

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR

MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Thema: Hiv

Hiv: niet meetbaar = niet overdraagbaar

Hiv: Pre Expositie Profylaxe (PrEP)

Nieuwe rubriek:

In Retrospect: geschiedenis van de medische microbiologie





nederlandse vereniging voor medische microbiologie

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

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

Hoofredactie
Dr. Esther Heikens, dr. Bert Mulder

Redactie
Dr. Jarne M. van Hattem, Nicolien M.
Hanemaaijer, dr. Jaap J. van
Hellemond, Maarten Heuvelmans,
Jan A. Kaan, dr. Bob Meek, dr. Janette
C. Rahamat-Langendoen,
Gro L. Vlaspolter

Redactiesecretariaat
Alphatekst, Marina Kapteyn
Baronie 42
2405 XG Alphen aan den Rijn
tel. 06 12076835
marina@alphatekst.nl

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

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

Inhoud

Pagina

Van de redactie

Hiv en SARS-CoV-2, een dubbele bedreiging 3

Thema Hiv

Hiv: niet meetbaar = niet overdraagbaar 4

Renee Finkenflügel, Bertus Tempert

Hiv Pre-expositie profylaxe (PrEP) 9

Arjen Stam, Elske Hoornenborg

Van de redactie

Een nieuwe rubriek: 18

In Retrospect: geschiedenis van de medische microbiologie

Gro Vlaspolter

In Retrospect

Van variolatie naar het cultuurvaccin volgens Frenkel - 20

Een tocht door de ontwikkelingsgeschiedenis van een vaccin

Gro Vlaspolter

Artikelen

Overgevoelige reacties op coronavaccinatie 27

Ger Rijkers, Kirsten van Lomwel, Frans van Overveld

2020: alle wild poliovirus uit Afrika verdwenen; hoe nu verder? 37

Paul Oostvogel

Modernisering van richtlijnen 45

Maarten Heuvelmans

Promoties & oraties

Promoties 47

Hiv en SARS-CoV-2, een dubbele bedreiging

Geachte lezers,

Op 30 november jl., aan de vooravond van de Wereldaidsdag, verscheen een verontrustend artikel in *Trouw* getiteld 'Door het coronavirus komt de bestrijding van aids in gevaar. We zien nu al de babysterfte toenemen'. Wereldwijd zijn 38 miljoen mensen met hiv besmet. Van hen houden 26 miljoen mensen met medicijnen het virus onder controle. Het is van groot belang dat deze medicatie dagelijks wordt gebruikt. In zuidelijk Afrika woont twee derde deel van de mensen met hiv, waar de gezondheidszorg kwetsbaar is.

De SARS-CoV-2-pandemie houdt de hele wereld in zijn greep en leidt tot grote economische en maatschappelijke ontwrichting, waardoor de bestrijding van hiv in gevaar komt, met name in gebieden waar de gezondheidszorg kwetsbaar is, zoals in zuidelijk Afrika. Door de COVID-19-crisis loopt de productie van hiv-medicijnen vertraging op. Daarnaast kunnen mensen door lockdowns hun medicatie niet ophalen. Of ze durven niet uit angst met SARS-CoV-2 besmet te raken. Maar het grootste probleem zit in het testen, veel testlocaties zijn gesloten omdat medewerkers geveld zijn door COVID-19 of omdat ze zijn omgebouwd tot testlocaties voor SARS-CoV-2. Dit alles heeft grote gevolgen. Mensen ontdekken pas later dat ze hiv-besmet zijn, waardoor de kans groter is dat ze aan aids overlijden. Daarnaast krijgt het virus veel meer kans om zich te verspreiden waardoor het aantal besmettingen oploopt, met name bij baby's.

Bertus Tempert en Renee Finkenflügel onderschrijven het belang van toegang tot medicatie en de mogelijkheid tot het meten van de virale load, wat cruciale voorwaarden zijn binnen de 'niet meetbaar = niet overdraagbaar' (n=n)-campagne die aan mensen laat zien dat als hiv onderdrukt wordt door medicijnen, hiv niet overdraagbaar is via seks.

Hiv-medicijnen worden niet alleen gebruikt voor het onderdrukken van hiv, maar ook voor het voorkomen van een hiv-infectie, wat we pre-expositie profylaxe (PrEP) noemen. Arjen Stam en Elske Hoornborg schetsen in hun artikel de stand van zaken van de toepassing van PrEP en beschrijven de nieuwste ontwikkelingen op dit gebied.

Gro Vlaspolder neemt ons mee in de geschiedenis van de medische microbiologie en beschrijft de geschiedenis van de ontwikkeling van een vaccin 'Van variolatie naar het cultuurvaccin volgens Frenkel'. Het lukte Frenkel om het MKZ-vaccin in weefselkweek te bereiden, waardoor het mogelijk werd om het vaccin op industriële schaal te produceren. Deze ontwikkelingen in de vaccinwetenschap door Frenkel hebben er mede voor gezorgd dat we staan waar we nu staan en grootschalig SARS-CoV-2-vaccins kunnen produceren. Deze vaccins bieden ons bescherming tegen een SARS-CoV-2-infectie en maken het mogelijk de COVID-19-pandemie te bestrijden en onder controle te krijgen. Hiervoor is het van belang dat zoveel mogelijk mensen zich laten vaccineren. Maar sommige mensen zijn bang dat vaccinaties schadelijk zijn. Met name online wordt deze angst tegen bijwerkingen gevoed, maar veel van die verhalen kloppen niet. Ger Rijkers, Kirsten van Lommel en Frans van Overveld beschrijven de immunologische aspecten van mRNA-vaccinatie tegen COVID-19 en corrigeren misvattingen over bijwerkingen en gevaren van deze vaccins.

Het belang van vaccinatie in de bestrijding van infectieziekten wordt nog eens duidelijk in het artikel van Paul Oostvogel, waarin staat beschreven dat wetenschap en solidariteit hebben geleid tot een van de grootste successen in de gezondheidszorg ooit, namelijk dat de WHO op 25 augustus 2020 Afrika officieel vrij heeft verklaard van alle drie types wild poliovirus.

Naast de net beschreven artikelen passeert in dit nummer van het NTMM een zeer interessant onderwerp de revue: 'Modernisering van richtlijnen' door Maarten Heuvelmans. Vanaf deze eerste editie van de 29e jaargang verschijnt het NTMM weer op papier. Aan alle leden wordt de mogelijkheid gegeven te kiezen om het papieren tijdschrift te blijven ontvangen. U zult daarover een e-mail ontvangen.

Mij rest dan ook niet anders dan u veel leesplezier toe te wensen, digitaal of vanaf papier!

Esther Heikens

Naschrift - Wegens drukke werkzaamheden heb ik moeten besluiten om terug te treden uit de hoofdredactie van het NTMM. Wel blijf ik lid van de 'gewone' redactie, omdat ik nog altijd veel plezier beleef aan het betrokken zijn bij het NTMM!

Groet, Esther Heikens

Hiv: niet meetbaar = niet overdraagbaar

Renee Finkenflügel, Bertus Tempert

Samenvatting

Met antiretrovirale therapie (ART) kan het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) onderdrukt worden. Wanneer hiv onderdrukt is, is het niet overdraagbaar via seks. Onderzoek onder meer dan achtduizend mensen heeft dit aangetoond. Deze informatie wordt in Nederland verspreid via de campagne 'niet meetbaar = niet overdraagbaar' (n=n). Zorgprofessionals hebben een belangrijke rol in het goed uitleggen van n=n, omdat dit bijdraagt aan zelfvertrouwen bij mensen met hiv.

Voorwaarden voor n=n zijn toegang tot ART en de mogelijkheid van het meten van de virale lading. Onderdrukking van hiv is primair afhankelijk van therapietrouw en een onderdrukt virus is zowel individueel als maatschappelijk van belang. Toegang tot ART en goede zorg is daarom voor alle mensen met hiv van belang, en kwetsbare groepen mogen hierin niet worden vergeten.

Abstract

Human immunodeficiency virus (HIV) can be suppressed by antiretroviral therapy (ART). When HIV is suppressed, it cannot be transmitted via sex. This finding is supported by research using over eight thousand participants. Public awareness of this finding is increased by the 'Undetectable = Uninfectious (U=U)' campaign. Healthcare providers have the responsibility to carry out the U=U message, because this contributes to self-esteem of people with HIV.

Prerequisites for U=U are access to ART and viral load measurement. Suppression of HIV is primarily dependent on compliance to therapy and a suppressed virus is of individual and public importance. Access to ART and optimal care for all people with HIV is therefore an important target, and

vulnerable groups of people should not be forgotten.

Achtergrond

Sinds de ontdekking van het humaan immuundeficiëntievirus (hiv) in de jaren 80 van de vorige eeuw is er veel vooruitgang geboekt in preventie en behandeling. Wanneer goede zorg en antiretrovirale therapie (ART) beschikbaar is kan hiv volledig worden onderdrukt en kan het worden beschouwd als een goed behandelbare chronische ziekte. Bij de meeste mensen met hiv in Nederland is sprake van een onderdrukt virus.

Inmiddels is duidelijk aangetoond dat er geen overdracht van hiv via seks kan plaatsvinden wanneer er sprake is van een onderdrukt virus. Naast grote individuele voordelen van bovengenoemde bevinding is er ook een voordeel op populatieniveau omdat een hoge prevalentie van een onderdrukt virus bij mensen met hiv nieuwe infecties voorkomt ('treatment as prevention': TasP). In dit artikel bespreken we de literatuur, de campagnes, de voorwaarden en het patiëntperspectief van de onmogelijkheid van transmissie via seks wanneer er sprake is van een onderdrukt virus, in Nederland samengevat als: niet meetbaar = niet overdraagbaar.

Hiv Vereniging, R.N.N. Finkenflügel,
belangenbehartiger Medische zaken en Zorg;
B.F. Tempert, voorzitter.
Correspondentieadres:
r.finkenflugel@hivvereniging.nl

Terminologie

Een onderdrukt hivvirus wordt gedefinieerd als een virale lading van minder dan 200 kopieën per ml bloed. In dit artikel wordt geen gebruikgemaakt van de term 'onmeetbare virale lading' omdat de detectiegrens van viruskopieën per milliliter verschilt tussen laboratoria en deze term voor verwarring kan zorgen. Met een onmeetbaar virus wordt meestal een virale lading van minder dan 50 kopieën/ml bloed bedoeld. Bij zowel een onderdrukt als een onmeetbaar virus kan hiv niet overgedragen worden via seks.

Zwitsers standpunt en campagnes

In 2008 bracht de Zwitserse nationale aidscommissie het Zwitsers Standpunt uit.[1] Gebaseerd op een review van wetenschappelijk artikelen werd geconcludeerd dat mensen met hiv het virus niet kunnen overdragen via seks onder de voorwaarden dat mensen met hiv:

- therapietrouw en in zorg zijn;
- minimaal zes maanden een onderdrukt virus hebben;
- geen seksueel overdraagbare aandoeningen (soa) hebben.

Deze verklaring werd toentertijd niet mondiaal geaccepteerd vanwege gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing.[2,3] In de jaren hierna zijn nieuwe studies verricht die bovenstaande conclusie van een solide onderbouwing hebben voorzien. In 2013 werd het standpunt door de Nederlandse Vereniging van Hiv Behandelaren (NVHB), Soa Aids Nederland, het Aidsfonds en de Hiv Vereniging onderschreven.[4]

In 2016 startte Prevention Access Campaign het 'Undetectable = Untransmittable' (U = U) initiatief.[5] De Hiv Vereniging sloot zich hierbij aan en volgde in 2017 met de 'niet meetbaar = niet overdraagbaar' (n=n)-campagne om deze boodschap ook in Nederland te verspreiden.[6]

Wetenschappelijke onderbouwing

In 2011 werd in de HPTN-052-studie het effect van vroege of uitgestelde start met ART op onderdrukking van hiv onder 1763 discordante koppels onderzocht. Bij een discordant koppel heeft een van de twee partners hiv. Van de koppels in deze studie was 98 procent heteroseksueel. Partners met hiv in de vroege ART-groep gaven iets vaker aan altijd condooms te gebruiken dan de partners met hiv in de uitgestelde ART-groep (96 versus 95 procent). In de groep die vroeg met ART startte waren 96 procent minder hivinfecties dan in de groep die uitgesteld ART kreeg.[7] Na een follow-up van vijf jaar werd geen transmissie van hiv gezien wanneer er sprake was van een onderdrukt virus.[8] Dit was het eerste bewijs voor TasP.

In 2016 volgde de PARTNER-1-studie, waar 888 discordante koppels (548 heteroseksueel en 340 homoseksueel) werden gevolgd van wie de partner met hiv een onderdrukt virus had. Na meer dan 58.000 keer condoomloze seks was er geen enkele hivtransmissie tussen partners.[9]

Om de transmissiekans tussen homoseksuele koppels te onderzoeken werd de Opposites Attract-studie opgezet, waarvan de resultaten in 2018 gepubliceerd werden. 343 homoseksuele discordante stellen werden gevolgd waarvan de partner met hiv een onderdrukt virus had. Na ongeveer 16.800 keer condoomloze seks werd er geen transmissie tussen partners gezien.[10]

In 2019 werden de resultaten van de PARTNER-2-studie gepubliceerd. In deze studie werden 782 discordante homoseksuele stellen gevolgd. Na meer dan 77.000 keer condoomloze seks vond er geen overdracht plaats tussen partners wanneer de partner met hiv een onderdrukt virus had.[11]

In alle bovengenoemde studies was de 'loss to follow-up'-laag en werd er gecorrigeerd voor gebruik van postexpositieprofylaxe (PEP) of pre-expositieprofylaxe (PrEP) van de partner zonder hiv, waardoor de resultaten van de studies als zeer betrouwbaar mogen worden beschouwd.

Samenvattend is er inmiddels voldoende wetenschappelijke onderbouwing om te concluderen dat er geen transmissie van hiv kan plaatsvinden via seks wanneer iemand met hiv een onderdrukt virus heeft. Hiernaast bleek dat (in tegenstelling tot wat ten tijde van de Swiss Statement werd gedacht) het hebben van een soa geen invloed heeft op de transmissiekans van hiv bij een onderdrukt virus.

n=n bij andere transmissieroutes

De kans op transmissie van moeder op kind (tijdens de zwangerschap, de bevalling en met het geven van borstvoeding) is zeer klein wanneer de moeder een onderdrukt virus heeft: dit wordt geschat op 0 tot 1 procent in landen met een hoog inkomen.[12] Daarnaast wordt bij een onderdrukt virus aangenomen dat er een verwaarloosbaar kleine kans is op transmissie van hiv bij een prikaccident. De nieuwe richtlijn Prikaccidenten adviseert dan ook geen PEP meer na een prikaccident wanneer er sprake is van een onderdrukt virus.[13]

Voorwaarden n=n

n=n is alleen van toepassing wanneer men toegang heeft tot ART om hiv te kunnen onderdrukken en testen voor virale lading worden gedaan om de respons op therapie te kunnen monitoren.[14] Toegang tot en gebruik van zorg en medicatie zijn dus essentieel voor n=n. Het Amerikaanse U=U-initiatief hanteert dan ook een derde 'U': 'Universal access'.[5]

Positieve aspecten

Individu

n=n heeft een positieve invloed op de psychosociale gezondheid. Het vermindert zelfstigma en mensen met hiv kunnen weer seks hebben zonder angst.[15,16] Ook zien mensen met hiv het onderdrukken van hiv als doel om gezond en verantwoordelijk te leven.[16] n=n wordt als bevrijdend, 'empowerend' en bemoedigend ervaren. Mensen met hiv geven aan dat ze zich n=n

seksueel en sociaal vrijer voelen. Hiernaast wordt gezien als mogelijkheid om het stigma rondom hiv te doorbreken.[16,17] Het hebben van een onderdrukt virus werkt bovendien positief op de gezondheid van mensen met hiv.[18]

Volksgezondheid

Het is niet alleen voor het individu maar ook voor de volksgezondheid belangrijk dat mensen met hiv een onderdrukt virus hebben. Hoe meer mensen met hiv een onderdrukt virus hebben, hoe minder transmissie van hiv mogelijk is. Met alleen n=n zal de hiv-epidemie echter geen halt toe geroepen worden: een combinatie met PrEP en andere preventiestrategieën blijven noodzakelijk.[18,19]

Uitdagingen

Vertrouwen en bewustzijn in n=n

Niet alle mensen met hiv zijn op de hoogte van n=n, en sommigen hebben onvoldoende vertrouwen in n=n. Ook beschikken mensen met hiv soms niet over de juiste kennis over n=n. Brondani et al. (2016) beschrijven de misvatting van mensen met hiv dat ze genezen zijn van hiv wanneer het virus onderdrukt is.[20] Zorgprofessionals zoals huisartsen, hivverpleegkundigen en hivspecialisten hebben een belangrijke taak adequate informatie over n=n te geven en daarmee het zelfvertrouwen van mensen met hiv te vergroten.[15,21] Het achterhouden van informatie over n=n of het afzwakken van de boodschap is onjuist medisch handelen.[21]

Uit een studie uit de Verenigde Staten bleek dat slechts 44 procent van de mannen met hiv die seks hebben met mannen (MSM) en 19 procent van de MSM zonder hiv n=n gelooft,[22] en uit een andere studie in de Verenigde Staten bleek dat 38 procent van de MSM met en zonder hiv gelooft dat hiv niet overdraagbaar is bij een onderdrukt virus.[23] Uit een Australische studie bleek dat 71 procent van de mensen met hiv geloofde in de n=n-boodschap, maar slechts 48 procent vond dit een goede manier om hiv te voorkomen. Mensen die niet in n=n

geloofden waren voornamelijk mensen met een laag opleidingsniveau of zij kwamen uit een cultu-rele minderheid.[24]

Uit een Nederlandse studie van Den Daas et al. (2020) bleek dat MSM met hiv positiever waren over n=n als manier om transmissie van hiv te voorkomen dan MSM zonder hiv. MSM met hiv vonden n=n meer plezierig, meer acceptabel en effectiever dan MSM zonder hiv.[25] In Nederland is de n=n-boodschap nog onvoldoende geaccepteerd door met name MSM zonder hiv.

Inclusie in zorg en therapietrouw

In 2018 was naar schatting 92 procent van de mensen met hiv in Nederland gediagnosticeerd en doorverwezen naar hivbehandelcentra (21.360 personen), gebruikte de grote meerderheid van deze groep ART (93 procent, 19.913 personen) en van de mensen die ART gebruikten had de grote meerderheid een onderdrukt virus (96 procent, 19.046 personen).[26] Zoals beschreven is een onderdrukt virus een voorwaarde voor n=n.

Een belangrijke risicofactor voor het niet in zorg zijn is het hebben van een migratieachtergrond. Van alle mensen gediagnosticeerd met hiv in Nederland heeft 44 procent een migratieachtergrond.[26] Een recente studie van Bil et al. (2019) laat zien dat ongeveer een vijfde van mensen met hiv met een migratieachtergrond problemen heeft met toegang tot hivzorg in Nederland.[27] Redenen hiervoor zijn onzekerheid over het recht op gezondheidszorg en taalbarrières.[27,28] Hiernaast raken mensen met hiv met een migratieachtergrond vaker uit zorg [28] en duurt het langer voor ze een onderdrukt virus hebben. Het is daarom belangrijk dat mensen met een migratieachtergrond betrokken worden bij de n=n-initiatieven.

Het hebben van een onderdrukt virus wanneer ART wordt gebruikt is sterk afhankelijk van therapietrouw en daarmee is therapietrouw een belangrijke voorwaarde voor n=n. Er zijn verschillende redenen waarom mensen niet therapietrouw zijn: ze hebben het gevoel dat ze het niet kunnen (lage 'zelf-

effectiviteit'), zijn bezorgd over bijwerkingen, zijn verslaafd, hebben geen vertrouwen in de hivbehandelaar, hebben depressieve klachten, ervaren veel hivstigma of geloven niet dat ART nodig is.[29] Een recente studie onder mensen met een migratieachtergrond laat zien dat een laag opleidingsniveau, een gebrek aan sociale ondersteuning en een lage zelfeffectiviteit geassocieerd worden met verminderde therapietrouw.[30] Het bespreken van n=n door zorgprofessionals is een motivatie om een onderdrukt virus te houden of te krijgen. Het motiveert mensen therapietrouw te zijn.[15]

Conclusie

Hiv wordt niet overgedragen via seks wanneer er sprake is van een onderdrukt virus. Deze bevinding heeft belangrijke individuele en maatschappelijke gevolgen en het is essentieel dat er bewustzijn is van n=n. Bewustzijn van n=n maakt mensen met hiv sterker en draagt bij tot het normaliseren van hiv. Zorgprofessionals dragen hieraan bij door ruime aandacht aan n=n te besteden in de spreekkamer. De groep mensen die geen toegang heeft tot zorg of om een andere reden geen onderdrukt virus heeft, mag niet vergeten worden. Het is belangrijk dat er een focus blijft op mensen met hiv die nog niet gediagnosticeerd zijn, die nog niet in zorg zijn, of die om een andere reden geen onderdrukt virus hebben.

