. Deze blijken bij beide vaccins 20 tot wel 100 maal boven dit niveau te liggen.<sup>13,14</sup> Na een follow-up van ruim vier jaar is nog steeds een zeer goede immunrespons aantoonbaar.<sup>13</sup> Er lijkt zich een plateaufase te ontwikkelen.<sup>13,14</sup> Indien deze plateaufase inderdaad langdurig aanwezig blijft, zou dit kunnen inhouden dat een boosterinjectie ter activatie van het immuunsysteem overbodig wordt.

Mogelijk moet het preventiebeleid op (korte) termijn worden aangepast. Het vaccineren van vrouwen voordat zij seksueel actief worden (en dus nog niet aan HPV zijn blootgesteld) lijkt het meest kosteneffectief. Door deze

leeftijdsgroep te vaccineren zal de incidentie van baarmoederhalskanker dalen.<sup>17</sup> Dit effect wordt echter pas over tientallen jaren zichtbaar.

Op dit moment wordt er volop onderzoek gedaan naar de zogenaamde *catch-up*-vaccinatie waarbij wordt bestudeerd of het vaccin ook werkzaam is bij vrouwen die in het verleden reeds in aanraking zijn gekomen met het humaan papillomavirus. Gezien het feit dat het vaccin 100 procent werkzaam is tegen HPV16 bij vrouwen die in het verleden een infectie met HPV18 hebben doorgemaakt (en vice versa), lijkt, door ook deze groep vrouwen te vaccineren, een versnelde daling van de incidentie te kunnen worden bereikt.

Bij vrouwen die seropositief en HPV-DNA-negatief zijn voor een bepaald HPV-type blijkt hernieuwde blootstelling aan het corresponderende VLP een snellere en betere immunrespons te geven.<sup>14</sup> Er treedt dus een boostereffect op.

In hoeverre dit een 'extra' bescherming biedt ten opzichte van de door de vrouwen zelf reeds gevormde titer is onduidelijk doordat het vereiste niveau voor 100 procent protectie onbekend is.<sup>16</sup> Enkel bij de groep vrouwen die zowel seropositief als HPV-DNA-positief zijn voor HPV16 én HPV18 lijkt vaccinatie geen enkele toegevoegde waarde te hebben.<sup>18,19</sup>

Uit het POBASCAM-onderzoek<sup>20</sup> (een onderzoek in de regio Groot Amsterdam; in die regio wordt gekeken naar de waarde van het bepalen van hrHPV binnen het

bevolkingsonderzoek) blijkt dat slechts 0,05 procent van de Nederlandse bevolking HPV-DNA-positief is voor HPV16 én HPV18 (ongepubliceerde data). Deze groep heeft geen baat bij vaccinatie. Dit houdt in dat meer dan 99,9 procent van de bevolking dus mogelijk wel baat heeft bij vaccinatie.

Indien het vaccin 100 procent effectief is en aan alle vrouwen wordt toegediend, is circa 70 procent van alle wereldwijd voorkomende invasieve vormen van baarmoederhalskanker te voorkomen.<sup>8</sup> De protectieve waarde van het vaccin geldt echter maar voor 14 tot 25 procent van alle laaggradige afwijkingen.<sup>21</sup> Uit voorlopige resultaten blijkt echter tevens een mogelijke kruisbescherming tegen HPV type 45 en HPV type 31. Indien dit inderdaad het geval is, kan dit leiden tot een additionele daling in de incidentie van cervixcarcinoom van 10 procent.<sup>13</sup> Voor concreet bewijs is echter meer onderzoek nodig aangezien de prevalentie in de bevolking van hrHPV-infecties, anders dan HPV16, minder dan een procent bedraagt.

De hoogrisico-HPV16 en -18 veroorzaken ook infecties en afwijkingen op de vulva, vagina, anus, penis (samen 90 procent hiervan) en orofarynx. Effectieve profylactische vaccins zouden dus ook goed kunnen werken tegen niet-cervicale ziekten. De invloed van deze vaccins op de volksgezondheid kan dan ook verder reiken dan bescherming tegen baarmoederhalskanker.<sup>22</sup>

## Conclusie

In Nederland is ten gevolge van het bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker een *life-time*-risicoreductie bereikt op het verkrijgen van deze ziekte van circa 70 tot 75 procent.<sup>23,24</sup> Indien vaccinatie wordt toegevoegd aan het huidige bevolkingsonderzoek zal dit getal stijgen tot bijna 90 procent.<sup>25</sup> De ontwikkeling van profylactische HPV-vaccins is dus een grote stap voorwaarts in de strijd tegen deze ziekte. De grootste gezondheidswinst valt echter te behalen in ontwikkelingslanden die geen preventieprogramma hebben. Het is dan ook van groot belang het vaccin betaalbaar én bereikbaar te maken voor deze landen.

Zelfs bij een vaccineffectiviteit van 100 procent blijft echter ten gevolge van de typespecificiteit van de vaccins, nog altijd 30 procent van de baarmoederhalstumoren bestaan. Hierbij dient te worden aangemerkt dat vrouwen zich ten gevolge van vaccinatie ten onrechte geheel beschermd kunnen voelen, waardoor de participatie aan het bevolkingsonderzoek mogelijk zal dalen. Hierdoor zou zich juist een stijging in de incidentie van baarmoederhalskanker kunnen ontwikkelen.<sup>26</sup> Educatie van artsen, overheid en publiek is derhalve zeer belangrijk voor een succesvolle implementatie van het preventieve HPV-vaccin.

Verder kosteneffectiviteitsonderzoek moet uitwijzen of tevens jonge en 'oudere' vrouwen in aanmerking komen voor preventieve vaccinatie.

## Summary

Cervical cancer is caused by a persistent infection with high-risk human papillomavirus (HPV). Prophylactic vaccines aim at the prevention of cervical HPV infection. Presently there are two prophylactic vaccines available against high risk HPV types 16 and 18, which are responsible for over 70 percent of all cervical malignancies. Studies have shown that the vaccines are highly effective in the prevention of HPV infections and related lesions, combined with an excellent safety profile of the vaccines. Current and prospective studies will have to demonstrate if these vaccines are able to protect against cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer. If all women in the Netherlands receive a prophylactic vaccination, the life time risk of cervical cancer will be further reduced. Although vaccination will prevent many carcinomas, 30 percent of them will nevertheless develop. The community-based screening program for cervical cancer needs to be continued to identify and treat presently infected women. Education of physicians, government and general public will be essential for a successful implementation of the prophylactic HPV vaccines.

## Literatuur

1. Kahn JA. Vaccination as a prevention strategy for human papillomavirus-related diseases. *J Adolesc Health* 2005;37:S10-6.
2. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995;141: 680-9.
3. McCrory DC, Matchar DB, Bastian L, Douglas NC, Datta S, Hasselblad V, et al. Evaluation of cervical cytology. Evidence report/technology assessment no. 5 (Prepared by Duke University under Contract no. 290-97-0014). AHCPR Publication no. 99-E010, Agency for Health Care Policy and Nanda Research, Rockville, MD (1999).
4. Coglianò V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. WHO International Agency for research on cancer. *Lancet Oncol* 2005;6:204.
5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
6. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999;354:20-5.
7. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278-85.
8. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24:S11-25.
9. Helmerhorst TJ, Meijer CJ. Cervical cancer should be considered as a rare complication of oncogenic HPV infection rather than a STD. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:235-6.
10. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.
11. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-65.
12. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;5:271-8.

13. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al., Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial, *Lancet* 2006;9518:1247-55.
14. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18, *Vaccine* 2006;24:5571-83.
15. Koutsky LA, Harper DM. Chapter 13: Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine* 2006;24:5114-21.
16. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms. *Vaccine* 2006;24:5106-13.
17. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1915-23.
18. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus 16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):18-27.
19. Siddiqui MA, Perry CM. Human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil). *Drugs* 2006;1263:71.
20. Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Boeke AJ, Zandwijken GR, et al. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer* 2004;110:94-101.
21. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005;366:991-8.
22. Lehtinen M, Paavonen J. Vaccination against human papillomaviruses shows great promise. *Lancet* 2004;364:1731-2.
23. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France and Italy. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(12):888-95.
24. Ballegooijen M van. Effects and costs cervical cancer screening. Dissertation, Rotterdam, Erasmus University Rotterdam, 1998, chapter 6.
25. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:604-15.
26. Quint WGV, Harmsel WA ter, Doorn LJ van. Vaccinatie tegen human papillomavirus ter preventie van baarmoederhalskanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150(25):1380-4.

# Varicella en vaccinatie, stand van zaken

M.W.H. van Beek, H.C. Rümke

## Samenvatting

Varicellazostervirus (VZV) is een herpesvirus dat waterpokken veroorzaakt. Waterpokken wordt gekenmerkt door een vesiculaire rash. De symptomen zijn vaak onschuldig. Ernstige complicaties zoals pneumonie, secundaire bacteriële infecties, neurologische complicaties en dodelijke afloop worden soms gezien. Waterpokken kan door vaccinatie worden voorkomen, met een effectiviteit van 80 tot 85 procent bescherming tegen de 'normale' waterpokken en meer dan 95 procent bescherming tegen een zeer ernstig beloop van de waterpokken.

In de Verenigde Staten en nu ook meer recent in andere landen zoals Duitsland, Canada, Australië, Taiwan en Uruguay wordt reeds tegen de waterpokken gevaccineerd. De verwachting is dat meer landen zullen volgen. In Nederland bestaat nog geen eenduidig advies, maar verwacht wordt dat invoering van vaccinatie tegen varicella het aantal huisartsbezoeken, ziekenhuisopnamen en waterpokkengerelateerde sterfte doet afnemen.

**Trefwoorden:** Varicella, vaccinatie, preventie

## Het virus

Varicellazostervirus behoort tot een van de acht herpesvirussen. Het is een DNA- $\alpha$ -herpesvirus met een genoom van ongeveer 125.000 basenparen, die voor 70 genen coderen.<sup>1</sup> Het virus heeft een envelop bestaande uit glycoproteïnen. Het virus kent weinig moleculaire variabiliteit. Tot dusver zijn er drie grote genotypes van het 'wilde' varicellazostervirus bekend.

## Pathogenese

De incubatietijd van varicella is gewoonlijk rond de 14 dagen (range 10-21 dagen).<sup>2</sup> Het virus verspreidt zich via druppeltjes en aerosolen vanuit de nasofarynx. Ook kan het zich verspreiden via de blaasjes op de huid gedurende de eerste vijf tot zeven dagen. Hierna zijn de laesies meestal ingedroogd en niet meer besmettelijk. Verondersteld wordt dat het virus binnendringt via de mucosa van de respiratoire slijmvliezen. Dit is echter lastig aan te tonen via *real-time*-PCR of viruskweek. Na het binnendringen van de mucosa komt het in de regionale lymfeklieren waar het zich vermenigvuldigt en een eerste subklinische viremie plaatsvindt. Het virus verspreidt zich en vermenigvuldigt

zich in de reticulo-endotheliale weefsels zoals de lever en milt. Hierna vindt een tweede viremie plaats die ongeveer na 14 dagen (range 10-21) plaatsvindt. Hierbij dissemineert het virus naar het respiratoire epitheel en de huid. Hier ontstaat dan ook de typische maculopapulaire vesiculaire rash. De vesikels bevatten grote hoeveelheden varicellavirus en zijn zeer besmettelijk.<sup>3</sup> De besmettelijkheid is verdwenen wanneer de blaasjes zijn ingedroogd. Er is nog enige onduidelijkheid over de precieze rol van de cellulaire en de humorale afweer bij het verkrijgen van immuniteit tegen de waterpokken. Uit onderzoek en observaties lijkt cellulaire immuniteit belangrijker te zijn dan de humorale afweer. Dit kan worden afgeleid uit stimulatieonderzoeken van lymfocyten met varicellazosterantigenen, of uit ELISA-*spot-forming cell-assay's*.

Bij kinderen met een cellulaire afweerstornis verloopt de ziekte veel ernstiger.<sup>4</sup> Bij ouderen met een cellulaire afweerstornis ziet men frequenter en ernstigere vormen van herpes zoster, dit in tegenstelling tot patiënten met hypogammaglobulinemie die geen evident ernstiger ziektebeeld hebben.

