



Bio-Wetenschappen
en Maatschappij

- Infecties en afweer
- Rijksvaccinatie-programma
- Van idee tot vaccin
- Twijfelaars en tegenstanders
- Wereldwijd
- In het vat
- Kanker
- Dieren
- Sterilisatie

Gezond voor een prikje

2/2006

Het cahier is een uitgave van de Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij (bwm) en verschijnt viermaal per jaar.

Bestuur: prof. dr. D.W. van Bakkum (voorzitter); prof. dr. E. Schrotten (secr.), dr. J.J.E. van Everdingen (penn.); prof. dr. W.G. van Aken; prof. dr. J.P.M. Geraedts; prof. dr. J.A. Knottnerus; prof. dr. J.W.M. Osse

Redactie: prof. dr. D.W. van Bakkum; prof. dr. J.T. Dissel; prof. dr. J. Vossen; dr. R.J.C. Smits

Bureau: Willemijn Bosma-Visser

Helga Terlouw

Omslag en vormgeving: Drukkerij Groen bv

Druk: Drukkerij Groen bv, Leiden

INFORMATIE, ABONNEMENTEN

EN BESTELLINGEN

Stichting bwm

postbus 93402

2509 AK Den Haag

070-34 40 781

email: bwm@nwo.nl

of via www.biomaatschappij.nl

Een abonnement kost € 20,- per jaar. Losse nummers € 6,- exclusief verzendkosten.

Voor illustraties in dit cahier is toestemming verkregen van de betreffende rechtspersonen.

© Stichting bwm

VAN DE REDACTIE

De jongeren onder ons kunnen het zich al niet meer voorstellen, maar nog niet zo lang geleden was het heel gewoon dat de meeste kinderen mazelen kregen, bof en rodehond en misschien ook nog een van een hele reeks andere gevaarlijke infectieziekten. Dat er in de buurt altijd wel iemand woonde met zo'n dun, slepend been – die had kinderverlamming gehad. En bijna geen Nederlander weet nog hoe het moet zijn om te leven in een wereld die door pokken geplaagd wordt. Ook dat was nog maar een mensenleven geleden wel anders.

Dat alles danken we aan vaccins, en vooral aan de planmatige inenting van vrijwel alle kinderen via het Rijksvaccinatieprogramma. Dat programma kost jaarlijks ongeveer 110 miljoen euro, een kruimel op de slordige zestig miljard die de gezondheidszorg kost. Een kruimel die bovendien in het niet valt bij de vele duizenden gevallen van ernstige ziekte, invaliditeit en overlijden die zich niet voordoen.

In landen waar zoveel miljoenen niet voorhanden zijn, heersen infectieziekten, met uitzondering van pokken, vaak nog volop. Soms ontbreekt het nog aan een vaccin voor een ziekte, omdat het nog niet lukt om er een te maken of omdat geen bedrijf er brood in ziet. Maar vaak komt massale vaccinatie niet goed van de grond door gebrek aan geld, politieke stabiliteit en infrastructuur.

Maar ook in eigen land is niet alles koek en ei. Mensen worden kritischer en mondiger, ze worden er ook toe aangemoedigd zelf meer verantwoordelijkheid te nemen voor hun gezondheid en die van hun kinderen. Waar in vroeger tijden verzet tegen vaccinatie voornamelijk voorkwam onder streng religieuzen, groeit de laatste jaren bij nogal wat ouders de twijfel aan de noodzaak van steeds meer prikjes. Ouders willen vooral meer weten over de risico's die hun kinderen daardoor zouden kunnen lopen, en vertrouwen minder vanzelfsprekend op de geruststellende verzekeringen van deskundigen. Succesvolle vaccinatie doet met de ziekten ook de kennis verdwijnen van wat zij kunnen aanrichten, wat maakt dat echte en vermeende bijwerkingen van vaccinaties soms onevenredig veel aandacht krijgen.

We zetten hier daarom alles wat iemand over vaccinaties zou moeten weten op een rijtje. Hoe vaccins maken dat wij zijn beschermd zonder eerst de ziekte door te maken. Wat ermee is bereikt, wat er nog nodig is, hier en elders in de wereld, en wat de deskundigen verwachten. En ook wat critici en sceptici ervan vinden.

In landen waar zoveel miljoenen niet voorhanden zijn, heersen infectieziekten, met uitzondering van pokken, vaak nog volop. Soms ontbreekt het nog aan een vaccin voor een ziekte, omdat het nog niet lukt om er een te maken of omdat geen bedrijf er brood in ziet. Maar vaak komt massale vaccinatie niet goed van de grond door gebrek aan geld, politieke stabiliteit en infrastructuur.

De redactie

Dit cahier kwam tot stand in samenwerking met de Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen die op 19 mei in Leiden een symposium hield over Vaccins en Vaccinaties voor zorgverleners en andere belangstellenden. Het sluitstuk van die bijeenkomst werd gevormd door een debat over de maatschappelijke aspecten van vaccinaties, dat door het Rathenau Instituut was opgezet.

GEZOND VOOR EEN PRIKJE

EN VERDER:

■ TRANSATLANTISCHE RODEHOND- INFECTIE	14
■ WIE DOET WAT BIJ HET RVP	17
■ GESCHONDEN VERTROUWEN	29
■ VACCINS VOOR DE RIJKE	40
■ VACCINS VOOR DE DERDE WERELD	42
■ VACCINS VOOR IEDEREEN	44
■ OVERDRACHT VAN TECHNOLOGIE	47
■ INFECTIEBESTRIJDING BIJ KWEEKVIS	57
 BEGRIPPENLIJST	 67

IN DIT NUMMER:



LEVEN MET MICRO-ORGANISMEN
INFECTIES, IMMUNITEIT EN VACCINATIE

1



HET RIJKSVACCINATIEPROGRAMMA
HOE KINDERZIEKTEN VERDWENEN UIT
HOLLAND

9



DE LANGE WEG VAN IDEE TOT VACCIN

19



TWIJFELAARS EN TEGENSTANDERS
VACCINATIE-TRouw IN EEN VERANDERENDE
WERELD

25



INFECTIE EN IMMUNISATIE OP
WERELDSCHAAL

33

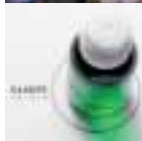
DE PROBLEMEN VAN ARMOEDE, OORLOG EN ONWETENDHEID



WAT IN HET VAT ZIT

39

NIEUWE VACCINS VOOR RIJK EN ARM EN IEDEREEN



VACCINATIE TEGEN KANKER

49



VACCINATIE BIJ DIEREN

55

KWESTIES VAN GEZONDHEID EN GELDELIJK
GEWIN



VACCINEREN TEGEN ONVRUCHT-
BAARHEID

63



LEVEN MET MICRO-ORGANISMEN

INFECTIES, IMMUNITEIT EN VACCINATIE



JAAP T. VAN DISSEL

Al eeuwen wisten de mensen van sommige veel voorkomende maar gevaarlijke infectieziekten dat je ze maar een keer kon krijgen: overleefde je zo'n ziekte eenmaal, dan was je er voortaan ongevoelig voor. Dat leidde al gauw tot het idee dat je mensen misschien tegen zulke ziektes kon beschermen door ze een heel klein beetje ziek te maken. Met name bij pokken, een ziekte die niet alleen uitzonderlijk veel doden eiste maar degenen die er niet aan overleden ook ernstig verminkte, wachtte men vaak een natuurlijke besmetting niet af. In plaats daarvan probeerde men een hopelijk beperkt blijvende infectie op te roepen door gedroogde schilfers van pokblaasjes op te snuiven, of in de huid te krassen met een riet of mesje waaraan vocht uit zo'n blaasje zat – aan die laatste praktijk danken we nog de termen inoculeren en inenten. In veel gevallen liep het goed af, maar soms ook niet, met alle gevolgen van dien.

In 1798 zette een Engelse plattelandsdokter, Edward Jenner, twee reuzenstappen vooruit in de strijd tussen mens en de verwekkers van besmettelijke ziekten. Hij hield zich als een van de eersten op een methodische manier bezig met het verschijnsel immuniteit en verhieft het onderwerp zo van volkswijsheid tot object van wetenschappelijk onderzoek. En ten tweede: hij had succes.



DR JAAP T. VAN DISSEL is hoogleraar Interne Geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde en Infectieziekten, bij het Leids Universitair Medisch Centrum. Hij is gespecialiseerd in de gastheerweerstand, in het bijzonder aangeboren en verkregen stoornissen in de afweer die leiden tot een verhoogde gevoeligheid voor wederkerende infecties.

Vaccinatie is vernoemd naar de koepok 'Variola vaccina'. Edward Jenner ontdekte dat smetstof uit koepokken gebruikt kon worden om bescherming tegen de gevreesde echte pokken op te bouwen.



Edward Jenner 1749-1823

Jenner wist dat melkmeisjes die door het melken ooit op hun handen koepokken hadden opgelopen – een voor mensen ongevarelijke ziekte – daarna immuun waren voor de gevreesde echte pokken. Dat deed hem bedenken dat smetstof uit koepokken dus gebruikt kon worden om bescherming tegen de gevreesde echte pokken op te bouwen, en hij begon kinderen in te enten met vocht uit koepokblaasjes. Het werkte, en daarmee legde hij de basis van het gebied dat later in zijn geheel naar de koepok, de *variola vaccina*, zou gaan heten: vaccinatie. Jenners methode werkte zelfs zo goed, dat met maar kleine wijzigingen erin de pokken in 1980, minder dan twee eeuwen na zijn eerste experimenten, compleet van de aardbol verdwenen waren.



De arm van Sarah Nelmes, een melkmeisje, die koepokken opgelopen had. Jenner gebruikte materiaal van haar arm om een acht jaar oud jongetje, James Phipps, mee te vaccineren.

Waarom enten bescherming bood en hoe immuniteit tegen ziekten ontstond, kon Jenner niet weten. Net zo min als hij kon weten dat de verwekkers van infectieziekten micro-organismen waren, leden van het onafzienbaar grote en eindeloos gevarieerde leger van onzichtbaar kleine organismen van allerlei soort dat ons niet alleen altijd omringt, maar ook binnen in ons huist. Op uw huid bevinden zich van dag tot dag een tot tien miljard bacteriën, gemiddeld 10.000 à 50.000 per vierkante centimeter. Maar het drukst is het waar het warm, vochtig en donker is: in uw oksels, in de bilnaad, op het perineum en tussen de tenen. Omdat ze zo klein zijn, zijn die bacteriën met z'n allen toch kleiner dan een suikerkorrel.

Nog eens zo veel bacteriën zitten er in elke kubieke centimeter speeksel, en in uw darmen is het helemaal bal. In elke gram feces in de endeldarm zitten er wel duizend tot tienduizend miljard. Alles bij elkaar wegen de op en in uw lichaam aanwezige bacteriën ongeveer een kilo, en dan zwijgen we nog maar van alle andere microscopisch kleine gasten, zoals virussen, schimmels, parasieten en wormen.

ZIEKTEVERWEKKERS

Veel van die micro-organismen doen geen enkel kwaad, een aantal ervan zijn nuttig of zelfs onmisbaar. Maar er zitten ook pathogene organismen bij, ziekteverwekkers van allerlei slag, al zijn soorten die niet-immune personen onder alle omstandigheden ziek maken, zoals pokken, gelukkig betrekkelijk zeldzaam.

De verschijnselen van wat wij infectieziekten noemen, zijn niets anders dan het resultaat van de wisselwerking tussen ziekmakende micro-organismen en een gastheer, bijvoorbeeld een mens. Sommige van die verschijnselen zijn het gevolg van weefselschade die de ziekteverwekker rechtstreeks aanricht, andere van gifstoffen die door of dankzij een micro-organisme worden geproduceerd, bijvoorbeeld het difterietoxine dat het hart beschadigt. Maar meestal weerspiegelen ziekteverschijnselen de afweerreacties die in het lichaam op gang komen als ziektekiemen of hun gifstoffen binnendringen in tot dan toe steriele weefsels. Wat voor reacties dat zijn en hoe ze verlopen, hangt in de eerste plaats af van de grootte van het micro-organisme, de manier waarop het zich vermenigvuldigt, en of het binnen of buiten de cellen van de gastheer opereert.

De kleinste onder de klassieke microbiële ziekteverwekkers zijn de virussen. Ze bestaan slechts uit een handvol eiwitten en wat

erfelijk materiaal in de vorm van DNA of RNA, te weinig om zich op eigen kracht te kunnen voortplanten. Dat doen virussen dan ook door gebruik te maken van de productiefaciliteiten die in de cellen van hun gastheer aanwezig zijn.

De al veel grotere bacteriën bezitten wel alles wat nodig is om zichzelf door deling te kunnen vermeerderen. Ze kunnen dat net als virussen binnen een gastheer doen, maar ook daarbuiten, bijvoorbeeld in het riool of in voedsel. Onder gunstige omstandigheden kan een bacterie zich elke tien tot twintig minuten delen, wat al heel snel tot enorme aantallen leidt. Een enkele bacterie deelt zich tot twee, die splitsen zich tot vier, dat worden er acht, en zo voort. Na een tot twee uur zijn er uit die ene bacterie zo 64 exemplaren ontstaan, na tien à twaalf uur al evenveel als er mensen op aarde rondlopen. Althans, als de omstandigheden – temperatuur, vochtigheid, beschikbaarheid van voedingsstoffen – onverminderd gunstig blijven en ze niet worden opgeruimd.

Weer een trap hoger qua complexiteit staan de schimmels en parasieten. Anders dan bij bacteriën het geval is, beschikken hun cellen net als die van hogere dieren en de mens over een echte celkern, en ook kunnen ze uit meerdere cellen bestaan. Vermenigvuldigen doen ze zich zowel binnen als buiten hun gastheer, veel parasieten hebben zelfs ingewikkelde voortplantingscycli waaraan meer dan één gastheer te pas komt, bijvoorbeeld een mens en een schaap of hond.

De verschillen in omvang tussen de verschillende soorten micro-organismen zijn, bij al hun nietigheid, spectaculair. Als we ons een van de kleinste virussen, het verkoudheidsvirus, zo groot voorstellen als een tennisbal, dan heeft een doorsnee bacterie de omvang van een riant zeiljacht, wordt een gist een compleet cruiseschip en een schimmel een gevaarte zo lang als de kanaaltunnel.

Van groot tot klein hebben al deze ziekteverwekkers één ding gemeen: ze beschikken over erfelijk materiaal, DNA of RNA, en hun dreiging is gebaseerd op vermenigvuldiging. Maar er bestaan ook nog veel kleinere, nog eenvoudiger ziekteverwekkers: prionen. Een prion, kort voor *proteinaceous infectious particle* ofwel eiwitachtig besmettelijk deeltje, is niets anders dan een in zenuwcellen voorkomend eiwit dat door bepaalde omstandigheden een abnormale ruimtelijke structuur heeft aangenomen. Als dat gebeurt, hebben de huishoudenzymen die het eiwit moeten opruimen er minder of geen vat op.

Prion-eiwitten vermenigvuldigen zich niet maar zijn toch in-

fectieus. Dat komt doordat afwijkende exemplaren hun gezonde burens ertoe bekeren ook de abnormale vorm aan te nemen. Op die manier ontstaat ook zonder voortplanting steeds meer ziekmakend prion-eiwit. Uiteindelijk leidt dat tot neuroziekten als scrapie bij schapen, de gekkekoeienziekte BSE bij koeien en de ziekte van Creutzfeldt-Jakob bij de mens.

GRENsverdediging

Zelfs het geniepigste micro-organisme kan geen kwaad zolang het buiten ons lichaam blijft. Vandaar dat een intacte huid en gezonde slijmvliezen verreweg de belangrijkste verdedigingslinie vormen tegen zulke indringers. De moeilijk doordringbare hoornlaag van de huid vormt een uitstekende mechanische barrière, zeker als de microbevolking erop door douchen en wassen in toom gehouden wordt. De uitdunning onder de normale huidbewoners is maar tijdelijk, bacteriën vanuit de diepten van haarzakjes en huidricheltjes vullen de verliezen al gauw weer aan. Maar toch zijn wassen en handenwassen essentieel, omdat ongewenste passanten, opgedaan door contact met een besmet voorwerp, er wel effectief door verwijderd worden.

Op de inwendige slijmvliezen zit de eerste verdediging tegen ziekmakende micro-organismen ingewikkelder in elkaar. In de luchtwegen zorgen de slik- en hoestmechanismen samen met het continue transport naar buiten van slijm over de trilhaarcellen, dat de lagere luchtwegen vrijwel steriel blijven. Wat daarbij helpt, is dat er in de lucht gewoonlijk maar heel weinig bacteriën voorkomen.

Die systemen worden geholpen door speciale eiwitten tegen microben, zoals complement en lysozyme, letterlijk het oplos-enzym. Met de enorme aantallen microben die met speeksel en voedsel worden ingeslikt, rekent het agressieve maagzuur voor een groot deel af. Verderop in het maagdarmkanaal zorgt de darmperistaltiek voor een gestage afvoer naar buiten van al wat zich in de darmen bevindt. Bovendien moeten indringers het opnemen tegen de reguliere darmflora, die niet alleen de meeste voedingsstoffen voor zich opeist, maar ook aanhechtingsplaatsen op het darmslijmvlies voor indringers afschermt. Dat alles voorkomt de uitgroei van darm-pathogenen. Lukt het ongenode gasten toch nog om een aanhechtingsplaatsje te vinden op het slijmvlies van darm of blaas, dan maakt de voortdurende vernieuwing van dat epitheel met afstoting van de cellen aan de oppervlakte ervan de kans klein dat ze verder komen.