Referenties

1. Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, et al. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. Bull des Médecins Suisses. 2008;89:165-9.
2. Vernazza PL. The debate continues: Does 'undetectable' mean 'uninfectious'? HIV Ther. 2009;3:113-6.
3. Wilson DP, Law MG, Grulich AE, et al. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. Lancet. 2008;372:314-20.
4. Rümke K. Consensus over viral load en infectiositeit. Hivnieuws 2013;145:7.

5. Prevention Access Campaign. Consensus Statement. 2016. <https://www.preventionaccess.org/consensus> (accessed 16 Jul 2020).
6. Hiv Vereniging. Statement over betekenis n=n, 2017. <https://www.hivvereniging.nl/n-is-n/statement> (accessed 16 Jul 2020).
7. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493-505.
8. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med*. 2016;375:830-9.
9. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;316:171-81.
10. Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. *Lancet HIV* 2018;5.
11. Rodger AJ, Cambiano V, Phillips AN, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet* 2019;393:2428-38.
12. Waitt C, Low N, Van de Perre P, et al. Does U=U for breastfeeding mothers and infants? Breastfeeding by mothers on effective treatment for HIV infection in high-income settings. *Lancet HIV*. 2018;5:e531-6.
13. RIVM. Landelijke Richtlijn Prikaccidenten 2019, 2019. [https://lci.rivm.nl/sites/default/files/2020-02/Landelijke Richtlijn Prikaccidenten 2019.pdf](https://lci.rivm.nl/sites/default/files/2020-02/Landelijke_Richtlijn_Prikaccidenten_2019.pdf) (accessed 16 Jul 2020).
14. Berezcky T. U=U is a blessing: But only for patients with access to HIV treatment: An essay by Tamás Berezcky. *BMJ*. 2019;366.
15. Calabrese SK, Mayer KH. Providers should discuss U=U with all patients living with HIV. *Lancet HIV*. 2019;6:e211-3.
16. Tan RKJ, Lim JM, Chan JKW. 'Not a walking piece of meat with disease': meanings of becoming undetectable among HIV-positive gay, bisexual and other men who have sex with men in the U = U era. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV*. 2020;32:325-9.
17. Bouma G. n=n geeft zelfvertrouwen. Netherlands: : Hiv Vereniging 2018. <https://www.hivvereniging.nl/n-is-n/video> (accessed 29 Jul 2020).
18. Baral S, Rao A, Sullivan P, et al. The disconnect between individual-level and population-level HIV prevention benefits of antiretroviral treatment. *Lancet HIV*. 2019;6:e632-8.
19. Bavinton BR, Rodger AJ. Undetectable viral load and HIV transmission dynamics on an individual and population level: Where next in the global HIV response? *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33:20-7.
20. Brondani M, Donnelly L, Postnikoff J. 'I'm not HIV positive, I'm undetectable': Community forum on issues of stigma. *Stigma Heal*. 2016;1:244-51.
21. Calabrese SK, Mayer KH. Stigma impedes HIV prevention by stifling patient-provider communication about U = U. *J Int AIDS Soc*. 2020;23.
22. Clement ME, Zimmerman R, Grimm J, et al. 1281. Awareness of U=U Among Gay and Bisexual Men Who Have Sex with Men. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:S461-S461.
23. Meanley S, Connochie D, Bonett S, et al. Awareness and Perceived Accuracy of Undetectable = Untransmittable: A Cross-Sectional Analysis with Implications for Treatment as Prevention among Young Men Who Have Sex with Men. *Sex Transm Dis*. 2019;46:733-6.
24. Huntingdon B, De Wit J, Duracinsky M, et al. Belief, Covariates, and Impact of the 'undetectable = Untransmittable' Message among People Living with HIV in Australia. *AIDS Patient Care STDS*. 2020;34:205-12.
25. den Daas C, Adam PCG, Zuilhof W, et al. A serological divide: men who have sex with men's attitudes on HIV risk reduction strategies. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV*. 2020;32:170-6.
26. van Sighem A I, Wit FWNM, Boyd A, et al. HIV Monitoring Report 2019. Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in the Netherlands. Amsterdam: 2019. www.hiv-monitoring.nl (accessed 16 Jul 2020).
27. Bil JP, Zuure FR, Alvarez-Del Arco D, et al. Disparities in access to and use of HIV-related health services in the Netherlands by migrant status and sexual orientation: A cross-sectional study among people recently diagnosed with HIV infection. *BMC Infect Dis*. 2019;19:1-13.
28. van Andel E, Been SK, Rokx C, et al. Risk factors in an HIV-infected population for refraining from specialist care. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV*. 2016;28:1255-60.
29. Langebeek N, Gisolf EH, Reiss P, et al. Predictors and correlates of adherence to combination antiretroviral therapy (ART) for chronic HIV infection: A meta-analysis. *BMC Med*. 2014;12:142.
30. Been SK, Van De Vijver DAMC, Nieuwkerk PT, et al. Risk factors for non-adherence to cART in immigrants with HIV living in the Netherlands: Results from the Rotterdam Adherence (ROAD) project. *PLoS One*. 2016;11:e0162800.

Hiv Pre-expositie profylaxe (PrEP)

Arjen Stam, Elske Hoornenborg

Samenvatting

Pre-expositie profylaxe (PrEP) is een effectieve manier om hivinfecties te voorkomen met behulp van antiretrovirale medicatie. In de meeste gevallen wordt tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in combinatie met emtricitabine (FTC) gebruikt. Sinds 2012 is de combinatie TDF/FTC door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) als preventiemiddel goedgekeurd en in 2016 door het Europees Medicijn Agentschap (EMA). Na het verlopen van het patent op Truvada® in 2017 is PrEP een kosteneffectieve methode die ingezet kan worden in de hivbestrijding. Sinds augustus 2019 is PrEP in Nederland niet meer alleen beschikbaar via onderzoeksprojecten of voor eigen kosten via een recept van een huisarts, maar ook binnen een vijfjarige PrEP-regeling voor 6500 mensen die een verhoogd risico lopen op een hivinfectie, voornamelijk mannen die seks hebben met mannen (MSM). In 2016 (update in 2019) is er een professionele Nederlandse richtlijn over de toepassing van PrEP verschenen.[1] In dit artikel geven we een overzicht van de stand van zaken van de toepassing van PrEP, en kijken we kort vooruit naar nieuwe ontwikkelingen.

Abstract

Pre-exposure prophylaxis (PrEP) is an effective way to prevent HIV infection by using antiretroviral medication. In most cases tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is used in combination with emtricitabine (FTC). TDF/FTC has been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) as a preventative measure since 2012 and by the European Medicines Agency (EMA) since 2016. After the patent on Truvada® expired in 2017, PrEP became a cost-effective prevention method that can be used in the fight against HIV. PrEP became more

accessible in the Netherlands as of August 2019 when a 5-year PrEP pilot for 6,500 people who have an increased risk for HIV infection, mainly men having sex with men (MSM), took off. In 2016 (update in 2019), a professional Dutch guideline on the application of PrEP was published. In this article, we provide an overview of the current state of affairs regarding PrEP and briefly look ahead at new developments.

Epidemiologie van hiv in Nederland

In Nederland leven zo'n 22.000 mensen met hiv, van wie ruim 20.000 mensen in beeld zijn bij zorgverleners. De laatste jaren is er een dalende trend in het aantal nieuwe hivdiagnoses.[2] In 2018 zijn er 664 nieuwe diagnoses gesteld en wordt geschat dat het aantal nieuwe infecties is gedaald naar 320 gevallen.[2] Nieuwe diagnoses vinden voornamelijk plaats bij mannen die seks hebben met mannen (MSM) (66 procent van alle nieuwe diagnoses).[2] Heteroseksuele transmissie wordt gezien bij 22 procent en bij ongeveer 12 procent is hiv op andere of onbekende wijze opgelopen. Van alle diagnoses vanaf 2016 was 33 procent gediagnosticeerd bij een centrum voor seksuele gezondheid/soa-polikliniek, 29 procent bij een ziekenhuis en 32 procent bij een huisarts.[2]

Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Medische Microbiologie, Saltro Diagnostisch Centrum, Utrecht, A.J. Stam, arts-microbioloog. GGD Amsterdam, afdeling Infectieziekten, E. Hoornenborg, internist-infectioloog. Correspondentieadres: a.j.stam-2@umcutrecht.nl



Figuur 1.

Aantal testen en vindpercentage van nieuwe hivdiagnoses per geslacht en type seksueel contact in de periode van 2010 tot 2019 in centra voor seksuele gezondheid. Figuur met toestemming overgenomen uit het jaarrapport soa in Nederland in 2019 van het RIVM.[3]

In figuur 1 is te zien dat het aantal hivtesten bij MSM bij centra voor seksuele gezondheid toeneemt over de tijd, tegen een daling in het aantal testen bij heteroseksuele mannen en vrouwen. Het percentage dat positief test, daalt onder MSM en lag in 2019 onder de 0,5 procent.[3]

Hiv naar 0

Er zijn op populatieniveau verschillende manieren om de hiv-epidemie te stoppen. Preventie, testen en behandelen vormen belangrijke pijlers voor interventies. UNAIDS heeft voor 2020 het 90-90-90-doel geformuleerd. Dit houdt in dat 90 procent van de mensen die leven met hiv ook weten dat ze hiv hebben, van hen wordt minstens 90 procent behandeld met antiretrovirale therapie, van wie 90 procent een onderdrukte hiv-RNA-load heeft.[4] Nederland heeft deze doelen al in 2017 behaald en streeft nu naar 95-95-95 uiterlijk in 2030.[2] Het doel is dat zoveel mogelijk mensen een niet-detecteerbare viral load hebben, want daarmee kunnen ze het virus niet meer overdragen: het N = N (niet-detecteerbaar is niet-overdraagbaar)-principe.[5] Tenslotte vormt preventie, waaronder PrEP en informatie-campagnes over andere preventiemethoden zoals condooms en het belang van testen, een belangrijk onderdeel van de strategie om transmissieketens te doorbreken.

Pre-expositie profylaxe

De meest gebruikte antiretrovirale middelen die worden gebruikt als PrEP zijn emtricitabine (FTC) en tenofovir-fumaraat in de disoproxil- (TDF) of de alafenamide (TAF)-variant. Emtricitabine en tenofovir behoren beide tot de nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI's) en remmen het reverse transcriptase-enzym zodat enkelstrengs viraal RNA niet meer kan worden omgezet in viraal dsDNA.[6] Op deze wijze wordt de replicatiecyclus in een vroeg stadium onderbroken en kunnen volgende stappen, zoals integratie in gastheer-DNA en virale genexpressie niet plaatsvinden (zie figuur 2).[6] Ook als NRTI's als profylaxe worden gegeven is het noodzakelijk dat de intracellulaire spiegels zodanig zijn dat de stap naar integratie van viraal DNA in de gastheer niet kan plaatsvinden. Om deze effectieve remming te bereiken worden de NRTI's in dezelfde dosering (TDF 245 mg, FTC 200 mg) gebruikt als normaal gesproken bij een hivbehandeling. Het verschil met een hivbehandeling is dat bij PrEP twee NRTI's worden gebruikt en bij hivbehandeling wordt doorgaans een combinatietherapie met drie middelen gebruikt om het virus te onderdrukken.[6] PrEP kan zowel dagelijks (1 dd 1 ztablet) worden gedoseerd als in een schema rondom seks (24 tot uiterlijk twee uur voor seks twee tabletten, gevolgd door één tablet 24 en één tablet 48 uur later).[1]

Effectiviteit

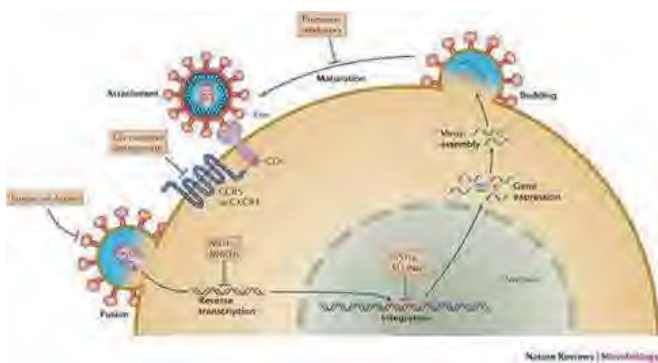
PrEP is zeer effectief en de effectiviteit is direct gecorreleerd aan therapietrouw.[7] Verschillende klinische trials hebben een effect aangetoond, maar de mate van effectiviteit wisselt. Voor MSM is belangrijke informatie verkregen via de iPrEx-, PROUD- en IPERGAY-studies (zie tabel 1).[8-10] iPrEx was een placebo-gecontroleerde studie onder MSM en transgender vrouwen, waarbij door dagelijks TDF/FTC een risicoreductie van 44 procent werd gezien.[8] De PROUD-studie vergeleek een groep MSM die dagelijks PrEP kreeg met een controlegroep die counseling ontving en in een later stadium (na 12 maanden) PrEP zou krijgen. In deze studie werd door dagelijks TDF/FTC een risicoreductie van 86 procent gezien.[9] De IPERGAY-studie was een placebo-gecontroleerde studie onder MSM waarbij een ander doseerschema werd toegepast, met twee pillen tussen 2 en 24 uur vóór seks en één pil per dag gedurende de twee dagen na de seks.

Ook in deze studie werd een risicoreductie van 86 procent gezien.[10] De effectiviteit nam toe tot 97 procent nadat de placebogroep open-label TDF/FTC kreeg aangeboden (in vergelijking met de placebogroep).[10]

Ook in andere groepen dan MSM is een

beschermend effect gezien (zie tabel 1). De grote verschillen in effectiviteit kunnen worden verklaard door verschillen in therapietrouw tussen de studies, en biologische verschillen in de spiegels die in genitale (bij vaginale seks) of rectale weefsels (bij anale seks) worden opgebouwd. In de studies die geen effect aantoonden (VOICE en FEM-PrEP, beide bij vrouwen) was de therapietrouw laag met respectievelijk 28 procent en 37 procent.[11] Uit post-hocanalyses van de iPrEx-, Partners PrEP- en TDF-2-studies bleek dat bescherming van hiv varieerde tussen 92 procent en 100 procent bij personen met goede plasmaspiegels van TDF/FTC. Therapietrouw en dagelijks gebruik is bij vrouwen van groter belang omdat effectieve spiegels in cervicovaginaal weefsel langzamer worden opgebouwd dan in colorectaal weefsel.[12] Ook dienen vrouwen nog ten minste zeven dagen na de laatste keer seks door te gaan met PrEP voordat ze veilig kunnen stoppen.[13]

Recent is de effectiviteit van TAF/FTC (Descovy) versus TDF/FTC in het voorkomen van hiv beschreven: de DISCOVER-studie, een gerandomiseerde dubbelblinde non-inferiority-studie voor bijna 6000 MSM en transgender personen.[14]



Figuur 2.

HIV-virale replicatiecyclus. Afgebeeld staat een CD4+-cel met CCR5 of CXCR4 co-receptor. Het virale gp120 (envelopeiwit) moet zowel aan CD4 als de co-receptor binden om fusie te laten plaatsvinden en de cel te kunnen infecteren. Twee kopieën van viraal RNA belanden in het cytoplasma waarbij viraal reverse transcriptase het RNA omzet in viraal dsDNA. Deze stap wordt door reversetranscriptaseremmers geblokkeerd. Zonder remming van NRTI's zal het virale dsDNA integreren in het genoom van de gastheercel. In geactiveerde cellen kan vervolgens transcriptie en translatie plaatsvinden zodat nieuwe virusdeeltjes gevormd kunnen worden.[31]

Tabel 1. Overzicht van belangrijkste bevindingen van verschillende PrEP-studies

Onderzoek	Design	PrEP*	Populatie	Belangrijkste bevinding en toelichting
iPrEX [8]	RCT	TDF+FTC versus placebo	MSM, transgender	44% risicoreductie
PROUD [9]	RCT	TDF+FTC versus placebo	MSM	86% risicoreductie
IPERGAY [10]	RCT	TDF+FTC versus placebo (dosering: intermitterend)	MSM	86% risicoreductie
Bangkok Tenofovir Study [32]	RCT	TDF+FTC	Personen die drugs injecteren	48,9% risicoreductie
Partners in PrEP [33]	RCT	TDF+FTC of TDF versus placebo	Mannen en vrouwen	TDF+FTC: 75% risicoreductie TDF: 67% risicoreductie
TDF-2 [34]	RCT	TDF+FTC versus placebo	Mannen en vrouwen	62,2% risicoreductie
VOICE [35]	RCT	TDF+FTC of TDF of TFV vaginale gel (1%)	Vrouwen	Geen risicoreductie
FEM-PrEP [36]	RCT	TDF+FTC versus placebo	Vrouwen	Geen risicoreductie
DISCOVER [14]	RCT	TAF/FTC versus TDF/FTC	MSM, transgender	Non-inferioriteit van TAF/FTC Hivincidentie TAF/FTC: 0,16 per 100 persoonsjaren Hivincidentie TDF/FTC: 0,34 per 100 persoonsjaren
AMPPrEP [16]	Cohort (open label)	TDF+FTC (dosering: dagelijks of intermitterend)	MSM, transgender	Hivincidentie: 0,30 per 100 persoonsjaren
IPERGAY (open label extension) [15]	Cohort (open label)	TDF+FTC (dosering: intermitterend)	MSM	Hivincidentie: 0,19 per 100 persoonsjaren
EPIC - NSW [14]	Cohort (open label)	TDF+FTC	MSM, transgender	Hivincidentie: 0,048 per 100 persoonsjaren

MSM = mannen die seks hebben met mannen. *Dosering dagelijks, tenzij anders aangegeven.

In de TAF/FTC-groep was de incidentie van hiv 0,16/100 persoonsjaar en in de TDF/FTC-groep 0,34/100 persoonsjaar waarbij non-inferioriteit werd aangetoond. Vanwege minder nefrotoxiciteit vergeleken met TDF lijkt TAF/FTC als PrEP vooral een optie voor personen met een minder goede nierfunctie. Registratie voor de indicatie als hivpreventiemiddel is bij het schrijven van dit artikel (oktober 2020) aangevraagd bij de FDA maar nog niet verkregen.

Naast deze klinische studies zijn er verschillende observationele studies verricht die de effectiviteit en andere effecten in de dagelijkse praktijk hebben onderzocht. Deze studies zijn belangrijk omdat deelnemers in deze studies weten dat ze PrEP gebruiken en weten dat zij beschermd zijn tegen hiv. Kennis over de hoge effectiviteit bij goede therapietrouw kan van grote invloed zijn op gedrag en andere uitkomsten.

In tabel 1 staan drie voorbeelden van open-label cohortonderzoeken uit Frankrijk (IPERGAY), Nederland (AMPrEP) en Australië (EPIC-NSW).[15-17] In alle gevallen was de hivincidentie laag, waarbij in Australië ook een belangrijke daling van hivdiagnoses werd gezien, van 295 in de 12 maanden voor start naar 221 na start van de studie onder MSM in New South Wales.[17] Een daling van hiv in steden en regio's na een brede implementatie van PrEP werd ook gerapporteerd vanuit onder anderen het Verenigd Koninkrijk en San Francisco.[18,19]

Dit maakt PrEP vergelijkbaar in effectiviteit tegen een hivinfectie met het condoom. Bij consequent gebruik is de effectiviteit van het condoom bij het reduceren van hivacquisitie rond 90 tot 95 procent, maar in de dagelijkse praktijk komt dat neer op 70 tot 90 procent.[20] Belangrijk voordeel van condooms is dat deze ook beschermen tegen andere seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's).

Soa's bij PrEP-gebruik

PrEP beschermt tegen hiv, maar niet tegen andere soa's (met uitzondering van hepatitis B). Een van de grootste zorgen over PrEP betrof initieel het risico op een stijging in de incidentie van soa's, doordat gebruikers van PrEP minder vaak condooms zouden gebruiken. Dit fenomeen wordt ook wel risicocompensatie genoemd. In verschillende studies werd een hoge prevalentie of incidentie van soa's gevonden onder PrEP-gebruikers.[21] Maar ook onder MSM die geen PrEP gebruiken komen veel soa's voor. Dit geldt vooral voor hivpositieve MSM, maar in mindere mate ook voor hivnegatieve MSM. Het meest recente jaarverslag van het RIVM met data van de centra voor seksuele gezondheid van GGD's laat zien dat MSM die PrEP gebruiken een soaprevalentie hebben die tussen hivnegatieve MSM zonder PrEP en hivpositieve MSM in ligt. Dit geldt voor infecties met *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* en *T. pallidum*.^[3] Ook wordt uit deze gegevens duidelijk dat soa's al voor de introductie van PrEP aan het stijgen waren. Dat past bij trends van een dalend condoomgebruik zowel in Nederland als elders.^[22]

In de Amsterdam PrEP-studie onder 376 MSM en transgenderpersonen werd in de periode 2015 tot 2018 weliswaar een hoge soa-incidentie gezien, maar deze steeg niet over de tijd.^[16] Het condoomgebruik daalde, maar het aantal partners en het aantal keren seks steeg niet over de tijd.