Wel zijn er aanwijzingen dat de humorale afweer de cellulaire afweer kan helpen in de immuniteit tegen varicella. Dit blijkt uit de bewezen effectiviteit van het toedienen van specifieke varicellazosterantistoffen als passieve immunisatie tegen de waterpokken.

## Epidemiologie

Varicella is een typische kinderziekte met de hoogste incidentie bij kinderen in de leeftijd van één tot negen jaar. De seroprevalentie in de Nederlandse bevolking bedraagt 18 procent voor nuljarigen, 49 procent, 59 procent, 75 procent en 93 procent voor respectievelijk twee- tot vijfjarigen (PIENTER-onderzoek).<sup>5</sup>

Corresponderend auteur:  
Drs. M.W.H. van Beek, Vaxinostics, p/a Erasmus MC, Postbus 2040,  
3000 CA Rotterdam, e-mail: vanbeek@vaxinostics.com /  
mvbeek@tiscali.nl  
Dr. H.C. Rümke, Vaxinostics, p/a Erasmus MC, Postbus 2040,  
3000 CA Rotterdam; e-mail: rumke@vaxinostics.com

De seroprevalentie voor de groep nul- tot 79-jarigen bedraagt 95,6 procent. Na de leeftijd van vijf jaar is er nauwelijks meer een stijging van seroprevalentie. Er lijkt geen evident verschil te bestaan in seroprevalentie tussen jongens en meisjes.

In diverse onderzoeken lijkt varicella-infectie op wat jongere leeftijd op te treden, hetgeen kan worden verklaard door frequenter gebruik van kinderopvang.<sup>6</sup>

Opvallend is het verschil tussen de gematigde en de tropische klimaten. In de gematigde klimaten is de seroprevalentie meestal boven de 90 procent voor de puberteit. In tropische klimaten ziet men meer varicella bij volwassenen.<sup>7</sup> De verschillen zijn mogelijk te verklaren door verschil in populatiedichtheid, de hitteonstabiliteit van het varicellavirus en diverse sociale factoren.

Uit internationale onderzoeken blijkt dat de incidentie voor ziekenhuisopname tussen de twee tot zes per 100.000 mensen ligt. In Nederland werden in de periode 1994-2001 1,3 per 100.000 mensen opgenomen met de hoofddiagnose waterpokken. In de literatuur wordt een sterftecijfer van 0,3 tot 0,5 per miljoen inwoners genoemd. Ongeveer twee tot vier per 100.000 gevallen van waterpokken verlopen dodelijk.<sup>5,8,9</sup>

In Nederland zijn er bijvoorbeeld in 2002 vier sterftegevallen door het CBS gemeld. De kans op sterfte is het grootst op zeer jonge leeftijd en bij volwassenen.<sup>5,8</sup> Ook bij immuungecompromiteerde patiënten ziet men een toegenomen morbiditeit en mortaliteit.

In Duitsland zijn de complicaties van waterpokken systematisch beschreven en onderzocht door de ESPED (*Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland*), een instituut dat met behulp van gegevens van vele kinderartsen een uitgebreid overzicht heeft gegeven van morbiditeit en mortaliteit van Varicella zoster in Duitsland. In 2004 waren er in Duitsland zes sterftegevallen bij kinderen onder 16 jaar. Het aantal ziekenhuisopnamen ten gevolge van varicellazosterinfectie bedroeg drie tot vier per 100.000 kinderen.<sup>10</sup> Het ESPED-systeem kent echter onderrapportage. Door combinatie met gegevens van twee andere surveillancebronnen wordt met behulp van *capture-recapture*-methoden een hogere incidentie van ruim 18 per 100.000 kinderen gezien.<sup>10</sup>

### Klinisch beeld

De ziekte kenmerkt zich door een acuut begin, soms na een prodromaal stadium. Hierbij ontstaat een jeukende huiduitslag, vaak startend met maculae die evolueren naar papulae en vesiculae. Deze uitslag kan zich ook verspreiden naar andere mucosa (conjunctivae, orofarynx en genitaalstreek).<sup>11</sup> Kenmerkend is dat de huidlaesies zich veelal in verschillende stadia bevinden. De laesies hebben meestal een centraal distributiepatroon, dat wil zeggen dat het hoofd en de romp meer zijn aangedaan dan de ledematen. De huidlaesies zijn oppervlakkig, drogen in en verdwijnen

binnen één tot twee weken. De genezing kan gepaard gaan met blijvende hypopigmentatie of littekens.

Onderzoek heeft laten zien dat een positieve anamnese voor waterpokken bijna 100 procent betrouwbaar is. Een negatieve anamnese laat toch bij 75 procent van de volwassenen antistoffen tegen varicella zien.<sup>12</sup> Hieruit blijkt dat varicella subklinisch kan verlopen.

Er zijn verschillende complicaties bij waterpokken. Het meest frequent wordt een secundaire bacteriële infectie met groep-A  $\beta$ -hemolytische *Streptococci* of *S. aureus*, gezien. Hierbij zijn de patiënten vaak ziek en hebben hoge koorts. Soms worden ook onderliggende weke delen aangedaan (pneumonie, artritis, osteomyelitis, necrotiserende fasciitis en sepsis), hetgeen levensbedreigend kan zijn.

Een andere complicatie van neurologische aard is de cerebellaire ataxie met een incidentie van één per 4000 gevallen (heeft een goede prognose).<sup>13</sup> Zeldzamer zijn een meningo-encefalitis, meningitis en een intracranieële vasculitis die kunnen leiden tot een herseninfarct. Deze beelden hebben een veel minder gunstige prognose.

Varicellapneumonie is een zeldzame maar ernstige aandoening die fataal kan verlopen. Bij immuungecompromiteerde patiënten wordt het virus minder goed geklaard waardoor men vaak grotere hemorrhagische vesikels ziet, een varicellapneumonie optreedt en diffuse intravasale stollingsproblemen kunnen optreden.

Speciale aandacht is vereist voor zwangeren met varicella. Allereerst verloopt een varicella-infectie bij hen vaak ernstiger dan bij niet-zwangere vrouwen. Er is een diaplacentaire overdracht van het varicellazosterivirus tijdens de zwangerschap. Bij de foetus kan een congenitaal varicellasyndroom ontstaan bij 0,4 tot 2,0 procent van de niet-immune moeders die voor de twintigste week van de zwangerschap worden geïnfecteerd met het varicellazosterivirus. Dit is een aandoening van de foetus die kan leiden tot huiddefecten, oogafwijkingen en centrale zenuwstelselafwijkingen. Ook rond de geboorte kan een varicella-infectie van de moeder grote consequenties hebben. Door de diaplacentaire overdracht van varicella kan er een viremie bij het kind ontstaan terwijl er nog geen of nauwelijks antistoffen zijn gevormd. Dit soort infecties verlopen vaak zeer ernstig. Indien de moeder vijf dagen voor de partus tot twee dagen na de bevalling een varicellalash ontwikkelt, is deze kans het grootst. Pasgeborenen kunnen varicella-immunoglobuline krijgen toegediend om ze te beschermen tegen een ernstig verloopende varicella-infectie.<sup>14</sup>

### Diagnose

Aangezien de kliniek voor waterpokken meestal erg karakteristiek en specifiek is, zal men niet standaard microbiologische diagnostiek inzetten. De differentiaal-diagnose kan in sommige atypische gevallen allergische reacties (Stevens-Johnsonsyndroom), gegeneraliseerde



herpes zoster simplex), enterovirus, pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA), psoriasis guttata, syfilis en incontinentia pigmenti omvatten. Voor de eradicatie van de pokken worden varicella en variola soms verward.<sup>15</sup>

Bij ernstige ziekte en atypische beelden zal men wel graag een bevestiging willen van een varicella-infectie. Verder kan nadere diagnostiek gewenst zijn bij doorbraak van gevallen na vaccinatie om de 'wilde' en de vaccinstam te kunnen onderscheiden.

Varicella kan op verschillende wijzen worden aangetoond: met een viruskweek (duur drie tot vijf dagen), indirect door middel van PCR,<sup>16</sup> of door snelle antigeendetectie met immunofluorescentietechnieken. Materiaal van de bodemhuidlaesies is hierbij het materiaal van voorkeur. Voor snelle diagnostiek kan elektronenmicroscopie vaststellen of het een herpesvirus betreft. Een *Tzanck smear* kan een herpesinfectie bevestigen hoewel deze niet specifiek is voor een varicellavirus. Serologische testen zijn minder zinvol voor sneldiagnostiek aangezien de antistoffenstijgingen van IgM niet goed zijn beschreven en pas na enige tijd optreden. Wel verschijnen kort na een IgM-stijging IgG-antistoffen die levenslang aanwezig blijven. Er lijkt enige kruisreactiviteit te bestaan tussen HSV-1- en VZV-antistoffen.<sup>17</sup>

De gouden standaard voor het aantonen van varicella-zosterantistoffen is een *fluorescent antibody to membrane antigen*-test (FAMA-test). Dit is echter een zeer bewerkelijke procedure en wordt derhalve niet routinematig toegepast.

### Behandeling

In bijna alle gevallen is varicella een *self-limiting disease* die geen behandeling behoeft, behoudens eventuele symptoombestrijding. Paracetamol kan worden gegeven om de koorts te onderdrukken. Verder kan een huidlotion soms enige verlichting van de jeuk geven. Aspirine wordt bij kinderen sterk afgeraden in verband met de associatie met het syndroom van Reye. Bij secundaire bacteriële huidinfecties dienen antibiotica te worden gegeven.

Antivirale therapie wordt geadviseerd bij individuele patiënten met een zeer ernstig ziektebeloop (immuuncompromiteerde en neonatale varicella-infectie) of mensen die complicaties van de waterpokken ontwikkelen.

Acyclovir is het meest effectief indien het intraveneus wordt gegeven binnen 72 uur na het ontstaan van de ziekte. Acyclovir is een nucleoside analog. Het remt na omzetting door een viraal enzym het DNA-polymerase en voorkomt DNA-synthese en replicatie van het virus.<sup>14</sup>

### Vaccinatie wereldwijd en in Nederland

Al geruime tijd bestaat er een waterpokkenvaccin gebaseerd op de Oka-stam. Deze Oka-stam is afkomstig van een gezond kind bij wie het geïsoleerde virus is verzwakt door diverse passages in een celkweek.<sup>18</sup> Dit vaccin wordt geproduceerd door verschillende fabrikanten; (Pro)varivax (Merck) dat is

Waterpokken



geregistreerd in Nederland voor kinderen vanaf één jaar maar hier beperkt beschikbaar is; Varilrix (GSK) is geregistreerd in sommige Europese landen maar niet in Nederland.

Een tetravalent bof-mazelen-rode hond-waterpokken-combinatievaccin (MMRV) is door zowel GSK (Priorix-Tetra) als MSD (ProQuad) ontwikkeld voor kinderen ouder dan 12 maanden. Vanwege interferentie van de verschillende componenten bleek enige aanpassing in de dosering van sommige componenten noodzakelijk ten opzichte van het MMR-vaccin. ProQuad is sinds 2005 geregistreerd in de VS. Proquad is in 2006 geregistreerd in zowel Duitsland als Australië. Een onderzoek toonde geen verschil in immunogeniciteit tussen twee doses MMR- en MMRV-vaccin. Een tetravalent MMRV-vaccin kan de kosten van vaccinatie in vergelijking met een enkele vaccinatie tegen waterpokken, aanzienlijk reduceren.

Het voorgestelde schema voor (Pro)varivax is een dosis voor kinderen van één tot 12 jaar en twee doses met een interval van vier tot acht weken vanaf 12 jaar.<sup>19</sup> Feit blijft dat een enkele dosis van het varicellavaccin nog is geassocieerd met een relatief hoge frequentie van doorbraakgevallen, waardoor het wenselijk is op jonge leeftijd een tweede dosis te geven.<sup>20</sup> Dit is momenteel moeilijk in te passen in het Rijksvaccinatieprogramma.

Varicellavaccinatie kan wel worden geïntegreerd in het Rijksvaccinatieprogramma met een combinatievaccin op de leeftijd van 14 maanden en negen jaar, waardoor een hoge vaccinatiegraad kan worden bereikt, hoewel het interval tussen beide varicellavaccinaties wat lang wordt.