AANGEBOREN IMMUNITEIT

Door al deze afweermaatregelen aan de grenzen van het lichaam hebben we van de meeste micro-organismen geen last. Maar dat laat nog genoeg gespuis over dat wel over de hekken komt, meestal doordat het zich aan bepaalde celstructuren kan hechten. Lukt dat, dan komt binnen een paar minuten de tweede verdedigingslinie in actie, de aangeboren afweer.

Die afweer, een standaardpakket waarover iedereen vanaf zijn geboorte beschikt, bestaat uit twee reacties. De meeste indringers worden opgeruimd door zogenaamde vretende, ofwel fagocyterende cellen, die indringers letterlijk in zich opnemen en dan doden en verteren. Ze zijn er in verschillende soorten – weefselmacrofagen, hun voorlopercellen de monocyten, en neutrofiële granulocyten – en ze beschikken over een uitgebreid arsenaal aan middelen om allerlei opgenomen micro-organismen onschadelijk te maken.

Het tweede wapen zijn zogenaamde serumfactoren, eiwitten in weefsels en bloedbaan, zoals complement, die gaatjes kunnen maken in het buitenmembraan van indringers, die daardoor oplossen en uiteenvallen.

Vanzelfsprekend oefent het bestaan van zo'n verdedigingsstelsel een forse evolutionaire druk uit ten gunste van die binnendringende micro-organismen waarop serumfactoren geen vat hebben, of die in staat zijn om zich, al is het maar tijdelijk, tegen opname in fagocyterende cellen te weren, dan wel binnen in zo'n fagocyt te overleven. Tegen zulke afwijkende organismen heeft de aangeboren afweer niets in te brengen.

VERWORVEN IMMUNITEIT

Telkens wanneer er een indringer gesignaleerd wordt die zich aan het standaardpakket van tegenmaatregelen blijkt te onttrekken, moet er een voor dat geval specifieke verdediging worden opgebouwd. Er moet afweer verworven worden, en ook aan die veel complexere opdracht weet het lichaam heel vaak te voldoen. Het duurt alleen wat langer, van een paar dagen tot soms een paar weken. Dit zijn de micro-organismen die de bekende infectieziekten veroorzaken, en die in de tijd die het kost om de afweer te organiseren hun gastheer zwaar, soms zelfs dodelijk kunnen treffen.

De basis van deze laatste verdedigingslinie wordt gevormd door twee speciale typen witte bloedcellen, de B- en T-lymfocyten. B-lymfocyten bezitten antistofmoleculen op hun oppervlak die één bepaald micro-organisme of onderdeel daarvan kunnen herkennen,

en voor de T-celreceptoren op T-cellen geldt hetzelfde. Om nu te zorgen dat het arsenaal aan afweercellen bijna elk mogelijk micro-organisme kan herkennen, wordt bij de uitrijping van nieuwe T- en B-lymfocyten het genetisch materiaal telkens een klein beetje herschikt, zodat telkens andere patronen van antistofmoleculen of reactieve T-lymfocyten ontstaan. Op die manier beschikt een volwassen mens over zo'n tien tot honderd miljoen verschillende B- en T-lymfocyten, die ieder weer een ander antigen, een lichaamsvreemde structuur, kunnen herkennen. Het is die voorraad waar in geval van een onbekende indringer een beroep op gedaan wordt, en waarin het begin van een effectieve verdediging schuilt.

ANTISTOFFEN

Ziekmakende micro-organismen kunnen we ruwweg verdelen in twee grote groepen, extracellulaire en intracellulaire, die overigens niet strikt gescheiden zijn. De eerste doen hun schadelijk werk buiten de cellen van de gastheer. De leden van de tweede groep, waaronder alle virussen, opereren juist van binnenuit gastheercellen. Dat verschil heeft grote gevolgen voor de manier waarop het afweersysteem greep op die organismen kan krijgen.

Extracellulaire organismen hebben vermommingsingen ontwikkeld waardoor ze gedurende enige tijd aan de aandacht van fagocyterende cellen kunnen ontsnappen. Zo'n vermoming bestaat vaak uit een suikerkapsel. Pas als er voldoende specifieke antistoffen gevormd zijn tegen de misleidende oppervlaktestructuur in kwestie, worden de indringers alsnog door de afweercellen verzwoegen, waarna ze snel het loodje leggen. De antistoffen, die ook wel antilichamen of immuunglobulines genoemd worden, vormen een brug tussen indringer en fagocyt: een kant ervan past precies op het suikerkapsel op de ziektekiem, de andere wordt herkend door oppervlaktereceptoren op de fagocyterende cellen. Antistoffen doen hun werk in het bloed en in weefsels, maar ook in de longen en darmen, waar ze giffen neutraliseren of de hechting van indringers aan de slijmvliezen verhinderen.

Het aanmaken van die antistoffen, opsoninen, duurt in dit soort gevallen vijf tot tien dagen. Al die tijd heeft de ziektemakende bacterie vrij spel en zal hij zich tussen de weefselcellen van zijn gastheer naar hartelust vermenigvuldigen. Vaak vormen zulke micro-organismen ook weefselafbrekende enzymen om zich zo snel mogelijk verder binnen de gastheer te kunnen verspreiden.

Het afweersysteem maakt het in die periode allemaal nog een

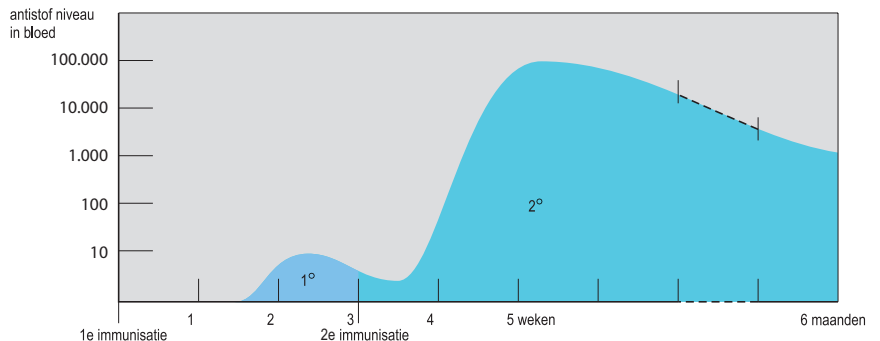
graadje erger. Ook al ontbreekt het nog aan antistoffen, toch wordt de aanwezigheid van indringers verraden door hun afbraakproducten. Dus begint het afweersysteem fagocyterende cellen te mobiliseren om met ze af te rekenen, vooral granulocyten. Maar die cellen gaan bij gebrek aan de juiste antistoffen in den blinde tekeer, wat alleen maar tot nog meer weefselschade leidt en pusvorming. Heftige, kortdurende infecties met soms uitgebreide weefselvernietiging en pusvorming zijn dan ook het kenmerk van extracellulaire micro-organismen met suikerkapsel, bijvoorbeeld pneumokokken en *Haemophilus influenzae*.

Behalve tegen extracellulaire micro-organismen vormen antistoffen ook de spil van de bestrijding van gifstoffen die sommige binnengedrongen micro-organismen produceren, zoals het difteriotoxine dat het hart aantast of tetanustoxine dat het zenuwstelsel vergiftigt. Antistoffen verbinden zich met die toxines tot een onschadelijk restproduct.

Er is nog een derde manier waarop antistoffen een rol spelen, en dat is bij het bestrijden van indringers die vanuit lichaamscellen opereren. Voordat zulke intracellulaire micro-organismen hun werk kunnen gaan doen, moeten ze eerst de cellen van de gastheer zien binnen te komen. De eerste stap in dat proces bestaat er meestal in dat ze met een speciaal eiwit op hun oppervlak aankoppelen aan de gastheercel. Bij het griepvirus is dat bijvoorbeeld het eiwit haemagglutinine. Maar ook tegen zo'n eiwit kunnen antistoffen gemaakt worden die het afschermen en zo koppeling voorkomen. Het slot op de indringer dat om de sleutel op de gastheercel past, wordt als het ware met antistof dichtgekit.

“Schematische voorstelling van het verloop van de concentratie van een antistof in het bloed na immunisatie.

Na het eerste contact met het antigeen, bijvoorbeeld door een besmetting of door vaccinatie, duurt het een tot twee weken voor de productie van antistof goed op gang is. Na een later hernieuwd contact met hetzelfde antigeen schiet het niveau in enkele dagen omhoog, dank zij de snelle reactie van geheugen lymfocyten. De mate waarin het antistofniveau afneemt met de tijd verschilt per ziekteverwekker. In sommige gevallen blijft men levenslang beschermd, in andere is herhaling van de vaccinatie nodig.”



STEALTH-TECHNIEKEN

Mycobacteriën, Legionella en Salmonella behoren tot een groep bacteriën die een heel andere strategie volgen om het afweersysteem van hun gastheer te omzeilen. In weerwil van de bacteriedodende mechanismen waarover fagocyten beschikken, laten ze zich rustig door die vreetcellen opslokken. Ze beschikken immers over stealth-achtige vermogens waarmee ze daarbinnen, in het hol van de leeuw, toch kunnen overleven. Vaak verstoppert ze zich bijvoorbeeld in blaasjes binnen hun gastheercel.

Virussen werken volgens een tactiek die daar oppervlakkig wel wat van wegheeft. Zij moeten wel in lichaamscellen binnendringen, omdat zij zich alleen kunnen vermenigvuldigen door delen van het productieapparaat van zo'n gastheercel te 'lenen'. Maar anders dan veel bacteriën hebben de meeste virussen een duidelijke voorkeur voor een bepaald type lichaamscel. Het influenzavirus nestelt zich bijvoorbeeld liefst in luchtwegepitheelcellen, hepatitis virussen voelen zich juist thuis in levercellen.

Eenmaal binnen een gastheercel aangeland, gaan virussen en bacteriën elk hun eigen, heel verschillende gang. Maar twee dingen hebben ze gemeen. Ten eerste bevinden ze zich veilig buiten bereik van alle zogenaamde humorale afweermiddelen, dat wil zeggen van serumfactoren en antilichamen. Ten tweede verraden ze desondanks hun aanwezigheid aan het afweersysteem door de lichaamsvreemde stoffen die ze onvermijdelijk produceren, die uiteindelijk aan het oppervlak van de gastheercel terechtkomen, en daar door rondsnuffelende T-lymfocyten van het afweersysteem worden opgemerkt.

Afbraakproducten van virussen en bacteriën ontstaan langs heel verschillende wegen en worden ook op verschillende manieren door de cel opgeruimd en naar buiten gewerkt. Dat verschil is aan het celoppervlak merkbaar, zodat virale afbraakproducten andere T-lymfocyten zullen activeren dan bacteriële, al is het onderscheid zeker niet absoluut. In elk geval zullen die T-lymfocyten die zich aangesproken voelen, actief worden en zich beginnen te vermenvuldigen. Zijn er genoeg exemplaren aangemaakt, dan wordt de aanval ingezet op de door de indringers geconfisqueerde cellen. Door deze cytotoxische reactie komen de binnengedrongen micro-organismen uit de stukgemaakte cellen weer binnen het bereik van antistoffen en serumfactoren als complement, en worden ze geëlimineerd. Ook kunnen T-lymfocyten macrofagen die intracellulaire bacteriën herbergen aanzetten tot extra bacteriedodende activiteit, zodat ze alsnog de krakers in hun binnenste om zeep helpen.

In alle gevallen gaat een en ander gepaard met beschadiging van eigen lichaamsweefsel. Bij een acute hepatitis A-infectie zien we de afweerreactie bijvoorbeeld in de vorm van geelzucht.

GEHEUGEN

Het contact tussen lichaamsvreemde cellen of hun producten en de T-lymfocyten van het afweersysteem komt niet alleen maar toevallig tot stand. Onze afweer beschikt ook nog over zogenaamde dendritische cellen, die gespecialiseerd zijn in het opsporen en opnemen van lichaamsvreemde eiwitten. Treffen ze een verdacht eiwit aan, dan slepen ze het ter identificatie mee naar de lymfklieren, de kazernes van het afweersysteem. Die dendritische cellen worden net als lymfocyten en de voorlopercellen van macrofagen geproduceerd in het beenmerg. T-lymfocyten rijpen uit in de thymus, B-lymfocyten in beenmerg en milt.

Behalve een verschillende herkomst hebben circulerende B- en T-lymfocyten ook verschillende rollen bij de afweer tegen micro-organismen. T-lymfocyten zijn de cellen die door micro-organismen gekraakte cellen lekprikken of de dodende eigenschappen van fagocyten extra opjagen. B-lymfocyten zijn producenten van antistoffen. Worden ze eenmaal geactiveerd, dan gaan ze zich vermenvuldigen, om uiteindelijk over te gaan in de vorm van een plasmacel die in hoog tempo de antistof produceert die werkzaam is tegen het antigeen dat de B-lymfocyten oorspronkelijk activeerde.

Bij elke besmetting met een nog onbekende ziektekiem zullen zich maar een paar van de miljoenen verschillende B- en T-lymfo-

cyten aangesproken voelen door de specifieke eiwitten of kapselstructuur ervan. Daarom kost het wel vijf tot tien dagen om van beide typen voldoende kopieën op de been te brengen. Maar bij volgende besmettingen met dezelfde indringer duurt die riskante periode korter, slechts drie dagen tot een week, en komt de productie van antistoffen sneller en heftiger op gang. Dat komt doordat er na elke besmetting ook extra geheugen-T- en B-lymfocyten overblijven tegen de ziektekiem in kwestie, zodat het relevante basisarsenaal groeit. Bovendien komen bij elk nieuw contact juist die B-lymfocyten het eerst en het hardst in actie, die de indringer het best herkennen. Zo worden er steeds betere, preciezere antistoffen geproduceerd. Dat effect zien we als het opbouwen van immuniteit.

VACCINATIE

Die opbouw van een geduchte geheugenvoorraad T- en B-lymfocyten is wat Jenner, zonder dat hij het wist, twee eeuwen geleden teweegbracht bij de kinderen die hij inspoort met koepokvocht. Het koepokmateriaal zette wel aan tot de productie van kruisreagerende T- en B-lymfocyten die effectief waren tegen pokken, maar was zelf ongevaarlijk, zodat de kinderen niet ziek werden. Nog steeds werkt vaccinatie volgens dat principe: bij mensen immuniteit opwekken tegen ziekten zonder dat ze die ziekte in volle hevigheid hoeven doormaken. Bijna alle vormen van vaccinatie die sinds Jenner zijn bedacht, zijn dan ook variaties op de door hem gehanteerde methode.

Wat een geschikt vaccin is, hangt af van de eigenschappen van de ziekteverwekker in kwestie en het ziektebeeld. In sommige gevallen, zoals bij tetanus en difterie, is het vooral van belang dat er afweer ontstaat tegen toxinen die de ziekteverwekker afscheidt. Dan bevat een vaccin doorgaans een geïnactiveerde vorm van de gifstof in kwestie. In andere gevallen moet afweer worden opgebouwd tegen het suikerkapsel waarachter een ziekteverwekker schuilt. Dat geldt bijvoorbeeld voor pneumokokken. Moeilijker wordt het bij virale ziekten als gele koorts en bacteriële aandoeningen als tuberculose. Daarbij moet een afweerreactie worden opgeroepen tegen de ziekteverwekker zelf. Er zit dan meestal niets anders op dan te vaccineren met levende, zij het verzwakte exemplaren van de boosdoener. Het BCG-vaccin tegen tuberculose is daarvan een voorbeeld.

Nog lastiger wordt het in bijzondere gevallen als AIDS, waarbij

het verantwoordelijke HIV-virus zich schuilt in de T-lymfocyten van het afweersysteem zelf, en bij ziektes als malaria, waarbij de verwekker in verschillende stadia in verschillende cellen van het lichaam kan voorkomen. Nu eens schuilt malaria in de rode bloedcellen, dan weer in de cellen van de lever.

Vaccinatie is meestal een kwestie van preventie, van afweer opbouwen voordat de noodzaak zich voordoet om die in te zetten. Maar soms ontbreekt daarvoor domweg de tijd en baat alleen onmiddellijke bescherming. In zulke gevallen kan passieve immunisatie uitkomst brengen, ontdekte de Duitse medicus Emil von Behring in de late negentiende eeuw. Hij behandelde kinderen met difterie met antitoxine en zag de sterfte onder hen aanzienlijk teruglopen. Tegenwoordig wordt passieve immunisatie nog steeds toegepast, bijvoorbeeld om pasgeboren kinderen van moeders die het hepatitis-B virus dragen onmiddellijke bescherming te bieden.

HERHALING

Passieve vaccinatie beschermt meteen, maar verandert niets aan het afweersysteem. Daarom moeten baby's van hepatitis-B dragende moeders binnen een paar weken, voordat de ingespoten dosis antitoxine is uitgewerkt, alsnog actief worden geïmmuniseerd. Maar ook in veel andere gevallen zijn we er niet met een enkel prikje.

Natuurlijke immuniteit neemt bij veel infectieziekten geleidelijk toe, in reactie op meerdere besmettingen. In zulke gevallen zijn voor een effectieve bescherming ook herhaalde vaccinaties nodig. Vaak wordt aan het vaccin ook nog een adjuvant toegevoegd, een stof die als extra stimulans werkt.