Hepatitis C komt vaker voor bij hivnegatieve PrEP-gebruikers vergeleken bij hivnegatieve MSM die geen PrEP gebruiken. Dat effect wordt zowel gezien bij start van PrEP als tijdens gebruik.^[23] Zowel primaire infecties (1,27/100 persoonsjaar) als herinfecties (27,8/100 persoonsjaar) komen frequent voor. Deze uitkomsten onderschrijven het belang om PrEP-gebruikers iedere drie maanden te testen op chlamydia en gonorrhoe op alle drie de anatomische locaties (faryngeaal, urogenitaal en rectaal), op syfilis, hepatitis C en uiteraard op hiv.

MSM kunnen zich kosteloos laten vaccineren tegen een hepatitis B-infectie via GGD's. TDF (dagelijks gebruik) is ook geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B. Bij onregelmatig gebruik, bijvoorbeeld rondom seks, bestaat het risico op flares: een snelle stijging van het aantal virusdeeltjes in het bloed met risico op ontsteking en daardoor schade van de lever. Daarom is het belangrijk om voor de aanvang van PrEP de hepatitis B-vaccinatie-status uit te vragen en een actieve infectie uit te sluiten. Indien er sprake is van een actieve hepatitis B-infectie is het advies om PrEP alleen voor te schrijven als de cliënt onder behandeling is in de tweede lijn, bij een hepatoloog of infectioloog.

PrEP is veilig

PrEP is veilig en er is jarenlang ervaring opgedaan met TDF/FTC als onderdeel van de behandeling van hiv. Vanwege een licht verhoogd risico op nefrotoxiciteit, zoals daling van de nierfunctie, proximale tubulopathie en acute tubulusnecrose, moeten PrEP-gebruikers voorafgaand en gedurende gebruik de nierfunctie laten controleren.[1] De nierfunctiestoornissen zijn in de meeste gevallen reversibel na staken van PrEP-medicatie. Om nefrotoxiciteit verder te beperken bestaat de mogelijkheid om voor TAF te kiezen in plaats van TDF. In de DISCOVER-trial zijn beide vergeleken en bij gebruik van TAF/FTC werden minder renale bijwerkingen gerapporteerd dan in de TDF/FTC-groep (14 versus 26 gevallen, waarvan in twee versus zes gevallen de medicatie moest worden gestopt).[14] De frequentie van deze bijwerking is echter in beide groepen laag: 1 procent of lager. Een andere bijwerking van TDF is osteopenie, maar deze bijwerking wordt doorgaans niet klinisch significant geacht omdat geen verschil in fracturen wordt gezien tussen PrEP en placebo.

Resistentie

Duale therapie (TDF/FTC) is ongeschikt als behandeling van een hivinfectie vanwege het risico

op selectie van resistentie mutaties. Dit kan zowel nadelige consequenties hebben voor de behandelopties van het individu als voor de publieke gezondheid, vanwege het risico op transmissie van voor NRTI's resistente virusstammen.

De meest voorkomende situatie waarbij PrEP wordt gegeven terwijl er sprake is van een hivinfectie is wanneer een acute hivinfectie bij start van PrEP niet gediagnosticeerd wordt. In een meta-analyse van zes klinische studies is de relatie tussen acute hiv en resistentie verder onderzocht en hieruit bleek dat de groep waarbij PrEP werd gestart ten tijde van een acute hivinfectie vaker resistentie-geassocieerde mutaties heeft dan de placebogroep (RR = 3,34, 95 procent BI 1,1-10,06; $p = 0,03$) en mutaties voor emtricitabine vaker voorkomen dan voor tenofovir.[7] Het starten van PrEP ten tijde van een acute hivinfectie was echter een zeer weinig voorkomende gebeurtenis ($n = 44$ in zes trials met ruim 17.000 deelnemers). Bovendien was er in slechts zes gevallen van degenen die PrEP startten tijdens een acute hivinfectie sprake van een emtricitabine-resistentiegerelateerde mutatie, versus één in de placebogroep.

Resistentie wordt ook waargenomen als hiv wordt opgelopen tijdens het gebruik van PrEP met suboptimale therapietrouw.[11]

Zeldzaam zijn doorbraakinfecties gedurende goede therapietrouw, al zijn er een aantal casus bekend waarbij dit is voorgevallen. In de meeste van deze casus zijn meervoudige resistentiemutaties aanwezig inclusief tegen NNRTI's,[24,25] wijzend op blootstelling aan circulerend meervoudig resistent virus in plaats van selectie van resistentie tijdens PrEP.

Hivdiagnostiek tijdens PrEP

Vanwege het risico op selectie van resistentie is het belangrijk om een eventuele hivinfectie tijdig op te sporen. Daarom dient voorafgaand aan PrEP en tijdens het gebruik van PrEP regelmatig hivdiagnostiek uitgevoerd te worden.[1]

Voor het vaststellen van een hivinfectie wordt in

Nederland doorgaans gebruikgemaakt van vierdegeneratie ELISA-testen die zowel hiv1 p24 capsid-antigeen als antistoffen tegen de envelop van hiv1 (groep M en O) en hiv2 kunnen aantonen. Het virale capsid-antigeen p24 is aantoonbaar vanaf de 14e tot 21e dag van infectie en de IgG-antistoffen vanaf dag 20 tot 25.[26]

Foutpositieve uitslagen kunnen voorkomen door kruisreactiviteit en niet-specifieke immuunreactiviteit. Een positief signaal in de ELISA-test dient altijd geconfirmeerd te worden. Doorgaans gebeurt dit via een immunoblot, waarmee ook het onderscheid tussen een hiv1- en hiv2- infectie gemaakt kan worden, maar bij verdenking op een acute infectie is een RNA-test of p24- antigeentest meer geschikt.

Foutnegatieve uitslagen kunnen optreden kort na infectie. De vierdegeneratie ELISA's kunnen al vroeg infecties opsporen; 50 procent van de personen die een hivinfectie heeft opgelopen, heeft op dag 17,8 al een positieve uitslag en na 44,3 dagen is dit gestegen tot 99 procent,[27] maar heel recent opgelopen infecties kunnen dus worden gemist. Om dit te ondervangen kan bij verdenking op een acute infectie met klachten als recent ontstane koorts, faryngitis, maculopapulair exantheem, diarree, gegeneraliseerde lymfadenopathie, nachtzweeten en gewichtsverlies een hiv-RNA-test worden gedaan, die vanaf zeven tot tien dagen na infectie positief kan worden. De acute hivcampagne (hebikhiv.nl) informeert doelgroepen over het belang om te testen op hiv bij dergelijke klachten, en een recent artikel toonde aan dat een speciaal test- en behandeltraject in Amsterdam leidde tot een korter interval tussen testen en het bereiken van virale suppressie.[28] Daarnaast wordt altijd een maand na de start van PrEP opnieuw een vierdegeneratie ELISA-test uitgevoerd om ook een subklinische vroege acute hivinfectie te ondervangen als de screeningstest nog negatief was.[1]

PrEP kan de normale dynamiek van infectieprogressie en immuunrespons vertragen,

waardoor seroconversie later plaatsvindt, hiv-RNA vanwege de antivirale werking van PrEP niet altijd aantoonbaar is, en het virale reservoir nog dermate klein kan zijn dat ook hiv-DNA-testen de infectie niet opsporen.[29] Het onderscheid tussen een échte infectie tijdens PrEP-gebruik en een mogelijk foutpositieve testuitslag is een verschijnsel waaraan een laboratorium zorgvuldig ontwikkelingslanden, goedgekeurd door de EMA. Twee studies hebben aangetoond dat de ring hivinfecties voorkomt. Minder ver in ontwikkeling, maar ook veelbelovend: tussentijdse uitkomsten over de effectiviteit van de eerste injecteerbare PrEP, langdurig werkend cabotegravir met injecties elke acht weken, toonden aan dat de incidentie van hiv in de interventiearm 66 procent lager aandacht dient te besteden.

Ontwikkelingen in onderzoek en toekomst

Een breed palet aan nieuwe PrEP-formuleringen en stoffen is momenteel in ontwikkeling. Dat is belangrijk, want daarmee is er een keuzemogelijkheid, met een grotere kans op een geschikte optie voor mensen die zich extra willen beschermen tegen een hivinfectie. We bespreken hier twee producten.

Op 24 juli 2020 werd de dapivirine vaginale siliconenring, te gebruiken door vrouwen in was dan in de controlearm (dagelijks TDF/FTC).[30] Andere langdurig werkende middelen zijn in ontwikkeling, waaronder islatravir, een nieuwe nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor (NRTTI), en lenacapavir, een capsideremmer.

Onderzoek naar implanteerbare apparaten, gels en andere rectale en vaginale inserts, en vaginale ringen die zowel anticonceptie als bescherming tegen hiv bieden, zijn enkele producten in de pijplijn. Ook wordt er onderzoek gedaan naar de rol van breed neutraliserende antistoffen bij preventie van hiv.

Conclusie

PrEP is een effectieve en veilige methode om hivinfecties te voorkomen en als preventiemethode

volop in ontwikkeling. Samen met andere interventies, zoals veelvuldig testen en vroeg behandelen, biedt het ondersteuning om het aantal nieuwe hivinfecties in Nederland verder te laten dalen. Vooraf en gedurende het gebruik van PrEP is regelmatige diagnostiek naar hiv en soa's van belang om selectie van resistentie te voorkomen en het verspreiden van soa's te beperken. Indien er toch een hivinfectie speelt gedurende PrEP kan er een vertraagde en onderdrukte immuunrespons optreden waardoor atypische uitslagen mogelijk zijn.

Referenties

1. HIV Pre-expositie profylaxe (PrEP) richtlijn Nederland. Published online 2019. <https://www.soa aids.nl/files/2019-07/PrEP-richtlijn-Nederland-versie-2-dd-15-april-2019.pdf>
2. van Sighem A, Gras L, Smit C, Stolte I, Reiss P. HIV Monitoring Report 2019. https://www.hivmonitoring.nl/application/files/4115/7616/1682/Monitoring_Report_2019_update_dec_2019.pdf.
3. Centre for Infectious Disease Control National Institute for Public Health and the Environment. Sexually Transmitted Infections in the Netherlands in 2019. doi:10.1016/j.emc.2019.07.009.
4. UNAIDS. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Published online 2014. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90>.
5. Rodger AJ, Cambiano V, Phillips AN, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIVpositive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a Multicentre, prospective, observational study. *Lancet*. 2019;393:2428-38. doi:10.1016/S0140-6736(19)30418-0.
6. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: Current drugs. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28:371-402. doi:10.1016/j.idc.2014.06.001.
7. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *Aids*. 2016;30:1973-83. doi:10.1097/QAD.0000000000001145.
8. Grant RM, Lama JR AP. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med*. 2010;2010:2587-99.
9. McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet*. 2016;387:53-60.
10. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV1 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2237-46. doi:10.1056/NEJMoa1506273.
11. Desai M, Field N, Grant R, McCormack S. Recent advances in pre-exposure prophylaxis for HIV. *BMJ*. 2017;359:j5011. doi:10.1136/bmj.j5011.
12. Sheth AN, Rolle CP, Gandhi M. HIV pre-exposure prophylaxis for women. *J Virus Erad*. 2016;2:149-55. doi:10.1016/S2055-6640(20)30458-1.
13. BHIVA/BASHH. Guidelines on the use of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP). Published online 2018. <https://www.bhiva.org/file/5b729cd592060/2018-PrEP-Guidelines.pdf>.
14. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, et al. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;396:239-54. doi:10.1016/S0140-6736(20)31065-5.
15. Molina JM, Charreau I, Spire B, et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2017;4:e402-e410. doi:10.1016/S2352-3018(17)30089-9.
16. Hoornenborg E, Coyer L, Achterbergh RCA, et al. Sexual behaviour and incidence of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men using daily and event-driven pre-exposure prophylaxis in AMPREP: 2 year results from a demonstration study. *Lancet HIV*. 2019;6:e447-e455. doi:10.1016/S2352-3018(19)30136-5.
17. Grulich AE, Guy R, Amin J, et al. Population-level effectiveness of rapid, targeted, high-coverage roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: the EPIC-NSW prospective cohort study. *Lancet HIV*. 2018;5:e629-e637. doi:10.1016/S2352-3018(18)30215-7.
18. Brown AE, Mohammed H, Ogaz D, et al. Fall in new HIV diagnoses among men who have sex with men (MSM) at selected London sexual health clinics since early 2015: Testing or treatment or pre-exposure prophylaxis (PrEP)? *Eurosurveillance*. 2017;22:1-6. doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.25.30553.
19. San Francisco Department of Public Health. HIV Epidemiology - Annual Report 2019. https://www.sfdph.org/dph/files/reports/RptsHIVAIDS/AnnualReport2019_Indigo_20200908_Web.pdf.
20. Johnson WD, O'Leary A, Flores SA. Per-partner condom effectiveness against HIV for men who have sex with men. *Aids*. 2018;32:1499-505. doi:10.1097/QAD.0000000000001832
21. Werner RN, Gaskins M, Nast A, Dressler C. Incidence of sexually transmitted infections in men who have sex with men and who are at substantial risk of HIV infection – A meta-analysis of data from trials and observational studies of HIV pre-exposure

- prophylaxis. *PLoS One*. 2018;13:1-24. doi:10.1371/journal.pone.0208107.
22. Holt M, Lea T, Mao L, et al. Community-level changes in condom use and uptake of HIV pre-exposure prophylaxis by gay and bisexual men in Melbourne and Sydney, Australia: results of repeated behavioural surveillance in 2013-17. *Lancet HIV*. 2018;5:e448-e456. doi:10.1016/S2352-3018(18)30072-9.
23. Hoorneborg E, Coyer L, Boyd A, et al. High incidence of HCV in HIVnegative men who have sex with men using pre-exposure prophylaxis. *J Hepatol*. 2020;72:855-64. doi:10.1016/j.jhep.2019.11.022.
24. Markowitz M, Grossman H, Anderson PL, Grant R, Gandhi M, Hornig HMH. Patient Adherent to Pre-Exposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;76:1-6. doi:10.1097/QAI.0000000000001534.Newly.
25. Cohen SE, Sachdev D, Lee SA, et al. Acquisition of tenofovir-susceptible, emtricitabine-resistant HIV despite high adherence to daily pre-exposure prophylaxis: a case report. *Lancet HIV*. 2019;6:e43-e50. doi:10.1016/S2352-3018(18)30288-1.
26. Fiebig E, Wright DJ, Rawald BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *Aids*. 2003;17:1871-9. doi:10.1097/01.aids.0000076308.76477.b8.
27. Delaney KP, Hanson DL, Masciotra S, Ethridge SF, Wesolowski L, Owen SM. Time Until Emergence of HIV Test Reactivity Following Infection With HIV1: Implications for Interpreting Test Results and Retesting After Exposure. *Clin Infect Dis*. 2017;64:53-9. doi:10.1093/cid/ciw666.
28. Dijkstra M, van Rooijen MS, Hillebregt MM, et al. Decreased Time to Viral Suppression After Implementation of Targeted Testing and Immediate Initiation of Treatment of Acute Human Immunodeficiency Virus Infection Among Men Who Have Sex With Men in Amsterdam. *Clin Infect Dis*. Published online 2020. doi:10.1093/cid/ciaa505.
29. Donnell D, Ramos E, Celum C, et al. The effect of oral preexposure prophylaxis on the progression of HIV1 seroconversion. *Aids*. 2017;31:2007-16. doi:10.1097/QAD.0000000000001577.
30. Collins S. Long-acting cabotegravir injections are effective as HIV PrEP in gay men and transgender women: results from HPTN 083. Published 2020. <https://i-base.info/htb/38534>.
31. Laskey SB, Siliciano RF. A mechanistic theory to explain the efficacy of antiretroviral therapy. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12:772-80. doi:10.1038/nrmicro3351.
32. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:2083-90. doi:10.1016/S0140-6736(13)61127-7.
33. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012;367(5):399-410. doi:10.1056/NEJMoa1108524.
34. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367:423-34. doi:10.1056/NEJMoa1110711.
35. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2015;372:509-18. doi:10.1056/NEJMoa1402269.
36. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2012;367:411-22. doi:10.1056/NEJMoa1202614.

EEN NIEUWE RUBRIEK

In Retrospect: geschiedenis van de medische microbiologie

Gro Vlaspolder

Alexander Fleming, Robert Koch, Louis Pasteur. Op een gewone werkdag op de afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie in het UMC Groningen – dit was voor de coronavirus pandemie losbarste – liep ik zeker twintig keer langs deze grootheden, afgebeeld op de statige glas-inloodramen aan het einde van de gang. Een verdieping lager, bij de afdeling Klinische Pathologie, bevindt zich een tweede drielুক: Karl Landsteiner, Antoni van Leeuwenhoek en Edward Jenner.

Ze hadden niet misstaan in detovenaarsschool Hogwarts for Witchcraft and Wizardry en soms, als ik voor de ramen moest wachten tot ik de kamer van een supervisor kon betreden om iets te overleggen, waande ik me daar. Een leerling, weliswaar in een ander magisch vakgebied.

De grootheden die op deze ramen prijken, zullen voor de meesten onder ons bekende namen zijn. De verhalen achter deze personen kennen we ook globaal. Maar wat weten we nu daadwerkelijk over de geschiedenis van ons vakgebied? De wetenschappelijke en technische ontwikkelingen van de afgelopen decennia heeft menig microbioloog meegekregen. Onze huidige werkwijze met determinatie door middel van massaspectometrie of moleculaire technieken is voor de arts-assistent die nu wordt opgeleid niet meer dan normaal en inmiddels moeten we de boeken er maar op naslaan als we willen weten hoe een 'bonte rij' precies werkte.



Johan Dijkstra

In IZORE, Centrum voor Infectieziekten in Friesland, werd ik tijdens mijn eerste kennismaking geweest op het laboratorium van de Klinische Pathologie. Daar stonden vroeger stallen, waar schapen en andere dieren werden gehouden; bloeddonoren voor bloedagarplaten en voor reagentia zoals konijnenplasma.

Op de afdeling moleculaire microbiologie hangt nog een foto van de cavia's in hun hokken. Ze werden ingespoten met materiaal van patiënten die verdacht waren voor tuberculose. Er werd gewacht tot de cavia's de klinische verschijnselen kregen van tuberculose en dan werd de cavia opgeofferd en onderzocht.

Jan Kaan (redactielid NTMM) vertelde me dat in 1985, toen hij vlak na zijn opleiding ging werken in Enschede, de stallen daar nog waren maar de cavia's net weg waren.

Menig microbioloog zal waarschijnlijk grinniken bij mijn verwondering over dit alles. Iets wat de gang van zaken was in een tijd die zij zich nog levendig herinneren, maar die ik mij niet meer voor kan stellen.

Anderzijds zal het ons, artsen-microbioloog in spe, waarschijnlijk net zo vergaan. De huidige pandemie waar wij ons in bevinden en bewegen is, als wij 'groot zijn', ook geschiedenis. Dan vertellen wij onze arts-assistenten waarschijnlijk hoe het was; hoe diagnostiek, logistiek en alles wat er bij een pandemie komt kijken in hoog tempo moest worden opgetuigd en moest blijven doordraaien. We maken continu geschiedenis.

Door de geschiedenis van je vakgebied te kennen, kun je met de kennis van nu, zaken in een ander perspectief plaatsen. Het doel van deze rubriek is elkaar te informeren over de rijke

geschiedenis die ons vakgebied kent. Of, om je te verdiepen in een aspect van het vakgebied en hierover te schrijven. Korte, historische verhalen en anekdotes, of een langer historisch overzichtsartikel.

Door de geschiedenis van je vakgebied te kennen, kun je met de kennis van nu, zaken in een ander perspectief plaatsen. Het doel van deze rubriek is elkaar te informeren over de rijke geschiedenis die ons vakgebied kent. Of, om je te verdiepen in een aspect van het vakgebied en hierover te schrijven. Korte, historische verhalen en anekdotes, of een langer historisch overzichtsartikel.

Gedurende de huidige coronaviruspandemie verschenen in verschillende tijdschriften historische artikelen over de pandemieën die de wereld gekend heeft, zoals de vreselijkste aller harpijen (de pokken), de Zwarte Dood (pest) en de Spaanse griep. De vergelijking met de huidige pandemie wordt getrokken. Terwijl deze rondgaat, probeert de wereld zich staande te houden in de strijd ertegen, onder andere door verschillende groepen te vaccineren met vaccins die, historisch gezien, binnen recordtijd zijn ontwikkeld. Ondertussen neem ik u voor de eerste aflevering van de rubriek *In Retrospect: geschiedenis van de medische microbiologie*, graag mee naar de ontwikkeling van het allereerste vaccin: het pokkenvaccin. Het artikel vindt u op pagina 20 tot en met 26 van deze uitgave.