In onderzoeksverband is het interessant om het Duitse vaccinatieschema te volgen waarbij kinderen twee doses MMR(V) krijgen in het tweede levensjaar. Ook in Nederland wordt dit onderzoek uitgevoerd.

Versillende landen hebben varicellavaccinatie toegevoegd aan hun vaccinatieprogramma, zoals de Verenigde Staten, Duitsland, Australië, een deel van Italië, Canada, Zuid-Korea, Taiwan en Israël.<sup>11</sup> In Zwitserland wordt vaccinatie aangeboden aan hoogrisicogroepen en medewerkers in de

gezondheidszorg. In Nederland wordt discussie gevoerd over de noodzaak tot algehele varicellavaccinatie. Een punt van aandacht is de invloed van varicellavaccinatie op de herpes-zosterincidentie. Op theoretische gronden is te verwachten dat bij vaccinatie met een varicellavaccin een afname plaatsvindt van het aantal varicellagevallen. Volwassenen die in aanraking komen met varicella krijgen een natuurlijke boosterreactie die de immuniteit tegen varicella verhoogt. Afname van immuniteit tegen varicella kan leiden tot herpes zoster. Onderzoeken in de Verenigde Staten laten na 10 jaar nog geen duidelijke toename zien, maar dit blijft een punt van aandacht en controverse. Op lange termijn zal bij volledige vaccinatie het meer virulente wilde virus afnemen en wordt verwacht dat de incidentie en ernst van herpes zoster zal afnemen. Recentelijk is er een vaccin op de markt gekomen tegen herpes zoster bij volwassenen ouder dan 60 jaar; dit kan in combinatie met varicellavaccinatie op de kinderleeftijd de morbiditeit van varicella en herpes zoster drastisch verminderen. Interessant is dat na introductie in de VS is gebleken dat de sterfte en morbiditeit door varicella sterk is afgenomen en dat de complicaties door waterpokken lange tijd zijn onderschat.<sup>21</sup>

Vraag blijft wat de plaats en prioriteit is van varicellavaccinatie in het nationale vaccinatieprogramma. In onderzoeken naar de kosteneffectiviteit van varicellavaccinatie blijkt de grootste economische winst te komen van afname van de vele milde gevallen van waterpokken waarbij de verzorgers niet kunnen werken.<sup>5,9</sup> Door vaccinatie zal het aantal varicellagerelateerde huisartsbezoeken, hospitalisaties en doden afnemen, hetgeen blijkt uit diverse grote onderzoeken.<sup>5,9,21,22</sup>

### Summary

Varicella zoster virus (VZV) is a herpesvirus and the causative agent of chickenpox. Chickenpox is characterized by a vesicular rash. The symptoms are often benign. Serious complications like pneumonia, secondary bacterial infections, neurological complications and death sometimes occur. Varicella can be prevented by vaccination, with an effectiveness of 80-85% against 'common' varicella and more than 95% protection against severe varicella.

In the USA and more recently also in other countries like Germany, Canada, Australia, Taiwan and Uruguay varicella vaccination is implemented. We expect that more countries will follow. In the Netherlands there is no real consensus, but it is to be expected that GP visits, hospitalization levels and varicella related deaths will decrease after introduction of vaccination against varicella.

### Literatuur

1. Davison AJ, Scott JE. The complete DNA sequence of varicella zoster virus. *J Gen Virol* 1986; 67:1759-816.
2. Ross AH. Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin. *N Eng J Med* 1962;276:369-76.
3. Tsolia M, Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella zoster virus. National institute of allergy and infectious diseases varicella vaccine collaborative study group. *J Pediatr* 1990;116:184-9.
4. Feldman S, Hughes WT, Daniel CB. Varicella in children with cancer. Seventy-seven cases. *Pediatrics* 1975;56:388-97.
5. Melker HE de, Berbers G, Hahne SJM, Rumke HC, Hof S van den, Wit A de, et al. The epidemiology of varicella and herpes zoster in the Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine* 2006;24:3946-52.
6. Ross AM, Fleming DM. Chickenpox increasingly affects preschool children. *Commun Dis Public Health* 2000;3:213-5.
7. Lee BW. Review of varicella zoster seroepidemiology in India and Southeast Asia. *Trop Med Int Health* 1998;3:886-90.
8. Boot HJ, Al MJ, Boer IM de, Melker HE de, Vermeer-de Bondt PE. Varicella Zoster. RIVM report 210021002.
9. Boot HJ, Melker HE de, Stolk AS, Wit A de, Kimman TG. Assessing the introduction of universal varicella vaccination in the Netherlands. *Vaccine* 2006;24(37-39):6288-99.
10. Liese J, Von Kries R. Varicella zoster virus infections hospitalizations and complications in children and adolescents, Germany 2003-2004. Final Report, April 2006.
11. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet* 2006;368:1365-76.
12. Kelly PW, Petruvelli BP, Sterh-Green P, Ericson RL, Mason CJ. The susceptibility of young adult Americans to vaccine-preventable infections: a national serosurvey of US Army recruits. *JAMA* 1991;266:2724-9.
13. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ. III, et al. Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics* 1986;78:723-7.
14. Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie. Richtlijn Varicella. Van Zuiden Communications 2003, ISBN 90-76906-76-9.
15. Gehrson AA, Takahashi M, Seward JF. Varicella vaccin. In: Plotkin S, Orenstein W, eds *Vaccines*, 4<sup>th</sup> edn. Philadelphia: WB Saunders, pp 549-54.
16. Kido S, Ozaki T, Asada H, et al. Detection of varicella-zoster virus (VZV) DNA in clinical samples from patients with VZV by the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1991;29:76-9.
17. Shiraki K, Okuno T, Yamanishi K, et al. Polypeptides of varicella-zoster virus (ZV) and immunological relationship of VZV and herpes simplex virus (HSV). *J Gen Virol* 1982;61:255-69.
18. Takahashi M, Okuno Y, Otsuka T, et al. Development of a live attenuated varicella vaccine. *Biken J* 1975;18:25-33.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45:1-36.
20. Arvin A, Gershon A. Control of varicella: why is a two-dose schedule necessary. *J Pediatr Infect Dis* 2006;25:475-6.
21. Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, et al. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA* 2000;294:797-802.
22. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2005;352:450-8.

# Vaccinatie tegen herpes zoster?

J.M.A. Lange, J.N. Vermeulen, A.C.M. Kroes

## Samenvatting

Herpes zoster is het gevolg van reactivatie van het varicellazostervirus (VZV) dat latent aanwezig is in de achterwortelganglia en de sensorische ganglia van de hersenzenuwen. Incidentie en ernst nemen toe met de leeftijd, met als meest frequente complicatie post-herpetische neuralgie (PHN). Antivirale medicatie en pijnstillers hebben hierop weinig invloed. Een groot klinisch onderzoek, de *Shingles Prevention Study* (n=38.546), liet zien dat een levend verzwakt VZV-vaccin, toegediend aan mensen van 60 jaar en ouder, de ziektelast van herpes zoster met 61,1 procent, de incidentie van PHN met 66,5 procent en de incidentie van herpes zoster met 51,3 procent reduceerde. Hoewel op grond van dit grote onderzoek herpeszostervaccinatie bij ouderen zinvol lijkt, blijft een aantal vragen over, onder meer over de optimale vaccindosering en de optimale vaccinatieleeftijd.

**Trefwoorden:** varicellazostervirus, herpes zoster, postherpetische neuralgie, vaccinatie

## Inleiding

Primaire infectie met het varicellazostervirus (VZV) leidt tot waterpokken (varicella). Herpes zoster (gordelroos) is het gevolg van reactivatie van VZV dat latent aanwezig blijft in de achterwortelganglia en de sensorische ganglia van de hersenzenuwen na een doorgemaakte varicella-infectie. Herpes zoster kan op alle leeftijden optreden, maar wordt vooral op oudere leeftijd gezien. Ongeveer twintig procent van de personen die varicella hebben doorgemaakt (in streken met een gematigd klimaat betreft dat 95 procent van de volwassenen), ontwikkelt op enig moment in het leven een episode van herpes zoster. Niet alleen de incidentie maar ook de ernst van herpes zoster neemt toe met de leeftijd. Meer dan de helft van de personen met herpes zoster is ouder dan 60 jaar en velen van hen ontwikkelen complicaties.<sup>1,3</sup> De meest frequente hiervan is post-herpetische neuralgie (PHN), gedefinieerd als een neuropathisch pijnsyndroom dat persisteert of zich openbaart na genezing van de zosterhuidlaesies of meer dan één maand na het begin van de herpes zoster.<sup>3,5</sup> PHN kan

maanden tot jaren persisteren en is vaak onbehandelbaar.<sup>6</sup> Het negatieve effect op de kwaliteit van leven veroorzaakt door herpes zoster mag niet worden onderschat.<sup>7</sup>

De toenemende incidentie en ernst van herpes zoster en PHN bij ouderen zijn gecorreleerd met een progressieve leeftijdsafhankelijke afname in tegen VZV gerichte cellulaire immuniteit.<sup>8-10</sup> Recidiverende episodes van herpes zoster komen vrijwel niet voor bij immunocompetente personen; naar men aanneemt omdat het doormaken van herpes zoster de afweer tegen VZV stimuleert. Afgeleid hiervan leek *boosting* van de afweer van ouderen tegen VZV door middel van vaccinatie een aantrekkelijke aanpak om de incidentie en ernst van herpes zoster te verminderen. Er bestaat reeds een effectief vaccin dat wordt gebruikt ter preventie van varicella bij kinderen. Dergelijke levende verzwakte VZV-vaccins bleken inderdaad tot een significante verbetering van de VZV-specifieke cellulaire immuniteit van immunocompetente ouderen te kunnen leiden.<sup>11-15</sup> Tevens werd aangetoond dat geïnactiveerde VZV-vaccins de incidentie en ernst van herpes zoster bij patiënten met een beenmergtransplantatie konden verminderen.<sup>16,17</sup>

Het beslissende onderzoek naar het effect van VZV-vaccinatie op de incidentie en ernst van herpes zoster en PHN, de *Shingles Prevention Study*, werd in 2005 in het *New England Journal of Medicine* gepubliceerd,<sup>3</sup> en wordt in de volgende sectie samengevat.

Prof. dr. J.M.A. Lange<sup>1,2</sup>, Drs. J.N. Vermeulen<sup>1,2</sup>, Prof. dr. A.C.M. Kroes<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Center for Poverty-related Communicable Diseases (CPCD), Center for Infection and Immunity Amsterdam (CINIMA), Academisch Medisch Centrum (AMC), Universiteit van Amsterdam, Amsterdam; <sup>2</sup>International Antiviral Therapy Evaluation Center (IATEC), Amsterdam, <sup>3</sup>Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Medische Microbiologie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden. Correspondentieadres: Prof. dr. J.M.A. Lange, Center for Poverty-related Communicable Diseases (CPCD), T-125, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam; E-mail: j.lange@amc.uva.nl.

## Shingles Prevention Study

### Onderzoeksopzet

In dit enorme onderzoek ( $n=38.546$ ) werden volwassenen van 60 jaar en ouder, verspreid over 22 centra, gerandomiseerd naar levend verzwakt Oka/Merck VZV-vaccin (één subcutane injectie van 0,5 ml, met een mediane potentie van 24.600 *plaque-forming units* [pfu]) of placebo. Deelnemers moesten ofwel waterpokken hebben doorgemaakt of meer dan 30 jaar op het vasteland van de VS hebben gewoond. Patiënten met een bekende immunodeficiëntie waren uitgesloten van deelname. Deelnemers bij wie tijdens het onderzoek een klinische diagnose van herpes zoster werd gesteld, werd het antivirale middel famciclovir en pijnstilling (niet gestandaardiseerd) aangeboden. De diagnose werd bevestigd door middel van het aantonen van VZV-DNA door middel van PCR of door een positieve viruskweek. Indien geen laboratoriumdiagnose mogelijk was, was de opinie van een klinische evaluatiecommissie doorslaggevend.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was de ziektelast (*burden of illness*, BOI) ten gevolge van herpes zoster: de *area under the curve* (AUC) van de intensiteit van herpeszosterpijn uitgezet tegen de tijd in de 182 dagen volgend op het begin van de huiduitslag. Het secundaire eindpunt was de incidentie van PHN, gedefinieerd als zostergeassocieerde pijn gelijk of hoger dan drie op een schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (ergste pijn die men zich kan voorstellen) die 90 dagen na het begin van de huiduitslag persisteerde of verscheen. In het verleden is aangetoond dat pijnscores lager dan drie niet gepaard gaan met een significant verlies van de kwaliteit van leven.<sup>18</sup>

De vaccineffectiviteit werd berekend voor zowel de ziektelast ( $VE_{BOI}$ ) ten gevolge van herpes zoster, als voor de incidentie van herpes zoster ( $VE_{HZ}$ ) en PHN, ( $VE_{PHN}$ ), als de relatieve reductie in de vaccingroep ten opzichte van de controlegroep.