Meestal duurt eenmaal verworven immuniteit ook niet eeuwig, maar kalft de opgebouwde bescherming tegen een ziekteverwekker weer langzaam af als het lichaam niet aan het bestaan ervan herinnerd wordt. Na verloop van tijd, vaak jaren, kan dus hervaccinatie aan de orde zijn. Tropenreizigers behoeven daarom elke drie jaar opnieuw een prik tegen buiktyfus. Tegen tetanus houdt de bescherming tien jaar aan, bij hepatitis B neemt men aan dat de bescherming, als die eenmaal goed is, in principe levenslang is.

Een andere reden voor hervaccinatie is dat sommige virussen, zoals het griepvirus, telkens weer in iets andere vorm opduiken. Een kleine verandering in de oppervlakte-eiwitten, zogenaamde antigene drift, maakt dat het lichaam zo'n virus niet langer herkent. De aanwezige antilichamen zijn niet langer effectief, want ze

merken het virus, dat zich in een nieuw jasje gestoken heeft, niet langer op. Om die reden biedt een griep prik maar één seizoen bescherming. Elk jaar moet er opnieuw gevaccineerd worden met een nieuwe variant van het vaccin, aangepast aan de verschijningsvorm van het dan rondwarende griepvirus.

Behalve de minimale veranderingen ten gevolge van antigene drift kunnen ook nieuwe griepvirusstammen ontstaan door uitwisseling van genetisch materiaal tussen verschillende stammen, bijvoorbeeld een stam die bij mensen voorkomt en een die onder varkens heerst, of bij vogels, wat nu misschien aan de orde is. Dat proces, *antigene shift*, levert zulke grondig nieuwe stammen op dat de normale griepinjectie niet baat. Tegen zo'n gloednieuwe stam bestaat eenvoudig nog geen enkele afweer, en ook geen vaccin.

BIJZONDERE GEVALLEN

Pasgeboren kinderen vormen een geval apart. Uiteraard beschikken ze over de aangeboren standaardafweer. Bovendien worden ze gedurende het eerste half jaar van hun leven beschermd door antistoffen die ze via de placenta van hun moeder hebben meegekregen, terwijl de opbouw begint van hun eigen afweersysteem van lymfocyten en antistoffen. Tot ze ongeveer twee jaar oud zijn, kunnen ze echter nog niet goed antistoffen aanmaken tegen suikerkapsels, en dus tegen de micro-organismen die daar gebruik van maken. Toch kunnen we kinderen tegenwoordig al op heel jonge leeftijd ook tegen dat soort infecties inenten, door suikerkapsels te koppelen aan bepaalde eiwitten. Op eiwitten reageert het afweersysteem in aanbouw van kleine kinderen immers wel.

Tenslotte is het heel soms mogelijk om vaccinatie toe te passen in gevallen waarin we niet zo gauw aan infectieziekten zouden denken. Zo kunnen we lichaamseigen moleculen soms in de reageerbuis zo veranderen dat ze na inspuiting een afweerreactie oproepen. Doen we dat met een hormoon, dan zal het afweersysteem voortaan tegen dat lichaamseigen hormoon in actie komen. Langs die weg worden mannelijke biggen tegenwoordig immunologisch gecastreerd, om berengneur te voorkomen, de penetrante lucht die het vlees van beren, dat wil zeggen mannelijke varkens, kan aan- kleven.



HET RIJKS VACCINATIEPROGRAMMA

HOE KINDERZIEKTEN VERDWENEN UIT HOLLAND



MARIJKE VAN OOSTEN, ANNETTE DE BOER EN ROEL COUTINHO

Mazelen, bof en rodehond golden nog maar een generatie geleden als kinderziekten, infectieziekten die bijna vanzelfsprekend hoorden bij het leven van opgroeiende kinderen in Nederland. Maar ook nog gevaarlijker infectieziekten als kinkhoest, difterie, tetanus en polio kwamen regelmatig voor. Dat er nu een generatie opgroeit die nauwelijks meer weet hoe mazelen, een ziekte waar vroeger jaarlijks een paar honderd kinderen aan stierven, eruitzien of wat polio met een mens doet, is te danken aan het bijna een halve eeuw oude Rijksvaccinatieprogramma (RVP). En juist het feit dat die generatie zich bij de meeste infectieziekten zo weinig meer kan voorstellen, vormt misschien wel de grootste bedreiging voor het blijvende succes ervan.



DR. M. VAN OOSTEN, medisch bioloog, is werkzaam als redacteur voor de communicatie over het Rijksvaccinatieprogramma bij het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM. Daarvoor was zij wetenschappelijk onderzoeker bij het Laboratorium voor Toetsing van het Rijksvaccinatieprogramma van het RIVM. Van 1997-2001 werkte zij bij de vakgroep Stralengenetica en Chemische Mutagenese van het LUMC. In 1998 promoveerde zij op de rol van levercellen tijdens sepsis veroorzaakt door Gram-negatieve bacteriën.



DR. IR. ANNETTE DE BOER, epidemioloog, werkt bij het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM. Van november 2003 tot november 2005 was zij projectleider voor de communicatie over het Rijksvaccinatieprogramma. Daarvoor leidde zij de landelijke



surveillance van ziekenhuisinfecties en werkte ze bij de GGD Noord-Kennemerland en in het buitenland voor zowel het ministerie van Buitenlandse Zaken als voor de WHO.

PROF. DR. R.A. COUTINHO is directeur van het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM. Daarnaast is hij hoogleraar in de epidemiologie en preventie van infectieziekten aan de Universiteit van Amsterdam. Van 1977 tot 2005 was hij werkzaam bij de GGD Amsterdam, waarvan de laatste vijf jaar als directeur.



DRS. S.J.M. HAHNÉ werkt als medisch epidemioloog bij het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM. Daarvoor was zij werkzaam bij de Health Protection Agency in London en de Public Health Laboratory Service in Wales, Verenigd Koninkrijk. Na haar studie gezondheidswetenschappen en geneeskunde werkte zij twee jaar als arts, en heeft zij zich vervolgens gespecialiseerd in de Volksgezondheid met name op het gebied van de epidemiologie en bestrijding van infectieziekten.

Een 4-jarige krijgt haar vaccinaties.

Bron: RVP Communicatie, RIVM

Infectieziekten hebben de volksgezondheid altijd bedreigd. Naarmate de bevolking in de achter ons liggende eeuwen toenam, werd dat er niet beter op, zelfs niet toen ook de levensomstandigheden begonnen te verbeteren. Betere hygiëne, betere voeding, betere behuizing, schoon drinkwater en riolering hielpen weliswaar allemaal om de kans op besmetting met allerlei ziektekiemen te verkleinen, maar toch groeiden epidemieën van infectieziekten per saldo in aantal en omvang. De voortschrijdende verstedelijking, met steeds grotere aantallen mensen die steeds dichter op elkaar kwamen te wonen, was daar debet aan. Die bevorderde juist de verspreiding van infectieziekten. Er was dus dringend behoefte aan nieuwe, effectievere vormen van bescherming.

Pas aan het eind van de achttiende eeuw kwam in Europa, maar ook in China, op kleine schaal zo'n nieuwe vorm van bescherming in zwang, en dan nog alleen tegen pokken: een vroege vorm van vaccinatie. Vaccinatie, net als betere leefomstandigheden en hygiëne een vorm van preventie van infectieziekten, zou uitgroeien tot de medische ingreep die wereldwijd de grootste gezondheidswinst van allemaal opleverde, veel groter dan bijvoorbeeld die van antibiotica.

In Nederland werd voor het eerst op beperkte schaal tegen pokken gevaccineerd in 1799, één jaar nadat Edward Jenner in Engeland zijn experimenten met het koepokvaccin uitvoerde. Vanaf 1823 werd inenting tegen pokken verplicht voor alle schoolgaande kinderen. Maar omdat onderwijs destijds slechts was weggelegd voor een bevoorrechte bovenklasse, bleef de vaccinatiegraad laag en bleven gewone mensen onbeschermd. De pokkenepidemie die heerste tussen 1871 en 1873 eiste in Nederland dan ook bijna 23.000 levens.

Na de invoering van de leerplicht in 1900 ging het al gauw stukken beter. Rond 1920 was ongeveer negentig procent van de jongere Nederlanders tegen pokken ingeënt, maar lang duurde dat niet. Het pokkenvaccin van destijds had namelijk een dramatische bijwerking: af en toe veroorzaakte het een ernstige vorm van hersenontsteking met dodelijk afloop. Op een zeker moment waren de pokken zover uitgebannen, dat er meer mensen overleden aan de gevolgen van de inenting dan aan de ziekte zelf. Toen het in 1928 wettelijk mogelijk werd om zich met een beroep op gemoedsbezwaren aan vaccinatie tegen pokken te onttrekken, stortte de vaccinatiegraad onder de jeugd dan ook al snel in tot slechts twintig procent.

BURGEMEESTER

De vrees dat onder die omstandigheden de pokken weer de kop zouden opsteken leidde tot een nieuwe Inentingswet, die in 1939 van kracht werd. Daarin werd bepaald dat ouders die weigerden hun kinderen te laten vaccineren bij de burgemeester hun redenen moesten komen toelichten. Daarmee werd de vroegere indirecte entplicht via de leerplicht ingeruild voor iets dat toch wel wat leek op een directe vaccinatieplicht.

Lang was vaccinatie uitsluitend iets dat voor pokken gold. Pas in de twintigste eeuw worden successievelijk vaccins ontdekt tegen andere infectieziekten. Ten aanzien van die ziekten heeft in Nederland nooit enige verplichting bestaan. Mede daarom heeft het tientallen jaren geduurd voordat inenting tegen ziekten als difterie en tetanus, mogelijk sinds de jaren 1920, gemeengoed werd, terwijl die ziekten toch heel wat mensen troffen. Maar kopschuw geworden door de ervaringen met het pokkenvaccin was de regering er maar moeilijk voor te porren om campagnes voor inenting tegen difterie financieel te ondersteunen, terwijl het tetanusvaccin tot het eind van de Tweede Wereldoorlog in 1945 voornamelijk voorbehouden bleef aan militairen.



Omstreeks 1964: Experimentele opstelling voor het kweken van bacteriën in bioreactoren voor de bereiding van vaccines.

Bron: RIVM

Kort daarna, in 1949, kwam er voor het eerst een goed vaccin tegen kinkhoest op de markt, dat vanaf 1953 in ons land op grote schaal werd toegepast.

Nog een ernstige en onbehandelbare infectieziekte die veel ellende aanrichtte was polio, in de volksmond bekend als kinderverlamming. In de eerste helft van de twintigste eeuw kwamen polio-epidemieën zowel in de Verenigde Staten als in Europa veel voor, maar ondanks alle inspanningen duurde het tot 1953 voor er een bruikbaar vaccin tegen beschikbaar kwam.

EIGEN INZICHT

Tot die tijd was vaccinatie nog vooral een zaak van huisartsen, die naar eigen inzicht te werk gingen. Maar tussen 1949 en 1951 kwamen voor het vaccineren tegen difterie in de grote steden ook de schoolartsen in het geweer, terwijl in diezelfde periode vaccinatie tegen tetanus vooral werd uitgevoerd door huisartsen en kruisverenigingen. Toen in 1952 het DKT-combinatievaccin kwam, dat met één prik bescherming bood tegen zowel difterie als kinkhoest en tetanus, gingen daar niet alleen huisartsen en kruisverenigingen, maar ook de gemeentelijke gezondheidsdiensten mee aan de slag. Soms gebeurde dat in goede samenwerking, maar vaak opereerde ieder naar eigen goeddunken.

Men beseftte dat met alleen zulke min of meer losse initiatieven ziekten nooit werkelijk konden worden uitgebannen. Daarvoor was het nodig dat vrijwel alle kinderen gevaccineerd werden, en dat vereiste intensieve en gecoördineerde samenwerking tussen alle betrokken partijen. Al kort na 1950 stelde de Inspectie voor de Volksgezondheid een commissie in die richtlijnen ging opstellen voor het inenten van kinderen.

Een van de belangrijkste conclusies van die commissie was dat de meeste gezondheidswinst te behalen viel, wanneer al op de zuigelingenleeftijd met vaccineren begonnen werd. Dat bracht de consultatiebureaus in het spel, de organisatie die vrijwel alle zuigelingen regelmatig zag. Artsen hadden in hun praktijk vanaf dat moment de keus tussen zelf vaccineren, of dat overlaten aan de consultatiebureaus.

Uiteindelijk was het een grote polio-epidemie in 1956, die ongeveer 2400 slachtoffers maakte, die de plannen voor een nationaal vaccinatieprogramma in een stroomversnelling bracht. Er werd een landelijke massale inentingscampagne opgezet, met als doel alle na 1945 geboren kinderen voor 1960 tegen polio te vaccineren. Die



Consultatiebureau in de jaren 60.

Bron: RIVM

poliocampagne werd gevolgd door een bredere, permanente campagne, het Rijksvaccinatieprogramma. Het jaar 1957 geldt als officieel beginjaar, omdat de eerste serieuze besprekingen tussen de verschillende deelnemers over een echt nationaal vaccinatieprogramma in januari van dat jaar plaatsvonden.

COMBINATIEVACCINS

Vanuit dat begin van een halve eeuw geleden is het Rijksvaccinatieprogramma vandaag de dag uitgegroeid tot een pakket dat bescherming biedt tegen elf infectieziekten of groepen infectieziekten. Centraal staat nog altijd het kwartet uit de begintijd, difterie,

kinkhoest, tetanus en polio. In 1974 kwam rodehond erbij, in eerste instantie voor elfjarige meisjes, vanaf 1987 voor zowel jongens als meisjes. In 1976 volgde mazelen en elf jaar daarna, in 1987, de bof. Tezamen vormen die zeven het hart van het programma.

Nog weer later werden inentingën toegevoegd tegen meningo-kokken C en tegen zogenaamde Hib-ziekten, ziekten die veroorzaakt worden door de bacterie *Haemophilus influenzae* type b. Ook kwam er één die beschermt tegen zeven veel voorkomende

pneumokokken en de ziekteverschijnselen die zij veroorzaken. Alleen voor kinderen van moeders die het hepatitis B-virus dragen en kinderen met tenminste één ouder die afkomstig is uit een land waar die ziekte veel voorkomt, is er tot slot ook nog een hepatitis B-vaccinatie in het programma opgenomen. Tegen pokken werd nog wel tot 1976 op grote schaal gevaccineerd, maar formeel behoorde die ziekte nooit tot het RVP.

Op de meningokokken C-inenting na, moeten alle vaccinaties

SCHEMA VAN HET RVP PER 1 APRIL 2006

	HepB*	DKTP-Hib(-HepB)**	Pneu	BMR	MenC	DTP	aK
0 maanden							
2 maanden							
3 maanden							
4 maanden							
11 maanden							
14 maanden							
4 jaar							
9 jaar							

* Voor de hepatitis B-inenting vlak na de geboorte komen alleen baby's van moeders die draagster zijn van het virus in aanmerking.

** Voor de hepatitis B-inenting komen alleen kinderen in aanmerking met een moeder die draagster is van het hepatitis B-virus, of als één van de ouders geboren is in een land waar hepatitis B veel voorkomt. De hepatitis B-inenting wordt gegeven in een combinatievaccin met difterie, kinkhoest, tetanus, polio en Hib-ziekten. De DKTP-Hib-HepB-vaccinatie is dan in de plaats van de DKTP-Hib-vaccinatie.

- DKTP-Hib

Pneu

DKTP-Hib-HepB

BMR

MenC

DTP

aK
- combinatievaccin tegen Difterie (D), Kinkhoest (K), Tetanus (T), Polio (P) en tegen *Haemophilus influenzae* type b (Hib)

vaccin tegen Pneumokokken

combinatievaccin tegen Difterie (D), Kinkhoest (K), Tetanus (T), Polio (P), *Haemophilus influenzae* type b (Hib) en tegen Hepatitis B (HepB)

vaccin tegen Bof (B), Mazelen (M) en Rodehond (R)

vaccin tegen Meningokokken C

vaccin tegen Difterie (D), Tetanus (T) en Polio (P)

vaccin tegen Kinkhoest

herhaald worden om voldoende weerstand te doen opbouwen. Als we alleen losse vaccins gebruikten, zou dat bij het huidige programma van elf ziekten voor elk kind inhouden dat het wel dertig injecties moest ondergaan. Voor kinderen met een verhoogd risico op hepatitis B zouden het er vierendertig zijn, voor kinderen van hepatitis B-draagsters zelfs vijfendertig. Maar gelukkig bestaan er combinatievaccins, zodat het aantal prikken voor vrijwel alle kinderen beperkt kan blijven tot veertien – alleen kinderen van hepatitis B-draagsters krijgen er één meer. Verder wordt er naar gestreefd dat kinderen niet meer dan twee injecties per prikconsult krijgen.

De huisarts speelt tegenwoordig geen rol meer in de gestroomlijnde vaccinatiemachine. Vaccinatie van zuigelingen is uitsluitend een taak geworden van de consultatiebureaus, die vaak onder de thuiszorg vallen. Voor oudere kinderen zorgen de GGD's. De correcte afwerking van het hele complexe vaccinatieschema bij zulke grote aantallen kinderen is mogelijk dankzij de tien Entadministraties. Zodra een nieuwgeboren kind bij de gemeente wordt aangegeven, stelt de Gemeentelijke Basis Administratie de Entadministratie in haar regio op de hoogte. Na zes weken valt dan vanzelf bij de jonge ouders een setje papieren op de mat waarin het vaccinatiebewijs voor het kind en oproepkaarten voor de eerste vaccinaties. Het consultatiebureau geeft elke inenting die het verricht ook weer aan de Entadministratie door.