Gro Vlaspolder, redactielid NTMM
g.l.vlaspolder@umcg.nl

Van variolatie naar het cultuurvaccin volgens Frenkel

Een tocht door de ontwikkelingsgeschiedenis van een vaccin

Gro Vlaspolder

Historisch gezien zijn de pokken, of variola, de grootste plaag die de wereld heeft gekend. Variola is afgeleid van het Latijnse woord 'varius', dat 'bevekt' betekent, of 'varus', dat staat voor 'tekenen op de huid'. De term pokken (smallpox, poeke betekent 'zak') werd voor het eerst gebruikt in Engeland aan het einde van de 15e eeuw, om onderscheid te kunnen maken met syfilis, dat toen bekend stond als 'de grote pokken'. [1]

De dienaar en de prediker

Wanneer de pokken voor het eerst optraden is niet bekend, maar dat met de komst van de ziekte daarmee ook de strijd ertegen begon, staat vast. Een belangrijke waarneming was dat iemand die de pokken had doorstaan, het meestal geen tweede keer kreeg. Deze waarneming leidde tot pogingen van actieve immunisering voor de ziekte, bijvoorbeeld door iemand te infecteren met de korsten van pokpuisten van een pokkenpatiënt. In China werden deze korsten verpulverd en met andere kruiden in de neus ingebracht. In India haalde men draadjes die door het vocht van pokkenblaasjes waren gehaald, door een aangebrachte incisie bij de te immuniseren persoon. De methode werd beoefend in tempels waar men de godin vereerde die bescherming verleende tegen deze ziekte. [2]

Het is mogelijk dat in West-Afrika juist de dwingende, ziekte veroorzakende krachten van een god genaamd Sakpata – de god van de pokken en van de aarde – ertoe hebben geleid dat men snel een

effectieve methode ontwikkelde om zich te beschermen tegen de pokken. De techniek van inoculatie of variolatie, waarbij vocht uit pokkenblaasjes via een kleine, oppervlakkige incisie van de te immuniseren persoon werd ingebracht, is in Noord-Amerika geïntroduceerd door de uit Afrika afkomstige Onesimus. In 1706 leerde de Puritijnse prediker Cotton Mather uit Boston de techniek van deze tot slaaf gemaakte man, die het litteken op zijn arm liet zien als bewijs dat hij was geïnoculeerd en niet vatbaar was voor de ziekte. Ondanks dat Cotton Mather bij het introduceren in de medische wereld op weerstand stuitte, vond hij uiteindelijk steun bij de arts Zabiel Boylston, die zijn zes jaar oude zoon en twee van zijn slaven inoculeerde. [3] Een soortgelijk verhaal kennen we over de introductie in Europa door de Engelse ambassadeursvrouw Lady Mary Worthley Montague, die variolatie en de effecten ervan voor het eerst in Constantinopel te zien kreeg.

De inoculator

Rond 1743 kwam de inoculatiemethode in algemeen gebruik. [2] De techniek werd verder verbeterd door de familie Sutton, waardoor rond

Universitair Medisch Centrum Groningen,
Groningen, afdeling Medische Microbiologie en
Infectiepreventie (MMBI), G.L. Vlaspolder, aios
medische microbiologie. Correspondentieadres:
g.l.vlaspolder@umcg.nl

1760 het aantal inoculaties enorm toenam. Robert Sutton senior veranderde de techniek dusdanig dat er alleen een kleine oppervlakkige snede in de huid werd gemaakt; hij maakte hierbij gebruik van een lancet. Zijn zoon Daniel zorgde echter voor de verdere verspreiding van hun techniek en zette samen met zijn broers en enkele partners een franchiseketen op in Engeland, een deel van Europa en Noord-Amerika, waarin de 'Suttoniaanse methode' werd aangeboden.

Geheel onterecht was het niet; Sutton behaalde met zijn variolatie een indrukwekkende reductie in mortaliteit. Daniel inoculeerde tussen 1763 en 1766 22.000 mensen, van wie er slechts drie overleden.[4] Normaliter lag de mortaliteit van variolatie rond de 2 tot 10 procent.[2]

Hoewel Daniel Sutton nooit een medische opleiding had genoten, was hij een nauwkeurige observator en vroeg hij zich af waarom de punctiemethode van zijn vader zo succesvol was.

Via enkele experimenten met de inoculatietechniek – die varieerden van het maken van diepere incisies en het achterlaten van een met pokstof geïmpregneerde draad (zonder dat er contact was geweest met de huid), tot het inwrijven van de incisie met bloed van met pokken geïnfecteerde patiënten bij de te inoculeren persoon – ontdekte hij dat het essentieel was dat de pokstof contact maakte met de huid. In deze experimenten verrichtte hij de conventionele variolatie op de andere arm en vergeleek hij de lokale huidreactie, waarbij de conventionele methode een huidreactie opleverde zoals te verwachten was en de te onderzoeken methode geen huidreactie opleverde.

In 1796 publiceerde Sutton zijn observaties, ideeën en bevindingen over inoculatie van de pokken in zijn autobiografie *De Inoculator*. Door zijn perfectionisme en het ieder jaar aanpassen en bijschaven van zijn bevindingen publiceerde hij het boek veel te laat. De wetenschappelijke focus lag inmiddels niet meer bij de variolatie, maar werd gedomineerd door Edward Jenner en zijn onderzoek naar inoculatie met pus uit koeienpokken. Jenner's naam is

onlosmakelijk verbonden aan vaccinatie. Hij bestudeerde de entreacties bij de mens met koepokstof die hij 'variola vaccinae' noemde, en publiceerde zijn bevindingen in 1798, wat een baanbrekende publicatie werd.

Van gehumaniseerde lymfe terug naar animale lymfe

Aanvankelijk entte men van arm op arm en werd de entstof bewaard aan draadjes die men door de pokkenblaasjes haalde en daarna droogde.

Tijdens de pokkenepidemie van 1820 zag men dat gevaccineerden een milde uiting van de pokziekte doorliepen, variolois genaamd, wat maakte dat er twijfel ontstond over de levenslange immuniteit die vaccinatie zou moeten opwekken. De oorzaak van de verzwakking van de pokstof was niet geheel duidelijk, maar een verklaring zou kunnen zijn dat de gehumaniseerde lymfe 'verzwakte' vanwege het passeren van de entstof van mens op mens. Door de pokstof weer via runderen te laten passeren probeerde men de werkzaamheid te verbeteren.[2] Vanaf 1865 werd zuiver animale entstof gebruikt.[5] Hierdoor werd het ook mogelijk om het virus op grote schaal te gaan produceren. Er ging echter nog veel tijd overheen voordat men volledig overging op het vervaardigen van vaccins met uitsluitend animale lymfe; op zijn minst tot in 1880 werden beide vaccins naast elkaar gebruikt.[2,5]

Met de mogelijkheid het virus op grote schaal te produceren voor de vervaardiging van vaccins, kwam men voor nieuwe uitdagingen te staan. De houdbaarheid van niet-steriele entstof bleek een groot probleem, waardoor het houden van voorraden beperkt was, terwijl dit juist noodzakelijk was voor de bestrijding van eventuele epidemieën. Door de toepassing van glycerine in de vaccinbereiding verbeterde de houdbaarheid. Naast de conserverende werking bleek glycerine ook een bactericide werking te hebben.

Na de ontdekking van penicilline in 1928 en uiteindelijk ook de mogelijkheid tot productie en inzet op grote schaal hiervan, was te verwachten dat

antibiotica op den duur ook zouden worden toegepast in de bereiding van het animale lymfeyaccin.

Klassieke kalverlymfeyaccin en het cultuurvaccin volgens Frenkel

Het klassieke kalverlymfeyaccin werd aanvankelijk bereid door de huid van de buik of thoraxwand van klinisch gezonde kalveren te scheren, desinfecteren en infecteren met het vacciniavirus. Wanneer de pokken zich na vier tot vijf dagen hadden ontwikkeld, werden de pokken bij het kalf geogost. Om er zeker van te zijn dat het kalf gezond was, werd bacteriologisch onderzoek verricht. Tevens vond er een sectie plaats nadat het kalf was geslacht. Pas wanneer bleek dat het kalf gezond was geweest, kon de verkregen pokstof worden gebruikt voor een vaccin. Maar ondanks het toevoegen van desinfectantia zoals glycerol of fenol en de behandeling met antibiotica, was het onmogelijk het vaccin volledig vrij van micro-organismen te krijgen. Daarnaast bevatte de pokstof leukocyten, dood huidmateriaal en andere bloedbestanddelen van het kalf.[6]

Het produceren van een primair, bacterievrij vaccin bleef een uitdaging. Voor enkele virussen bleek het kweken in bebroede voegeieren een oplossing. Voor het vacciniavirus lukte het Ernst William Goodpasture via deze methode een vaccin vrij van bacteriën te verkrijgen, hoewel het vaccin nog wel ontstekingsproducten bevatte.[2,6]

Ook werden bacterievrije entstoffen vervaardigd door het gebruik van de inwendige organen van proefdieren, zoals zenuwweefsel. Een dergelijk neurovaccin werd ook vervaardigd voor de pokken door Eduardo Gallardo in 1934. In Spanje werden honderdduizenden kinderen gevaccineerd, zonder dat de meest ernstige complicatie van het pokkenvaccin optrad; encefalitis postvaccinalis. Deze complicatie bij toepassing van dit vaccin werd in Nederland echter wel gezien.[2] Daarnaast verliep de huidreactie bij kinderen ouder dan zes jaar heftiger, waarbij de reactie zich kon uitbreiden tot over de gehele arm, gepaard gaande met lymfadenopathie en koorts.[7]

Een andere methode om het vacciniavirus steriel te kweken was de weefselkweek. De eerste poging tot het in weefselculturen kweken van het vacciniavirus dateert uit 1930. Herman Salomon Frenkel, dierenarts en hoofd van de Veterinaire afdeling (figuur 1) slaagde erin technieken te ontwikkelen om het mond-en-klauwzeervirus in foetaal huidweefsel van runderen te kweken. Op basis van dit concept trachtte hij samen met zijn collega Gerard Martinus van Waveren (1938) het vacciniavirus te kweken. Later heeft Frenkel samen met de arts Jacoba Kapsenberg (figuur 2) de methode verder uitgewerkt voor productie op grotere schaal.

Frenkel en Van Waveren gebruikten onder andere runderamniovloei-stof als medium voor het in vitro kweken van het mond-en-klauwzeervirus.

Dit leek de ideale vloeistof te zijn om het huidweefsel van de foetus in goede staat te houden en het zorgde voor een hoge virustiter.



Figuur 1. H.S. Frenkel, dierenarts en hoofd van de Veterinaire afdeling. Foto: J. Lokker, ca. 1955.
Bron: Trefpunt Medische Geschiedenis Nederland



Figuur 2. J.G. Kapsenberg, medisch viroloog
Bron: Trefpunt Medische Geschiedenis Nederland

Daarnaast ontdekten ze dat de lappen huidweefsel niet hoefden te worden fijngeknipt, maar ook ongeknipt een zeer goede viruscultuur in vitro opleverden. De runderfoetus werden verkregen bij slachterijen en konden zo nodig gedurende enkele dagen in de uterus gekoeld worden bewaard. Voor het verkrijgen van het huidweefsel werd de uterus aan de oppervlakte geschroeid en geopend. Met steriele instrumenten werd de huid afgeprepareerd (figuur 3). Het was belangrijk dat het spierweefsel intact bleef, aangezien dit door de vorming van melkzuur de virusformatie zou kunnen verstoren als dit per ongeluk in de cultuur terecht kwam. Een foetus leverde gemiddeld 30 gram huidweefsel op.[6]

Het cultuurvaccin bevatte geen bacteriën of ontstekingsproducten. Het uiterlijk van de pokpuisten die in de huidreactie op het klassieke kalverlymfvaccin ontstonden, was hetzelfde als bij het cultuurvaccin. Een nadeel in de beoordeling hiervan was dat de entingen van de beide vaccins op dezelfde arm plaatsvonden, waardoor eventuele verschillen tussen het verloop van de huidreacties moeilijker kon worden beoordeeld. Het virus in het klassieke kalverlymfvaccin was virulenter dan in

het cultuurvaccin, wat het beloop van de huidreactie op vaccinatie met het cultuurvirus kon beïnvloeden.

Het onderzoek van professor Huisman

Om deze reden startte prof. dr. Joop Huisman, later gerenommeerd afdelingshoofd Infectieziektenbestrijding van de GGD Rotterdam (figuur 4), zijn onderzoek naar de lokale en algemene reactie die ontstond na primovaccinatie tegen de pokken, waarop hij in 1959 promoveerde.

Hij vergeleek de huidreacties die ontstaan na vaccinatie met de bacterievrije pokstof vervaardigd



Figuur 3. Afprepareren van huidweefsel van een runderfoetus voor het kweken van vacciniavirus
Bron: Afbeelding afkomstig uit publicatie van H.S. Frenkel en J.G. Kapsenberg, NTvG 1954 [6], via Trefpunt Medische Geschiedenis Nederland

volgens de methode van Frenkel en Kapsenberg, met de toentertijd beschikbare kalverlymfevaccins afkomstig van de Rotterdamse koepokinrichting en het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid. De onderzoekspopulatie bestond uit mannen die in militaire dienst gingen en hun eerste training hadden voltooid. De vaccinatiegraad van de militairen was reeds verbeterd sinds de invoering van de Inentingswet van 1939; daarvoor bleek 85 procent van de militairen geboren tussen 1928 en 1940 niet te zijn gevaccineerd. Vanaf 1953 werd het militairen in Nederland verplicht zich te laten vaccineren tegen de pokken (Wet Immunisatie Militairen 1953), mits er geen contra-indicaties bestonden.[2]

Voor het onderzoek van professor Huisman werden de militairen in volgorde van aantreden om en om gevaccineerd met respectievelijk het kalverlymfevaccin (verkregen bij de Rotterdamse koepokinrichting) of het Frenkelvaccin. In totaal werden 132 militairen, in leeftijd variërend tussen de 20 en 26 jaar, gevaccineerd, van wie 63 het Frenkelvaccin en 69 het kalverlymfevaccin kregen. Er werd gevaccineerd volgens de scarificatiemethode. Na vaccinatie werden geen reconvalescente vaccinia-gammaglobulines toegediend. Dit werd rond 1959 sinds enige tijd op grote schaal toegepast in het Nederlandse leger ter profylaxe voor postvaccinale encefalitis, maar was ten tijde van het onderzoek nog niet in voldoende hoeveelheid aanwezig. Na vaccinatie werd gedurende 16 dagen dagelijks de lokale huidreactie en de algemene reactie geobserveerd en gedocumenteerd.

De ontwikkelende laesies bestaande uit onder andere erytheem, vesikelvorming, korstvorming, nevenpokvorming en kraslengte werden overgetrokken op cellofaanpapier. Degenen die klachten van algehele malaise ondervonden bleven in bed en bij hen werd de temperatuur gecontroleerd. Indien ze koortsvrij bleken en geen uitgesproken klachten hadden, werden ze geacht een lichte dienst mee te draaien. Ondanks dat het in kaart brengen



Figuur 4.
Prof. dr. J. Huisman,
sociaal-genees-
kundige
Bron: Trefpunt
Medische
Geschiedenis
Nederland

van de beschermingsduur tegen pokken na vaccinatie buiten de scope van het onderzoek lag, werd van zeven personen in iedere groep een bloedmonster verkregen, vóór en 15 dagen na de vaccinatie, om het neutraliserend vermogen van de serumparen ten opzichte van het vacciniavirus te bepalen. Hoewel er tussen beide groepen geen verschil in serologische reactie werd geconstateerd, bleken de serologische resultaten niet representatief, doordat het aantal vrijwilligers laag was en de gevolgde titratietechniek niet nauwkeurig genoeg. Daarnaast was het om praktische redenen niet mogelijk de betrokkenen na bijvoorbeeld een of twee jaar te revaccineren en serumparen te onderzoeken, wat met name voor het Frenkelvaccin wel bruikbare informatie over de duur van de sero-immuniteit had kunnen opleveren.

De lokale reacties ontwikkelden zich in beide groepen min of meer hetzelfde. Eventuele verschillen tussen de beide groepen werden toegewezen aan virusstam- en titerverschillen. Het gebruikte Rotterdamse kalverlymfevaccin gaf, bij degenen die ziek in bed bleven, significant minder hoofd- en nekpijnlachten.

Het tweede onderzoek in het proefschrift richtte zich op de klinische verschijnselen na primovaccinatie

bij twee groepen militairen, van wie er 100 met het Frenkelvaccin werden gevaccineerd en 102 met het kalverlymftevaccin (ten tijde van dit onderzoek was het vaccin alleen nog te verkrijgen via het Rijksinstituut voor Volksgezondheid). Er werden 94 personen gerevaccineerd; 44 met het Frenkelvaccin en 50 met het kalverlymftevaccin. Deze personen waren in het verleden een of meer keren gevaccineerd. Dagelijks werd de gevaccineerden een reeks vragen gesteld over het voorkomen van klachten zoals pijnklachten in de gevaccineerde arm en andere lichaamsdelen, misselijkheid en maagklachten. Daarnaast werd de huidreactie dagelijks gecontroleerd en werd er gekeken naar de aanwezigheid van lymfadenopathie. De onderzoekers waren geblindeerd voor het vaccin dat de te onderzoeken persoon had gekregen.

De klinische reactie bleek min of meer op dezelfde wijze te verlopen in beide groepen. De verschillen tussen beide groepen waren niet significant en werden tevens toegewezen aan stam- en titerverschillen van de beide vaccins. Hoofdpijn was de belangrijkste klacht die optrad na primovaccinatie. Negentig procent van gevaccineerden klaagde over hoofdpijn.

Na revaccinatie werd veelal een 'versnelde reactie' gezien. Hierbij werd het huidreactieproces dat na primovaccinatie optreedt versneld doorlopen. Naarmate de primovaccinatie langer geleden was, verschoof het reactietype echter meer naar een beeld dat werd gezien na primovaccinatie.

Bij het vergelijken van de Frenkel- en de kalverlymftegroep bij revaccinatie bleek in de kalverlymftegroep een groter aantal personen (75 procent) een versnelde reactie te doorlopen dan in de Frenkelgroep (41 procent) wanneer de persoon langer dan tien jaar geleden was gevaccineerd. Bij anderen treedt een immuniteitsreactie op. Deze reactie kent een langzamer beloop met het ontstaan van papels, die na twee tot drie dagen het hoogtepunt bereikt en waarvan de resten na vijf tot acht dagen nog zichtbaar zijn. Van belang is te benadrukken dat deze reactie een allergische

reactie is (onbekend welk type), aangezien deze met dode pokstof tevens opwekbaar is. Een goed geïmmuniseerd persoon reageert op revaccinatie met een immuniteitsreactie.

Bij 13 personen (59 procent) uit de Frenkelgroep die langer dan tien jaar geleden waren gevaccineerd en bij zeven (30 procent) uit de kalverlymftegroep trad een immuunreactie op. Deze verschillen waren echter niet significant.

Concluderend kan worden gesteld dat er slechts kleine verschillen tussen de reactiepatronen van beide vaccinatietypen bestonden. Van belang bij een dergelijk cultuurvaccin is het immunogene vermogen op langere termijn. Volgens de onderzoeken in 1958 leek dit niet samen te hangen met de titer van het vaccin, maar was er hoogstens een vertraging in de vaccinatie-reactie. Een goed inzicht in de immunogene eigenschappen van het vaccin kon op dat moment echter nog niet worden verkregen. Voordelen van het Frenkelvaccin ten opzichte van het kalverlymftevaccin die toentertijd reden waren om te pleiten voor het verlaten van pokstofwinning op kalveren ten gunste van cultuurvaccins, waren dat deze kweken mogelijk waren in een laboratorium, er sprake was van een constant kweekmilieu, er geen invloed was van het gastheerorganisme, er geen specifieke eiwitstoffen en andere producten als verontreiniging in het vaccin waren, het primair steriel was en er sprake was van een goedelyofiliseerbaarheid. Daarnaast bleek de methode economisch aantrekkelijk en kon een aanzienlijk aantal kalveren een pijnlijke ziekte worden bespaard.

Het einde van de pokken en de ontwikkeling van nieuwe vaccins

Langzaam verschoof de vaccinatieproductie van het domein van de boerderijen en individuele artsen naar dat van de industrie en verving het cultuurvaccin in de jaren 80 steeds meer het klassieke kalverlymftevaccin.[8,9]

In 1967 startte de World Health Organization (WHO) een bestrijdingsprogramma om de ziekte wereldwijd

uit te roeien. Zij baseerden zich op vroege opsporing en ringvaccinatie.[9] In 1974 werd in Nederland de vaccinatie van zuigelingen afgeschaft. Het vaccinatieprogramma van militairen en reizigers naar endemische gebieden heeft nog wel enkele jaren plaatsgevonden. In 1980 werd de wereld pokkenvrij verklaard en werd het vaccineren wereldwijd gestaakt.