Gevallen van herpes zoster die optraden binnen 30 dagen na vaccinatie werden uitgesloten van de analyse.

Standaardregistratie van eventuele bijwerkingen vond plaats in de gehele onderzoekspopulatie, maar bij 6616 patiënten, verdeeld over de deelnemende centra, werd een intensief subonderzoek naar bijwerkingen gedaan.

### Onderzoeksresultaten

De onderzoeksdeelnemers werden geïncludeerd tussen november 1998 en september 2001. De follow-up werd beëindigd in april 2004. Bij aanvang waren er geen verschillen in demografische criteria tussen de onderzoeksgroepen: de mediane leeftijd was 69 jaar; 6,6 procent van de vaccingroep en 6,9 procent van de placebogroep was 80 jaar of ouder. Meer dan 95 procent van de deelnemers werden actief gevolgd tot het eind van het onderzoek; 4,1 procent overleed gedurende het onderzoek en slechts 0,6

procent was *lost to follow-up*. De gemiddelde duur van de herpeszoster-observatieperiode was 3,13 jaar (mediaan 3,12 jaar, range één dag tot 4,90 jaar), en verschilde niet tussen de onderzoeksgroepen.

In de gemodificeerde *intention-to-treat*-analyse traden 315 bevestigde gevallen van herpes zoster op in de vaccingroep versus 642 in de placebogroep. Ruim 93 procent van deze gevallen kon worden bevestigd door het aantonen van VZV-DNA, terwijl in 5,3 tot 6,0 procent van de gevallen de bevestiging alleen berustte op de mening van de klinische evaluatiecommissie. Er was geen verschil in gebruik van antivirale medicatie tussen de vaccin- en placebogroep (87,3 procent respectievelijk 85,7 procent); 64,1 procent respectievelijk 65,9 procent was hiermee binnen 72 uur na het begin van de huiduitslag begonnen. Evenmin was er een verschil in gebruik van medicatie om de zostergerelateerde pijn te stillen, behalve dan dat opiaten meer en langer werden gebruikt in de placebogroep.

De herpeszoster-BOI-score verschilde significant tussen de groepen ( $p < 0,001$ ). De  $VE_{BOI}$  was 61,1 procent (51,1 tot 69,1 procent, 95% CI). Er waren geen significante verschillen in  $VE_{BOI}$  als de resultaten werden gestratificeerd naar geslacht of leeftijd.

De cumulatieve incidentie van PHN was in de vaccingroep significant lager vergeleken met de placebogroep ( $p < 0,001$ ). Er traden 27 gevallen van PHN op in de vaccingroep versus 80 in de placebogroep (0,46 versus 1,38 gevallen per 1000 persoonjaren), hetgeen leidde tot een  $VE_{PHN}$  van 66,5 procent (47,5 tot 79,2 procent, 95% CI). Er waren geen significante verschillen in  $VE_{PHN}$  als de resultaten werden gestratificeerd naar geslacht of leeftijd.

De incidentie van herpes zoster was significant lager in de vaccingroep dan in de placebogroep (5,42 versus 11,12 per 1000 persoonjaren;  $p < 0,001$ ). De  $VE_{HZ}$  was 51,3 procent (44,2 tot 57,6 procent, 95% CI). Er was een significant verschil ( $p < 0,001$ ) in  $VE_{HZ}$  tussen personen van 70 jaar of ouder en degenen die jonger waren ( $VE_{HZ}$  37,6 vs. 63,9 procent). Het effect van het vaccin op de ernst van de zostergerelateerde pijn was evenwel groter bij de ouderen, waardoor de  $VE_{BOI}$  bij deze groep bleef gehandhaafd op 55,4 procent.

Wat betreft de veiligheid van het vaccin, zowel in de hele onderzoekspopulatie als bij de deelnemers aan het intensieve subonderzoek werden meer reacties op de injectieplaats gezien in de vaccingroep. In het intensieve subonderzoek bleek het daarbij vooral te gaan om erytheem (35,8 versus 7,0 procent), locale pijn of gevoeligheid (34,5 versus 8,5 procent), zwelling (26,2 versus 4,5 procent) en jeuk (7,1 versus 1,0 procent). Geen van deze locale reacties werd als *serious adverse event* (SAE) beschouwd. In de hele onderzoekspopulatie waren er geen verschillen in frequentie van SAE's tussen de vaccingroep en de placebogroep gedurende de eerste 42 dagen van follow-up (1,4 procent in beide). In deze periode traden zeven bevestigde

gevallen van herpes zoster op in de vaccingroep versus 2,4 in de placebogroep. In het intensieve subonderzoek was er in deze periode wel een verschil in SAE's (1,9 procent in de vaccingroep versus 1,3 procent in de placebogroep;  $p=0,03$ ), maar bij een *posthoc-review* van deze gevallen kon het *writing committee* geen klinisch relevante verschillen ontdekken tussen de groepen in pathofysiologie, aard, tijdstip van optreden, intensiteit of afloop van deze gebeurtenissen. Het aantal personen dat gedurende het onderzoek in het ziekenhuis werd opgenomen, verschilde niet tussen de groepen en geen van de opnames werd beschouwd als vaccingerelateerd.

### Beschouwing

Gezien de veroudering van de bevolking in de geïndustrialiseerde wereld zal de ziektelast ten gevolge van herpes zoster de komende jaren toenemen. Hoewel antivirale medicatie (aciclovir, valaciclovir, famciclovir), mits tijdig (binnen 72 uur) begonnen, de duur van de huidlaesievorming kan verkorten en het aantal nieuwe laesies en constitutionele symptomen vermindert, heeft deze minder effect op het optreden van PHN.<sup>19,20</sup> Veelal wordt ook te laat of niet met medicatie begonnen door een te late diagnose. Pijnstillende medicatie is daarbij maar matig effectief tegen PHN.<sup>20,21</sup> In de hierboven besproken *Shingles Prevention Study* verminderde het Oka/VZV-vaccin de ziektelast ten gevolge van herpes zoster met ongeveer 60 procent, het optreden van herpes zoster met 50 procent en PHN met ongeveer 65 procent. Hoewel er in het intensieve subonderzoek naar bijwerkingen meer SAE's werden gevonden in de vaccingroep dan in de placebogroep (1,9 versus 1,3 procent), was hierin geen duidelijk patroon te herkennen en lijkt het vaccin veilig. Al met al lijkt vaccinatie tegen herpes zoster op de oudere leeftijd dus een zinvolle interventie, maar er blijft een aantal vragen en opmerkingen over.

De gebruikte vaccindosis (mediaan 24.600 pfu) is bijzonder hoog, zelfs ruim 18 maal hoger dan die van het verder identieke Oka-vaccin dat wordt gebruikt ter preventie van waterpokken bij kinderen (mediaan 1350 pfu). Is dat nodig? De auteurs van de *Shingles Prevention Study* beweren dat een (ongerefereerd) vooronderzoek heeft laten zien dat hoge vaccindoseringen nodig zijn om bij ouderen afdoende stimulatie van de cellulaire immuniteit tegen VZV te geven. Er is evenwel een eerder onderzoek, met deels dezelfde auteurs, waarin Oka-vaccindoseringen varieerden van 1100 tot 12.000 pfu. Dat onderzoek liet zien dat vaccindosering en leeftijd van de deelnemers er niet toe deden.<sup>11</sup> Interessant in dit verband is ook de waarneming van een immunologisch af te lezen en klinisch effectieve booster bij volledig asymptomatische gezinscontacten van varicellapatiënten: dat betreft immers een zeer beperkte antigeenblootstelling.<sup>22-24</sup> Een klinisch onderzoek dat diverse doseringen vergelijkt is evenwel niet

haalbaar, gezien de omvang, tijd en kosten die hiervoor zijn vereist. We zullen het dus vooralsnog wat de dosis betreft met de *Shingles Prevention Study* moeten doen. Wellicht dat nog te verschijnen immunologische onderzoeken, gezien de vooruitgang die de afgelopen jaren is gemaakt in het meten van cellulaire immuniteit, inderdaad een sterkere onderbouwing van de keuze voor een hoge vaccindosis zullen geven.<sup>25</sup>

Wat is de optimale leeftijd voor herpeszostervaccinatie? De mediane leeftijd van de *Shingles Prevention Study*-populatie was 69 jaar, terwijl minder dan zeven procent van de deelnemers ouder was dan 80 jaar. Het vaccin was beduidend effectiever in het voorkomen van herpes zoster bij de groep die jonger was dan 70 jaar, maar dat had geen invloed op de totale ziektelast ten gevolge van herpes zoster die met het vaccin kon worden voorkomen.

Heeft het zin om nog oudere mensen te vaccineren? Of zou vaccinatie op jongere leeftijd de effectiviteit verhogen? Wat zal het effect zijn van toenemende VZV-vaccinatie bij kinderen? Op populatieniveau zou het afnemen van VZV-infecties kunnen leiden tot een grotere vatbaarheid voor herpes zoster van niet-gevaccineerde dragers van VZV, omdat, zoals hiervoor al genoemd, contact met waterpokken een natuurlijke stimulatie van de afweer vormt.<sup>22-24</sup> Dat zou pleiten voor ruime en wellicht vroegere herpeszostervaccinatie. In Nederland is echter VZV-vaccinatie van kinderen, in tegenstelling tot de Verenigde Staten, (nog) niet ingevoerd. Ook zou vaccinatie kunnen leiden tot een minder langdurige cellulaire immunrespons dan een natuurlijke infectie, waardoor een boost op volwassen leeftijd (welke?) nodig is.

Een aantal van deze vragen kan alleen worden beantwoord door het langdurig en zorgvuldig volgen van cohorten van ontvangers van het waterpokkenvaccin en het herpeszostervaccin, alsook door het bijhouden van de incidentie van varicella en herpes zoster op populatieniveau. Te vrezen valt dat we daarvoor op dit moment niet optimaal zijn uitgerust.

Omdat het Oka-vaccin een levend verzwakt vaccin is, wordt aanbevolen het te vermijden bij mensen met een afweerstoornis. Toch is herpes zoster juist bij deze mensen een frequent probleem. Zo wordt herpes zoster vaak gezien bij mensen met een hiv-infectie, ook bij relatief hoge aantallen CD4+ T-lymfocyten in het perifere bloed zitten. De incidentie bij mensen met een hiv-infectie is 29,4 gevallen per 1000 persoonjaren tegen ongeveer 10 per 1000 persoonjaren bij ouderen zonder een evidente afweerstoornis.<sup>26</sup> Het verdient daarom aanbeveling, zeker in het tijdperk van de antiretrovirale therapie, om de veiligheid en effectiviteit van het Oka-vaccin te onderzoeken bij mensen met een hiv-infectie en andere immunodeficiënties. Resultaten van VZV-vaccinatie bij kinderen met een afweerstoornis (hiv-infecties, na orgaantransplantaties), zijn wat dat betreft bemoedigend.<sup>27,28</sup>



### Conclusie

Ondanks de vragen die overblijven over de optimale dosering, leeftijd van toediening, de implicaties van toenemende VZV-vaccinatie op de kinderleeftijd en toepassing van een levend verzwakt VZV-vaccin bij immunogecompromitteerde patiënten, zijn de effecten van herpeszostervaccinatie, zoals gevonden in de *Shingles Prevention Study*, op de ziektelast ten gevolge van herpes zoster en de incidentie van herpes zoster en PHN dusdanig, dat een dergelijke interventie aan ouderen niet mag worden onthouden.