VACCINATIEGRAAD

Het volgsysteem waarvan de Entadministraties de spil zijn, maakt het ouders gemakkelijk om voor goede vaccinatie van hun kind te zorgen, voorkomt dat kinderen overgeslagen of verkeerd gevaccineerd worden, en stelt de Entadministraties samen met het RIVM in staat om de vaccinatiegraad te berekenen en in de gaten te houden, en daarmee de kans dat infectieziekten weer de kop opsteken.

Die vaccinatiegraad is in Nederland al jaren zeer hoog, ook in vergelijking met andere landen. Gemeten aan alle kinderen geboren in 2001, 1998 en 1993 bleek in 2004 dat negentien van de twintig tegen alle ziekten in het RVP waren ingeënt. Dat is ruim boven de minima die de Wereldgezondheidsorganisatie hanteert als veilige grens voor het uitblijven van epidemieën – tachtig procent voor polio en negentig procent voor mazelen – en ook boven de algemene norm van negentig procent die de Nederlandse overheid stelt.

Toch is dat hoge gemiddelde geen reden om tevreden achter-

over te leunen, want er zitten gaten in het web. In streken waar veel religieus bezwaarden wonen – de Zeeuwse eilanden, delen van Zuid-Holland en Utrecht, de Noord-Veluwe en de kop van Overijssel – ligt de vaccinatiegraad stukken lager, in sommige gemeenten zelfs beneden de zestig procent. Dat veel van de kinderen van deze mensen dicht bij elkaar wonen en bijvoorbeeld dezelfde scholen bezoeken, maakt de risico's nog groter. In die gebieden zagen we dan ook in 1978 en 1992-1993 uitbraken van polio met respectievelijk 71 en 110 slachtoffers. De mazelen sloegen er toe in de jaren 1999 en 2000, en in 2004-2005 deed er zich zelfs een rodehond-epidemie voor.

Afgezien van die uitbraken in concentraties van ongevaccineerden is het RVP uiterst effectief. Uit de registraties van ziekenhuisopnamen en sterfgevallen blijkt dat ziekten in het RVP-pakket niet of nauwelijks meer voorkomen, met uitzondering van kinkhoest. Die ziekte treedt de laatste jaren nog zo'n drie- tot tienduizend keer per jaar op, maar treft gevaccineerde mensen minder ernstig dan ongevaccineerden. Hoewel de vaccinatie tegen meningokokken C pas sinds 2002 in het RVP is opgenomen, is het aantal meldingen sindsdien al gehalveerd.

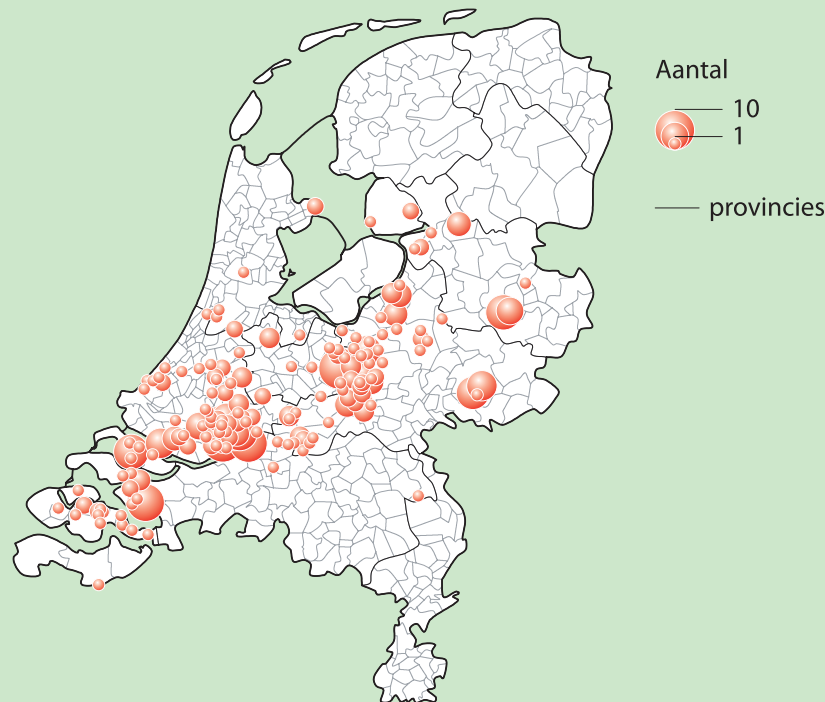
Behalve het voorkomen van RVP-ziekten, wordt sinds 1995 ook de immunisatiegraad van de bevolking gemeten met behulp van het zogenaamde PIENTER-onderzoek (het tweede onderzoek loopt momenteel), dat ook uitwijst dat het RVP prima werkt. De letters PIENTER staan voor Peiling Immunisatie Effect Nederland Ter Evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma, een grootschalig onderzoek onder ongeveer 20.000 willekeurig gekozen mensen uit vele tientallen gemeenten en in de leeftijd van nul tot tachtig jaar. Het onderzoek bestaat erin dat hun bloed wordt onderzocht op de aanwezigheid van antistoffen tegen een scala van ziekten, waaronder het RVP-pakket. Het belangrijkste gegeven is of het antistofgehalte boven de grens ligt die een goede bescherming biedt. Zo komen we veel te weten over hoe lang een inenting bescherming biedt, welke bevolkingsgroepen eventueel kwetsbaar zijn en welke ziekten zich mogelijk weer zouden kunnen voordoen.

Voor al van de meeste ziekten die allang in het RVP-pakket zitten staat vast welke antistoffen samenhangen met de weerstand ertegeen. Bij kinkhoest is men het daar nog niet over eens, voor bof is internationaal nog geen criterium vastgesteld. Dat geldt ook voor relatieve nieuwkomers als meningokokken C.

TRANSATLANTISCHE RODEHONDINFECTIE

Van september 2004 tot september 2005 heerste in Nederland rodehond, een ziekte die sinds de invoering van vaccinatie van alle kinderen ertegen in 1987 nauwelijks meer was voorgekomen. In totaal werden in het laboratorium zo'n vierhonderd gevallen geconstateerd, maar dat is een grove onderschatting van het werkelijke aantal. Rodehond is meestal een milde ziekte waarmee mensen niet naar de dokter gaan. De reden dat er toch tegen gevaccineerd wordt, is dat rodehond in de eerste maanden van de zwangerschap ernstige schade aan onder meer hart,

hersenen, ogen en oren van het kind kan veroorzaken. Dat risico is groot: onder de vierhonderd genoemde gevallen waren dertig zwangere vrouwen, van wie er voor zover op dit moment bekend negen een kind met aangeboren afwijkingen kregen. Er kan nog meer aan het licht komen.



Laboratorium bevestigde gevallen van rodehondvirus infectie, Nederland, 1.9.2004 – 13.9.2005.

Bron: Nationale Atlas Volksgezondheid (www.zorgatlas.nl), RIVM, bron data: LVE

Weinig verrassend bleef de epidemie beperkt tot gemeenschappen van bevindelijk gereformeerden die vaccinatie geweigerd hadden, en volgde de verspreiding nauwkeurig de grenzen van gebieden met een lage vaccinatiegraad. Maar wel verrassend was dat in maart 2005 bleek dat de epidemie was overgeslagen naar Canada, waar in vier maanden 305 gevallen in het lab werden geconstateerd. De ziekte bleek ook in Canada te heersen in een gemeenschap van bevindelijk gereformeerden met een lage vaccinatiegraad, en met sociaal-culturele

en historische banden met hun Nederlandse geloofsgenoten.

Zulke overslagen komen vaker voor. Ook de mazelenepidemie van 1999 en de uitbraak van polio in 1992 werden naar Canada geëxporteerd.

Susan Hahné

KRITISCH PRIKKEN

Deelname aan het RVP is niet verplicht, de overheid nodigt ouders slechts uit om hun kinderen te laten inenten. In de beginjaren, toen bijna alle ouders wel van nabij een geval kenden van een ziekte

uit het programma en de gevolgen daarvan, viel zo'n uitnodiging bijna vanzelf in vruchtbare aarde. Slechts een paar voornamelijk bevindelijk gereformeerde groepen wezen vaccinatie categorisch af op religieuze gronden, en zelfs die zijn er in de loop der jaren iets

genuanceerder over gaan denken.

Reserves ten aanzien van vaccinatie kwamen verder eigenlijk alleen voor in antroposofische en homeopathische kringen. In de antroposofie vindt men dat het doormaken van kinderziekten in principe een zinvol deel uitmaakt van de ontwikkeling van het kind. Wel onderscheidt men gevaarlijke ziekten als difterie, kinkhoest, tetanus, polio en rodehond van minder gevaarlijke, waartoe bof, mazelen en Hib-ziekten gerekend worden. Tegen de eerste achten ook antroposofen vaccinatie op zijn plaats.

Onder homeopaten komen allerlei standpunten voor, variërend van vertrouwen op alleen homeopathische middelen tot het aanvullen en begeleiden van het RVP-vaccinatieschema met homeopathische middelen, maar ook alternatieve vaccinatieschema's waarin sommige inentingën wel zitten en andere niet.

Voor al in de laatste tien jaar is in die algemene zeer positieve houding wel wat veranderd. Ouders van nu weten door het succes van het RVP nauwelijks meer hoe gevaarlijk de verdwenen infectieziekten voor hun kind kunnen zijn, maar ze zien wel de bijwerkingen van vaccins. Ze zien sommige gezonde kinderen door inenting tijdelijk minder gezond worden, en vragen zich logischerwijze af of vaccinatie dus wel zo goed is. Ook is het vertrouwen in de overheid en in de zegeningen van de techniek minder dan twintig, dertig jaar geleden.

Die veranderde houding uitte zich onder andere in de oprichting van de Nederlandse Vereniging Kritisch Prikken (NVKP) in 1994, die zich inzet voor betere informatie over infectieziekten, vaccinaties en de risico's van beide. Het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM probeert in samenwerking met andere organisaties zo goed mogelijk aan dat verlangen tegemoet te komen.

KLUIZENAARS

Daar is ook alle reden voor, want onze bescherming tegen infectieziekten staat of valt met acceptatie van het RVP door de overgrote meerderheid van de bevolking. Er is domweg geen serieus alternatief. Hygiëne, goede voeding en schoon water zijn op zichzelf onvoldoende om normaal veelvuldig voorkomende infectieziekten onder de duim te houden. Behalve vaccinatie helpt alleen het strikt vermijden van contact met besmette medemensen. Vervelend genoeg zijn dragers van bijna al die infectieziekten allang besmettelijk voordat de eerste waarneembare verschijnselen zich voordoen, zodat de methode neerkomt op het mijden van elk rechtstreeks

menselijk contact. Alleen doorgewinterde kluizenaars maken op die manier een kans, kinderen zeker niet.

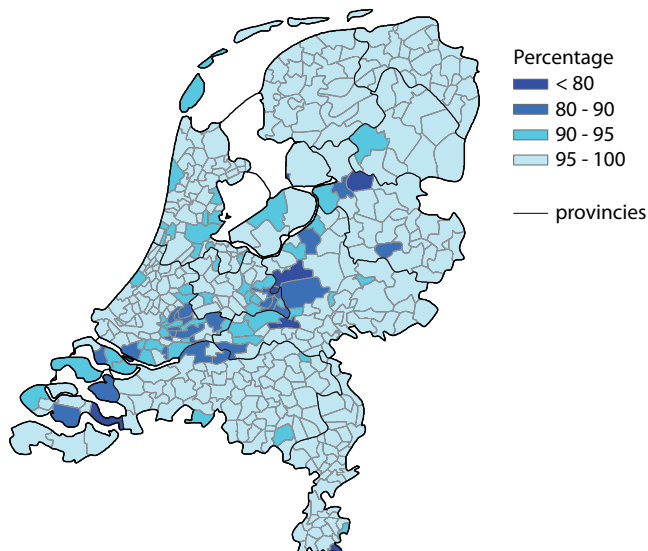
Tot dusverre is de vaccinatiegraad door de opkomst van stromingen met weinig vertrouwen in overheid en RVP als de NVKP niet merkbaar gedaald, maar in het buitenland kunnen we zien wat de gevolgen zijn als dat wel gebeurt. Toen met het uiteenvallen van de Sovjetunie in de jaren na 1990 ook de Russische preventieve gezondheidszorg instortte, werd het vaccinatieprogramma aldaar ondermijnd en volgde prompt een difterie-epidemie. In Groot-Brittannië brokkelde een paar jaar geleden plotseling het vertrouwen in de BMR-vaccinatie af (bof, mazelen, rodehond), nadat er een verband tussen die inenting en autisme gesuggereerd was. Van dat verband bleek bij nader onderzoek niets, maar er braken wel epidemieën van zowel mazelen als bof uit.

Inmiddels heeft zich ook in Nederland bijna zoiets voorgedaan. Gebleken is dat er van de na mei 2003 geboren kinderen minder gevaccineerd zijn dan tot dan toe gebruikelijk was. Waarschijnlijk heeft dat te maken met de enorme media-aandacht destijds voor de voorgenomen invoering per 1 januari 2005 van een nieuw kinkhoestvaccin met minder bijwerkingen. Nogal wat ouders lijken de in 2004 noodzakelijke vaccinaties uitgesteld te hebben tot na die datum.

BIJWERKINGEN

Bijwerkingen zijn er, zoals bij vrijwel elk werkzaam medicijn. Maar bij de tegenwoordig gebruikte vaccins zijn ze meestal mild, verdwijnen ze altijd spontaan en richten ze nooit blijvende schade aan. Vaccinaties veroorzaken dus geen hersenbeschadiging, ontwikkelingsachterstand, epilepsie, diabetes, wiegendood of, zoals in Engeland werd beweerd, autisme. Het RIVM houdt al sinds 1962 vermoede bijwerkingen van het RVP bij, onderzoekt elke melding en rapporteert daarover jaarlijks. Van de meldingen van blijvende schade als retardatie of overlijden die het RIVM ontving, bleek na onderzoek naar internationale maatstaven in alle gevallen dat een verband met vaccinatie onwaarschijnlijk is. De Gezondheidsraad heeft die gevallen voor een tweede maal beoordeeld, en kwam tot dezelfde conclusie.

De bijwerkingen die wel optreden beperken zich meestal tot wat roodheid, pijn of zwelling rond de prikplek. Kinderen kunnen koorts krijgen, huilerig of hangerig worden, onrustig slapen of juist heel veel.



BMR vaccinaties 1.1.2004 per gemeente, cohort 2001, eerste vaccinatie zuigelingen (14 maanden).

Bron: Nationale Atlas Volksgezondheid (www.zorgatlas.nl), RIVM, bron data: LVE

Soms zijn de klachten ernstiger. Zo vertoont minder dan een op de duizend kinderen na een eerste DKT_P-Hib-vaccinatie rood-tot blauwverkleurde benen of een collapsreactie: wit wegtrekken, slap worden en niet goed reageren. Ongeveer even vaak treedt na de vierde DKT_P-Hib-inenting, de BMR- en de meningokokken C-vaccinatie hoge koorts op. Minder dan een op de tienduizend kinderen loopt kans op koortsstuipen, die dan vaak te maken hebben met een onderliggende gevoeligheid.

Bijwerkingen beperken zich bij de zogenaamde dode vaccins doorgaans tot de prikdag en eventueel de dag daarna. Bij het BMR-vaccin, het enige vaccin dat levend materiaal bevat, zien we bijwerkingen optreden gedurende de eerste vijf tot twaalf dagen na inenting.

GRIJZE GOLF

Niets is voor eeuwig, en dus verandert er in de loop van de tijd ook van alles met betrekking tot het RVP. De komst van nieuwe vac-

cins, voortschrijdend inzicht in wat het beste vaccinatieschema is en veranderingen in de bevolkingssamenstelling en in het voorkomen van infectieziekten kunnen allemaal redenen zijn voor aanvulling of aanpassing van het pakket. Zo werd in 2001 een extra inenting tegen kinkhoest op vierjarige leeftijd ingevoerd, werd in september 2002 vaccinatie tegen meningokokken C toegevoegd aan het repertoire, en vaccineren we sinds 2006 ook tegen pneumokokken.

Wat de toekomst op dat vlak brengt, valt niet helemaal te voorspellen. Er zijn een aantal ziekten die eventueel voor vaccinatie in aanmerking zouden kunnen komen wanneer er eenmaal veilige en effectieve vaccins tegen bestaan. Tegen meningokokken B, bijvoorbeeld, dat bepaalde vormen van hersenvliesontsteking veroorzaakt. Of tegen het respiratoir syncytieel virus, dat vooral jonge kinderen bepaalde luchtwegproblemen bezorgt. En baarmoederhalskanker zou voorkomen kunnen worden met een vaccinatie tegen het humaan papillomavirus.

Tegen waterpokken, veroorzaakt door het varicellavirus, wordt in Duitsland en Amerika iedereen ingeënt. Hier lijkt de ziekte niet zo'n probleem, maar de kans dat ze op latere leeftijd gordelroos veroorzaakt is toch een reden om het nut van vroege vaccinatie verder te onderzoeken. Ook is opname in het RVP van het onlangs in Nederland geregistreerde vaccin tegen rotavirus, veroorzaker van ernstige diarree, het overdenken waard.