Dit betekende uiteraard niet dat pokkenvaccins volledig verdwenen. Verschillende voorraden bevatten nog exemplaren van het eerstegeneratie (kalverlymfe)vaccin en het tweedegeneratie (cultuur)vaccin, [9,10] maar voor het aanvullen van de gelimiteerde en sterk verouderde voorraden en om stand-by te staan voor een eventuele (bioterroristisch geïnduceerde) uitbraak, werd het noodzakelijk nieuwe, derdegeneratievaccins te produceren. Bij het derdegeneratiepokkenvaccin wordt gebruik gemaakt van levend verzwakte virussen die niet kunnen repliceren, zodat de bijwerkingen als gevolg van vaccivirusrepletie en -transmissie niet optreden.[9] Doordat de ontwikkeling van dergelijke verzwakte vaccins tijd en onderzoek vereist, publiceerden Richard Greenberg en collega's in 2005 een geblindeerd, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek in *The Lancet*, waarin het geregistreerde kalverlymfevaccin werd vergeleken met het geregistreerde tweedegeneratiecultuurvaccin bij reeds gevaccineerde proefpersonen en vaccinia-naïeve personen. Naast de lichamelijke reactie op het vaccin en eventuele bijwerkingen werd ook naar neutraliserende antistoftiters en celgemedieerde immuniteit gekeken. De resultaten lieten zien dat het cultuurvaccin in beide groepen even immunogeen en veilig was vergeleken met het kalverlymfevaccin.[10]

Ondanks de beschikbaarheid van bewezen effectieve vaccins blijft men zich inspannen om nieuwe vaccins tegen de pokken te ontwikkelen. De nieuwere generatie vaccins die in ontwikkeling zijn, hebben over het algemeen naar verwachting minder bijwerkingen en zijn veiliger voor de meeste

groepen, waaronder ook immuungecompromitteerden, dan de voorgaande eerste- en tweedegeneratievaccins. Bij afwezigheid van circulatie van het pokkenvirus bij de mens zal de evaluatie van de werkzaamheid van de vaccins echter voornamelijk moeten berusten op de onderzoeksgegevens uit diermodellen.[11]

Dankwoord

Graag bedank ik M.J. van Lieburg, emeritus hoogleraar Medische Geschiedenis, voor zijn waardevolle opmerkingen en de treffende foto's van de beschreven personen.

Referenties

1. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005;18:21-5.
2. Huisman J. De locale en algemene reactie na primovaccinatie tegen pokken. Een vergelijking van de klassieke kalverlymfe met het cultuurvaccin volgens Frenkel, toegepast bij adolescenten en jonge volwassenen. Leiden: Rijksuniversiteit te Leiden; 1959.
3. Brown T. The African Connection. Cotton Mather and the Boston Smallpox Epidemic of 1721-1722. *JAMA*. 1988;260:2247-9.
4. Boylston A. Daniel Sutton, a forgotten 18th century clinician scientist. *J R Soc Med*. 2012;105:85-7.
5. W. Rutten. De vreselijkste aller harpijen. Pokkenepidemieën en pokkenbestrijding in Nederland in de 18e en 19e eeuw. Wageningen: Landbouwwuniversiteit te Wageningen; 1997.
6. Frenkel H, Kapsenberg J. Het kweken van vaccinia-virus in geëxplanteerd huidweefsel van runder- en schapenfoetus. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1954;98:991-6.
7. Ruys A. Berichten en mededeelingen. Entingen met neurovaccine onder de huid. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1934;78:3817-8.
8. Artenstein A. *Vaccines: A Biography*. 2010th edition ed.: Springer; 2010. Chapter 2 Smallpox. p. 9-29.
9. RIVM. LCI-richtlijn Pokken. Available at: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/pokken>. Accessed 2020-10-07, 2020.
10. Greenberg RN, Kennedy JS, Clanton DJ, et al. Safety and immunogenicity of new cell-cultured smallpox vaccine compared with calf-lymph derived vaccine: a blind, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365:398-409.
11. Meseda CA, Weir JP. Third-generation smallpox vaccines: challenges in the absence of clinical smallpox. *Future Microbiol*. 2010;5:1367-82.

Overgevoelige reacties op coronavaccinatie

Ger Rijkers, Kirsten van Lomwel, Frans van Overveld

Samenvatting

De snelle ontwikkeling van veilige en efficiënte (mRNA) vaccins tegen SARS-CoV-2-infecties maakt het nu mogelijk om de COVID-19-pandemie te bestrijden en onder controle te krijgen. Het succes van massale vaccinatiecampagnes hangt af van een zo hoog mogelijk aantal gevaccineerden. Ongefundeerde beweringen over de gevaren en bijwerkingen van deze vaccins kunnen het vertrouwen en de bereidheid van het publiek om te worden gevaccineerd ondermijnen. In deze review worden de immunologische aspecten van mRNA-vaccinatie tegen SARS-CoV-2 beschreven en worden misvattingen over bijwerkingen en gevaren weerlegd. Het fenomeen van antilichaamafhankelijke versterking, hoewel op voorhand een mogelijkheid, komt niet voor. In een aantal gevallen, tot dusver bij 1:100.000, treden ernstige allergische reacties op, meestal bij patiënten met bekende ernstige allergieën. De polyethyleenglycol-component van het vaccin is mogelijk verantwoordelijk voor dit effect. Als voorzorgsmaatregel wordt iedereen 15 minuten na vaccinatie onder controle gehouden en adequaat behandeld in geval van een bijwerking. Net als alle andere virussen heeft ook het S1-spike-eiwit van SARS-CoV-2 sequentiehomologie met menselijke eiwitten (moleculaire mimicry). Een vergelijkbare mate van homologie wordt ook gevonden in de circulerende coronavirussen waaraan iedereen wordt blootgesteld. Het Guillain-Barré-syndroom (GBS) is niet toegenomen tijdens de pandemie en vaccinatie leidt niet tot GBS of enige andere auto-immuunziekte. De vaccins hebben wél het vermogen om beschermende immuniteit te verlenen tegen SARS-CoV-2 en zo de COVID-19-pandemie onder controle te krijgen.

Summary

The rapid development of safe and efficient (mRNA) vaccines against SARS-CoV-2 infections has now made it possible to combat and control the COVID-19 pandemic. The success of mass vaccination campaigns depends on an as high as possible coverage. Unsubstantiated claims on the dangers and side-effects of these vaccines can undermine the public trust and willingness to be vaccinated. In this review, the immunological aspects of mRNA vaccination against COVID-19 are described, and misconceptions about side effects and dangers corrected. The phenomenon of antibody-dependent enhancement, although upfront a possibility to consider, does not occur. In a number of cases, thus far in 1:100,000, severe allergic reactions occur. Most of these reactions are found in patients with known severe allergies. The polyethylene glycol component of the vaccine may be responsible for this effect. As a precaution, all vaccinees are kept under control for 15 minutes after vaccination and treated appropriately in case of an adverse event.

Science Department, University College Roosevelt, Middelburg, dr. G.T. Rijkers, immunoloog, hoogleraar biomedische wetenschappen, K. van Lomwel, student biomedische wetenschappen, dr. F.J. van Overveld, immunoloog. Dr. G.T. Rijkers is ook werkzaam bij Microvida Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Sint Elizabeth Ziekenhuis, Tilburg, en bij het Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie, Admiraal de Ruyter Ziekenhuis, Goes. Correspondentieadres: G.T. Rijkers (g.rijkers@ucr.nl, g.rijkers@etz.nl)

Like all other viruses, also the SARS-CoV-2 S1 spike protein has amino acid sequence homology with human proteins (molecular mimicry). A similar degree of homology is also found in the circulating coronaviruses to which everyone is exposed. Guillain-Barré syndrome (GBS) has not gone up during the pandemic and vaccination does not induce GBS or any other autoimmune disease for that matter. The vaccines do have the capacity to confer protective immunity against SARS-CoV-2 and thus control the COVID-19 pandemic.

Inleiding

De ontwikkeling van mRNA-vaccins ter preventie van Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), veroorzaakt door het Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), heeft binnen een jaar plaatsgevonden. Ongekend in de farmaceutische wereld, en een voorbeeld van mondiale samenwerking tussen overheden, wetenschap en industrie. Binnen 12 maanden, gerekend vanaf het moment van het ophelderen van de sequentie van dit nieuwe coronavirus tot en met de afronding van fase III-studies en de start van de eerste daadwerkelijke vaccinaties. In de publicaties over de uitkomsten van de fase III-studies van zowel het BNT162b2 mRNA-vaccin van Pfizer (Comirnaty) als het mRNA-1273 SARS-CoV-2-vaccin van Moderna komen de woorden 'efficacy' en 'safety' prominent voor in de titel.[1,2] Ernstige bijwerkingen zijn niet naar voren gekomen tijdens fase-III klinische onderzoeken; bijwerkingen zoals pijn, roodheid en zwelling zijn wel vaker waargenomen bij de vaccin-groep dan bij de placebo-groep. Systemische klachten zoals koorts, vermoeidheid, hoofdpijn en spier- en gewrichtspijn kwamen ook iets vaker voor in de vaccin-groep dan in de placebo-groep. De meeste bijwerkingen en klachten deden zich voor tijdens de eerste 24 tot 48 uur na vaccinatie.[1]

We gaan een periode in waarin in Nederland miljoenen, in de wereld miljarden mensen de komende maanden met verschillende nieuwe

vaccins worden gevaccineerd. Op 25 januari 2021 waren wereldwijd al meer dan 65 miljoen doses vaccin toegediend in 56 landen.

Het succes en de effectiviteit van vaccinatie hangen – afgezien van de kwaliteit van het vaccin zelf - voor een belangrijk deel af van de bereidheid van de bevolking om zich te laten vaccineren. In Nederland bestaat er geen vaccinatieplicht, dus iedereen kan zelf beslissen of men zich laat vaccineren. Uiteraard is het uiteindelijk te bereiken niveau van groepsimmunititeit afhankelijk van deze vaccinatiebereidheid. Die bereidheid kan de uitkomst zijn van een, op basis van beschikbare gegevens, afweging van de voordelen (voor zichzelf en voor anderen) en de nadelen of risico's van vaccinatie (voor zichzelf en voor anderen). Belangrijk daarbij is het oordeel en advies van ter zake deskundigen (professionals, professionele organisaties, overheid en overheidsinstellingen). Adviezen van zelfverklaarde deskundigen kunnen via media een zelfversterkend effect krijgen. Het is om die redenen van belang om nu, bij de start van de vaccinatiecampagne om de grootste bedreiging van de volksgezondheid sinds 100 jaar onder controle te krijgen, een overzicht te geven van de immunologie van vaccinatie tegen SARS-CoV-2 en de vermeende of reële immunologische bijwerkingen. Achtereenvolgens zal aandacht worden gegeven aan antibody-dependent enhancement, waarbij vaccinatie niet zou beschermen maar juist daaropvolgende ziekte zou versterken; aan allergische reactie op vaccinatie en ten slotte aan het (vermeende) risico op inductie van auto-immuunziekten door vaccinatie.

Antibody-dependent enhancement

(Actieve) vaccinatie heeft als doel om het immuunsysteem op een zodanige manier te versterken dat beschermende immunitet tegen een pathogeen micro-organisme wordt gevormd. In sommige gevallen gebeurt echter het omgekeerde: de ziekte is bij gevaccineerde mensen of dieren juist heviger dan bij de niet-gevaccineerden. Het

onderliggende mechanisme is antibody-dependent enhancement (ADE). Antilichaamafhankelijke versterking is de Nederlandstalige term voor dit fenomeen, maar die term is niet erg ingeburgerd. Er bestaan twee voorbeelden van ziektes die op grond van het optreden van ADE de ontwikkeling van effectieve en veilige vaccins moeilijk of zelfs onmogelijk maken. Het eerste is dengue, waarbij sequentiële infecties een toenemende mate van ernst vertonen, gebaseerd op ADE.[3] Vaccins tegen Feline Infectieuze Peritonitis-virus, een coronavirus bij katten, zijn niet werkzaam maar versterken zelfs de ziekte op basis van ADE.[4] Er is gespeculeerd dat ook bij SARS-CoV-1- en MERS-infecties bij de mens, de optredende immunopathologie gebaseerd kan zijn op ADE. In vitro-studies tonen inderdaad aan dat SARS-CoV-1-antilichamen de opname van het virus in humane macrofaag en B-cel-cellijnen bevorderen.[5] Opname van het virus is afhankelijk van expressie van FcγRII-receptor (CD32) op de betreffende cellijnen.[8] Een SARS-CoV-1 prototypevaccin getest in muizen leidde tot een beeld dat zou kunnen overeenkomen met ADE.[6] Voordat in fase III-studies de veiligheid en werkzaamheid van mRNA-SARS-CoV-2-vaccins was aangetoond, werd er in de literatuur dan ook volop gespeculeerd op de kans van slagen, gezien bovenstaande bevindingen.[7] Kevin Morris was zo overtuigd van ADE als onoverkomelijk obstakel, dat hij het zeer onwaarschijnlijk achtte (in juni 2020) dat er op korte termijn een effectief en veilig vaccin tegen SARS-CoV-2 zou kunnen zijn.[8] Het is opvallend dat in een latere publicatie (december 2020) waarin hij (terecht) aandacht vraagt voor de rol van cellulair immuniteit bij de afweer tegen SARS-CoV-2, het woord ADE niet meer voorkomt en er positief wordt gesproken over mRNA-vaccins.[9] Concluderend kan dus worden gesteld dat, hoewel op voorhand ADE een struikelblok had kunnen vormen, de huidige mRNA-vaccins veilig en effectief blijken. Er zijn op dit moment geen signalen dat ADE bij andersoortige SARS-CoV-2-vaccins zou optreden, maar de formele uitkomst van lopende

fase III-studies dient daarvoor te worden afgewacht.

Allergische reactie op vaccinatie

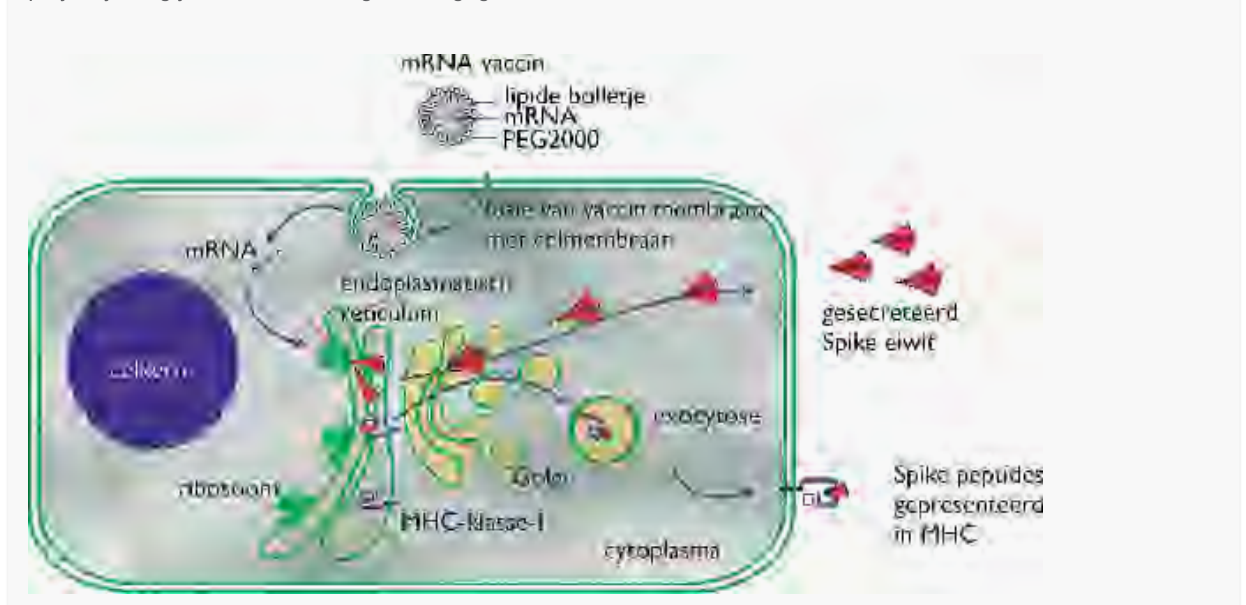
In het Verenigd Koninkrijk werden kort na de start van het vaccinatieprogramma met het Pfizer-BioNTech mRNA-vaccin, twee gevallen van een mogelijke anafylactische reactie gemeld. Het betrof twee vrouwen van 40 en 49 jaar, met een bekende voedselallergie en een allergie voor medicijnen, en beiden hadden daarom een EpiPen (adrenaline auto-injector 300 microgram/dosis) bij zich. Op 11 december gaf de Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten goedkeuring voor gebruik van het Pfizer-BioNTech mRNA-vaccin, en vaccinatie (van gezondheidswerkers) werd drie dagen later gestart. Op 15 december vertoonde een gezondheidswerker in Alaska die geen bekende allergieën had, een anafylactische reactie die optrad binnen 10 minuten na de eerste dosis van het vaccin. Sinds deze eerste gevallen in de Verenigde Staten (VS) en in het Verenigd Koninkrijk zijn er nu (januari 2021) meer allergische reacties gemeld. Het is bekend dat er na vaccinatie een allergische reactie kan optreden. Voor influenzavaccinatie is dat 1,3 keer per miljoen doses vaccin. Voor andere vaccins kan dit 12 tot 15 keer per miljoen doses optreden, maar die getallen zijn geëxtrapoleerd uit kleinere studies.[10] Nu, na vaccinatie van 1,8 miljoen personen in de VS, zijn 21 gevallen van anafylaxie gemeld na vaccinatie met het Pfizer-BioNTech mRNA-vaccin. Zeventien van de 21 patiënten hadden een geschiedenis van (ernstige) allergie.[11,12] De berekende incidentie van een anafylactische reactie ligt daarmee dus op 11,1 per miljoen doses. Voor het mRNA-vaccin van Moderna zijn 10 anafylactische reacties beschreven, 2,5 per miljoen doses.[13] Het risico op een (ernstige) allergische reactie op vaccinatie is vele malen lager dan het risico op het krijgen van ernstige COVID-19-ziekte. In Nederland zijn tot dusver (26 januari 2021) zes allergische reacties (in wisselende mate van ernst) gemeld bij Lareb, 18 per miljoen doses.[14]

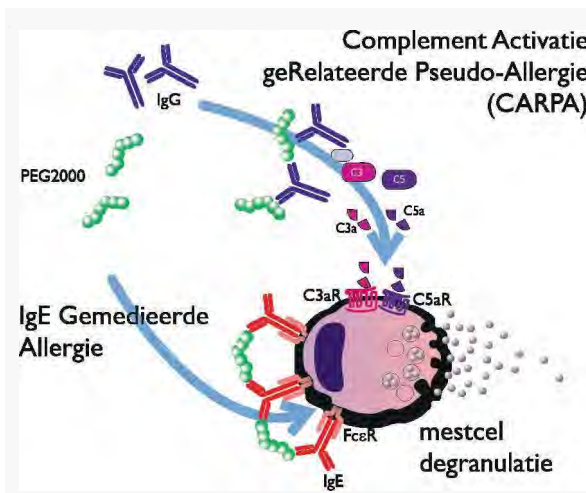
De mRNA-vaccins ontwikkeld door Pfizer-BioNtech en Moderna gebruiken uit lipiden bestaande nanobolletjes waardoor (te) snelle enzymatische afbraak van mRNA wordt voorkomen en de in vivo afgifte aan de cellen wordt vergemakkelijkt (zie ook figuur 1).[15,16] Het lipide nanobolletje wordt verder gestabiliseerd door polyethyleenglycol (PEG) met een molecuulgewicht van 2000 kDa (PEG2000). Hoewel deze technologie voor bereiding van mRNA-vaccins niet nieuw is, zijn de Pfizer-BioNtech- en Moderna-vaccins de eerste die op de markt zijn toegelaten. Er is daarom geen voor de hand liggende verklaring voor het relatief hoge aantal allergische reacties. Acute allergische reacties na vaccinatie kunnen worden veroorzaakt door het vaccin-antigeen zelf, of andere (niet-menselijke) eiwitten, conserveermiddelen, stabilisatoren en

eventuele adjuvantia, onder de gezamenlijke noemer van hulpstoffen.[17] Hoewel verreweg de meeste allergenen eiwitten zijn, kunnen anafylactische reacties ook worden opgeroepen door blootstelling aan oligosachariden.[18] De mRNA-vaccins bevatten echter geen eiwitten en ook geen oligosachariden waartegen sensibilisatie zou kunnen bestaan. Tegen het mRNA zelf, met gemodificeerd uracil, kan ook geen sensibilisatie zijn opgetreden. Een mogelijk scenario is dat de allergische (of pseudo-allergische) reactie berust op sensibilisatie tegen PEG2000.

Tallose cosmetische producten, zoals tandpasta, bevatten PEG. Ook veel geneesmiddelen zijn gekoppeld aan PEG (gePEGyleerd) om de werkzaamheid te verhogen.[19] Uit eerder onderzoek is gebleken dat PEG kan leiden tot overge-

Figuur 1. Opname van SARS-CoV-2 S1 spike-eiwit-mRNA-vaccin en presentatie aan het immuunsysteem. Op de plaats van injectie fuseert het lipide nanodruppeltje met daarin mRNA met de celmembraan van spiercellen en dendritische cellen. Van het mRNA wordt door ribosomen op ruw endoplasmatisch reticulum spike-eiwitten afgeschreven. Intacte spike-eiwitten kunnen worden uitgescheiden door de cel. Fragmenten van het spike-eiwit worden gebonden door klasse 1-MHC en via exocytose op de celmembraan gepresenteerd aan het immuunsysteem. Het intracellulaire lot van polyethyleenglycol is niet in de figuur aangegeven.