### Summary

Herpes zoster results from reactivation of latent varicella zoster virus (VZV) within the sensory ganglia. Incidence and severity increase with age. A frequent complication, especially in the elderly is post-herpetic neuralgia (PHN). Antiviral drugs and symptomatic treatment of PHN are not very effective. A large clinical trial, the Shingles Prevention Study (N=38,546), demonstrated that a live attenuated VZV vaccine, administered to adults 60 years of age or older, decreased the burden of illness due to herpes zoster by 61.1%, the incidence of PHN by 66.5%, and the incidence of herpes zoster by 51.3%. The results of this study support the usefulness of herpes zoster vaccination of the elderly. However, a number of questions remain, regarding optimal vaccine dose and optimal age of vaccination.

### Literatuur

1. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965;58:9-20.
2. Weller TH. Varicella and herpes zoster: changing concepts of the natural history, control, and importance of a not-so-benign virus. *N Engl J Med* 1983;309:1434-40.
3. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.
4. Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995;155:1605-9.

5. Dworkin RH, Portenoy RK. Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain* 1996;67:241-51.
6. Dworkin RH, Schmader KE. The treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Clin Infect Dis* 2003;36:877-82.
7. Lydick E, Epstein RS, Himmelberger D, White CJ. Herpes zoster and quality of life: a self-limited disease with severe impact. *Neurology* 1995;45:Suppl 8:S52-S53.
8. Miller AE. Selective decline in cellular immune response to varicella-zoster in the elderly. *Neurology* 1980;30:582-7.
9. Berger R, Florent G, Just M. Decrease of the lymphoproliferative response to varicella-zoster virus antigen in the aged. *Infect Immun* 1981;32:24-7.
10. Burke BL, Steele RW, Beard OW, Wood JS, Cain TD, Marmer DJ. Immune response to varicella-zoster in the aged. *Arch Intern Med* 1982;142:291-3.
11. Levin MJ, Murray M, Rotbart HA, Zerbe GO, White J, Hayward AR. Immune response of elderly individuals to a live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1992;166:253-9.
12. Oxman MN. Immunization to reduce the frequency and severity of herpes zoster and its complications. *Neurology* 1995;45:Suppl 8:S41-6.
13. Levin MJ, Barber D, Goldblatt E, et al. Use of a live attenuated varicella vaccine to boost varicella-specific immune responses in seropositive people 55 years of age and older: duration of booster effect. *J Infect Dis* 1998;178:Suppl 1:S109-12.
14. Levin MJ, Smith JG, Kaufhold RM, et al. Decline in varicella-zoster virus (VZV)-specific cell mediated immunity with increasing age and boosting with a high dose VZV vaccine. *J Infect Dis* 2003;188:1336-44.
15. Trannoy E, Berger R, Hollander G, et al. Vaccination of immunocompetent elderly subjects with a live attenuated Oka strain of varicella zoster virus: a randomized, controlled, dose-response trial. *Vaccine* 2000;18:1700-6.
16. Redman RL, Nader S, Zerboni L, et al. Early reconstitution of immunity and decreased severity of herpes zoster in bone marrow transplant recipients immunized with inactivated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1997;176:578-85.
17. Hata A, Asanuma H, Rinki M, et al. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *N Engl J Med* 2002;347:26-34.
18. Coplan PM, Schmader K, Nikas A, et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J Pain* 2004;5:344-56.
19. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002;347:340-6.
20. Dedicoat M, Wood M. Treatment of herpes zoster. In: Arvin AM & Gershon AA, eds. *Varicella-Zoster Virus: Virology and Clinical Management*. Cambridge, UK: Cambridge University Press 2000:396-411.
21. Gilden DH. Varicella-zoster virus vaccine – grown ups need it, too. *N Engl J Med* 2005;352:2344-6.
22. Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet* 2002; 360:678-82.
23. Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 2002;20:2500-7.
24. Arvin AM, Koropchak CM, Wittek AE. Immunologic evidence of reinfection with varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 1983;148:200-5.
25. Lange JMA, Tyring SK, Peters PH, et al. Immunogenicity, kinetics of VZV-specific CD4+ T cell  $\gamma$ -IFN production and safety of a live attenuated Oka/Merck zoster vaccine in healthy adults  $\geq$  60 years of age. *IDS* 2006, abstract 857.
26. Buchbinder SP, Katz MH, Hessol NA, et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992;166:1153-6.
27. Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, et al. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4+ T cells. *J Infect Dis* 2006;194:247-55.
28. Weinberg A, Horslen SP, Kaufman SS, et al. Safety and immunogenicity of varicella-zoster vaccine in pediatric liver and intestine transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:565-8.

# Nieuwe vaccins tegen rotavirus beschikbaar: hoe nu verder?

N. Hartwig

## Samenvatting

Rotavirus is een bekende veroorzaker van diarree waarmee vrijwel elk kind in zijn vroege leven te maken krijgt. Voor het tweede levensjaar heeft 95 procent van de kinderen al een of meerdere infecties met dit virus meegemaakt. Ongeveer 50 procent van alle diarree-episoden in de leeftijdscategorie nul tot vier jaar wordt veroorzaakt door rotavirus.

Wereldwijd is rotavirus verantwoordelijk voor aanzienlijke mortaliteit. Het sterftecijfer ligt rond 600.000 gevallen per jaar; slachtoffers zijn meestal jonge zuigelingen in ontwikkelingslanden. In landen met een goede gezondheidszorg is de sterfte beperkt (ongeveer één op 50.000 gevallen), maar waarschijnlijk betreft dit een onderschatting aangezien relatief weinig frequent diagnostiek wordt verricht. Een infectie met rotavirus leidt tot behoorlijke medische consumptie, ook in de geïndustrialiseerde landen.

In 2006 zijn twee orale vaccins tegen rotavirusgastro-enteritis geregistreerd. Grote onderzoeken laten een uitstekende effectiviteit zien op voorkomen van sterfte en ernstige ziekte. Dit maakt dat dit vaccin in ontwikkelingslanden een grote bijdrage kan leveren tot het reduceren van de kindersterfte. Op dit moment bestaat er veel twijfel over opname in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP), vooral omdat een rotavirusinfectie niet als ernstig of levensbedreigend wordt ervaren. Door de hoge medische consumptie en de grote aantallen geïnfecteerde kinderen is het vaccin mogelijk toch kosteneffectief en niet bij voorbaat afgeschreven voor het RVP. Kinderartsen in de Verenigde Staten hebben zich bij monde van hun beroepsvereniging positief uitgesproken over het vaccin en adviseren om jonge zuigelingen te vaccineren. Ook in België wordt vaccinatie aanbevolen. Vaccinatie tegen rotavirus is daar inmiddels opgenomen in het vergoedingensysteem van de verzekeraars.

**Trefwoorden:** rotavirus, vaccin

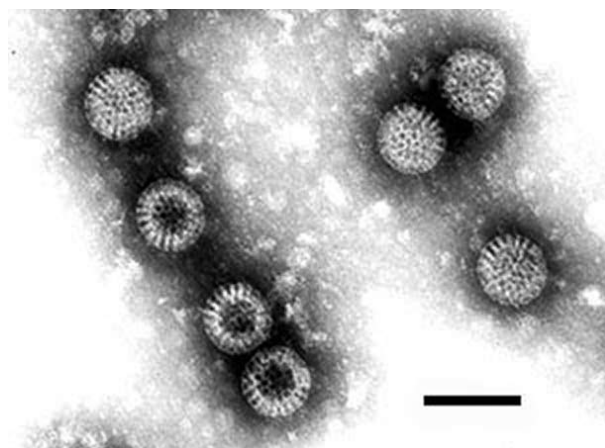
## Het virus

Rotavirus behoort tot de groep van reovirussen en is ongeveer 70 nanometer groot. Het virus heeft geen enveloppe. In het kapsel is een radiaire structuur te herkennen waaraan het virus zijn naam heeft ontleend (rota, Lat.= wiel) (figuur 1).

Het genoom is dubbelstrengs RNA dat in elf verschillende segmenten ligt opgesloten binnen het kapsel. Aan het virusoppervlak zijn twee verschillende eiwitten te onderscheiden: het G-glycoproteïne en het P-glycoproteïne.<sup>1</sup> De nomenclatuur van deze eiwitten is niet altijd even doorzichtig aangezien ze ook met de letters VP (*viral proteins*) plus een nummer worden aangeduid. Van de G- en de P-glycoproteïnen bestaan verschillende varianten, zodat vele verschillende subtypes van rotavirus kunnen worden onderscheiden.

Elk species heeft zijn eigen opmaak van G- en P-glycoproteïnen. Bij de mens zijn vooral de stammen met een G1-, G2-, G3-, G4- of G9-opmaak in combinatie met P[4] of P[8] verantwoordelijk voor de ziektegevallen (98 procent). Er zijn dus meerdere stammen van het rotavirus waarmee een persoon in zijn leven besmet kan raken. Herinfecties treden dan ook frequent op. Theoretisch is het mogelijk dat nieuwe reassortantstammen zich kunnen ontwikkelen bij een menginfectie, zoals wordt gezien bij het influenzavirus.

Figuur 1. Rotavirus



bron: [www.lifesciences.umich.edu/images](http://www.lifesciences.umich.edu/images)

Dr. N. Hartwig, kinderarts voor infectieziekten, ErasmusMC-Sophia, Dr. Molewaterplein 60, 3015 GJ Rotterdam; [n.hartwig@erasmusmc.nl](mailto:n.hartwig@erasmusmc.nl)

Het rotavirus is zuurbestendig en vrij resistent tegen uitdroging. Buiten het menselijk lichaam kan het virus meerdere dagen overleven, in waterige omgeving zelfs enkele weken. Daarnaast plakt het hardnekkig aan gladde en harde oppervlakten, zoals tafelbladen, deurknoppen en plastic speelgoed. Het virus laat zich niet gemakkelijk verwijderen met water en zeep, en is daarnaast tegen meerdere desinfectantia bestand. Nosocomiale verspreiding treedt daardoor gemakkelijk op en is met intensieve maatregelen niet helemaal te voorkomen.<sup>2</sup>

### Pathogenese

Transmissie is voornamelijk faeco-oraal doch zou ook aerogeen kunnen plaatsvinden. Incubatietijd bedraagt één tot drie dagen. Het virus heeft een hoge affiniteit voor de enterocyten van de dunne darm en komt de enterocyt binnen met behulp van de G- en de P-glycoproteïnen.<sup>1</sup> Na binnenkomst gebruikt het virus zijn gastheer cel voor massale vermenigvuldiging van zichzelf. Per milliliter feces kunnen wel 100 miljard viruspartikels aanwezig zijn. Door de infectie wordt de enterocyt belemmerd in zijn normale functie. Daarnaast wordt een viraal eiwit (NSP4) gemaakt dat toxisch werkt op water en elektrolyt-kanalen. Beide factoren dragen bij tot de ontwikkeling van diarree.

Rotavirus blijkt ook een effect te hebben op de neuronale cellen van de darm, hetgeen is geassocieerd met braken en toegenomen beweeglijkheid van de darm. Na het op gang komen van de immunologische reactie worden de geïnfecteerde enterocyten gelyseerd en afgestoten. Dit leidt tot het afplatten van de villi en secundaire lactoseintolerantie als gevolg van een verminderde aanwezigheid van lactase. Immuniteit berust vooral op de aanwezigheid van IgA-antistoffen gericht tegen de G- en P-glycoproteïnen. Er treedt geen directe beschadiging op van de villi, derhalve bevat de diarree geen bloed. Met het stoppen van de diarree neemt ook snel de uitscheiding van het virus af, hoewel sommige personen nog lange tijd virus kunnen blijven uitscheiden.

### Klinisch beeld

Klassieke symptomen zijn heftig braken en diarree, waarbij de diarree een specifieke geur heeft die door geofenden als rotavirusdiarree kan worden herkend. Vaak zijn er begeleidende symptomen als een druipeus of milde conjunctivitis. Door de combinatie van braken en diarree is er weinig intake en zullen vooral jonge kinderen in snel tempo vocht verliezen en uitdrogen. Uitdroging vormt de belangrijkste complicatie van de infectie die, indien onbehandeld, leidt tot ernstige circulatoire problemen met alle gevolgen van dien. Braken staat vooral in het begin van de ziekte op de voorgrond. De diarree duurt gemiddeld drie tot acht dagen en is *self-limiting*. Een eerste infectie met rotavirus geeft de meeste symptomen. Herinfecties later

in het leven verlopen meestal milder, waarschijnlijk door kruisprotectie tegen andere virale eiwitten dan de G- en P-glycoproteïnen.