Zoals altijd geldt ook hier dat de baten wel tegen de kosten moeten opwegen. Daarvoor wordt een schatting gemaakt van de te verwachten gezondheids- en andere winst en de directe en indirecte kosten die daar tegenover staan. Zo'n kosteneffectiviteitsanalyse



Bron: Voorlichtingsfolders RIVM

- **de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport** draagt de eindverantwoordelijkheid voor en beslist over samenstelling en uitvoering van het programma.
- **de Gezondheidsraad** adviseert de minister over de samenstelling van het RVP vanuit wetenschappelijk oogpunt, met als uitgangspunten dat het moet gaan om ernstige ziekten die het maatschappelijk leven kunnen verstoren, dat de veiligheid en doelmatigheid van de gekozen vaccins maximaal moet zijn bij minimale last voor de gevaccineerden, dat er geen verkieslijker equivalente maatregelen zijn om een epidemie te voorkomen, en dat veranderingen in het pakket het vertrouwen en de deelnamebereidheid van het publiek niet mogen schaden.
- **het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM** adviseert de minister over de samenstelling van het RVP op grond van onderzoek naar en evaluatie van de effecten ervan, waaronder in het bijzonder het optreden van bijwerkingen. Ook coördineert het de communicatie tussen alle betrokken instanties.
- **het Nederlands Vaccin Instituut** verzorgt sinds 2003 de productie en inkoop van vaccins, en helpt als kenniscentrum voor vaccins en vaccinologie bij de besluitvorming, onder meer ten aanzien van kosten en beschikbaarheid van vaccins.
- **het College voor Zorgverzekeringen** adviseert de minister over uitvoerbaarheid en doelmatigheid van plannen met het RVP.
- **de Consultatiebureaus** verzorgen de uitvoering van het vaccinatieprogramma bij zuigelingen.
- **de GGD's** nemen de vaccinatie van de oudere kinderen voor hun rekening.
- **de Entadministraties**, tien in getal, houden de registratie van alle vaccinaties bij, bepalen samen met het RIVM de vaccinatiegraad en adviseren via hun Landelijke Vereniging van Entadministraties (LVE) de minister over die aspecten van het RVP.
- **de Inspectie voor de Gezondheidszorg** houdt toezicht op de uitvoering van het programma.

Susan Hahné

(KEA) is niet gemakkelijk, omdat heel verschillende dingen moeten worden afgewogen. Onder winst vallen bij vaccinatie bijvoorbeeld minder infecties, invaliditeit en sterfgevallen, maar ook minder ziekteverzuim en minder quarantainemaatregelen en voorbereiding daarop. Kosten van vaccinatie betreffen niet alleen spuiten, vaccin en personeel, maar ook training, aanschaf van apparatuur en de kosten van de organisatie.

Er is verder een kans dat het RVP ook vaccinaties voor ouderen of volwassenen gaat omvatten. Nu al is de jaarlijkse griepinjectie voor vijfenzestigplussers voor velen vaste prik. Zo'n injectie zou daarom in het RVP niet misstaan. Er wordt gepraat over het nut van pneumokokkenvaccinatie bij ouderen, en zelfs de oprichting van consultatiebureaus voor ouderen is niet ondenkbaar.

Daarmee zijn we meer op het vlak van de organisatie aange-land, die steeds aan de eisen des tijds wordt aangepast. Zo zorgde

vroeger het RIVM voor de productie en inkoop van vaccins, maar is die taak in 2003 bij het nieuwe, onafhankelijke Nederlands Vaccin Instituut komen liggen. Daarmee liggen de productie van vaccins en de controle daarop niet langer in dezelfde hand. Uiteindelijk zal de hele aansturing van het RVP in handen van het Centrum Infectieziektenbestrijding van het RIVM komen, en wordt ook de entadministratie daar ondergebracht.

Ten slotte is vaccinatie op dit moment nog een strikt nationale kwestie. Ieder land handelt naar eigen inzicht, met heel verschillende vaccinatieschema's tot gevolg. Dat komt doordat zo'n schema voor een deel door de praktijk en de omstandigheden wordt bepaald. Maar zelfs een duidelijk overzicht van de verschillende schema's is niet zomaar voorhanden. Het zou misschien toch nuttig zijn om eens naar mogelijkheden van Europese harmonisatie te kijken.



DE LANGE WEG VAN IDEE TOT VACCIN



THIJS VEERMAN EN BEN VAN DER ZEIJST

Wie in Nederland in de Gouden Eeuw geboren werd, had pech. Je liep namelijk veertig tot vijftig procent kans dat je al dood was voordat je achttien werd en echt kon meegenieten van Neerlands glorie. Voor een groot deel was dat te wijten aan infectieziekten die nu, dankzij vaccinatie, nauwelijks meer voorkomen. Pokken alleen al waren verantwoordelijk voor tien procent van alle sterfgevallen onder jong en oud.

Dat begon pas aan het eind van de achttiende eeuw te veranderen, toen Edward Jenner het koepokvaccin ontwikkelde. Met Jenner begon de uitroeiing van de ziekte, die in zijn eentje verantwoordelijk was voor tien procent van de sterfgevallen onder jong en oud. Begrijpelijk genoeg werd de pokkeninenting al in 1823 in Nederland verplicht gesteld voor scholieren. In 1979 werd de ziekte officieel doodverklaard. Er kwamen op de wereld geen uitbraken meer voor.

Lange tijd bleef pokken de enige ziekte waartegen inenting mogelijk was. Pas in 1880 begon de Fransman Louis Pasteur met het ontwikkelen van vaccins tegen andere ziekten. Dat had grote gevolgen. Niet alleen is dankzij het groeiende areaal aan steeds betere vaccins in de afgelopen honderd jaar onze gemiddelde levensver-



IR. M.F.A. VEERMAN is algemeen directeur van het Nederlands Vaccin Instituut (NVI), een non-profit instelling die voor Nederland de vaccins levert voor programmatische vaccinatie. Daarvoor was hij werkzaam op het gebied van de bioprocestechnologie.



PROF. B.A.M. VAN DER ZEIJST PhD, werkte 25 jaar op het terrein van virologie en bacteriologie en is thans wetenschappelijk directeur van het NVI.



Griepvaccin wordt geïnjecteerd in kippeneieren

De productie van vaccin in een cleanroom

wachting met dertig jaar gestegen, ook is de eenvoudige verplichte pokkenprik van 1823 uitgegroeid tot een complex programma van inenting tegen uiteenlopende ziekten; een kostbaar bezit, dat goed onderhouden moet worden.

Een absolute voorwaarde voor een goede bescherming van de bevolking tegen infectieziekten is de gegarandeerde beschikbaarheid van de juiste vaccins in de benodigde hoeveelheden, ook in noodsituaties. Gebleken is dat commerciële vaccinfabrikanten, tegenwoordig niet meer dan een handvol giganten, niet kunnen garanderen altijd tijdig en in voldoende mate te kunnen leveren. In landen waar de vaccinvoorziening aan de markt wordt overgelaten, zoals de Verenigde Staten, treden soms tekorten op. De Nederlandse overheid wil bij tekorten en calamiteiten de beschikbaarheid van vaccins kunnen garanderen en beschouwt vaccinatie daarom als een publieke taak.

Sinds 2003 zijn de ontwikkeling, productie en levering van

vaccins ondergebracht bij een nieuw, speciaal daarvoor opgericht overheidsinstituut, het Nederlands Vaccin Instituut (NVI) in Bilthoven.

Het is een agentschap van het Ministerie van vws, dat behalve de vaccins uit het Rijksvaccinatieprogramma ook het vaccin levert voor de jaarlijkse griepcampagne, en vaccins voor reizigers.

Het NVI, waar ongeveer vierhonderd mensen werken, moet dus in noodgevallen en bij calamiteiten de productie kunnen veiligstellen, en heeft daar ook de faciliteiten voor. Na de aanslagen van september 2001, bijvoorbeeld, produceerde het NVI pokkenvaccin om de Nederlandse bevolking bescherming te bieden tegen mogelijke moedwillige verspreiding van het pokkenvirus. De ziekte kwam weliswaar in het wild niet meer voor, maar het virus werd nog wel in een paar laboratoria in leven gehouden. Ook de levering van antivirale middelen en vaccins in geval van een griep пандemie is een taak van het NVI.

Een heel andere taak van het NVI is het doen van onderzoek naar en het eventueel daarna ontwikkelen van nieuwe vaccins, zowel tegen ziekten waar nog geen vaccin voor bestaat als ter vervanging van vaccins die nu gebruikt worden. Het NVI adviseert de regering ook over hoe het rijksvaccinatieprogramma geoptimaliseerd kan worden, en welke nieuwe vaccins daar ooit misschien in opgenomen zouden moeten worden.

250 MILJOEN EURO

Ooit, want de weg van een eerste wens of idee tot een werkelijk bruikbaar en beschikbaar vaccin is lang, extreem duur en onzeker. Door de bank genomen praten we over tien jaar en een slordige 250 miljoen Euro. Daarbij komt dat wereldwijd van elke tien gestarte onderzoeken er negen uiteindelijk op niets uitlopen.

Een van de ziekteverwekkers waartegen we op termijn graag zouden willen vaccineren is het respiratoir syncytieel virus (RSV). Dat virus is de belangrijkste veroorzaker van luchtweginfecties bij jonge kinderen. Jaarlijks worden er alleen al in Nederland gemiddeld rond de 3500 baby's in het ziekenhuis opgenomen omdat de infectie beademing noodzakelijk maakt. Het is ook een gevaarlijke ziekmaker, want elk jaar sterft een aantal kinderen aan de gevolgen van een RSV-infectie. Maar ook bij ouderen veroorzaakt RSV een ziektelast vergelijkbaar met die van griep en meer dan 400 doden. Er is geen effectief medicijn tegen, alleen beademen helpt. Dat



Het Nederlands Vaccin Instituut te Bilthoven

maakt preventie, en dus vaccinatie, des te interessanter.

Al die omstandigheden droegen ertoe bij dat het voornemen uit 1998 om een rsv-vaccin te gaan ontwikkelen heelhuids door de allereerste fase kwam: de haalbaarheidsstudie. Duidelijk was het verschijnsel ernstig genoeg en kwam het vaak genoeg voor om de kosten van onderzoek en ontwikkeling te rechtvaardigen. Er was ook voldoende vertrouwen dat het, ondanks dat eerdere pogingen elders mislukt waren, technisch mogelijk zou zijn een vaccin te maken, en dat dat vaccin ook betaalbaar zou zijn – veel vaccins, vooral de moderne zogenaamde conjugaatvaccins, zijn per dosis erg duur en worden daarom niet opgenomen in vaccinatieprogramma's die de overheid betaalt. Ten slotte leken de verwachte kosten van ontwikkeling redelijk in overeenstemming met beschikbare budgetten te zijn.

Daarmee kon het licht op groen voor de eerste echte stap op weg naar het gewenste vaccin: het maken van een productconcept. Dat wil in dit geval zeggen: een verzwakt virus dat verder ontwikkeld kan worden tot een veilig en werkzaam vaccin. Dat begint met het zoeken van de juiste manier om het vaccin te produceren. Een van de extra eisen was dat we een vaccin wilden verkrijgen dat geschikt zou zijn voor toediening via een neusspray. Niet alleen omdat de neus de natuurlijke infectieroute van rsv is, maar ook om te voorkomen dat er aan het toch al volle Rijksvaccinatieprogramma nog een extra prik wordt toegevoegd.

DOORBRAAK

In 2003 bereikte het nvt een doorbraak in dat proces van zoeken en proberen. Het lukte om met behulp van recombinant dna-technieken uit van rsv-geïnfecteerde patiënten afkomstig virus een synthetisch kopievirus te bouwen, dat zich door onderzoekers op allerlei manieren laat manipuleren. Dat kopievirus kan zo veranderd worden dat het als vaccin kan dienen. Vanaf dat moment begon een nieuwe fase, de preklinische. Allereerst moet nu in het lab op kleine schaal het productieproces voor de basis van het vaccin in wording worden opgezet, uitgewerkt en beheersbaar gemaakt. Er moet een betrouwbare methode ontwikkeld worden voor de productie van het basisvaccin in constante hoeveelheden van constante, hoge kwaliteit. Kortom, een productielijntje dat elke dag even veel van precies hetzelfde oplevert. Daarbij moet er aan het basisproduct zo gesleuteld worden dat het stabiel en doelmatig blijft, terwijl er zo weinig mogelijk componenten en eigenschappen

aan worden toegevoegd die later tot bijwerkingen aanleiding kunnen geven.

Is die bepaald niet simpele horde eenmaal genomen, dan komen de eerste tests op dieren in zicht, om te zien of het conceptvaccin werkt zoals verwacht, en om de bijwerkingen ervan te bepalen en analyseren. Als de balans daarvan voldoende gunstig is, spreken we van *proof of principle*, een echte mijlpaal.

Dit is meestal het moment waarop bedrijven en instanties die vaccins ontwikkelen bekend maken dat er een nieuw vaccin is ontdekt, en zo komt het dan ook in de pers. 'Goed nieuws voor muizen' noemen kenners dat ietwat misprijzend, want er is in werkelijkheid nog lang geen sprake van een veilig, effectief en verkrijgbaar product. De kans is nog steeds aanwezig dat het in principe werkzame vaccin alsnog sneuvelt in de jarenlange klinische fase die nu begint: de fase van het testen op mensen.

200.000 BABY'S

De klinische testfase bestaat uit drie delen. Het eerste deel is het zogenaamde veiligheidsonderzoek, waarbij enige tientallen volwassen proefpersonen het vaccin krijgen toegediend om te zien of het veilig is en geen onacceptabele bijwerkingen vertoont.

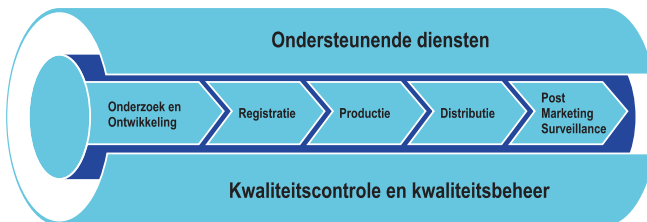
Ook al gaat het nu nog maar om weinig mensen, toch is het begin van de klinische fase het moment waarop het ontwikkelen van een vaccin pas echt een geldverslindende onderneming wordt. Eenmaal buiten het laboratorium raken onmiddellijk heel veel meer instanties en mensen – artsen, verplegend personeel, ziekenhuisadministraties en -voorzieningen, controle-instanties, en zo voort – bij het onderzoek betrokken, en moet aan heel veel strakke regels en procedures voldaan worden om de veiligheid van de proefpersonen en de omgeving te waarborgen. Een van de belangrijkste daarvan is het principe van *informed consent*, beslissen op basis van volledige kennis, dat inhoudt dat proefpersonen slechts geaccepteerd mogen worden als zij zich vrijwillig melden nadat ze uitdrukkelijk van alle ins en outs van het klinisch onderzoek in kwestie op de hoogte zijn gebracht. Dat informeren dient te gebeuren door iemand met kennis van zaken, maar zonder rechtstreeks belang bij het onderzoek. Het is een even noodzakelijke als ingewikkelde procedure, die nog een graadje ingewikkelder wordt als het, zoals later in de klinische fase van het onderzoek, om kinderen gaat. Dan beslissen immers de ouders, maar moet toch ook rekening gehouden worden met het kind zelf.

Sommige veelbelovende vaccins worden op grond van het veiligheidsonderzoek afgekeurd, omdat ze naar verhouding een te zware belasting blijken te vormen voor de proefpersonen. Maar hebben zich geen problemen van betekenis voorgedaan, dan volgt de klinische fase 2. Nu gaat het opnieuw om een kleine groep. Maar ditmaal zijn het kinderen, en draait het onderzoek behalve om bijwerkingen vooral om de vaststelling dat het bedoelde effect optreedt en om het uitplussen van de beste dosering.

Als ook deze onderzoeksfase een voldoende gunstig resultaat heeft, volgt fase drie, het klapstuk van het klinisch onderzoek. Nu moet het definitieve bewijs geleverd worden dat het vaccin ook werkelijk de ziekte voorkomt waartegen het ontwikkeld is, en dat ook op de langere termijn de bijwerkingen binnen de perken blijven. Nu gaat het om heel grote aantallen baby's, tot soms wel 200.000 toe. Intussen moet dus ook de productiecapaciteit van het vaccin, die aan het begin van de klinische fase nog maar heel miniem was, voldoende zijn opgeschaald om de benodigde, vaak honderdduizenden eenheden te kunnen leveren. Dat in deze periode aanzienlijke financiële risico's genomen moeten worden, zal duidelijk zijn. Want ook zo dicht bij de eindstreep vinden vaccins met enige regelmaat nog een roemloos einde, bijvoorbeeld bij gebrek aan werkzaamheid: wat bij muizen echt een positief verschil uitmaakt, kan bij mensen nogal eens tegenvallen.

Deze grootschalige klinische onderzoeksfase kan jaren duren, omdat het afwachten is of het aantal ziektegevallen onder de proefpopulatie voldoende afneemt. Soms kan de effectiviteit sneller bepaald worden, door serologisch onderzoek. Men zoekt dan naar afweerstoffen in het bloed die maatgevend zijn voor de mate van bescherming. Maar bijvoorbeeld bij een ziekte als kinkhoest werkt die methode niet, dan zit er niets anders op dan afwachten.