Figuur 2. Mogelijke mechanismen van een allergische reactie op polyethyleenglycol (PEG2000). Bij een patiënt met IgE-antilichamen worden deze gebonden aan Fcε-receptoren (FcεR) op mestcellen, waardoor mestcellen zijn gesensibiliseerd. Blootstellen aan PEG2000 kan leiden tot een IgE-gemedieerde allergische reactie, in gang gezet door massale degranulatie van de mestcellen waarbij histamine en andere mediators vrijkomen. Bij een patiënt met IgG-antilichamen kunnen immunocomplexen met PEG2000 worden gevormd, leidend tot complementactivatie. De complement-splitsingsproducten C3a en C5a kunnen vervolgens binden aan respectievelijk C3a- en C5a-receptoren op mestcellen en via deze route een allergische reactie uitlokken: Complement Activatie geRelateerde Pseudo Allergie (CARPA).

voeligheidsreacties.[20] Het risico op sensibilisatie lijkt groter te zijn bij intraveneuze geneesmiddelen gekoppeld aan PEG met een hoog molecuulgewicht. Anafylactische reacties kunnen optreden bij patiënten die om reden van een colonoscopie worden behandeld met preparaten die PEG3350 of PEG4000 bevatten.[21] Een voorbeeld van een gePEGyleerd geneesmiddel is doxil (gePEGyleerd doxorubicine, een chemotherapeutikum voor leukemie en lymfomen, mammacarcinoom en andere vormen van kanker). GePEGyleerd doxil geeft bij max. 40 procent van de patiënten overgevoeligheidsreacties.[22]

Op grond van bovenstaande bevindingen is het mogelijk dat de allergische reactie die optreedt na mRNA-vaccinatie wordt getriggerd door PEG. De PEG-antilichamen die worden gevormd na blootstelling aan PEG of gePEGyleerde producten zijn vrijwel altijd IgG en zelden IgE. Bij de patiënten die, ten gevolge van behandeling met grote hoeveelheden PEG, aantoonbaar IgE-anti-PEG-antilichamen hebben, zijn de IgG-anti-PEG-titers ook altijd hoog. Theoretisch zou een IgE-gemedieerde overgevoeligheidsreactie op ongeconjugeerd PEG mogelijk zijn.[21]

Een klassieke anafylactische reactie berust op massale activatie van mestcellen door cross-linking van IgE-receptoren (Fcε-receptoren, FcεR), bezet met specifiek IgE, op het moment dat antigeen wordt gebonden (figuur 2). De symptomen zijn het gevolg van de weefselreactie op de afgifte van mestcelmediatoren zoals histamine, proteasen, prostaglandinen en leukotriënen. Larynxoedeem, piepende ademhaling, misselijkheid, braken, tachycardie, hypotensie en shock maken allemaal onderdeel uit van een anafylactische reactie. Anafylactische shock kan leiden tot hartstilstand. Een patiënt kan alleen worden gesensibiliseerd (en als gevolg daarvan specifiek IgE produceren) door eerdere blootstelling aan het betreffende antigeen. Voor patiënten die geregeld met gePEGyleerde medicijnen worden behandeld is dat goed voorstelbaar. Bij de mRNA-gevaccineerde patiënten die een anafylactische reactie ontwikkelden was dat niet het geval. Een anafylactische reactie kan ook optreden zonder betrokkenheid van IgE, en bij die vorm van overgevoeligheid is specifiek IgG en complement betrokken, CARPA.[23] Deze vorm van pseudo-allergie vertoont dezelfde klinische kenmerken én respons op epinefrine, maar kan al optreden bij de eerste blootstelling. De aanwezig-

heid van IgG-antilichamen tegen PEG is ook in een dergelijk scenario overigens niet direct verklaarbaar. De momenteel beschikbare literatuur maakt het niet mogelijk om 1) met zekerheid PEG als verantwoordelijk allergeen aan te merken, en 2) het onderliggende immunologische mechanisme vast te stellen. Zijn IgE-antilichamen aantoonbaar en betrokken? Of juist IgG? Spelen T-lymfocyten een rol? Zo ja, hoe verloopt allergeen presentatie? Urushiol, het allergeen uit poison ivy (een struik die in Nederland (gelukkig) nauwelijks voorkomt), wordt gepresenteerd aan CD1-gerestricteerde T-lymfocyten en iets vergelijkbaars zou hier kunnen spelen.[24] Kunnen er ook allergische reacties optreden op andersoortige SARS-CoV-2-vaccins? SARS-CoV-2-vaccins op basis van adenovirus, zoals het AstraZeneca-vaccin, bevatten geen PEG, maar polysorbaat 80, een niet-ionische oppervlakte-actieve stof en emulgator met een structuur vergelijkbaar met PEG.[25] Meer dan voldoende vragen en hypothesen die uitnodigen om onderzocht te worden.

Ook al zijn de onderliggende mechanismen nog niet duidelijk, het optreden van (ernstige) overgevoelighedsreacties op mRNA-vaccinatie tegen COVID-19 is reëel en vraagt om adequate maatregelen en procedures om dergelijke reacties snel en adequaat te behandelen. Na vaccinatie wordt de gevaccineerde 15 minuten geobserveerd in een omgeving met adrenaline en een EpiPen onder handbereik. Mensen met een voorgeschiedenis van ernstige allergie en/of anafylaxie worden gedurende 30 minuten geobserveerd [COVID-19-Vaccinatie Uitvoeringsrichtlijn].[26]

Patiënten met een allergie, mits die niet gericht is tegen een van de vaccincomponenten, kunnen veilig worden gevaccineerd aldus de EMA, het RIVM en de GGD. De European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) onderschrijft (dit standpunt) dat er geen contra-indicatie is om deze vaccins toe te dienen aan allergische patiënten onder de voorwaarden zoals hierboven gesteld.[27]

In geval van een verdenking op een allergische reactie op het vaccin (bij patiënten met ernstige allergische ziekte) kan men overwegen om voorafgaand aan de vaccinatie een huidpriktest met PEG te verrichten. Het meten van eventueel aanwezig IgE-anti-PEG-antilichamen is nog geen standaard laboratoriumbepaling.

Auto-immuunreacties en auto-immuunziekten

Tijdens een virale infectie, dus ook tijdens SARS-CoV-2-infectie, of tijdens bacteriële infecties kan het immuunsysteem zich (tijdelijk) tegen het eigen lichaam richten. Alhoewel bij de ontwikkeling van B- en T-lymfocyten de cellen die lichaamseigen componenten herkennen worden uitgeschakeld, is dit selectiesysteem niet waterdicht. Bij ieder (gezd) individu komen er dus toch B- en T-lymfocyten voor met autoreactiviteit, maar die worden door regelsystemen onder controle gehouden. Een virale infectie kan leiden tot polyklonale activatie van B- en T-lymfocyten, waaronder activatie van autoreactieve lymfocyten, en daardoor tot tijdelijke auto-immuunachtige ziektebeelden, bijvoorbeeld als gevolg van epsteïnbarvirus. Tijdens de infectie kan er een zogenaamde cytokinstorm opsteken, die bij SARS-CoV-2 kan aanwakkeren tot orkaankracht.[28] Dit kan leiden tot activatie van autoreactieve lymfocyten, bystander activatie genoemd. Bacteriële en virale superantigenen zijn in staat om grote groepen T-lymfocyten te activeren, los van antigeenspecificiteit. Dit zou theoretisch ook bij SARS-CoV-2-infectie kunnen optreden.[29]

Ten slotte (last but not least) is er de moleculaire mimicry (figuur 3). De bacteriële of virale ziekteverwekker kan eiwitten bevatten met sequentiehomologie met menselijke eiwitten. B- en/of T-lymfocyten die worden geactiveerd door een epitooop op een bepaald viraal of bacterieel eiwit zouden vervolgens gastheerstructuren kunnen attaqueren die identieke epitopen tot expressie brengen. Acut reuma bij een groep-A-streptokokkeninfectie is een voorbeeld van een

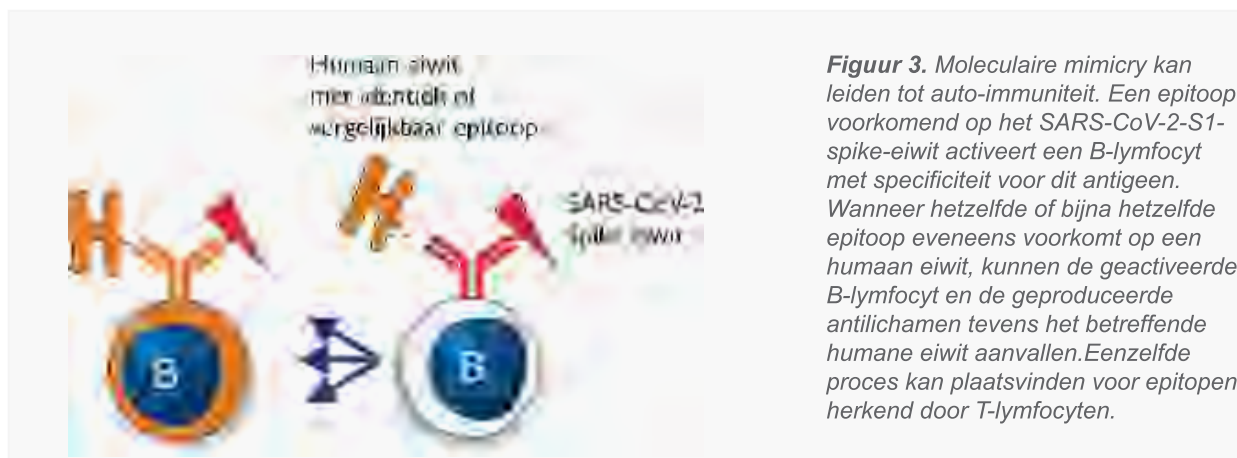
ziekte die berust op moleculaire mimicry. Tijdens ernstige COVID-19 blijven de klinische verschijnselen niet 'beperkt' tot die van een pneumonie, maar zijn er ook een groot aantal extrapulmonale manifestaties,[30] waaronder ook neuropathologie (zie hieronder). Omdat de ACE2-receptor op een groot aantal verschillende cellen en organen tot expressie komt, is directe schade door het virus de meest voor de hand liggende verklaring voor deze pathologie, maar ze zou ook kunnen berusten op auto-immuniteit. In de extreme vorm van deze laatste interpretatie wordt SARS-CoV-2 'the autoimmune virus' genoemd, niet "een" maar "hét" auto-immuunvirus.[31]

Een belangrijke extrapulmonale manifestatie van SARS-CoV-2-infectie is neuropathologie.[32] Het optreden daarvan hangt af van verschillende factoren, zoals de mate van inflammatie, de mate van mogelijke neuro-invasie (vrijwel alle coronavirussen zijn (eveneens) neurotroop), de migratie van perifere leukocyten naar de hersenen, of, zoals gezegd moleculaire mimicry. In de literatuur zijn diverse gevallen beschreven van patiënten die na of als gevolg van COVID-19 neurologische beelden ontwikkelden met een mogelijke auto-immunogenese zoals craniale neuropathie,[33], multiple sclerose, [34] guillain-barré-syndroom [35,36] of encefalomyeloradiculitis.[37]

In het Verenigd Koninkrijk bestaat een landelijk systeem van registratie van alle patiënten met guillain-barré. Tijdens de eerste golf van COVID-19 in 2020 werden niet meer maar juist minder gevallen van guillain-barrésyndroom gediagnosticeerd dan in de overeenkomstige periode van het jaar in de vier voorafgaande jaren.[38] De epidemiologische associatie tussen SARS-CoV-2-infectie en guillain-barrésyndroom wordt hiermee ontkracht.

Moleculaire mimicry bestaat ook voor SARS-CoV-2. Het S1-spike-eiwit bevat een groot aantal sequenties die homologie vertonen met humane eiwitten.[39] Dat is op zich niet heel bijzonder omdat vrijwel ieder eiwit van vrijwel ieder virus sequentiehomologie heeft met menselijke eiwitten. Het RRARSVAS-heptapeptide van SARS-CoV-2 (aminozuur positie 681-689) is voor 100 procent identiek aan een gedeelte van de alfa-subunit van een amiloridegevoelig calciumkanaal. Dit eiwit is mogelijk betrokken bij guillain-barrésyndroom.[40] Wat betekent dit in de praktijk?

Mengsels van peptiden van SARS-CoV-2-eiwitten, inclusief het S1-eiwit, zijn in staat om in vitro T-celactivatie te veroorzaken bij vrijwel alle patiënten die COVID-19 hebben doorgemaakt.[41] Bij 40 tot 60 procent van de SARS-CoV-2-negatieve, gezonde personen wordt echter eenzelfde T-celreactiviteit gevonden tegen S1-peptiden.[41]



Figuur 3. Moleculaire mimicry kan leiden tot auto-immuniteit. Een epitoom voorkomend op het SARS-CoV-2-S1-spike-eiwit activeert een B-lymfocyt met specificiteit voor dit antigeen. Wanneer hetzelfde of bijna hetzelfde epitoom eveneens voorkomt op een humaan eiwit, kunnen de geactiveerde B-lymfocyt en de geproduceerde antilichamen tevens het betreffende humane eiwit aanvallen. Eenzelfde proces kan plaatsvinden voor epitopen herkend door T-lymfocyten.

De interpretatie van deze waarnemingen is dat de in vitro op SARS-CoV-2-peptiden reagerende T-lymfocyten waarschijnlijk eerder in vivo zijn geactiveerd door een van de circulerende coronavirussen of door andere virussen.[42] In Nederland, evenals in de rest van de wereld, circuleert een viertal coronavirussen (HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-229E en HCoV-OC43) waarmee, op basis van seroprevalentie-studies, vrijwel iedereen vanaf de vroege kinderleeftijd in aanraking is geweest.[43] De op deze manier geactiveerde T-lymfocyten leiden niet tot auto-immuunziekten omdat, zoals hierboven aangegeven, het gezonde donoren betrof.

Kevin Ng en medewerkers hebben een peptide-array gemaakt, bestaande uit peptiden van 12 aminozuren lang, met een overlap van 10 aminozuren, die het grootste gedeelte van het S1-spike-eiwit bestrijkt.[44] De genoemde RRARSVAS-sequentie komt voor in de array en het blijkt dat SARS-CoV-2-geïnfecteerde patiënten antilichamen produceren tegen dit epitoom. Deze antilichamen tegen RRARSVAS worden echter ook gevonden bij niet-geïnfecteerden - dit is vergelijkbaar met de in vitro T-cel-activatiebevindingen hierboven beschreven - en zijn dus waarschijnlijk ook het gevolg van eerdere expositie aan circulerende coronavirussen.

Het SARS-CoV-2 S1-spike-eiwit bevat 24, andere dan de hierboven aangehaalde, sequenties die eveneens voorkomen in een van de longsurfactanteiwitten van de mens. Het S1-spike-eiwit van HCoV-229E bevat 19 (voornamelijk andere) van die sequenties. Kanduc en Shoenfeld waarschuwen dat vaccins gebaseerd op complete SARS-CoV-2-eiwitten zouden kunnen leiden tot kruisreactiviteit met surfactanteiwitten in de long en daarbij behorende longaandoeningen.[45]

Wat betekenen deze bevindingen bij patiënten voor de veiligheid van een vaccin? Op grond van het moleculaire mimicry-argument zou vaccinatie met een eiwit of polysacharide dat structurele

overeenkomst vertoont met componenten van het menselijk lichaam kunnen leiden tot ernstige auto-immuunziekten. Het kapselpolysacharide van *Neisseria meningitis* type B (MenB) vertoont sterke gelijkenis met glycoproteïnen uit hersenen van mens en rat.[46] Theoretisch zou zo'n scenario voor ieder vaccin kunnen gelden, reden waarom hiervoor in alle stadia van het onderzoek, vanaf fase I tot en met fase IV (post-marketing) veel aandacht voor is. In een overzicht uit 1996 met als titel "Vaccine-induced autoimmunity" stellen de auteurs, Cohen en Shoenfeld na grondige bestudering van alle gegevens die tot dan toe bekend waren dat "For the time being no conclusions can be drawn".[47] Zijn de tijden nu, 25 jaar later veranderd? Deze vraag beantwoorden we allereerst voor het guillain-barrésyndroom, daarna voor SARS-CoV-2-vaccins in het algemeen.

Van een groot aantal vaccins wordt beweerd dat ze geassocieerd kunnen zijn met het optreden van guillain-barrésyndroom, waaronder hepatitis B, influenza, polio, tetanus, meningokokken, rabies en oraal adenovirusvaccin.[48] Chen et al hebben in China een nested case controlstudie verricht bij meer dan 1000 guillain-barrépatiënten en een controlegroep van 4000 mensen. Er werd geen enkele associatie gevonden met vaccinatie tegen hepatitis A of B, influenza, waterpokken, rabiës, oraal polio, difterie, kinkhoest (het acellulaire vaccin), tetanus, mazelen, bof, rode hond, Japanse encefalitis, of meningitis.[48] Tot dusver zijn er na vaccinatie met het Pfizer-BioNTech-mRNA-vaccin geen gevallen van guillain-barrésyndroom gemeld.[49]

Op grond van de prevalentie van guillain-barrésyndroom kan worden berekend dat wanneer er in een periode van één jaar, wereldwijd 1 miljard mensen zouden worden gevaccineerd met een mRNA-vaccin, binnen zes weken na vaccinatie, 1960 gevallen van guillain-barrésyndroom kunnen optreden op grond van de normale incidentie.[50] Niet zonder gevoel voor (Britse) humor schrijft Michale Lunn: "let's not leap to associations".

Voor de Nederlandse situatie, en met het voorziene vaccinatieschema kan worden berekend dat er in een periode van zes weken na vaccinatie negen patiënten met guillain-barrésyndroom kunnen worden gediagnosticeerd, 25 met SLE, en meer dan 500 patiënten de diagnose reumatoïde artritis zullen krijgen. In eenzelfde periode van zes weken zullen acht mensen van de trap afvallen en 30 mensen een prijs van 10.000 euro of meer in de Staatsloterij winnen. Bijwerkingen, ook zeldzame bijwerkingen zullen aan het licht komen en het oorzakelijk verband met vaccinatie zal onderzocht dienen te worden. Maar let's not leap to associations. Een systematische benadering van gevallen van allergische overgevoelighedsreacties, van auto-immunreacties en eventuele andere ongewenste bijwerkingen zal ervoor zorgen dat de veiligheid van en het vertrouwen in deze vaccins kan worden behouden. Alleen dan kunnen we de gewenste lange termijnwerking van de vaccins, het onder controle krijgen van SARS-CoV-2, bereiken.

Referenties

- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:2603-15. doi:10.1056/NEJMoa2034577.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2035389.
- Morrone SR, Lok SM. Structural perspectives of antibody-dependent enhancement of infection of dengue virus. *Curr Opin Virol.* 2019;36:1-8. doi:10.1016/j.coviro.2019.02.002.
- Tizard IR. Vaccination against coronaviruses in domestic animals. *Vaccine.* 2020;38:5123-30. doi:10.1016/j.vaccine.2020.06.026.
- Jaume M, Yip MS, Cheung CY, et al. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcγR pathway. *J Virol.* 2011;85:10582-97. doi:10.1128/jvi.00671-11.
- Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One.* 2012;7:e35421. doi:10.1371/journal.pone.0035421.
- Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol.* 2020;5:1185-91. doi:10.1038/s41564-020-00789-5.
- Morris KV. The improbability of the rapid development of a vaccine for SARS-CoV-2. *Mol Ther.* 2020;28:1548-9. doi:10.1016/j.ymthe.2020.06.005.
- Morris KV. The road less traveled: SARS-CoV-2 and cell-mediated immunity. *Mol Ther.* 2020;28:2521-2. doi:10.1016/j.ymthe.2020.10.003.
- McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:868-78. doi:10.1016/j.jaci.2015.07.048.
- Kelso JM. Anaphylactic reactions to novel mRNA SARS-CoV-2/COVID-19 vaccines. *Vaccine.* 2021. doi:10.1016/j.vaccine.2020.12.084.
- Shimabukuro T, Nair N. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Jama.* 2021. doi:10.1001/jama.2021.0600.
- Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Moderna COVID-19 vaccine — United States, December 21, 2020–January 10, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021. doi:10.15585/mmwr.mm7004e1.
- Wekelijkse update bijwerkingen [https://www.lareb.nl/pages/wekelijkse-update-bijwerkingen]; geraadpleegd op 26 januari 2021.
- Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17:261-79. doi:10.1038/nrd.2017.243.
- Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary report. *N Engl J Med.* 2020;383:1920-31. doi:10.1056/NEJMoa2022483.
- Stone CA, Jr., Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85:2694-706. doi:10.1111/bcp.14112.
- Commings SP, Platts-Mills TA. Allergenicity of carbohydrates and their role in anaphylactic events. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010;10:29-33. doi:10.1007/s11882-009-0079-1.
- Park EJ, Choi J, Lee KC, Na DH. Emerging PEGylated non-biologic drugs. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2019;24:107-19. doi:10.1080/14728214.2019.1604684.
- Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy.* 2016;46:907-22. doi:10.1111/cea.12760.
- Stone CA, Jr., Liu Y, Relling MV, et al. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: More common than we have recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1533-40.e8. doi:10.1016/j.jaip.2018.12.003.