### Epidemiologie

Van alle ziekenhuisopnames wegens diarree bij kinderen tussen nul en vier jaar blijkt rotavirus verantwoordelijk te zijn voor ongeveer de helft van de gevallen. Infecties met rotavirus treden vooral op in de winterperiode en het virus circuleert in dezelfde periode als RS-virus en influenzavirus. Rotavirus is extreem besmettelijk. Enerzijds zijn slechts enkele viruspartikels nodig om klinische symptomen te krijgen, anderzijds scheidt een geïnfecteerde persoon massale hoeveelheden virus uit. Neem daarbij het hardnekkig overleven van het virus buiten het lichaam en de matige hygiëne van kleine kinderen, dan zijn alle factoren aanwezig om vanuit één bron nieuwe ziektegevallen te creëren. Epidemieën in kindercrèches en ziekenhuisafdelingen treden dan ook frequent op. De piekincidentie van rotavirusgastro-enteritis ligt tussen de zes en 24 maanden. Vrijwel alle kinderen hebben voor hun tweede levensjaar een infectie met rotavirus doorgemaakt. Vaak treden herinfecties op aangezien er minimaal twaalf voor de mens pathogene stammen zijn, alle met een verschillende G- en P-glycoproteïneopmaak. Wereldwijd zijn er grote verschillen in sterftecijfers. In ontwikkelingslanden sterft één op de 300 kinderen aan een rotavirusgastro-enteritis, waarschijnlijk ten gevolge van bijkomende ondervoeding. In West-Europese landen sterft ongeveer één op de 50.000 kinderen als gevolg van een gastro-enteritis door rotavirus.<sup>3</sup> Vreemd genoeg verschillen de cijfers voor doktersbezoek en ziekenhuisopnames wereldwijd nauwelijks. Ongeveer één op de zeven kinderen bezoekt de huisarts of EHBO en één op de 54 kinderen wordt opgenomen (*figuur 2*).

### Vaccins

Al langere tijd bestond de wenselijkheid van een vaccin tegen rotavirus aangezien dit op mondiale schaal een enorme impact zou hebben. In 1998 werd het eerste vaccin geregistreerd: Rotashield®, gebaseerd op een rotavirus dat bij rhesusapen circuleert. Het was een zeer effectief vaccin, doch wegens een geobserveerde hogere incidentie van invaginaties bij gevaccineerde kinderen,<sup>4</sup> werd het vaccin in 2001 van de markt gehaald.

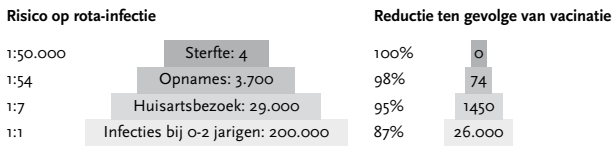
In 2006 hebben twee andere vaccins een FDA- en EMEA-registratie behaald: Rotateq® (Sanofi-Pasteur-MSD) en Rotarix® (GSK). Deze vaccins bleken in grote gerandomiseerde onderzoeken wel de gewenste veiligheid te hebben.

Rotateq® is een vaccin gebaseerd op een reassortant van een bovine stam die niet pathogeen is voor de mens. Aan deze bovine stam is genetisch materiaal van een humane rotavirusstam toegevoegd, coderend voor de



Figuur 2. Risico op rotavirusinfectie en reductie door vaccinatie.

\* op basis van literatuurgegevens van Soriano-Gabarro et al. 2006



eiwitten G1-4 en P[8]. Vanwege deze opmaak wordt het een pentavalent vaccin genoemd. Het vaccinvirus heeft zijn bovine eigenschap behouden, dat wil zeggen dat het geen ziekte bij de mens induceert. Het vaccinvirus replicateert nauwelijks in de vaccinontvanger. Er wordt goede immuniteit verkregen tegen de G1-4- en P[8]-eiwitten.<sup>5</sup> Rotarix<sup>®</sup> is een vaccin gebaseerd op een levend verzwakte humane rotavirusstam met een G1P[8]-opmaak. Dit vaccin biedt bescherming tegen een meerderheid van de pathogene stammen vooral door middel van antistoffen tegen het P[8]-eiwit. Door immuniteit tegen andere virale eiwitten is er ook kruisprotectie tegen stammen die theoretisch niet door het vaccin worden omvat.<sup>6</sup>

### Grootschalig onderzoek

In het januarinumnummer van de *New England Journal of Medicine* 2006 verschenen twee onderzoeken over de nieuwe vaccins tegen rotavirus.<sup>7,8</sup> Dit waren grote onderzoeken waaraan respectievelijk bijna 70.000 kinderen (gevacineerd met Rotateq<sup>®</sup>) en 63.000 kinderen (gevacineerd met Rotarix<sup>®</sup>) deelnamen. Kinderen werden in Europa, Latijns-Amerika, Verenigde Staten en Taiwan gerekruteerd. Voornaamste doel van deze onderzoeken was het aantonen van de veiligheid, met bijzondere aandacht voor invaginaties. Beide vaccins bleken in dit opzicht volledig veilig. Juist in de placebogroep werden meer gevallen van invaginatie vastgesteld.

Met betrekking tot effectiviteit liet het pentavalente vaccin een afname zien van het aantal ernstige infecties met bijna 95 procent en een afname van het aantal opnames met bijna 96 procent. De totale incidentie van diarree, onafhankelijk van de verwekker, liep terug met 59 procent. Het monovalente vaccin reduceerde het aantal ernstige infecties met 85 procent. Afname van het aantal ziekenhuisopnames bedroeg eveneens 85 procent. In dit onderzoek liep de totale incidentie van diarree, onafhankelijk van verwekker, terug met 42 procent.

### Introductie van het vaccin in Nederland?

Een gastro-enteritis door rotavirus wordt door de meeste artsen niet ervaren als een ernstige of levensbedreigende infectie. Opname in het RVP wordt daarom niet massaal ondersteund door de beleidsmakers. Er zijn echter argumenten van logistieke en financiële aard die maken

dat universele introductie moet worden overwogen. In *figuur 2* is een berekening gemaakt van het aantal rotavirusgevallen in Nederland op basis van literatuurgegevens.<sup>3</sup> Rotavirus blijkt ook in de geïndustrialiseerde landen verantwoordelijk te zijn voor aanzienlijke economische last. Introductie van een vaccin tegen rotavirus zal leiden tot een enorme reductie van het aantal infecties, zowel omgerekend naar ziekenhuisopnames als naar bezoeken aan huisarts of polikliniek.

Rotavirusinfecties treden vooral op in de winterperiode; een periode waarin de opnamecapaciteit van veel ziekenhuizen toch al gering is wegens opnames door RS-virus of influenza, die in hetzelfde seizoen circuleren. Daarnaast moet men rekening houden met risico op ernstig verloopende gastro-enteritis bij opgenomen kwetsbare kinderen als gevolg van nosocomiale verspreiding.<sup>3</sup> In Nederland werd tijdens het winterseizoen van 1999-2000 een incidentie van nosocomiale infectie met rotavirus gezien van bijna 40 procent in een *mediumcare*-setting.<sup>9</sup> In een Frans onderzoek<sup>10</sup> werd als gevolg van nosocomiale rotavirusverspreiding een verlenging van de opnameduur waargenomen van gemiddeld 4,4 dagen.

Vaccineren tegen rotavirus kan op alle niveaus van de gezondheidszorg veel druk van de ketel halen. Indien ook werkverzuim van één van de ouders ten gevolge van de ziekte van het kind wordt meegenomen in de kosten-batenanalyse, zou de balans wel eens kunnen doorslaan naar een positief advies voor opname in het RVP. Daarnaast betreft de vaccinatie een orale toedieningsvorm die als kindvriendelijk wordt omschreven en niet negatief zal bijdragen aan het imago van het RVP. Potentieel nadeel is de introductie van een levend verzwakt virus voor kinderen met een zeldzame onderliggende ernstige immuundeficiëntie die meestal op de leeftijd waarop gevaccineerd dient te worden, nog niet is gediagnosticeerd.

In de positieve advisering voor introductie van vaccins tegen rotavirus loopt Nederland achter ten opzichte van andere Europese en geïndustrialiseerde landen, onder meer bij Oostenrijk, België en de Verenigde Staten. Dit heeft mede te maken met de wijze waarop in Nederland de zorg voor vaccinaties is geregeld. Vaccinaties zijn tot dusverre vrijwel volledig bij de consultatiebureaus geconcentreerd en nauwelijks bij de huisarts of de kinderarts. Voordeel van dit systeem is de hoge vaccinatiegraad in Nederland; nadeel is de langdurige strijd om effectieve vaccins in het RVP opgenomen te krijgen.

### Conclusies

Nieuwe, veilige en effectieve vaccins tegen rotavirusgastro-enteritis zijn in 2006 beschikbaar gekomen. Op mondiaal niveau zullen deze vaccins een enorme impact kunnen hebben op kindersterfte. Ook voor de Nederlandse situatie zijn argumenten aan te voeren voor universele introductie in het RVP: de grote aantallen geïnfecteerden, sterke terug-

Tabel 1. Vaccin-karakteristieken.

	ROTARIX®	ROTATEQ®
Virusstam	Humane stam (RIX4414)	Bovine stam (WC3)
Bewerking	Levend verzwakt	Genetische reassortment met virale oppervlakte-eiwitten die pathogeen zijn voor de mens
Aantal virusstammen	1 (monovalent)	5 (pentavalent)
Capside eiwitten	G1, P[8]	G1, G2, G3, G4, P[8]
Aantal viruspartikels per dosis	10 <sup>6.5</sup>	10 <sup>8</sup>
Aantal doses	2	3
Replicerend vermogen van vaccinvirus in gastheer	ja	nauwelijks
Virale uitscheiding in feces	ja	nauwelijks
Effectiviteit tegen ernstige rota-GE	84,7%	94,5%
Reductie in hospitalisatie	85%	95%

dringing van morbiditeit voor jonge kinderen en druk op de gezondheidszorg in een specifiek seizoen.

### Summary

Rotavirus is a well-known cause of pediatric diarrhea. Almost every child will experience at least one episode of rotavirus-diarrhea before the age of two. About 50 percent of all diarrhea cases in the age-category 0-4 years old is caused by rotavirus.

Rotavirus infections contribute to substantial mortality worldwide. It is estimated that annually 600.000 children die of rotavirus associated diarrhea and dehydration. Most victims are young children below the age of 1 in the developing world. In countries with higher standards of hygiene, mortality rates are limited to 1 in 50.000 cases per year, although some experts consider this to be an underestimation since diagnostic on stool specimens are not frequently performed. Also in industrialized countries rotavirus-infections lead to substantial medical consumption.

In 2006 two oral vaccines against rotavirus have been registered by the FDA and EMEA. Large trials have been conducted showing a high effectivity on mortality and severe morbidity. These results are very promising for the developing world, where rotavirus-infections contribute to high mortality-rates. For the Dutch situation, there are doubts on introduction of the rotavirus-vaccine into the national vaccination program. Rotavirus-infections are generally not considered as severe or potentially life-threatening. However, considering the high medical consumption and the high numbers of infected children in the population, rotavirus-vaccine might be cost-effective and thereby a good candidate for the national vaccination program for economic reasons. The American Association of Pediatricians already advocate the use of rotavirus-

vaccine in young children in the USA. Also Belgium has given a positive advice for use of the rotavirus-vaccines and reimbursement has been offered by the health insurance companies.