Vaccin waardeketen



REGISTRATIE

Als het einde van een goed verlopen klinische fase eindelijk daar is, zijn er sinds het begin van het project al gauw tien tot vijftien jaar verstreken, en nog kunnen we niet één kind inenten. Daarvoor moet eerst toestemming van de nationale autoriteiten verkregen worden: het vaccin moet geregistreerd.

In Nederland beoordeelt het College Beoordeling Geneesmiddelen (CBG) of een nieuw vaccin voor registratie in aanmerking komt, en daarmee op de markt wordt toegelaten. Het CBG en zijn broederorganisaties elders gaan daarbij niet over een nacht ijs. Letterlijk niets wordt aan het toeval overgelaten: gegevens uit preklinische en klinische onderzoeken, gegevens over de productie van het vaccin, de bijbehorende kwaliteitsgegevens en wat er verder maar te bedenken valt, wordt in het beoordelingsproces betrokken. Volstonen vroeger nog een paar tientallen A-viertjes, tegenwoordig is het registratiedossier van één enkel vaccin al gauw een halve meter dik. Mede doordat er ook nog op Europees niveau voorgeschreven procedures meespelen, is registratie opnieuw een zaak van lange adem, er gaat gauw anderhalf jaar mee heen.

KOELWAGENS

Alleen als vaststaat dat de balans tussen werkzaamheid en veiligheid van het vaccin positief is, en dat de ziekte in kwestie ernstig genoeg is om vaccinatie te wettigen, gaat het CBG tot registratie over. En pas als dat gebeurd is, kan de productie verder worden opgeschaald en komt het vaccin op de markt.

Hoe een vaccin geproduceerd wordt, hangt ervan af of het bereid wordt uit een bacterie of een virus. In het eerste geval volstaan een voedingsbodem waarop de bacterie zich thuisvoelt en een goede temperatuursregeling. Maar virussen kunnen zich alleen in levende cellen vermenigvuldigen. In dat geval moeten dus voldoende cellen van het juiste type gekweekt worden, of moet een ander organisme als broedplaats dienst doen, bijvoorbeeld een kippenembryo.

Vanzelfsprekend gelden bij elke vaccinproducent, dus ook bij het NVI, overall strenge kwaliteitseisen, die met iedere nieuwe ervaring die ergens in de wereld wordt opgedaan, verder verscherpt worden. Grondstoffen, halffabrikaten en eindproducten worden eindeloos getest en gecontroleerd. Er wordt in superschone cleanrooms gewerkt, in speciale kleding, en volgens nauwkeurig vastgelegde internationale normenstelsels voor productie, laboratoriumbeheer en klinisch handelen. Good Manufacturing Practice (GMP),

Good Laboratory Practice (GLP) en Good Clinical Practice (GCP) zijn aanvullingen op de ISO-normen die ook worden gehanteerd. Ten slotte verlaat geen flesje vaccin de fabriek zonder door een schouwer gecontroleerd te zijn op afwijkingen, deukjes en vacuümverlies. Pas als die zijn goedkeuring geeft, mag er een etiket op en gaat het product de koeling in, vanwaar in het geval van het NVI dagelijks koelwagens vol vaccin uitrijden naar de koelcellen van de tien regionale entadministraties. Van daaruit worden de flesjes weer verder gedistribueerd naar de consultatiebureaus en de GGD's overal in het land.

Ook nu houden onderzoek en controle niet op. De Inspectie voor de Gezondheidszorg controleert of men zich bij de productie en distributie van vaccins aan de regels houdt. Maar ook blijft men werking en bijwerkingen na registratie in het oog houden middels een zogenaamde fase-4 of post marketing surveillance studie. Er zou zich in een enkel geval immers na verloop van tijd nog een bijwerking kunnen openbaren. Als dat gebeurt, moet de registratiehouder de registratieautoriteit inlichten, die bekijkt of de registratie gehandhaafd kan blijven.

ANDERE TIJDEN

Sinds de dagen waarin vaccinatie slechts uit het enten met koe-pokvaccin bestond, is er al veel veranderd. De spectaculaire ontwikkeling van de moderne biotechnologie, en vooral de moleculaire microbiologie en immunologie, hebben de grenzen van de vaccinontwikkeling opengegoot. En er komen nog heel andere tijden. Met een jaar of tien zullen naar verwachting vaccins tegen RSV, meningokokken B en het humaan papillomavirus, de boosdoener achter baarmoederhalskanker, in het Rijksvaccinatieprogramma zitten. Verder in het verschiet liggen vaccins tegen tuberculose, malaria, AIDS en verschillende andere geslachtsziekten. Te denken valt zelfs aan therapeutische vaccins, die patiënten die lijden aan allergieën, vormen van kanker of de ziekte van Alzheimer zouden kunnen genezen.

Al die dingen zijn denkbaar geworden, en sommige zijn al tot op zekere hoogte realiteit, doordat we tegenwoordig rechtstreeks en doelgericht in het erfelijk materiaal van organismen kunnen ingrijpen. Tot niet zo lang geleden kon een levend vaccin op basis van een verzwakte ziekteverwekker alleen door eindeloos proberen en experimenteren gemaakt worden, zonder garantie op succes. Maar met moderne DNA-technologie kunnen we het erfelijk mate-

riaal van een micro-organisme gericht veranderen. We kunnen zijn ziekmakende eigenschappen uitschakelen, zonder zijn 'irritatiefactor' aan te tasten, de eigenschap die ons immuunsysteem aanzet tot het nemen van beschermende maatregelen.

Een andere nieuwe mogelijkheid is het gebruiken van een deel van het erfelijk materiaal van een micro-organisme om het voor de immuunreactie relevante eiwit waarvoor dat codeert in grote hoeveelheden in zuivere vorm aan te maken. Op die manier kunnen we mensen vaccineren met slechts die 'delen' van een ziekteverwekker die tot bescherming leiden, zonder de ingeënte persoon met de rest in contact te brengen. Heel wat bijwerkingen kunnen zo vermeden worden.

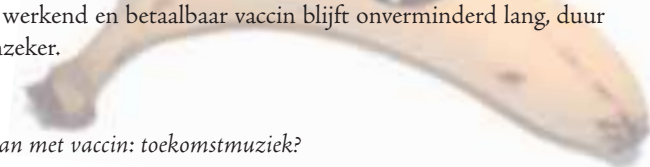
Het nieuwe kinkhoestvaccin is een voorbeeld van de werking van dat principe. Het tot voor kort gangbare vaccin bestond uit gedode hele bacteriën. Het nieuwe vaccin is a-cellulair en bevat voornamelijk gezuiverde bacteriële eiwitten, en mist de bestanddelen die voor de meeste bijwerkingen verantwoordelijk zijn.

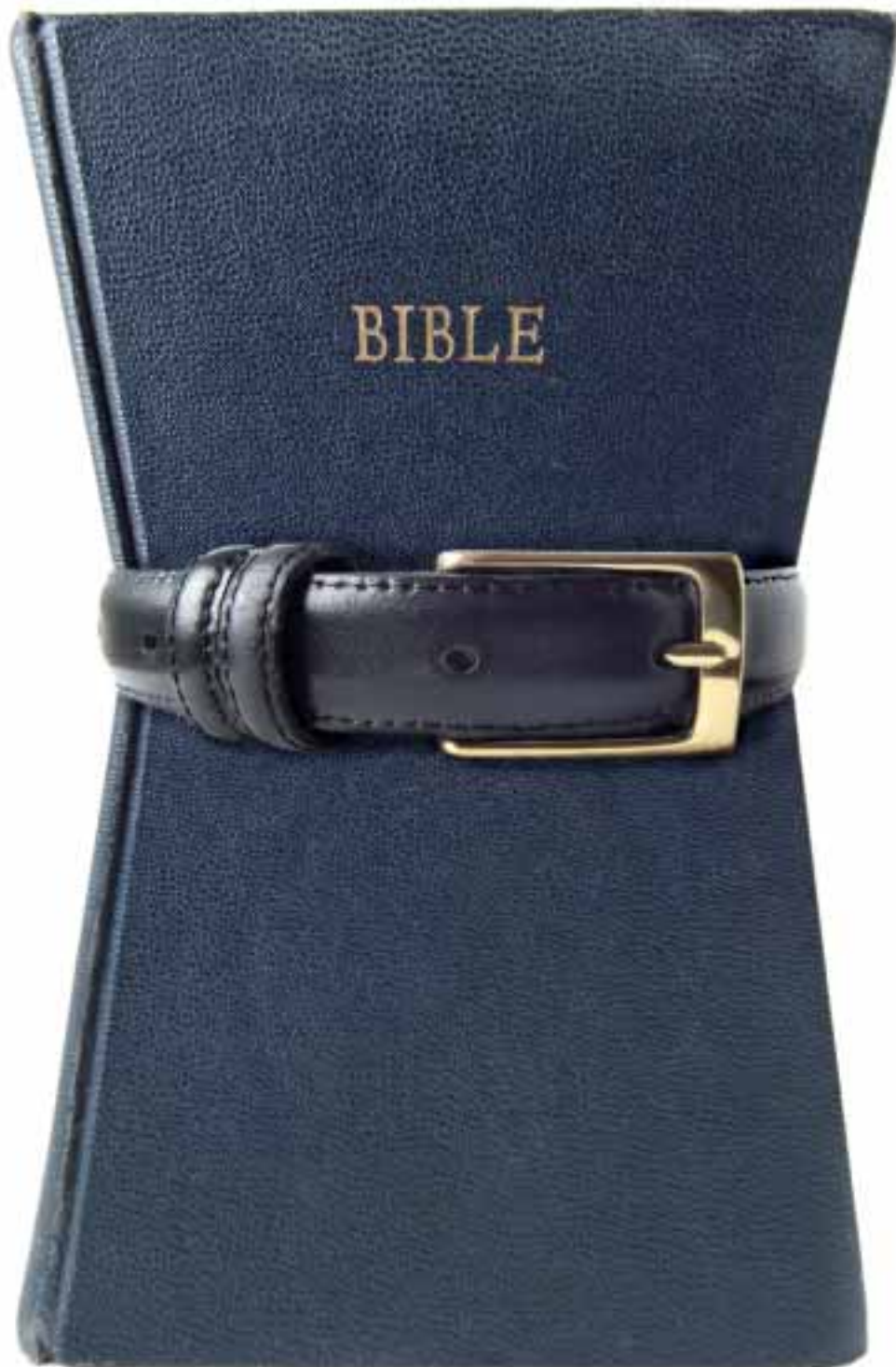
BANANEN

Behalve nieuwe vaccins zullen er ook vaker dan nu het geval is nieuwe en prettiger manieren van toediening komen, naast de oude, vertrouwde, maar door menigeen gewantrouwde en gehate spuit. In de toekomst zullen neussprays, pleisters à la de nicotinepleisters van tegenwoordig of zelfs vruchten waarschijnlijk vaker het transport van vaccins naar binnen in het lichaam gaan verzorgen.

Er zijn nog wel wat lastige hindernissen te overwinnen. Weliswaar is het sinds we transgene planten kunnen maken, technisch doenlijk om planten de antigenen te laten maken die ze geschikt maken als vaccin, en zou dat ook een mooie en goedkope manier van verstrekken opleveren, maar daarmee zijn we er niet. Wil bijvoorbeeld een 'bananenvaccin' bruikbaar zijn, dan moeten we kunnen garanderen dat elk exemplaar exact evenveel werkzame stof bevat. En dat terwijl geen twee bananen zelfs maar exact gelijk van omvang zijn. Bij alle nieuw beschikbaar komende kennis en de ongekende mogelijkheden die er het gevolg van zijn, verandert er aan een ding niets: de weg van een lokkend vergezicht naar een concreet werkend en betaalbaar vaccin blijft onverminderd lang, duur en onzeker.

Banaan met vaccin: toekomstmuziek?





TWIJFELAARS EN TEGENSTANDERS

VACCINATIETROUW IN EEN VERANDERENDE WERELD



STUART BLUME EN ELVIRA KASTELIJN



PROF.DR. S.S. BLUME is hoogleraar wetenschapsdynamica aan de Afdeling Sociologie en Antropologie van de Universiteit van Amsterdam. Zijn onderzoek concentreert zich op de ontwikkeling en invoering van nieuwe medische technologieën, waaronder nieuwe

vaccins.



E.W. KASTELIJN MA is sociaal-wetenschapper en studeerde af in de medische antropologie op het gebied van vaccinatiebeleid.

Het Rijksvaccinatieprogramma werd aanvankelijk alleen afgewezen door bevindelijk gereformeerde gemeenschappen in de 'bible belt' die loopt van de Zeeuwse eilanden via de Veluwe naar de kop van Overijssel.

Hoewel verreweg de meeste mensen in landen als Nederland hun kinderen als vanzelfsprekend laten inenten, geldt dat niet voor iedereen. Een groeiende groep mensen zet vraagtekens bij het van overheidswege verstrekte programma van vaccinaties, om een veelheid van redenen.

Verzet tegen vaccinatie is net zo oud als grootschalige vaccinatie zelf. Vanaf het moment dat de Nederlandse regering in 1823 elk schoolkind verplichtte tot inenting tegen pokken, waren er mensen die op meestal religieuze, soms ook andere gronden weigerden daaraan te voldoen. De verplichting werd mede daarom in 1857 weer afgeschaft. Zelfs toen in 1871 een rampzalige pokkenepidemie uitbrak die in twee jaar tijd bijna 23.000 mensenlevens zou eisen, en het geschrokken parlement in 1872 de Wet tegen de besmettelijke ziekten aannam, die opnieuw een vaccinatieplicht voor alle scholieren inhield, gaf dat aanleiding tot breed protest vanuit de bevolking.

In 1881 organiseerden die protesten zich in een nieuwe beweging, de Bond tegen Vaccinatiedwang. Verplichte vaccinatie, zo stelde de beweging, waarvan maar betrekkelijk weinig medici en relatief veel predikanten lid werden, verdroeg zich niet met de individuele vrijheid die de moderne mens toekwam. Dat argument vond langzaamaan steeds meer gehoor in politieke kring, en leidde in 1928 tot een wettelijke ontheffingsclausule voor mensen met gewetensbezwaren.

Vanaf dat moment stortte de vaccinatiegraad onder de jeugd even snel in als de protesten tegen vaccinatie wegsmolten. In 1939 trok de regering de touwtjes weer wat aan door gemoedsbezwaarden te verplichten hun standpunt bij de burgemeester te komen toelichten, en toen het na de Tweede Wereldoorlog mogelijk werd om tegen steeds meer gevreesde ziekten in te enten, polio bijvoorbeeld, werden de van overheidswege aangeboden vaccinaties in het algemeen graag aanvaard. Dat vaccinatieprogramma, dat sinds 1957 bekend staat als het Rijksvaccinatieprogramma, werd aanvankelijk vrijwel alleen afgewezen door bevindelijk gereformeerde gemeenschappen in de 'bible belt' die loopt van de Zeeuwse eilanden via de Veluwe naar de kop van Overijssel.

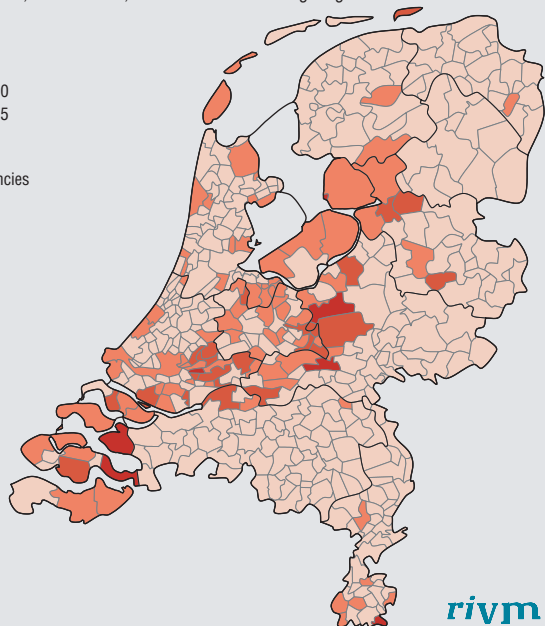
DKTP vaccinaties 1-1-2005

per gemeente, cohort 2002, eerste revaccinatie zuigelingen

Percentage



— provincies



Bron: LVE

rivm

DKTP vaccinaties 1.1.2005 per gemeente, cohort 2002, eerste revaccinatie zuigelingen.

Bron: Nationale Atlas Volksgezondheid (www.zorgatlas.nl), RIVM, bron data: LVE

De kaart laat zien dat het percentage gevaccineerde kinderen in de meeste gemeenten hoger is dan 95%. Gemeenten met een vaccinatiepercentage lager dan 95% vinden we vooral in de zogenaamde 'biblebelt'. Dit is een gebied dat zich uitstrekt van de Zeeuwse eilanden via het Zuid-Hollandse en Utrechtse platteland naar de Noord-Veluwe en de kop van Overijssel.

In de laatste jaren van de twintigste eeuw is er iets begonnen te veranderen. Een groeiend aantal ouders in verschillende landen laat hun kinderen niet of maar gedeeltelijk inenten. Het is een ontwikkeling die gezondheidsautoriteiten zorgen baart. De gezondheid van individuen wordt immers niet alleen bepaald door hun eigen immuniteit, maar ook door de mate waarin hun omgeving ze afschermt van contact met ziekteverwekkers. Zakt de vaccina-

tiegraad tot onder de negentig procent, dan gaat die afschermdende werking, de zogenaamde 'herd immunity', goeddeels teloor.