22. Chanan-Khan A, Szebeni J, Savay S, et al. Complement activation following first exposure to pegylated liposomal doxorubicin (Doxil): possible role in hypersensitivity reactions. *Ann Oncol.* 2003;14:1430-7. doi:10.1093/annonc/mdg374.
23. Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a stress reaction in blood triggered by nanomedicines and biologicals. *Mol Immunol.* 2014;61:163-73. doi:10.1016/j.molimm.2014.06.038.
24. de Lima Moreira M, Souter MNT, Chen Z, et al. Hypersensitivities following allergen antigen recognition by unconventional T cells. *Allergy.* 2020;75:2477-90. doi:10.1111/all.14279.
25. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature.* 2020;586:516-27. doi:10.1038/s41586-020-2798-3.
26. COVID-19-vaccinatie Uitvoeringsrichtlijn. Professionele standaard voor COVID-19-vaccinatie 2021 [https://ici.rivm.nl/richtlijnen/covid-19-vaccinatie]; geraadpleegd op 22 januari 2021.
27. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy.* 2021. doi:10.1111/all.14739.
28. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med.* 2020;383:2255-73. doi:10.1056/NEJMra2026131.
29. Scaglioni V, Soriano ER. Are superantigens the cause of cytokine storm and viral sepsis in severe COVID-19? Observations and hypothesis. *Scand J Immunol.* 2020;92:e12944. doi:10.1111/sji.12944.
30. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26:1017-32. doi:10.1038/s41591-020-0968-3.
31. Halpert G, Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102695. doi:10.1016/j.autrev.2020.102695.
32. Dolatshahi M, Sabahi M, Aarabi MH. Pathophysiological clues to how the emergent SARS-CoV-2 can potentially increase the susceptibility to neurodegeneration. *Mol Neurobiol.* 2021:1-16. doi:10.1007/s12035-020-02236-2.
33. Costello F, Dalakas MC. Cranial neuropathies and COVID-19: Neurotropism and autoimmunity. *Neurology.* 2020;95:195-6. doi:10.1212/wnl.00000000000009921.
34. Palao M, Fernández-Díaz E, Gracia-Gil J, Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Segura T. Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;45:102377. doi:10.1016/j.msard.2020.102377.
35. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382:2574-6. doi:10.1056/NEJMc2009191.
36. Dalakas MC. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7. doi:10.1212/nxi.0000000000000781.
37. Corrêa DG, de Souza Lima FC, da Cruz Bezerra D, Coutinho ACJ, Hygino da Cruz LCJ. COVID-19 associated with encephalomyeloradiculitis and positive anti-aquaporin-4 antibodies: Cause or coincidence? *Mult Scler.* 2020:1352458520949988. doi:10.1177/1352458520949988.
38. Keddie S, Pakpoor J, Mousele C, et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain.* 2020. doi:10.1093/brain/awaa433.
39. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102597. doi:10.1016/j.autrev.2020.102597.
40. Bechtold DA, Yue X, Evans RM, Davies M, Gregson NA, Smith KJ. Axonal protection in experimental autoimmune neuritis by the sodium channel blocking agent flecainide. *Brain.* 2005;128:18-28. doi:10.1093/brain/awh328.
41. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell.* 2020;181:1489-501.e15. doi:10.1016/j.cell.2020.05.015.
42. Lipsitch M, Grad YH, Sette A, Crotty S. Cross-reactive memory T cells and herd immunity to SARS-CoV-2. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:709-13. doi:10.1038/s41577-020-00460-4.
43. van der Hoek L. Human coronaviruses: what do they cause? *Antivir Ther.* 2007;12:651-8.
44. Ng KW, Faulkner N, Cornish GH, et al. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science.* 2020;370:1339-43. doi:10.1126/science.abe1107.
45. Kanduc D, Shoenfeld Y. On the molecular determinants of the SARS-CoV-2 attack. *Clin Immunol.* 2020;215:108426. doi:10.1016/j.clim.2020.108426.
46. Moe GR, Granoff DM. Molecular mimetics of *Neisseria meningitidis* serogroup B polysaccharide. *Int Rev Immunol.* 2001;20:201-20. doi:10.3109/08830180109043034.
47. Cohen AD, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity. *J Autoimmun.* 1996;9:699-703. doi:10.1006/jaut.1996.0091.
48. Chen Y, Zhang J, Chu X, Xu Y, Ma F. Vaccines and the risk of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Epidemiol.* 2020;35:363-70. doi:10.1007/s10654-019-00596-1.
49. Hurlley D: No excess risk for neurologic events observed to date from COVID-19 vaccines. In: *Neurology Today.* vol. 2021; 2021. Geraadpleegd op 22 januari 2021.
50. Lunn MP, Cornblath DR, Jacobs BC, et al. COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: let's not leap to associations. *Brain.* 2020. doi:10.1093/brain/awaa444.

2020: alle wild poliovirus uit Afrika verdwenen; hoe nu verder?

Paul Oostvogel

Samenvatting

Naar aanleiding van de WHO-verklaring in 2020 dat in Afrika alle wild poliovirus is uitgeroeid, worden in dit artikel de inspanningen sinds de aanvang tot de huidige stand van zaken van het Polio Eradication Initiative (PEI) geschetst. Met het uitroeien van alle WPV is de ziekte poliomyelitis niet verdwenen. De levend verzwakte vaccinstam type 2 muteert regelmatig terug en kan, met name in gebieden met een slechte vaccinatiegraad, uitbraken van poliomyelitis veroorzaken. Het surveillancenetwerk kan niet zonder een goed functionerend laboratorium-netwerk. Dit netwerk heeft zich ontwikkeld tot een mondiaal public health netwerk voor infectieziekten. Om het ambitieuze initiatief uiteindelijk te laten slagen zijn nieuwe vaccinatiestrategieën ontwikkeld om vrij te zijn van de circulerende terugmuterende vaccinstammen die voor uitbraken zorgen. De laatste haarden van wild poliovirus type 1 bevinden zich in Pakistan en Afghanistan. De invloed van de COVID-19-pandemie is enorm en zal een extra complicatie zijn voor alle vaccinatieprogramma's, zo ook voor het Polio Eradication Initiative.

Summary

Following the statement by the WHO in 2020 that Wild Poliovirus type 1 (WPV1) has also been eradicated from Africa, the efforts since the start and the state of affairs of the Polio Eradication Initiative are outlined in this article. With the eradication of all WPV, the disease poliomyelitis has not disappeared, especially the live attenuated vaccine strain type 2 mutates back regularly and, especially in areas with poor vaccination coverage, can cause outbreaks of poliomyelitis. The surveillance network

cannot do without a properly functioning laboratory network. This network has developed into a global public health network for infectious diseases. In order for the ambitious initiative to ultimately succeed, new vaccination strategies have been developed to be free from the circulating reverting vaccine strains that cause outbreaks. The last outbreaks of Wild Poliovirus type 1 are in troubled areas in Pakistan and Afghanistan. The impact of the COVID-19 pandemic is enormous and will be an additional complication for all vaccination programs including the Polio Eradication Initiative.

Inleiding

Op 25 augustus 2020, te midden van alle onrust rond de COVID-19-pandemie, kondigde de directeur-generaal van de WHO, de Ethiopiër Tedros Adhanom Ghebreyesus, een bijzondere mijlpaal aan. Hij noemde het "een van de grootste successen in de gezondheidszorg ooit, een succes te danken aan wetenschap en solidariteit." Afrika was vrij van alle drie de wildtypes poliovirus.[1] Bij de start van het Polio Eradication Initiative in 1988 raakten jaarlijks nog tien-duizenden kinderen in Afrika verlamd door een van de drie types poliovirus. De Africa Regional Certification Commission van AFRO, het regionale kantoor van de WHO in Afrika, had op die dag vier jaar lang geen enkel geval van poliomyelitis dat werd veroorzaakt door WPV, in haar regio ontdekt.

Streeklaboratorium, GGD Amsterdam,
dr. P.M. Oostvogel, arts-microbioloog.
Correspondentieadres: paul.oostvogel@gmail.com

Alle lidstaten van AFRO voldeden gedurende ten minste drie jaar aan alle gestelde eisen. De verklaring komt slechts een jaar nadat Nigeria van de lijst van polio-endemische landen werd verwijderd. Het dichtbevolkte en politiek onrustige land was lang een knelpunt: tot 2010 werd hier de helft van alle gevallen van poliomyelitis uit de hele wereld gerapporteerd. In het noorden van Nigeria werd vaccinatie sinds 2003 geboycot wegens moedwillig verspreide geruchten over veiligheid van het vaccin. Het virus en de gevolgen ervan breidden zich van daaruit uit naar 20 landen. Met veel diplomatie en tact is het gelukt de bevolking anders te laten denken over het vaccin. Ten slotte werd in augustus 2016 voor het laatst WPV1 geïsoleerd.[2] De certificering van de Afrikaanse regio toont de haalbaarheid aan van polio-uitroeiing in landen met voortdurende onveiligheid, ontoegankelijke en moeilijk bereikbare populaties en zwakke gezondheidssystemen. De offers zijn enorm geweest: tientallen gezondheidswerkers en vrijwilligers hebben hun leven verloren om een poliovrij Afrika te realiseren, als onderdeel van het ambitieuze Global Polio Eradication Initiative (GPEI).[3]

Polio-eradicatie 1988-2020: stand van zaken

In 1988 stelde de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) in Genève zich het uitroeien van alle wild poliovirus ten doel.[4] Het initiatief kwam voort uit het succes van het Expanded Programme on Immunization (EPI) van de WHO en Unicef uit 1974, en kreeg momentum door het succes van het elimineren van polio door de Pan-American Health Organization (PAHO). Noord- en Zuid-Amerika werden poliovrij in 1994. EPI kwam voort uit het Smallpox Eradication Programme (1967), dat kon vertrouwen op massa- en later ringvaccinatie. Het stoppen van polio bleek inmiddels uitdagender dan was voorzien.

Het GPEI startte, in navolging van de strategie van PAHO, met het massaal inzetten van het orale poliovaccin (OPV), zonder dat men voorzag hoe die

keuze in het eindspel zou uitpakken. Zowel nationale vaccinatieprogramma's als diverse soorten campagnes maakten gebruik van het klassieke Sabinvaccin. De WHO was sinds 1972 in het bezit van de licenties van het vaccin.[5] Het vaccin is makkelijk te distribueren, vereist minder van de logistiek en de gezondheidswerkers dan het toepassen van IPV zou doen en is aanzienlijk goedkoper. Een extra argument was de inductie van mucosale immuniteit en het fenomeen dat contacten van gevaccineerden via de feco-orale route worden meegeïncubeerd. Bekend was dat er, in tegenstelling tot wat bij een IPV-schema het geval is, diverse keren moest worden gevaccineerd om voldoende immuniteit tegen de drie types op te wekken. Via talloze nationale routinevaccinatieschema's en talloze vaak enorme massavaccinatiecampagnes werden wereldwijd gedurende de afgelopen 10 jaar meer dan 10 miljard doses OPV toegediend aan meer dan 2,5 miljard kinderen. Meer dan 10 miljoen gevallen van poliomyelitis werden in deze periode voorkomen, een reductie van meer dan 99,99 procent. Belangrijke successen van het GPEI waren achtereenvolgens het mondiaal uitgeroeid verklaren in september 2015 van wild poliovirus type 2 (WPV2) en in oktober 2019 van wild poliovirus type 3 (WPV3) door de WHO, voor het laatst geïsoleerd in India respectievelijk Nigeria. Alleen nog WPV1 en de ambitieuze klus leek geklaard.

Het mondiale aantal WPV1-isolaties bereikte een mooi dieptepunt in 2016. In de enige twee landen waar endemische transmissie nog voorkomt, Afghanistan en Pakistan, werd bij respectievelijk 20 en 13 gevallen van poliomyelitis WPV1 geïsoleerd (tabel 1). Uit andere bronnen, zoals dragerschap bij standaard onderzochte contacten van gevallen van polio of monsters uit de omgeving, werd het virus in de twee landen respectievelijk 62 en 2 maal aangetroffen. Sindsdien wordt een toename van WPV1 gerapporteerd.

	Bevestigde gevallen WPV1						Overig gerapporteerd WPV1					
	2015	2016	2017	2018	2019	2020*	2015	2016	2017	2018	2019	2020*
Pakistan	54	20	8	12	147	83	84	62	110	141	391	412
Afghanistan	20	13	14	21	29	56	20	2	42	83	56	39
Nigeria	0	4	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Iran	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
Totaal	74	37	22	33	176	139	104	65	152	224	450	451

Tabel 1. Mondiaal gerapporteerd Wild Poliovirus type 1; *2015 t/m 22 dec. 2020.[6]

Bewijs van afwezigheid van het poliovirus

Aantonen dat een virus verdwenen is, lijkt onmogelijk. Het overgrote deel van alle enterovirusinfecties verloopt subklinisch. Alle gevallen van acute slappe verlamming (acute flaccid paralysis, AFP) bij kinderen onder de 15 jaar opsporen en zorgvuldig analyseren bleek bij PAHO een hoeksteen van het succes. Dat vereist een intensief en continu surveillanceprogramma. Tijdigheid en compleetheid van AFP-rapportage inclusief 'zero reporting', het adequaat verzamelen van twee fecesmonsters van elk geval en van contacten, de virologische analyse daarvan en het bezoeken na 60 dagen zijn vaste onderdelen van de AFP-surveillance. Fecesmonsters van kinderen met AFP of hun contacten worden tot op de dag van vandaag geanalyseerd om poliovirus als oorzaak van AFP uit te sluiten. In afwezigheid van het poliovirus detecteert een goed werkend systeem ongeveer een tot twee gevallen van AFP per 100.000 kinderen jonger dan 15 jaar. Het guillain-barrésyndroom en myelitis transversa zijn voorbeelden van andere oorzaken van acute slappe verlamming. Er is daarmee sprake van een ingebouwde kwaliteitscontrole: het niet vinden van AFP betekent dat er niet goed wordt gezocht. In totaal werden er in 2020 liefst 69.899 gevallen van AFP gemeld, waarvan bij 86 procent

adequaat fecesonderzoek werd verricht, en was de non-polio AFP-graad 3,69 per 100.000 kinderen jonger dan 15 jaar. Voor Nigeria waren deze cijfers respectievelijk 6123 gevallen, 95 procent adequaat fecesonderzoek en een non-polio AFP-graad van 8,57.[7]

Naast deze syndroomsurveillance als criterium van de GPEI-norm kent het programma nog enkele eisen voor de certificering van de afwezigheid van poliovirustransmissie. Zo wordt er gekeken naar de afwezigheid van WPV in de feces van gezonde kinderen en in het afvalwater en riolen. Een aanhoudend hoge vaccinatiegraad en het aantonen van afwezigheid van poliovirus in laboratoria en instellingen vereist dat zich nergens nog poliovirus in de laboratoriumvriezers bevindt. In alle WHO-lidstaten verzamelen nationale certificeringscommissies (NCC's) jaarlijks alle beschikbare gegevens en rapporteren zij over het voldoen aan de criteria. Voor het werken met poliovirus door onderzoekers en vaccinproducenten gelden speciale, strenge containmenteseisen.

Laboratoriumnetwerk

Waar het pokkenvirus nog mondiaal kon worden uitgeroeid met een beperkt aantal referentielaboratoria voor de vaccincontrole, vereist het uitroeien van polio een uitgebreid laboratoriumnetwerk.

Vanaf het begin in 1988 is geïnvesteerd in de opbouw hiervan: het Global Polio Laboratory Network (GPLN). Het RIVM heeft een aanzienlijk aandeel in de standaardisatie en training hiervan gehad. Het GPLN is in de loop der tijd uitgegroeid tot een wezenlijk onderdeel van internationale 'outbreak preparedness and response'. Zo kreeg het netwerk een zilveren randje, en de uitgebreide infrastructuur wordt voortdurend aangepast. Het wordt momenteel gebruikt om COVID-19 te beheersen.[8-10] De taak van het GPLN is inmiddels uitgebreid naar laboratoriumondersteuning voor hoogwaardige, op individuele casus en op syndromen gebaseerde surveillance voor ziekten die met een vaccin kunnen worden voorkomen.[11]

Tegenslag en innovatie

De intensieve campagnes hebben enerzijds in Nigeria levens geëist, net als dat in Pakistan tot op de dag van vandaag het geval is: gezondheidswerkers werden belaagd en zelfs vermoord door bendes of georganiseerde sektarische extremisten behorende tot Boko Haram in het noordoosten van Nigeria. Anderzijds is ook buiten Nigeria flinke schade aangericht aan de gezondheidszorg, met name aan grootschalige programma's.[12] Geduld, vasthoudendheid en diplomatie zijn in heel Afrika noodzakelijk gebleken. De mede door Nelson Mandela gelanceerde 'Kick Polio out of Africa'-campagne, ondersteund door staatshoofden, Afrikaanse beroemdheden, voetballers en filantropen en Rotary International, heeft hierbij een belangrijke rol gespeeld.[13]

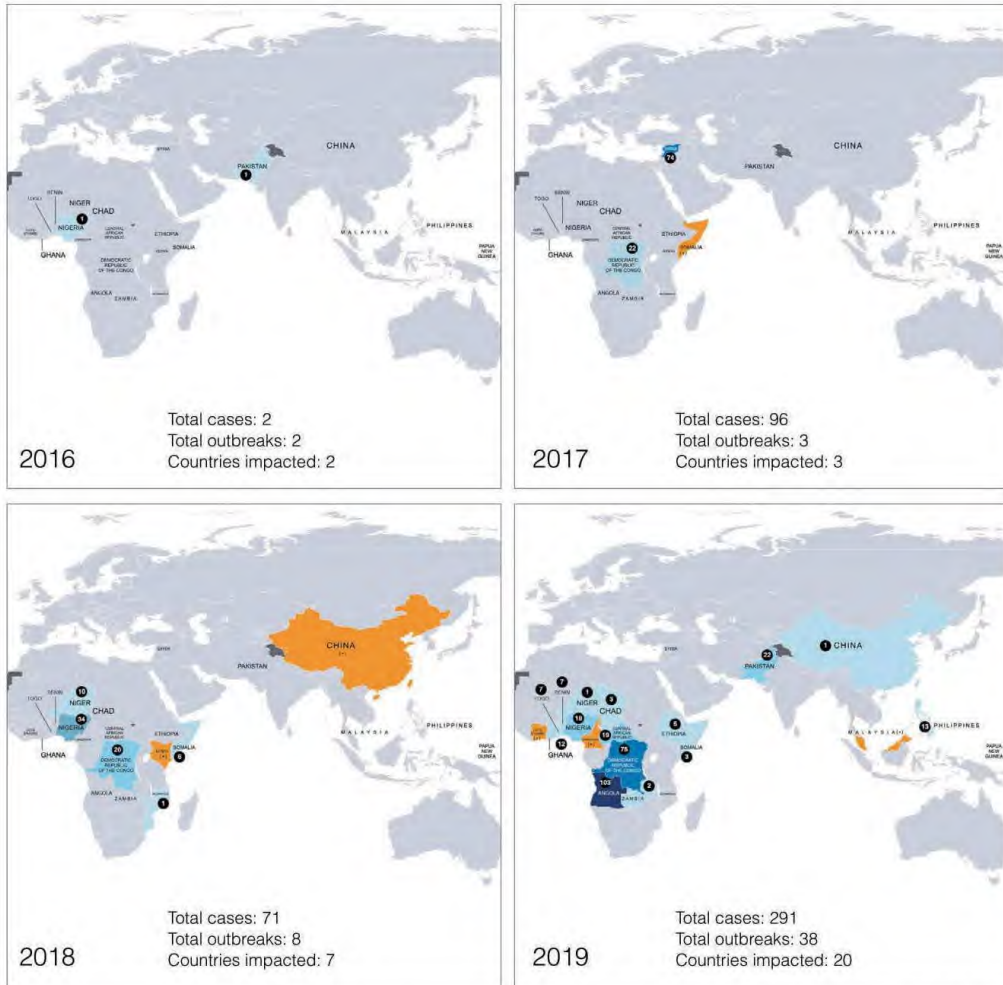
Moesten in het recente verleden gezondheidswerkers en vrijwillige vaccinators vertrouwen op met de hand getekende kaarten en het geheugen van de lokale bevolking om elk kind te bereiken, momenteel is het polio-uitroeiingsprogramma van Afrika getransformeerd door eigentijdse technologie en innovatie. Nieuwe systemen hebben het programma op een ongekend niveau gebracht, waardoor de hoge eisen en datagestuurde vooruitgang zijn geborgd. Speciaal ontwikkelde

technieken als GIS Mapping (datamanagement met mobiele technologie), AVADAR (Auto Visual AFP Detection and Reporting) en e-SURV (elektronisch toezicht voor real-time monitoring van de vele veldactiviteiten) spelen een essentiële rol bij het versnellen van de vooruitgang.[14] Surveillance- en diagnostische inspanningen tegen andere ziektebedreigingen, zoals ebola, mazelen en recent COVID-19 krijgen hierdoor een vliegende start.