### Literatuur

- Lopez S, Arias CF. Early steps in rotavirus cell entry. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;309:39-66.
- Chandran A, Heinzen RR, Santosham M, Siberry GK. Nosocomial rotavirus infections: A systematic review. *J Pediatr* 2006;149(4):441-7.
- Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(1 Suppl):S7-S11.
- Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, et al. for the Rotavirus Intussusception Investigation Team. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344(8):564-72.
- Vesikari T, Clark HF, Offit PA, Dallas MJ, DiStefano DJ, Goveia MG, et al. Effects of the potency and composition of the multivalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine on efficacy, safety and immunogenicity in healthy infants. *Vaccine* 2006;24(22):4821-9 [Epub 2006 Mar 31].
- Salinas B, Perez Schael I, Linhares AC, Ruiz Palacios GM, Guerrero ML, Yarzabal JP, et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(9):807-16.
- Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. for the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354(1):23-33.
- Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. for the Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354(1):11-22.
- Widdowson MA, Doornum GJ van, Poel WH van der, Boer AS de, Heide R van de, Mahdi U, et al. An outbreak of diarrhea in a neonatal medium care unit caused by a novel strain of rotavirus: investigation using both epidemiologic and microbiological methods. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(11):665-70.
- Piednoir E, Bessaci K, Bureau-Chalot F, Sabouraud P, Brodard V, Andreoletti L, et al. Economic impact of healthcare-associated rotavirus infection in a paediatric hospital. *J Hosp Infect* 2003;55(3):190-5.

# Organisatie UEMS en de sectie medische biopathologie

J.E. Degener, G.J.H.M. Ruijs

Op de website van de *Union Européenne des Médecins Spécialistes* (UEMS) is veel informatie te vinden over deze organisatie, onder andere het volgende:

“On 20 July 1958 – one year after the treaty of Rome was signed -, the representatives delegated by the professional organizations of medical specialists of the six member countries of the very new European Community (EEC), who met in Brussels, created *the European Union of Medical Specialists*, i.e. *Union Européenne des Médecins Spécialistes* (UEMS)”.

De belangrijkste missie van de UEMS is de inhoudelijke harmonisering van de medische specialismen en het bevorderen van het vrije verkeer van de medische beroepen in Europa (*Doctors Directive* van de EU). De UEMS moet in deze kwesties worden beschouwd als de representatieve organisatie voor belangenbehartiging van de medische specialismen en voor de lobby en advisering in de richting van het Europese parlement.

Deze organisatie, waarin alle erkende medische specialismen zijn vertegenwoordigd, is gebouwd op drie peilers:

- de *Council*, waarin elke nationale organisatie twee afgevaardigden heeft. Onze Nederlandse Orde van Medisch Specialisten (OMS) is hierin vertegenwoordigd;
- De *Boards* en *Sections*. Dit onderdeel is de ruggengraat van de UEMS. Elk specialisme vormt een *Section*. Elke lidstaat vaardigt twee leden af per sectie;
- EACCME, de *European Accreditation Council for Continuous Medical Education*, die nauw samenwerkt met *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) en *American Medical Association* (AMA). Internationale activiteiten op het gebied van *Continuous Medical Education* (CME) kunnen hier worden aangemeld. De goedkeuringen lopen via de *Sections*.

Tijdens de oprichting van de UEMS werd de medische microbiologie in een aantal lidstaten nog niet als een monospecialisme erkend. In landen als Frankrijk, Duitsland, maar ook in België en Luxemburg, werd en

wordt dit vak nog steeds beschouwd als een onderdeel van de laboratoriumgeneeskunde in brede zin. Omdat een meerderheid nodig is om een *Section* in de UEMS erkend te krijgen, werd toen gekozen voor een paraplu-constructie waardoor de *Section Medical Biopathology* een feit was. Hieronder ressorteerden de medische microbiologie, de pathologie, de klinische chemie, hematologie en pathologie. Niet onbelangrijk is hierbij de rol geweest van de zogenaamde polyvalente laboratoriumartsen.

Vanuit de visie van de eigen medisch-microbiologische beroepsgroep in Nederland was dit destijds heel acceptabel. De ontwikkeling in de UEMS voltrok zich buiten het directe gezichtsveld en zelf was men georganiseerd in de Nederlandse Vereniging van Laboratoriumartsen (NVL) die multidisciplinair was samengesteld uit artsen-klinische chemie en (artsen) medisch-microbiologen. De huidige monospecialistische NVMM zou pas in het begin van de jaren negentig voortkomen uit deze NVL.

Om toch tot een zekere profilering te komen van de afzonderlijke specialismen werden onder de biopathologieparaplu commissies ingesteld, waaronder een commissie Microbiologie.

Inmiddels heeft de pathologie een eigen monospecialistische sectie opgericht en is deze groep als commissie niet meer vertegenwoordigd in de *Section Medical Biopathology*.

De *Section Medical Biopathology* wordt bestuurd door een *Board President*, de heer Uts Merten, arts-klinisch chemie in Keulen. *Section President* is Michael Madden, hematoloog in Cork. Secretaris is Lena Norlund, arts klinische chemie in Lund. Deze mensen bezoeken de jaarlijkse *Boards & Sections meeting* in Brussel.

Prof. dr. J.E. Degener, UMC Groningen, afdeling Medische microbiologie, Postbus 30001, 9700 RB Groningen; Dr. G.J.H.M. Ruijs, Laboratorium voor Medische Microbiologie & Infectieziekten, Isala Klinieken, Rhijnvis Feithlaan 672, 8021 AM Zwolle

In de sectie heeft Nederland twee afgevaardigden, Wytze Oosterhuis, arts-klinische chemie, en John Degener, arts-microbioloog.

In de commissie Microbiologie is John Degener voorzitter en Michaela Marchetti uit Bologna secretaris. Het aantal leden in deze commissie is 16. Niet elk land heeft een afvaardiging in de commissie Microbiologie. De commissievergadering wordt regelmatig bijgewoond door *observers* vanuit ESCMID (Giuseppe Cornaglia, Elisabeth Nagy, H  l  ne Aubry-Damon).

De Sectie vergadert twee keer per jaar. Uiteenlopende onderwerpen staan op de agenda. De voornaamste agendapunten zijn de training van medische specialisten, het beroepsprofiel en na- en bijscholing. Zichtbare producten van deze activiteiten zijn het *Core Curriculum* voor de medische microbiologie, het Logboek voor de training en het *Fellowship Document* (zie website [http://nc.ibk.liu.se/UEMS\\_Board/Fellowship](http://nc.ibk.liu.se/UEMS_Board/Fellowship)). Voorts komen de voorzitters (*conveners*) van de commissies voor onderling overleg een keer per jaar bijeen in Lissabon.

Een onderwerp dat veel problemen heeft gegeven is de verzelfstandiging van de medische microbiologie als monospecialisme met een eigen sectie. De pathologie is hierin voorgegaan. Vooral na de toetreding van Engeland, de Scandinavische en Oost-Europese landen is het niet meer zo dat landen met een erkend specialisme medische microbiologie in de minderheid zijn. Een eerste inventarisatie via de ESCMID leverde op dat in minstens 17 van de 25 EU-landen een zelfstandig medisch specialisme medische microbiologie is geregistreerd, zoals ook in drie niet bij de EU aangesloten landen als Noorwegen, Zwitserland en IJsland.

Binnen de *Section Medical Biopathology* heeft dit idee veel weerstand ondervonden. Als dit zou gaan gebeuren voelen de polyvalente laboratoriumartsen zich in de steek gelaten. Andere commissies ondervinden bovendien kennelijk veel steun van de activiteiten van de leden van de commissie Microbiologie.

De discussie is gestaakt, niet alleen vanwege het ongemakkelijke, maar omdat een formele losmaking vanuit een sectie niet eenvoudig zou zijn zonder de instemming van de overige commissies in de sectie. Met name de uitbaters van grote, perifere multidisciplinaire laboratoria zijn tegenstander van een aparte monospecialistische sectie medische microbiologie. Ook streeft de UEMS juist naar een beperking van secties en bereikt dit door te eisen

dat er in de lidstaten een meerderheidsstandpunt moet zijn voor het erkennen van een nieuw specialisme in de UEMS.

In de jongste vergadering van de *European Council* van de ESCMID tijdens het *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ECCMID) in Nice bleek een breed draagvlak onder de afgevaardigden van vele Europese verenigingen om een monospecialistische sectie medische microbiologie op te richten. Dat heeft geresulteerd in het plan om vanuit verschillende nationale medisch-microbiologische verenigingen, overal in Europa, waaronder ook de NVMM, het initiatief te nemen tot het instellen van een sectie medische microbiologie bij de UEMS. Om dit te bereiken zal, bijvoorbeeld in de Nederlandse situatie, de OMS bereid moeten worden gevonden daartoe een voorstel in te dienen tijdens de *Council meeting* in Brussel. Dit voorstel zal moeten worden gesteund door een meerderheid van de afgevaardigde nationale specialistenorganisaties. Bij het uitwerken van de plannen blijkt dat de materie wordt gecompliceerd doordat de informatie over het specialisme medische microbiologie, verzameld via de nationale organisaties van medische specialisten, niet altijd exact overeenkomt met die verzameld via de ESCMID. Desalniettemin doet momenteel mw. mr. Robien Kuipers, juriste bij de OMS, haar uiterste best het realiseren van een sectie medische microbiologie zoveel mogelijk te faciliteren.

Ondertussen zal het werk onder de biopathologieparaplu gewoon door moeten gaan. Wanneer de nieuwe sectie een feit is kan de microbiologiecommissie worden opgeheven. Eventueel moet worden overwogen de biopathologiesectie in haar voortbestaan op de een of andere wijze te blijven ondersteunen. Daartoe blijkt een behoefte te bestaan bij aanverwante laboratoriumspecialismen. De houding van de polyvalenten zal hierin belangrijk zijn. Zij vormen nog steeds een aanzienlijke groep in een aantal grote en kleine lidstaten. Gaan zij zich bijscholen, zodat zij zich specialist medische microbiologie op Europees niveau kunnen noemen, hetgeen conform is aan de te bereiken eindtermen van het curriculum, of willen zij een eigen commissie blijven onder de biopathologieparaplu?

Ten slotte is het wellicht interessant op te merken dat enige jaren geleden een *Section Infectious Diseases* (in Nederland geen erkend monospecialisme, maar in andere landen wel) is opgericht. De microbiologiecommissie onderhoudt hiermee een informeel contact.

## PERSONALIA

### **Nieuwe leden**

- R.C. Montijn, TNO, Afd. Microbiologie, Postbus 360, 3700 AJ Zeist.
- Mw. M. Leendertse, AMC, Centrum voor Infecties en Immunitet, kamer G2-132, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.
- A.W. Rosingh, Calle Pedro III El Grande 19, Puerta 13, 46005 Valencia, Spain.

### **Adreswijzigingen**

- M.P. Bergman, Vrije Universiteit, Faculteit Earth & Life Sciences, afdeling Moleculaire Microbiologie, De Boelelaan 1085, 1081 HV Amsterdam (voorheen Erasmus MC, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten, Rotterdam).

- J.W.A. Rossen, moleculair microbioloog, St. Elisabeth Ziekenhuis, Laboratorium Medische Microbiologie en Immunologie, Hilvarenbeekseweg 60, 5022 GC Tilburg (voorheen UMC Utrecht).
- Mw. Dr. R. Luderer, Laboratorium voor de Volksgezondheid in Friesland, afd. Medische Microbiologie, Postbus 21020, 8900 JA Leeuwarden (voorheen Diakonessenhuis Utrecht).
- Mw. J. Spaargaren, Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek, Postbus 377, 7500 AJ Enschede (voorheen Laboratorium voor Infectieziekten, Groningen).
- Mw. Y.K. Gruijthuijsen, Billrothstrasse 14 Top 103, 5700 Zell am See, Oostenrijk.
- B. Postma, Ziekenhuis Gelderse Vallei, afdeling Medische Microbiologie, Willy Brandtlaan 10, 6716 RP Ede (voorheen privéadres).

---

## PROMOTIES

### **22 december 2006 – E. de Wit**

Proefschrift: Molecular determinants of influenza A virus replication and pathogenesis.

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

Co-promotor: dr. R.A.M. Fouchier.

Overige leden: prof. dr. E.H.J.H.M. Claassen, prof. dr. A. van Belkum en prof. dr. M. Koopmans.

Erasmus MC, afdeling Virologie, Rotterdam.

### **22 december 2006 – V. Munster**

Proefschrift: Ecology, evolution and pathogenesis of avian influenza viruses.

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

Co-promotor: dr. R.A.M. Fouchier.

Overige leden: prof. dr. E.H.J.H.M. Claassen, prof. dr. A. van Belkum, prof. dr. M. Koopmans.

Erasmus MC, afdeling Virologie, Rotterdam.