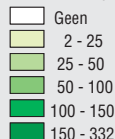
KINKHOEST

In Nederland is er vooralsnog geen reden tot paniek. Over het hele land gemiddeld ligt de vaccinatiegraad, zeker onder kleuters en schoolkinderen, op tenminste 95 procent. Onder eenjarigen is in Nederland 96 procent ingeënt tegen de mazelen, tegen 86 procent in Frankrijk, 80 procent in Groot-Brittannië en 75 procent in België. Maar volgens de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) is er wel sprake van een dalende trend bij zuigelingen, die kort voor het jaar 2000 inzette, met name in Amsterdam. Anders dan vroeger, komen ouders die hun kinderen niet of onvoldoende laten vaccineren niet meer vrijwel uitsluitend uit bevestigd gereformeerde kring.

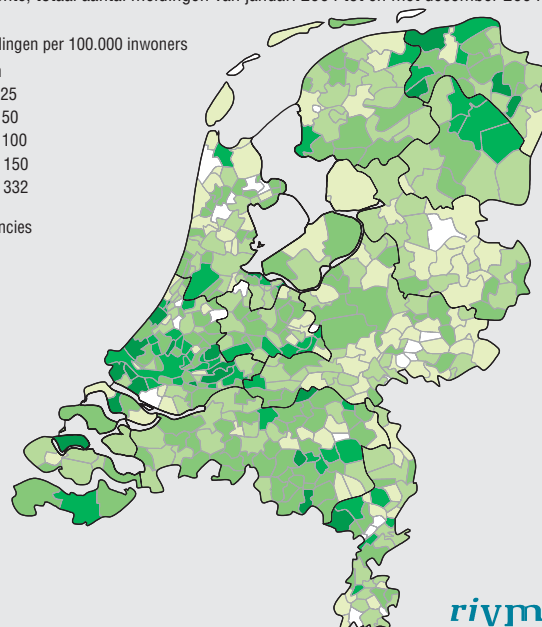
Kinkhoestmeldingen 2004

per gemeente, totaal aantal meldingen van januari 2004 tot en met december 2004

Aantal meldingen per 100.000 inwoners



— provincies



Bron: RIVM

rivm

Kinkhoestmeldingen 2004,

Bron: Nationale Atlas Volksgezondheid (www.zorgatlas.nl), RIVM.

Net als experts en toezichthouders in andere landen doen, wijt ook de Nederlandse IGZ deze trend aan het optreden van een herboren antivaccinatiebeweging, die onbegrip en misleidende informatie zou verspreiden. Die verklaring gaat onder meer terug op een invloedrijke studie over kinkhoestvaccinatie in de jaren tussen 1970 en 1990. Er was destijds zoveel te doen over mogelijke bijwerkingen van het gebruikte vaccin, dat Japan en Zweden de inenting zelfs geheel uit hun vaccinatieprogramma's schraptten en elders heel wat ouders van de inenting afzagen. In 1998 bleek er een duidelijk verband te bestaan tussen het optreden van antivaccinatiegroeperingen in een land en het aantal gevallen van kinkhoest: hoe feller de anti's zich roerden, hoe meer kinkhoest er zich voordeed. Maar daarmee is de huidige trend niet zonder meer ook verklaard.

In de jaren na 1970 is in de hele geïndustrialiseerde wereld een breed scala ontstaan van organisaties die om een of andere reden bezwaar maakten tegen bepaalde vaccins of vaccinatiepraktijken. Sommige richten zich op het recht van de ouders om over hun kinderen te beslissen, andere ijveren voor schadevergoedingsregelingen als kinderen door vaccinatie schade hebben opgelopen. Sommige zijn tegen vaccinatie in het algemeen, andere hebben vooral een afkeer van een bepaald vaccin.

Binnen Nederland is vooral de Nederlandse Vereniging Kritisch Prikken (NVKP) bekend geworden, die in 1994 werd opgericht door een groep mensen die als ouder of vanuit hun beroep 'ervaring hadden met de negatieve bijwerkingen van inenten'. Op de vele vragen waarmee zij zaten werd naar hun gevoel door artsen en consultatiebureaus nauwelijks gereageerd, zodat men besloot zelf meer kennis over de risico's van vaccineren op te doen en die aan het grote publiek ter beschikking te stellen.

INTERNET

De NVKP, die rond de 1200 leden telt, wil niet geassocieerd worden met een of andere alternatieve kijk op de geneeskunde, zoals antroposofie of homeopathie, en pleit voor noch tegen inenting in het algemeen. Wat ze allereerst beoogt, is informeren over de gevolgen van vaccinaties, om zo iedereen in staat te stellen zelf een rationele afweging te maken ten aanzien van elke afzonderlijke vaccinatie. Belangrijk daarbij is de registratie van door ouders gerapporteerde negatieve consequenties van inenting. Verder wil men steun geven aan mensen die problemen hebben met een inenting of die ervoor kiezen hun kind niet of niet volledig in te laten enten, en

juridisch advies geven in geval van schade door vaccinaties.

Autoriteiten als het Ministerie van vws en de IGZ maken zich vooral zorgen over de groeiende populariteit van wat zij als irrationele misvattingen zien. Het internet geldt als belangrijke boosdoener, ook al geven de meeste ouders aan het web niet als een belangrijke informatiebron over vaccinaties te beschouwen. Allerlei websites van antivaccinatiebewegingen zijn maar een Googeltje ver weg, stelt men, en heel wat vooral Engelstalige sites geven het idee dat vaccins ongewenste effecten hebben, idiopathische ziekten veroorzaken, slechts tijdelijk bescherming bieden en een schending van burgerlijke vrijheden inhouden. Ook lees je vaak dat het vaccinbeleid in stand gehouden wordt door en ten behoeve van de farmaceutische industrie, die het vaccineren als melkkoe beschouwt.

Naast al die zorg over misleiding en propaganda door anti's kan het echter geen kwaad ook wat meer naar de ervaringen, zorgen en daden van de ouders zelf te kijken. Dat deed bijvoorbeeld TNO Preventie en Gezondheid in 2000, in een steekproef onder 350 gezinnen met tenminste één kind onder de vier jaar en 150 gezinnen met tenminste één kind van negen of tien jaar oud. De vaccinatiegraad lag ergens tussen de 81 en 88 procent – precies vaststellen ging niet, omdat sommige ouders niet wisten wat de inentingsstatus van hun kind was.

Driekwart van de ondervraagde gezinnen had zich tenminste eenmaal afgevraagd of een inenting wel wenselijk was en had dat ook besproken met huisarts of wijkverpleegster. Wat men beslist wilde weten, was welke bijwerkingen kunnen optreden en wat de kans daarop is, hoe lang een inenting bescherming biedt en wat de gevaren van niet inenten zijn. De meerderheid was tevreden over de manier waarop ze geïnformeerd waren, hoewel 85 procent wel nog extra informatie van de gezondheidsdiensten had geraadpleegd. Slechts 16 procent had aan dat alles nog niet genoeg gehad, maar niet meer dan twee procent was op het internet gaan zoeken. Dat waren voornamelijk jonge en beter opgeleide moeders.

Over het algemeen vonden de ouders dat ze zich goed lieten informeren. Weinig waarde zei men te hechten aan kennis van andere ouders, aan ervaringen van kinderen die een besmettelijke ziekte al eerder gehad hadden, aan meningen die de ronde deden in de directe sociale omgeving. Wat wel zwaar woog, en de houding van ouders tegenover het Rijksvaccinatieprogramma sterk kan beïnvloeden, is de geboorte van het eerste kind. Toch maar wel doen, dacht men vaak als het puntje bij het paaltje kwam. De eigen erva-

ring speelde daarbij een rol, eerder dan dat er sprake was van een systematische afweging van voor- en nadelen.

IDEOLOGIE

Maar er zijn ook mensen met een negatievere houding, die in het algemeen verondersteld worden uit de alternatieve hoek te komen: mensen die gedreven worden door een gezondheidsideologie, zoals antroposofie of homeopathie, of een geloof. Maar het aantal mensen dat zulke ideologieën strikt aanhangt, is te klein om een merkbaar effect te hebben op de vaccinatiegraad. Wat er aan de hand lijkt te zijn, is dat brokstukken van zulke alternatieve ideologieën stilaan door meer en meer mensen omarmd worden, vanuit de behoefte om zich een persoonlijk standpunt te vormen, zelf positie te kiezen in de maatschappij en ten aanzien van de keuzes en eisen waarvoor mensen zich gesteld zien.

Deze mensen zien inenting in het algemeen als een probleem, een dilemma waarvoor nog geen oplossing bestaat. Ze proberen per situatie vanuit hun eigen kennis en ervaring een besluit te nemen waarvoor ze vinden dat ze de verantwoordelijkheid kunnen nemen, zoals deze schrijfster in 2002 op de website *Ouders Online*: 'Het kinkhoestvaccin dat nu in gebruik is, is niet meer voldoende efficiënt en dat betekent dat de kinderen ondanks hun immunisatie toch de ziekte kunnen krijgen. Als ouder neem ik liever het risico dat mijn kind kinkhoest krijgt en een levenslange immuniteit verwerft, dan dat ik het risico neem om mijn kind in te enten en een dubbel risico loop, dat mijn kind niet alleen slecht reageert op het vaccin maar ook nog eens kinkhoest krijgt.'

Ook uit de scriptie van Willianne Krijnen uit 2004 komt een heel ander beeld naar voren dan dat wat TNO twee jaar eerder vond. Krijnen sprak met ouders wier kinderen dezelfde naschoolse opvang bezochten als haar eigen dochter. Geen representatieve groep dus, maar een met een bovengemiddeld opleidings- en inkomensniveau, met een oververtegenwoordiging van artistieke beroepen. In dat milieu, noteert zij, is een selectieve antivaccinatiehouding niet gebaseerd op een geloof of ideologie, maar wordt die gevormd 'door persoonlijke ervaring, observaties van de bijwerkingen (hetzij uit een eerste- of tweedehands ervaring), negatieve raad, een persoonlijk belang bij het onderwerp en de motivatie om de literatuur te lezen.'

Een van Krijnens moeders verwoordde haar standpunt zo: 'Ik probeer op een natuurlijke geboorte te vertrouwen, en ik probeer

op een natuurlijke zwangerschap te vertrouwen, met zo min mogelijk interventies. Ik probeer om het geheel te behouden, het mirakel intact te laten, niet te laten leiden door vrees. Het gevoel dat deze mooie kleine baby, die zo perfect is, zo spoedig wordt ingespoten met al dit materiaal, dat voelt werkelijk afschuwelijk... Het is een zeer gevoelig systeem dat rijpt, dit is een veel te grote inmenging. Maar ik veronderstel dit met een zeer primitief gevoel om de baby te beschermen.' Een ander trekt het nog iets breder: 'Ik denk dat we veel breder denken dan enkel het *niet* inenten, het is niet alleen dit, maar een gehele andere filosofie op het leven en het opvoeden van je kind, hoe voedt je het op, wat krijgt het te eten en van dat soort zaken.'

ONZEKERHEID

Veel van de ouders in Krijnens groep vinden dat gesprekken met andere ouders juist erg belangrijk zijn. Ze wegen misschien nog zwaarder dan de druk zich te conformeren aan hoe het hoort en de adviezen van artsen. De behoefte aan geestverwanten is groot, informatie afkomstig van vrienden en kennissen doet er zeer toe: 'Er is een enorme onzekerheid, en wanneer je over iets onzeker bent, vraag je het je vrienden. Zij hebben waarschijnlijk dezelfde onzekerheid, en zij hebben hun besluit op iemand anders zijn onzekerheid gebaseerd, en zo houdt je het systeem in stand. Hier is niets verkeerd aan, iedereen zoekt veiligheid, ik ook (als vader). Ik ben ook blij wanneer ik iemand ontmoet die mijn mening over inenting deelt.'



Groeiboekje
Bron: RIVM

“Alarm over inenting bij kinderen”, kopte de Britse kwaliteitskrant *the Guardian* In februari 1998 op de voorpagina. “Dokters dringen aan: Verbied combinatievaccin!”, riep de *Daily Mail*. Ene dr. Andrew Wakefield, arts in het Royal Free Hospital in Londen, zou aangetoond hebben dat inenting met het BMR-vaccin autisme tot gevolg kon hebben. In de maanden die volgden stortte de vaccinatiegraad voor bof, mazelen en rodehond in Engeland gevaarlijk in, in sommige delen van Londen tot beneden zeventig procent. Na verloop van tijd bleek dat er geen sprake was van een aantoonbaar verband, en raakte Wakefield zijn baan kwijt. Maar de schade was gedaan. Het vertrouwen van het Britse publiek in het nationale vaccinatieprogramma en de voorlichting daarover, was voor jaren en jaren ernstig beschadigd. Hoe kon het zover komen?

Er waren in dit geval veel schuldigen. Allereerst Wakefield zelf, die zijn conclusies baseerde op een onderzoek bij twaalf kinderen met autisme-achtige verschijnselen. Bij acht daarvan waren de problemen volgens de ouders kort na de BMR-vaccinatie begonnen, en kwamen daar ‘dus’ uit voort. Wat Wakefield tegenover iedereen verzweeg, was dat de kinderen niet zomaar naar hem verwezen waren, maar voor de helft kwamen uit een groep gezinnen die bezig was met de voorbereiding van een rechtszaak om schadevergoeding, in het kader waarvan ook Wakefields onderzoek gefinancierd was. Zowel



de ouders als Wakefield zelf hadden er dus groot belang bij dat er een positief verband gelegd werd tussen vaccinatie en de problemen van de kinderen. Dat heet belangenverstrengeling, en maakt het onderzoek waardeloos.

De tweede schuldige was *The Lancet*, het meest vooraanstaande medische vaktijdschrift van Groot Brittannië. Niet alleen liet het blad zich door Wakefield bedotten – hij verzweeg de belangenverstrengeling, het blad vroeg niets – maar ook organiseerde de redactie rond de publicatie van Wakefields artikel een heuse persconferentie met Wakefield als held,

dat was voor zo’n blad wel heel ongebruikelijke bombarie.

De derde schuldige was de immer sensatiebeluste Britse pers, die de zaak nog eens flink opblies. Alhoewel, in dit geval was de pers ook wel een beetje slachtoffer. Wetenschappers wéten dat journalisten er bij wetenschappelijk nieuws vaak maar een slag naar slaan, en vooral sappige, dramatische en liefste enge details uitvergrooten. Een ongebruikelijke persconferentie van het chicste vakblad van het land onderstreept dan nog eens extra het belang dat de redactie aan het artikel hecht, en het vertrouwen dat die redactie erin heeft. Je kunt journalisten nauwelijks verwijten dat ze dan aannemen dat het dus om ongebruikelijk groot nieuws gaat, en dat ze alle registers opentrekken.

De vierde schuldige was de Britse overheid, die in de jaren negentig bij het grote publiek al veel van het vertrouwen inzake de zorg voor de volksgezondheid had verspeeld. Dat was gebeurd toen, nadat de eerste gevallen van gekkekoeienziekte waren opgetreden, de overheid eerst halsstarrig bleef beweren dat het eten van rundvlees compleet veilig was, om uiteindelijk te moeten toegeven dat je er in bepaalde gevallen op afschuwelijke wijze aan kon doodgaan middels de ziekte van Creutzfeldt-Jakob.

(met dank aan Kees Vermeer, tekstschrijver)

Dat laat zien dat twijfels niet alleen maar met de behoefte aan een persoonlijk afweging te maken hebben, maar ook met het deelnemen in een soort bredere consensus. Die gedeelde opvattingen vormen zich door uitwisseling van ervaringen met familie en vrienden, zoals slechte behandeling door een zorgmedewerker of het optreden van een pijnlijke bijwerking bij een inenting. Zo ontstaat stukje bij beetje een lokale inentingscultuur.

Zeggen en doen is niet altijd hetzelfde. Feit was dat een groot deel van Krijnens kritische ouders hun kinderen wel had laten inenten, maar helemaal happy voelden ze zich daarover niet: 'Ik moet zeggen dat het nog steeds in mijn hoofd spookt, weet u, ik zou meer te weten moeten komen. Maar dat doe ik niet en dat is niet juist. Het is werkelijk belangrijk. Je doet het enkel automatisch... wanneer je beter geïnformeerd bent, geeft het een beter gevoel, dan kan je een bewuste keuze maken. Soms wanneer ik over andere mensen hoor, denk ik, ik had dat ook moeten doen. Ik wil niet noodzakelijk niet inenten, maar wel een overdachte beslissing nemen. Dat zou beter zijn geweest dan enkel de massa te volgen.'

Van grote invloed vinden Krijnens ouders de opstelling van artsen en het hele bouwwerk van gezondheidsvoorzieningen, die zich niet richten op het neutraal verstrekken van informatie, maar ertoe neigen mensen vooral gerust te stellen en vaccinatie aan te prijzen. Inenten is in principe vrijwillig, maar dat is niet de indruk die artsen wekken. De literatuur, die ze aanreiken, dient volgens de ouder niet ter informatie, maar slechts ter bevestiging. Het zijn glanzende reclamefolders, die voorbijgaan aan zaken als bijwerkingen, beschermingsduur of de eventuele systematische gevolgen voor het immuunsysteem van het kind.