Dat alle wild poliovirus verdwenen is uit Afrika is een opsteker voor het kostbare programma, waarbij overheden met menskracht en middelen vooral gesteund worden door PolioPlus van Rotary International en The Bill and Melinda Gates Foundation. Ondanks dit succes is de ziekte poliomyelitis helaas nog niet verdwenen.

Poliomyelitis door vaccinvirus

Hoewel bijna alle WPV verdween, bleven zich gevallen van poliomyelitis voordoen, die waren opgespoord door de AFP-surveillance. Ze werden veroorzaakt door vaccinafgeleid poliovirus (Vaccine Derived Poliovirus, VDPV) getypeerd door het laboratoriumnetwerk. Genetisch veranderde OPV-stammen kunnen in zeldzame gevallen weer neurovirulent worden en de capaciteit ontwikkelen om langdurig, soms maandenlang, te circuleren (cVDPV). In gebieden met een lage vaccinatiedekking kunnen deze cVDPV's heuse uitbraken van poliomyelitis veroorzaken, waardoor honderden kinderen verlamd raken. Van de drie wilde serotypes is type 2 het minst virulent. Het van OPV2 gemuteerde cVDPV2 is echter nu de grootste spelbreker. Figuur 1 laat de zorgwekkende toename zien van cVDPV2's als oorzaak van acuut slappe verlamming, tussen 2016 en 2019. Ook de toename van gedetecteerd gemuteerd virus in riolen en afvalwater is zichtbaar.[15] Poliomyelitis is dus nog niet verdwenen. In 2020 werden in 25 landen 932 nieuwe gevallen, dus uitbraken, door cVDPV bevestigd, waarvan 28 door cVDPV1, 904 door cVDPV2 en geen door cVDPV3.[16]



Data as of 28 Jan 2020

Number of cases



Outbreak classified by environmental detection

Figuur 1. Mondiale verspreiding van cVDPV, van mei 2016 tot december 2020.[17]

Het bestrijden van poliomyelitis veroorzaakt door cVDPV

Als addendum van de strategie voor de Polio Endgame 2019-2023 ontwikkelde de WHO een strategie om de cVDPV2 te bestrijden.[17] In april 2016 – WPV2 was toen verdwenen – stapten alle OPV-gebruikende landen over van het gebruik van trivalent OPV (tOPV; Sabin types 1, 2 en 3) naar bivalent OPV (bOPV; Sabin types 1 en 3). Het idee was om deze omschakeling, The Switch, te laten voorafgaan door de invoering van ten minste één dosis IPV, het geïnactiveerde vaccin Salk, in één keer beschermend tegen de drie types, om tegen alle ziekte te beschermen. In 176 OPV-gebruikende landen werd vanaf 2015 ten minste één dosis IPV onderdeel van het programma. De verwachting was dat er zich na de Switch in afgelegen gebieden, bij onbeschermden - niet bereikt met IPV - poliogevallen zouden voordoen veroorzaakt door cVDPV2's. De strategie was de transmissie van cVDPV2 te doorbreken door in deze gebieden monovalent OPV2 in te zetten. Door mondiaal tekort aan IPV ontstonden immuniteitslacunes. Het inzetten van OPV2 heeft voor veel meer post-Switch cVDPV2-uitbraken gezorgd dan was voorzien. Sinds de switch naar bivalent OPV werd mucosale immuniteit opgewekt tegen PV1 en PV3 en niet tegen PV2. Daardoor kregen in 2019 kinderen in veel gebieden poliomyelitis door cVDPV2, een uiterst pijnlijk resultaat voor het GPEI en de betrokken instanties WHO, UNICEF, Rotary International, de CDC, de Bill and Melinda Gates Foundation en de Global Alliance for Vaccines & Immunization (GAVI).

cVDPV2-uitbraken zijn inmiddels een graad 2-noodsituatie in het Emergency Response Framework van de WHO. Er is een reeks risicobeperkende maatregelen opgesteld om de verspreiding een halt toe te roepen, zoals vroegtijdige opsporing van uitbraken en optimale uitbraakrespons. Een nieuw onderdeel van de huidige strategie is de inzet van een nieuw monovalent vaccin type 2 n (novel) OPV2.[18,21]

Door verbeterde genetische stabiliteit heeft het vaccin minder kans zich tot cVDPV2 te ontwikkelen. De beschikbaarheid van nOPV2 is nog beperkt. Ook is inmiddels IPV op basis van de drie Sabin-stammen in plaats van de klassieke vaccinstammen van het poliovirus (sabinIPV, sIPV) in een vergevorderd stadium.[19] De reden voor het inzetten van het mede in Nederland ontwikkelde vaccin (Intravacc, Bilthoven) is dat op termijn ook voor de productie van IPV niet langer de klassieke wilde vaccinstammen van Salk mogen worden gebruikt. Door het gebruik van de Sabin-stammen kan veiliger lokaal sIPV worden geproduceerd. Het is wel heel opmerkelijk dat IPV en OPV, ontwikkeld door de rivalen Jonas Salk (1914-1995) en Albert Sabin (1906-1993) in het eindspel tot één goed, veilig werkend vaccin zijn samengebracht, sIPV, dat van wezenlijk belang is voor het lang onmogelijk geachte uitroeien van het virus. Het welslagen van GPEI is een posthume kroon op beider werk.

Voor uitbraken zijn zo realistisch mogelijke draaiboeken ontwikkeld, die rekening houden met beschikbaarheid van de vaccins die op dat moment daadwerkelijk kunnen worden ingezet (IPV, sIPV, OPV2, nOPV2 of tOPV). Naast de aanhoudende problematiek rondom WPV in Pakistan en Afghanistan heeft het bestrijden aldaar van door cVDPV veroorzaakte poliomyelitis de allerhoogste prioriteit.

Polio en COVID-19

Sinds het uitbreken van de COVID-19-pandemie hebben vaccinatieprogramma's al maandenlang te lijden onder de lockdowns. Alleen al in Pakistan werden bijna 80 miljoen vaccinaties gemist. Ondanks het succes in Afrika is 2020 het zwaarste jaar voor het GPEI tot nu toe. Op 30 januari 2020 riep de WHO COVID-19 tot een Public Health Emergency of International Concern. Op 24 maart 2020 schortte het GPEI alle extra immunisatieactiviteiten op en moedigde voortzetting van AFP-surveillance aan. In april 2020 kwam GPEI met herziene richtlijnen in het kader van de

COVID-19-pandemie gericht op het verminderen van risico's voor overdracht van SARS-CoV-2 door de activiteiten aan te passen die persoonlijk contact vereisten, het verbeteren van handhygiëne en het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen. De programma's zijn inmiddels hervat. Gezondheidswerkers worden gescreend op COVID-19, dragen maskers, gebruiken ontsmettingsmiddelen en proberen zoveel mogelijk afstand te houden. Een nieuwe uitdaging ontstond door transport- en bewegingsbeperkingen. Inmiddels is de paradoxale situatie ontstaan dat voor gemeenschappen in gebieden waar nauwelijks toegang tot zorg is, om welke reden dan ook, nog steeds al het mogelijke in het werk wordt gesteld om poliomyelitis uit te roeien. Het is niet verwonderlijk dat het aantal gemelde gevallen van acute slappe verlamming (AFP) in 2020 aanzienlijk daalde ten opzichte van 2019.

Nieuwe uitbraken van cVDPV zijn aangetroffen in de oostelijke mediterrane en Afrikaanse regio's, waaronder Jemen, Soedan en Zuid-Soedan. Michel Zaffran, tot januari 2021 hoofd van GPEI, stelt in een interview met Science dat er geen twijfel over bestaat dat de COVID-19-pandemie de problemen van GPEI heeft verergerd.[20] Modellers voorspellen dat het corrigeren van de opgelopen schade ten gevolge van het tijdelijk stoppen van vaccinatie ingewikkelder is en meer inspanning en tijd zal kosten dan ooit. De tijd zal leren in hoeverre het GPEI kan bijdragen aan de mondiale strijd tegen COVID-19 en of deze er voordeel van kan hebben: alle drie types wild poliovirus zijn dan wel in 2020 uit Afrika verdwenen, cVDPV2 is dat allerminst en daarmee ook poliomyelitis nog niet. Het GPEI-eindspel is in veel opzichten toenemend complex.



Figuur 2. Een jong meisje wacht op vaccinatie tijdens de nationale vaccinatie-campagne voor polio en mazelen in Mogadishu, Somalië (1 september 2020). ©WHO Somalië/Ismail Taxta/Ildoog.[21]

Referenties

1. <https://www.who.int/news/item/25-08-2020-global-polio-eradication-initiative-applauds-who-african-region-for-wild-polio-free-certification> (geraadpleegd 11 januari 2021).
2. <https://polioeradication.org/polio-today/polio-now/wild-poliovirus-list/> (wekelijkse update van GPEI, gezien op 11 januari 2021).
3. Africa Regional Commission for the Certification of Poliomyelitis Eradication (2020), Certifying the interruption of wild poliovirus transmission in the WHO African region on the turbulent journey to a polio-free world. *The Lancet Global Health*, 2020;8:e1345-e1351.
4. World Health Assembly, Global eradication of poliomyelitis by the year 2000. Geneva: World Health Organization, 1988. (Resolution WHA41.28)
5. Magrath D, Reeve P. On the role of the World Health Organization in the development of Sabin vaccines. *Biologicals*, 1993;21:345-8. <https://doi.org/10.1006/biol.1993.1094>.
6. <http://polioeradication.org/polio-today/polio-now/this-week/>, Gegevens tot 22 december 2020.
7. <https://extranet.who.int/polis/public/CaseCount.aspx> (geraadpleegd 11 januari 2021).
8. Diop OM, Kew OM, de Gourville EM, Pallansch MA. The Global Polio Laboratory Network as a Platform for the Viral Vaccine-Preventable and Emerging Diseases Laboratory Networks. *J Infect Dis*. 2017;216:S299-S307. <https://doi.org/10.1093/infdis/jjx092>.
9. Nsubuga P, Masiira B, Ibrahim L, Ndakala N, Dongmo N. The contribution of the polio eradication initiative on the operations and outcomes of non-polio public health programs: a survey of programs in the African region. *Pan Afr Med J*. 2018;31:207. doi: 10.11604/pamj.2018.31.207.17666.
10. Kouadio K, Okeibunor J, Nsubuga P, Mihigo R, Mkanda P. Polio infrastructure strengthened disease outbreak preparedness and response in the WHO African Region. *Vaccine*. 2016;34:5175-80. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.05.070. Epub 2016 Jul 1.
11. Mulders MN, Serhan F, Goodson JL, Icenogle J, Johnson BW, Rota PA. Expansion of Surveillance for Vaccine-preventable Diseases: Building on the Global Polio Laboratory Network and the Global Measles and Rubella Laboratory Network Platforms. *J Infect Dis*. 2017;216:S324-S330. doi: 10.1093/infdis/jix077.
12. Nnadi C, Damisa E, Esapa L, et al. Continued Endemic Wild Poliovirus Transmission in Security-Compromised Areas - Nigeria, 2016. *MMWR*. 2017; 66:190-3.
13. <https://www.africakicksoutwildpolio.com/timeline/> (geraadpleegd op 13-1-2021).
14. <https://www.africakicksoutwildpolio.com/the-top-five-tech-solutions-that-helped-eradicate-wild-poliovirus-in-the-african-region/> (geraadpleegd op 13-1-2021).
15. Strategy for the Response to Type 2 Circulating Vaccine-Derived Poliovirus 2020–2021: An addendum to the Polio Endgame Strategy 2019–2023. Geneva: World Health Organization; 2020 (WHO/Polio/20.02).
16. <http://polioeradication.org/polio-today/polio-now/this-week/circulating-vaccine-derived-poliovirus/>: Global Circulating Vaccine-derived Poliovirus (cVDPV) as of 12 January 2021.
17. <http://polioeradication.org/who-we-are/polio-endgame-strategy-2019-2023/>.
18. Konopka-Anstadt JL, Campagnoli R, Vincent A, et al. Development of a new oral poliovirus vaccine for the eradication end game using codon deoptimization. *NPJ Vaccines*, 2020;5:26.
19. Capeding MR, Gomez-Go GD, Oberdorfer P, et al. Safety and immunogenicity of a new inactivated polio vaccine made from Sabin strains: a randomized, double-blind, active-controlled, phase 2/3 seamless study. *J Infect Dis*. 2020 Dec 22;jiaa770. doi: 10.1093/infdis/jiaa770. Online ahead of print.
20. <https://www.sciencemag.org/news/2020/07/polio-vaccination-campaigns-restart-after-modelers-warn-about-risk-explosive-outbreaks>.
21. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-polio-personnel-are-pivoting-against-covid-19>.

Modernisering van richtlijnen

Maarten Heuvelmans

In de afgelopen tien jaar is er veel veranderd in de manier waarop richtlijnen tot stand komen. Het is echter niet mogelijk om alle bijeenkomsten over richtlijnontwikkeling bij te wonen. Daarom volgt hier een samenvatting van de voornaamste ontwikkelingen.

In 2009 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport gevraagd aan de Regieraad Kwaliteit voor Zorg om een visie te vormen over richtlijnontwikkeling.[1] Dit heeft in 2010 geleid tot de eerste versie van de Richtlijn voor richtlijnen, en deze moderniseringsslag zet zich voort in de richtlijnendatabase van de Federatie voor Medisch Specialisten (FMS). Deze modernisering heeft tot gevolg dat richtlijnen met een andere methodiek tot stand zullen komen, waarvan de meest opvallende is dat richtlijnen opgebouwd zullen worden uit modules.

Een module binnen een richtlijn is een eenheid die bestaat uit vier elementen: Uitgangsvraag en Aanbeveling, Onderbouwing, Overwegingen en Verantwoording. Een richtlijn wordt op deze manier een samenstelling van vele modules.

Voordelen van de nieuwe aanpak

Deze aanpak heeft als voordeel dat als er een actualisering nodig is van een richtlijn, er geen volledige revisie van de richtlijn noodzakelijk is maar enkel van de desbetreffende module. Deze manier van werken reduceert de werklast voor de verschillende wetenschappelijke verenigingen omdat men de richtlijn kan opdelen in losse en beheersbare segmenten. De wetenschappelijke vereniging die initiatiefnemer is van de richtlijn is regiehouder van de richtlijn en daarmee

verantwoordelijk voor het onderhoud van de richtlijn. In sommige gevallen heeft een module een gedelegeerd regiehouder, die uitsluitend kijkt naar die specifieke module. Een voorbeeld is de richtlijn Acute Neurologie. Hier is de Nederlandse Vereniging voor Neurologie regiehouder, maar de module 'diagnostiek naar bacteriële meningitis' is gedelegeerd naar de NVMM.

Een ander voordeel is dat eenzelfde module in diverse andere richtlijnen kan worden ingepast, waardoor er geen discrepantie kan ontstaan tussen verschillende richtlijnen. Een gedelegeerd regiehouder die een module beheert, kan een revisie van een module initiëren zonder dat er sprake is van een volledige revisie van de richtlijn, waarbij uiteraard afstemming met de initiatiefnemende wetenschappelijke vereniging moet plaatsvinden.

Gevolgen voor de medische microbiologie

Deze moderne kijk op richtlijnen heeft dus vele voordelen maar wat betekent dit nu voor de medische microbiologie? Momenteel is de medische microbiologie betrokken bij 38 richtlijnen die zijn opgenomen in de richtlijnendatabase. Van deze richtlijnen zijn er zes opgesteld op initiatief van de NVMM en één op initiatief van de SWAB.

Dit maakt duidelijk dat de medische microbiologie vaak betrokken is bij richtlijnen maar niet als regiehouder.

UMC Utrecht, Utrecht, afdeling Medische microbiologie, M. Heuvelmans, aios medische microbiologie. Correspondentieadres: M.Heuvelmans-12@umcutrecht.nl

Het modulair werken kan dan ook veel voordelen hebben voor de medische microbiologie als het gaat om het initiëren van aanpassingen en het reduceren van de werklast. Recent heeft de NVMM de eerste module van de medische microbiologie opgeleverd, die gaat over de diagnostiek van acute meningitis. Modulaire richtlijnen staan bij de medische microbiologie dus nog in de kinderschoenen en de werkelijke voordelen en ook nadelen moeten nog blijken in de loop van de tijd.

Formalisering

Modernisering is meer dan alleen het modulair opbouwen van richtlijnen. Het betekent ook het formaliseren van het proces van richtlijnconstructie. De tijd waarin elke vakvereniging zijn eigen richtlijnen beheerde op een eigen website lijkt echt voorbij. De moderne richtlijn moet volgens eenzelfde procedure tot stand zijn gekomen en het volledige proces moet transparant verlopen. Eenzelfde procedure komt uiteindelijk de kwaliteit ten goede omdat informatie tussen richtlijnen dezelfde kwaliteitsstandaard heeft. Tevens komt de richtlijn in een kwaliteitscyclus terecht, waardoor het niet mogelijk is dat een richtlijn onopgemerkt veroudert. De regiehouder is verplicht om de volledige richtlijn elke vijf jaar op actualiteit te beoordelen. De gedelegeerde regiehouder van een module kan ervoor kiezen om de revisietijd van een module korter te maken. Een factor die hierop van invloed is, is de kwaliteit van de bewijskracht, die volgens de GRADE-methodologie wordt vastgesteld.[2]

Transparantie

De vernieuwde structuur van het proces draagt bij aan de transparantie van richtlijnen. Ten eerste speelt de knelpuntenanalyse hierin een grote rol. Het doorlopen van deze analyse heeft tot gevolg dat het beleid binnen de richtlijn is afgestemd met alle betrokken wetenschappelijke organisaties en andere belanghebbenden. Ten tweede zorgt één database voor transparantie omdat alle richtlijnen

op één plek terug te vinden zijn en deze niet verstopt staan op een website van een wetenschappelijke organisatie.

Tot slot

Het is te bepleiten om alle richtlijnen van de medische microbiologie onder te brengen in de richtlijndatabase van de FMS. Dit komt de kwaliteit en de transparantie ten goede en geeft de richtlijnen een bepaalde legitimiteit ten opzichte van een richtlijn die ogenschijnlijk tot stand is gekomen als een conglomeraat van meningen die in een donker achterkamertje zijn opgeschreven. Er waait in ieder geval een wind van verandering binnen de ontwikkeling van richtlijnen, waar ook de medische microbiologie haar plaats in zal moeten bepalen. Het is nog niet duidelijk hoe die positie eruit zal zien maar interessant is het in ieder geval.

Wie zich verder wil verdiepen in de nieuwe methodiek van richtlijnen kan informatie vinden in De Richtlijn voor Richtlijnen 2012, Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 en de procedure modulair onderhoud van richtlijnen.[1,3,4]

Referenties

1. <https://www.zorginzicht.nl/binaries/content/assets/zorginzicht/ontwikkeltools-ontwikkelen/Richtlijn+voor+Richtlijnen+derde+herziene+versie.pdf>.
2. https://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/richtlijnontwikkeling/grade.html.
3. https://www.demedischspecialist.nl/sites/default/files/Medisch%20specialistische%20richtlijnen%202_0%20okt%202012.pdf.
4. https://richtlijndatabase.nl/uploaded/docs/Richtlijndatabase_algemeen/Procedure_modulair_onderhoud_Raad_Kwaliteit_september_2015.pdf.

PROMOTIES

13 januari 2021 – M.L. Bengston

Development of DNA-based diagnostics of neglected tropical diseases in resource-limited setting

Promotor: prof. dr. C. Dekker
TU Delft, afd. Bionanoscience

16 maart 2021 – J. van Langelaar

B and T cell-mediated central nervous system demyelinating disease: underlying mechanisms and clinical perspectives

Promotoren: prof. dr. P. Katsikis
en prof. dr. P.A.E. Sillevius Smitt
Copromotor: dr. M.M. van Luijn
Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie en Neurologie

14 april 2021 – L. Doornekamp

Targeted prevention of virus infections in risk populations

Promotor: prof. dr. E.C.M. van Gorp
Copromotor: dr. M. Goeijenbier
Erasmus MC Rotterdam, afd. Viroscience

30 april 2021 – N. van Best

The nature of microbiota in early life

Promotoren: prof. dr. P.H.M. Savelkoul
en prof. dr. M.W. Hornef
Copromotor: dr. J. Penders
Maastricht UMC+, afd. Medische Microbiologie.
Uniklinik RWTH Aachen (Germany)

27 mei 2021 – M. Cobussen

Balancing between sepsis, AKI and gentamicin in the emergency department

Promotor: prof. dr. P.H.M. Savelkoul
Copromotoren: dr. M.B. Haeseker
en dr. P.M. Stassen
Maastricht UMC+, afd. Medische Microbiologie



nederlandse vereniging voor medische microbiologie

We would like to invite you to the



Koninklijke
Nederlandse
Vereniging voor
Microbiologie

**Scientific Spring Meeting
KNVM & NVMM 2021**



March 30 and 31, 2021 to be held VIRTUALLY

For more information: www.scientificspringmeeting.nl