---

## AGENDA

# 2006

### **21 DECEMBER 2006**

#### ***Infectieziekten Symposium Amsterdam (XI)***

Casusbespreking infectieziekten met relevantie voor de dagelijkse praktijk

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Informatie: Nicolaes Tulp Instituut; tel.: 020-566 85 85, fax: 020-696 32 28. E-mail: infectieziekten@amc.nl

# 2007

### **23 JANUARI 2007**

#### ***Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie***

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam (Zaaijer, Schinkel).

Informatie: Secretariaat Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie p/a S.M. Bruisten; tel.: 020-555 53 76.

29 JANUARI 2007

**3<sup>e</sup> Gezamenlijke Bijeenkomst van de Werkgroepen Oost-West**

St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein. Aanvang 14.00 uur.  
Informatie: J.A. Kaan, 030-256 67 48; L.C. Smeets,  
015-260 45 84.

5 MAART 2007

**316<sup>e</sup> Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie**

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur.  
Informatie: J.A. Kaan, 030-256 67 48.

9 MAART 2007

**Dutch Annual Virology Symposium**

Het Trippenhuis, KNAW, Tinbergenzaal, Klovenierburgwal 29,  
Amsterdam. Deelname gratis.  
Informatie: virology@vet.uu.nl, tel. 030-253 24 85,  
fax. 030-253 67 23, www.vet.uu.nl/days.

31 MAART – 3 APRIL 2007

**Gezamenlijke bijeenkomst: 25<sup>th</sup> International Congress of Chemotherapy en de 17<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**

München, Duitsland.  
Informatie: 25<sup>th</sup> ICC 2007, c/o AKM Congress Service,  
P.O. Box, CH-4005 Basel, Switzerland.  
E-mail: info@escmid.org, info@akm.ch.  
<http://www.eccmid-icc.org>  
[http://www.ischemo.org/o8\\_Meetings.htm](http://www.ischemo.org/o8_Meetings.htm).

9-12 MEI 2007

**5<sup>th</sup> International Symposium on The Diabetic Foot**

Noordwijkerhout.  
Informatie: MCCM Meeting Management, Postbus 77,  
3480 DB Harmelen. E-mail: info@diabeticfoot.nl.

4 JUNI 2007

**317<sup>e</sup> Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie**

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur.  
Informatie: J.A. Kaan, 030-256 67 48.

5 JUNI 2007

**Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie**

Medisch Centrum Rijnmond, Rotterdam-Zuid (Pontesilli,  
Buitenwerf).  
Informatie: Secretariaat Nederlandse Werkgroep Klinische  
Virologie p/a S.M. Bruisten. tel.: 020-555 53 76.

14-17 JUNI 2007

**9<sup>th</sup> International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovascular Infections**

Heidelberg, Duitsland.  
Informatie: ASM, 1752 N Street, NW Washington, DC  
20036-2804, USA. E-mail: christoph.naber@uni-essen.de;  
<http://www.cardiocore.de>.

2 – 5 SEPTEMBER 2007

**3<sup>rd</sup> European Congress of Virology**

Neurenberg, Duistland.  
Informatie: J. Schirm, Streeklaboratorium Volksgezondheid,  
Postbus 30039, 9700 RM Groningen. tel.: 050-521 51 60.  
<http://www.escv.org/>.

10 SEPTEMBER 2007

**4<sup>e</sup> Gezamenlijke Bijeenkomst van de Werkgroepen Oost-West**

St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein. Aanvang 14.00 uur.  
Informatie: J.A. Kaan, 030-256 67 48; L.C. Smeets,  
015-260 45 84.

17-20 SEPTEMBER 2007

**47<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)**

Chicago, USA.  
Informatie: ASM, 1752 N Street, NW Washington, DC 20036-  
2804, USA. E-mail: ICAAC@asmusa.org.  
ICAAC@itsmeetings.com; <http://www.icaac.org>.

9 OKTOBER 2007

**Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie**

Universitair Medisch Centrum Utrecht (van 't Veen).  
Informatie: Secretariaat Nederlandse Werkgroep Klinische  
Virologie p/a S.M. Bruisten. tel.: 020-555 53 76.

28 – 31 OKTOBER 2007

**3<sup>rd</sup> Trends in Medical Mycology**

Turijn, Italië.  
Informatie: Congress Care, Secretariaat TIMM 2007,  
Postbus440, 5201 AK Den Bosch. info@congresscare.com.  
<http://www.timm2007.org>.

3 DECEMBER 2007

**318<sup>e</sup> Bijeenkomst van de Werkgroep Oost, medische microbiologie**

Huize Heyendaal, Nijmegen. Aanvang 14.30 uur.  
Informatie: J.A. Kaan, 030-256 67 48.

Het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie. Het doel van het tijdschrift is de lezers te informeren over ontwikkelingen betreffende het vakgebied.

In het tijdschrift worden zowel fundamentele als klinische aspecten van de medische microbiologie belicht. Daarnaast biedt het plaats aan aankondigingen van promoties e.d., evenementen en aan mededelingen uit de vereniging.

Het tijdschrift volgt de meest recente editie van 'Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals' (zie *Br Med J* 1988;296:401-5 of *Ann Intern Med* 1988;108:258-65).

Door het inzenden van kopij verklaart de auteur:

- dat hij/zij het recht van eenmalige publicatie overdraagt aan het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie*;
- dat het manuscript niet eerder of tezelfdertijd aan een ander Nederlandstalig tijdschrift is aangeboden;
- dat hij/zij ermee akkoord gaat dat de redactie het manuscript ter beoordeling aan referenten voorlegt, en aanpassingen toestaat daar waar nodig om de stijl van het manuscript bij te stellen vanwege de uniformering in het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie*;
- dat met name genoemde personen die aan het totstandkomen van het manuscript hebben bijgedragen, akkoord gaan met de vermelding van hun naam, en toestemming hebben gegeven voor publicatie;
- dat hij/zij toestemming heeft verkregen voor het publiceren indien het reeds eerder gepubliceerd materiaal betreft, of indien het overname van een illustratie betreft.

Het manuscript is als volgt ingedeeld:

- titelpagina: titel manuscript, titels, namen en werkplaats en adressen van alle auteurs, eventuele dankbetuiging, correspondentieadres van een auteur met telefoonnummer (eventuele telefaxnummers), e-mailadressen, financiers;
- samenvatting in het Nederlands;
- drie tot maximaal vijf Nederlandse trefwoorden (bv. *Index Medicus*);
- samenvatting in het Engels.

Geef duidelijk aan welke delen van de tekst cursief dienen te worden afgedrukt (bv. namen van micro-organismen).

### Oorspronkelijk onderzoeks- en overzichtsartikel

Hierbij wordt uitgegaan van maximaal vijf gedrukte tijdschriftpagina's inclusief samenvatting en literatuurgegevens (maximaal 3.000 woorden). Het manuscript moet een Nederlandse en Engelse samenvatting bevatten van elk maximaal 200 woorden. Maximaal vijf tabellen en/of figuren. Maximaal 30 literatuurverwijzingen. In de tekst worden referenties met nummer (in superscript) en niet met naam vermeld.

### Casuïstiek

Hierbij wordt uitgegaan van drie gedrukte tijdschriftpagina's, inclusief samenvatting en literatuurgegevens (maximaal 1.800 woorden). Het manuscript moet een samenvatting bevatten van maximaal 150 woorden, gevolgd door een beschouwing en een conclusie. Maximaal vijf auteurs noemen. Maximaal drie tabellen en/of figuren. Maximaal 15 literatuurverwijzingen. In de tekst worden referenties met nummer (in superscript) en niet met naam vermeld.

### Van de voorzitter

Hierbij wordt uitgegaan van maximaal twee gedrukte tijdschriftpagina's (1.200 woorden). Geen tabellen en/of figuren. Maximaal vijf literatuurverwijzingen. In de tekst worden referenties met nummer (in superscript) en niet met naam vermeld.

### Ingezonden

In deze rubriek worden commentaren, brieven en reacties op artikelen of brieven opgenomen. Er wordt gelegenheid gegeven tot maximaal twee gedrukte tijdschriftpagina's (1.200 woorden) en maximaal vijf literatuurverwijzingen.

### Samenvatting proefschrift

In deze rubriek worden de samenvattingen van recente promoties op het gebied van infectieziekten opgenomen. Hierbij wordt uitgegaan van maximaal één gedrukte tijdschriftpagina (500-600 woorden). Geen tabellen, figuren of literatuurverwijzingen. Verwijzingen naar hoofdstukken in het proefschrift dienen te worden vermeden. Verder dient het taalgebruik gericht te zijn op de doelgroep, vermijd leektaal.

### Literatuur

De lijst met gerefereerde literatuur aan het eind van het manuscript wordt opgesteld aan de hand van de nummering in de tekst. Elke verwijzing staat op een nieuwe regel: nummer, namen en voorletters (bij meer dan zes auteurs, na de zesde auteur: ", et al."); de volledige titel van de publicatie, naam van het tijdschrift volgens de *Index Medicus*; jaartal; deelnummer; nummer van eerste pagina (voluit) en die cijfers van het laatste paginanummer die verschillen van het eerste paginanummer, zonder spaties tussen de dubbele punten en de cijfers, zoals hieronder is aangegeven.

### Voorbeeld:

1. Huysmans FThM, Wetzels JFM. Strikte behandeling van de bloeddruk bij patiënten met een nierziekte en proteïnurie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2085-7.

Voor de overige referentievormen wordt verwezen naar de 'Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals'.

### Medicamenten of farmaca

Medicamenten of farmaca worden alleen met generische naam vermeld.

### Nomenclatuur

Cursief gedrukte tekst dient in het manuscript als cursief dan wel onderstreept te worden aangegeven. Bij het voor de eerste keer noemen van de bacteriennaam of parasieten-naam dient deze voluit te worden geschreven in cursief (zie de semantische standaard op [www.nvmm.nl](http://www.nvmm.nl)). Daarna dient de genus-naam te worden afgekort tot de eerste letter ('*S. aureus*', '*T. gondii*'). Wanneer de naam van het genus op zichzelf wordt gebruikt zoals in 'er werden stafylokokken gevonden', of 'streptokokkeninfectie' wordt niet gecursiveerd. Bij specifiek gebruik van de genus-naam, bijvoorbeeld 'micro-organismen van het genus *Staphylococcus*' wordt wel gecursiveerd. Indien dit meervoud wordt gebruikt zoals bij 'Salmonellae' wordt niet gecursiveerd, maar kan ook worden gekozen voor 'salmonella's'. In samenstellingen wordt aaneengeschreven met een verbindingsstreepje: '*Salmonella*-infecties', '*Salmonella*-species', maar zonder streepje in '*Salmonella* spp.'. Voor virussen geldt dat zij niet cursief worden geschreven. Voor het gebruik van de naam van de aandoening of ziekte wordt de spelling van Pinkhof, *Geneeskundig woordenboek*, aangehouden.

### Tabellen en figuren

Geïllustreerde manuscripten vergroten de leesbaarheid. Tabellen en/of figuren dienen op een apart vel te worden aangeleverd, of digitaal in de vorm van een .jpg-, .jpeg-, .tif- of .bmp-bestand van een hoge resolutie. Figuren dienen vakkundig te zijn vervaardigd. De afbeeldingen moeten zo veel mogelijk contrasterend zijn. Lever bij de figuren en foto's gaarne de onderschriften aan het eind van het document.

Foto's dienen als glanzende zwart/wit-foto's te worden ingezonden, verpakt in karton. Aan de achterkant van uw illustratiemateriaal het nummer van de figuur of foto, de naam van de auteur, en een pijl om de bovenkant van de illustratie aan te geven. **Schrijf niet direct op de achterkant van het materiaal.**

Op foto's van microscopische preparaten moet een lijnstuk met schaalverdeling zijn aangebracht waaruit de vergrotingsfactor kan worden afgelezen. Pijlen, letters en dergelijke moeten helder (in zwart of wit) tegen de achtergrond afsteken.

### Inzenden manuscript

Stuur het manuscript inclusief de aanbiedingsbrief en de tabellen, figuren en foto's naar het redactiesecretariaat, het liefst digitaal per e-mail.

### Redactiesecretariaat

Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie  
Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn, tel. 0172-476 191,  
fax. 0172-471 882, e-mail: [ntmm@zuidencomm.nl](mailto:ntmm@zuidencomm.nl)