DRUK

De hoogopgeleide oudergroep, gewend om zelf na te denken over beslissingen in hun persoonlijk leven, neemt artsen die houding kwalijk, evenals de druk die ze op ouders uitoefenen als die lastige vragen stellen: 'Ik ging naar de gezondheidskliniek om hem te wegen. Het soort van zorgmedewerker kwam naar mij toe van "u had hem al eerder moeten laten wegen". In elk geval ging ik en zij zeiden dat hij gevaccineerd diende te worden. "Als je door de gang loopt kun je hem vandaag nog laten vaccineren." "Maar ik wil hem niet laten vaccineren." Ze stonden verbaasd. Ik bedoel ze waren echt geschokt, maar ik was zeer geïrriteerd. Zij zeggen je gewoon om de gang door te lopen. Is het dan wel een keus? Alhoewel

wel het niet verplicht is, voelt het wel zo.'

De rgz erkent dat het bestaande voorlichtingsmateriaal niet meer voldoet. Ze schreef daarover in 2002: 'Met name informatie over de aard en de ernst van de ziekten én betere en neutrale informatie over de bijwerkingen is hard nodig, zodat ouders wel-overwogen een keuze kunnen maken.' Dat goede voorlichting lang op zich liet wachten is volgens sommige deskundigen te wijten aan gemakzucht bij de overheid. Voor veel ziekten ligt de vaccinatiegraad al decennia lang boven de 95 procent, dus waar zou je druk over maken?

Het is overigens niet gezegd dat met betere informatie, overtuigend bewijsmateriaal en het weerleggen van argumenten van antivaccinatiegroepen alles weer wordt zoals het was. Er lijken dieper liggende veranderingen in de maatschappij aan de minder vanzelfsprekende acceptatie van vaccinatie ten grondslag te liggen: individualisering, afnemende solidariteit, en geslonken vertrouwen in de overheid. Decennialang is gehamerd op persoonlijke rechten en vrijheden. Meer en meer wordt de burger aangemoedigd zelf de verantwoordelijkheid te nemen voor zijn eigen gezondheid. Dat heeft een nieuwe mentaliteit geschapen. Mensen komen met een eigen diagnose bij de dokter, zijn zich bewust van het recht op een vrije keus op basis van goede informatie.

Dat geldt ook op het gebied van vaccinatie, maar de marktwerking die elders juist het zelf beslissen stimuleert, wordt in de vaccinatiewereld juist ontmoedigd. Er is sprake van een conflict tussen individuele rechten enerzijds, en het gezag van de deskundige anderzijds.

Die deskundige neigt ertoe de twijfels, angsten en meningen van ouders als irrationeel af te doen. Sommige negeren ze dan ook maar liever, hoewel er ook wel deskundigen zijn die er juist een uitdaging in zien. Bij de overheid overheerst de angst dat met het bevorderen van discussie een doos van Pandora vol verwarring, mythen en propaganda wordt opengetrokken, wat kan uitlopen op het verder dalen van de vaccinatiegraad. De minister van vws probeert liever het vertrouwen in het programma te handhaven door bepaalde gegevens niet in de openbaarheid te brengen.

Maar dat kan in de geïndividualiseerde wereld van nu gemakkelijk averechts werken. Het handhaven en waar nodig herstellen van het vertrouwen in vaccins en vaccinatie als uiting van maatschappelijke solidariteit is een belangrijke politieke zaak, waarvoor anders dan vroeger een werkelijk open dialoog noodzakelijk is.

Nederlandsch Natuur- en Geneeskundig Congres

Het Nederlandsch Natuur en Geneeskundig Congres is een oud academisch genootschap dat er naar streeft mensen van verschillende wetenschappelijke disciplines (artsen, biologen, scheikundigen, astronomen, epidemiologen, werktuigbouwkundigen, geologen, enz) met elkaar in contact te brengen en wetenschappelijke kennis uit te dragen naar een breder publiek. Onder de bestuursleden en plenaire sprekers waren eminente wetenschappers en nobelprijswinnaars zoals Beyerinck, Einthoven, Eijkman, Van't Hoff, Kamerlingh Onnes, Lorentz, De Vries, Zeeman en Zernicke.

Sinds 1991 wordt twee maal per jaar over een natuurwetenschappelijk of maatschappelijk onderwerp een congres georganiseerd. Ook niet-academici, die niet direct een natuurwetenschappelijke, maar een meer sociaal culturele belangstelling hebben, komen aan hun trekken. De nadruk ligt op meer algemene thema's, zoals 'Ontwikkelingen in de evolutiebiologie' en 'Waterkering in Nederland', soms zelfs met een alfa tintje 'Onderzoek over emoties' en 'Apin in het oude Egypte'.

Doel is thans om aan de hand van thema's een breed geïnteresseerd publiek te informeren over wetenschappelijke onderzoeksresultaten in Nederland door voordrachten van vooraanstaande onderzoekers. Het genootschap breidt zich uit door mond tot mond reclame en heeft momenteel een ledenaantal van ca. 350 personen.

Enkele congressen die samen met de stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij zijn georganiseerd

Pillen op maat, 6 november 2004, Museum Naturalis, Leiden. Prof. dr. J.M.A. Sitsen: Inleiding, Dr. ir. J.C. Pronk: Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de genomica en de farmacogenetica, Dr. G. Ruigt: De ontwikkeling van geneesmiddelen op maat, Dr. L. van 't Veer: Genexpressiegegevens bij voorspelling van therapierespons bij borstkanker, F. Meulenberg: Maatschappelijke aspecten, Prof. dr. A.F. Cohen: paneldiscussie.

Een depressieve geest of een depressief brein, 2 april 2005, Kerkzaal van het Keizersgracht Centrum, Amsterdam. Prof. dr. J. A. Swinkels: Depressie, wat is dat en hoe ontstaat het?, Prof.dr. P. Cuypers: Depressie, is voorkomen beter dan genezen?, Drs. A. Lameijn: Historische aspecten van melancholie en depressie, Prof. dr. A.T.F. Beekman: Depressie als wereldwijd probleem, Prof.dr. F.E.R.E.R. de Jonghe: Een depressief brein of een depressieve geest?, Prof.dr. W.J.G. Hogendijk: Biologische behandeling van depressie, Prof.dr. A.H. Schene: Niet-biologische behandeling van depressie.

Het volgende congres vindt plaats op zaterdag 11 november in Amsterdam met als thema:

BIOLOGISCHE RITMEN

Sprekers op dit congres zijn:

- Prof. dr. S. Daan,
- Prof. dr. D. Draaisma,
- Dr. Ing. B. Jansen,
- Dr. J.H. Meijer,
- Prof. dr. G.A. Kerkhof,
- Prof. dr. W.J. Rietveld.

Men kan tegen een lage prijs lid worden (anno 2005 $\approx$ 18,- per jaar) en betaalt een bescheiden entree voor het symposium. Meer informatie is verkrijgbaar bij mw. S. Vermeend, s.vermeend@cbo.nl.

Bestuur NNGC: Dr. J.J.E. van Everdingen, voorzitter • Mw. dr. A.P.M. Jongsma, secretaris • Ir. E.H. Schuringa, penningmeester • Prof.dr. J.M. Verstraten • Prof.dr. J.M.A. Sitsen • Prof.dr. A.J. Kox • Prof.dr. Ph. Rümke



INFECTIE EN IMMUNISATIE OP WERELDSCHAAL

DE PROBLEMEN VAN ARMOEDE, OORLOG EN ONWETENDHEID



HANS RÜMKE EN MARTIEN BORGDORFF



DR. H.C. RÜMKE is kinderarts n.p.- epidemioloog en heeft een ruime ervaring op gebied van vaccinaties. Momenteel is hij medisch directeur van Vaxinostics, een aan Erasmus MC te Rotterdam verbonden bedrijf gespecialiseerd in klinisch-epidemiologisch onderzoek met vaccins.



DR. M.W. BORGDORFF is directeur van KNCV Tuberculosefonds sinds 2005. Hiervoor werkte hij 8 jaar als senior epidemioloog en hoofd Onderzoek bij deze organisatie. Sinds juni 2002 combineert hij zijn functie met zijn hoogleraarschap Internationale Gezondheidszorg aan de Universiteit van Amsterdam (UvA). In deze functie is hij verbonden aan het Centrum voor Armoedegerelateerde Infectieziekten (CPCD). Dit centrum bundelt de onderzoeksactiviteiten op het vlak van aids, tuberculose en malaria. Borgdorff is associate editor van 'The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease'.

Polio vaccinatie van Pygmee kinderen in zuidwest Congo.

Veel infectieziekten komen over heel de wereld voor: difterie, kinkhoest, tetanus, poliomyelitis, tuberculose, mazelen, hepatitis B, de lijst is lang en maar al te bekend. Voor zover ziekten alleen in bepaalde gebieden voorkomen, reizen we ze tegenwoordig met groot gemak overal tegemoet. Even gemakkelijk reizen virussen en bacteriën met ons mee heen en terug.

Zo kwam het bijvoorbeeld dat de nieuwe, gevaarlijke longziekte SARS in 2003 eerst opdook in China, Vietnam en Hongkong, en daarna ineens in Toronto, een oceaan en vele duizenden kilometers verderop in het geografisch afgelegen en dunbevolkte Canada. Zo sloeg ook de rodehondepidemie die in de winter van 2004 onder



'8 Steps Towards Sars Prevention'. Poster uitgegeven door de Chinese overheid in 2003.

niet gevaccineerde gereformeerden in de Veluwe heerste in maart 2005 over naar gelijkgezinde dorpsgemeenschappen diep in het Canadese platteland. Er zijn dus heel wat redenen om infectieziekten en maatregelen daartegen, met vaccinatie als belangrijkste, als een probleem op wereldschaal te bezien.

In het rijke Westen zijn de zaken, zoals op zoveel gebieden, naar verhouding uitstekend geregeld. Er bestaan in de meeste landen uitgebreide, goed georganiseerde vaccinatieprogramma's waaraan de overgrote meerderheid van de bevolking meedoet. In dit deel van de wereld bestaat ook een goed georganiseerd systeem om reizigers in te enten tegen ziekten die zij elders kunnen oplopen en van hygiënevoorschriften, voedseladviezen en beschermende middelen tegen bijvoorbeeld malaria te voorzien. In minder bevoorrechte streken is het helaas nog altijd heel anders gesteld.

Door de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) en Unicef is voor die delen van de wereld waar vaccinatie niet al een vanzelfsprekende en goedverzorgde zaak is, een basis-vaccinatieprogramma vastgesteld waar elk kind van zou moeten kunnen profiteren. De vaste kern ervan omvat inenting tegen tuberculose, polio, difterie, kinkhoest, tetanus en mazelen.

In aanvulling daarop worden vrouwen in de vruchtbare leeftijd

tenminste vijf keer ingeënt tegen tetanus, om infecties bij hun pasgeborenen te voorkomen. Het komt namelijk nogal eens voor doordat vanwege gebrekkige hygiëne het kind via de navelstomp tetanus oploopt, met alle ellende van dien. Maar wanneer de moeder tijdig gevaccineerd is, heeft zij tijdens de zwangerschap een deel van haar voorraad antistoffen via de placenta aan haar kind doorgegeven, en is het kind tegen zulke vroege infecties goed bestand.

oorlog

Het streven is om dit programma overal door te voeren, maar de praktijk is weerbarstig. Na aanvankelijk succes stagneert de verdere verspreiding door armoede en gebrekkige organisatie en infrastructuur, oorlogen en opstanden. In veel ontwikkelingslanden stijgt de vaccinatiegraad de laatste jaren nog maar minimaal, hier en daar zien we zelfs achteruitgang.

Dat is ernstig, aangezien de wereldwijde gemiddelde vaccinatiegraad in 2004 slechts 78 procent bedroeg, terwijl die in de geïndustrialiseerde wereld veel hoger is. Meer dan 95 procent van de kinderen daar heeft tenminste drie vaccinaties tegen difterie, kinkhoest, tetanus en polio gekregen. De vaccinatiegraad moet in veel ontwikkelingslanden daarom wel beduidend onder het gemiddelde liggen, en dat is ook zo. Lage cijfers, bijvoorbeeld voor het percentage kinderen dat drie doses DKT ontving, vinden we in een rijtje landen waarvan de meeste maar al te vaak negatief in het nieuws waren: Congo (67), Afghanistan (66), Pakistan (65), India (64), Angola (59), Soedan (55), Ivoorkust (50), Haïti (43), Gabon (38), Equatoriaal Guinee (33), Liberia (31), Somalië (30), en als heksenluiter Nigeria (25). Naar verhouding scoort het veelgeplaagde Irak met 81 procent nog buitengewoon goed.

In getallen betekent dit, dat van de 137 miljoen kinderen die in 2004 wereldwijd geboren werden, er 27 miljoen onvoldoende gevaccineerd werden. Nog altijd gaan jaarlijks zo'n tweeënhalf miljoen kinderen dood aan ziekten die met vaccinaties te voorkomen zijn. Ongeveer 1,4 miljoen van hen overleden aan ziekten waartegen al vaccinaties zijn ingevoerd.

geld

Veel landen zijn niet in staat om het apparaat dat nodig is voor de uitvoering van een goed vaccinatieprogramma zelf te bekostigen, of zelfs maar de vaccins. Hulp van buiten is geboden. Daarbij speelt de Global Alliance on Vaccines and Immunization

leeftijd		in sommige landen aangeboden
geboorte	BCG, OPV	
6 weken	DTP, OPV	Hib, HBV
10 weken	DTP, OPV	Hib, HBV
14 weken	DTP, OPV	Hib, HBV
9-12 maanden	mazelen, OPV	gele koorts

WHO/Unicef Expanded Programme on Immunization (EPI)

Afkortingen:

- BCG: *Bacille Calmette-Guérin* (vaccin tegen tuberculose);
- OPV: *orale poliovirus vaccin, bestaat uit verzwakt, levende poliovirus*;
- DKT: *vaccin tegen difterie, kinkhoest en tetanus. NB in het engels heet dit vaccin DPT, waarbij de P staat voor pertussis = kinkhoest, en niet voor polio, zoals in het in ons land gebruikte DTP vaccin;*
- HBV: *hepatitis B virus*
- Hib: *Haemophilus influenzae type b*

	BCG	DKT1	DKT3	OPV3
Afrika onder de Sahara	76%	77%	65%	68%
- oost en zuidelijk Afrika	87%	89%	80%	79%
- west en centraal Afrika	67%	67%	52%	57%
Midden Oosten en Noord Afrika	88%	94%	88%	89%
India	73%	71%	64%	70%
China	94%	97%	91%	92%
Zuid Azië	77%	75%	67%	71%
Oost Azië en Pacific	92%	94%	86%	87%
Latijns Amerika en Caribisch gebied	96%	96%	91%	92%
Centraal en Oost Europa / USSR min Rus CIS/GOS	93%	94%	93%	94%
Geïndustrialiseerde landen		98%	96%	94%
Ontwikkelingslanden	84%	84%	76%	79%
Minst ontwikkelde landen	82%	87%	75%	74%
Wereldwijd	84%	86%	78%	80%

Vaccinatiegraad per werelddeel in 2004

bron: Unicef rapport State of the worlds children 2006

(GAVI) een belangrijke coördinerende rol. De organisatie werd in 2000 opgericht als een alliantie van een aantal overheden waaronder de Nederlandse, de WHO, Unicef, de Wereldbank, de vaccinindustrie en de Bill & Melinda Gates Foundation. De GAVI financiert vaccins en voorzieningen met gelden die deels afkomstig zijn uit de ontwikkelingshulp die rijke landen voor de derde wereld reserveren, deels van filantropische instellingen als die van Bill Gates en zijn echtgenote. Vanaf de oprichting in 2000 tot het eind van 2004 stortte de familie Gates maar liefst 754 miljoen dollar in de pot van de GAVI. De Verenigde Staten droegen 219 miljoen dollar bij en Noorwegen 121 miljoen. Nederland bezet met 86 miljoen dollar over diezelfde periode een eervolle derde plaats in de rij van donerlanden. In december 2005 beschikte de GAVI over een besteedbaar budget van 1,6 miljard dollar voor de jaren tot en met 2010.

Behalve het leveren van financiële steun verzorgt de GAVI ook de coördinatie van de inhoudelijke aansturing van vaccinatieactiviteiten en de kwaliteitsbewaking, maar ook trainingsmateriaal voor de uitvoerders.

De GAVI richt zich op de landen waar het gemiddelde gezinsinkomen per jaar beneden de duizend dollar ligt, en wil door investeringen vaccinatieactiviteiten aldaar bestendigen. Een van de manieren om dat te bevorderen is het deels afhankelijk maken van de geboden financiering van door het land geleverde prestaties.

Bovendien bevordert de GAVI de ontwikkeling van nieuwe vaccins door bedrijven in ruil voor het ontwikkelen van een vaccin een afnamegarantie te bieden, vaak voor landen die zelf zo'n nieuw ontwikkeld vaccin nooit zouden kunnen betalen. Zo maakt de GAVI investeren in nieuwe vaccins tegen ziekten als tuberculose, malaria en HIV-aids, die vooral in armoestroken huishouden, voor de vaccinindustrie toch aantrekkelijk.

POLIO

Twee ziekten zijn een aparte vermelding waard, omdat daartegen een officiële uitroeiingscampagne loopt. Dat zijn polio en mazelen. In 1988 startte de WHO een definitieve uitroeiingsprogramma tegen de eerste onder het motto 'Polio de wereld uit in het

jaar 2000'. Ondanks dat er, onder meer door Rotary International, veel geld in die campagne gestopt is, werd het doel niet gehaald. Weliswaar zijn inmiddels Europa, de Amerika's en de westelijke Pacific polio-vrij verklaard, maar elders komt polio nog altijd voor.

Toch klinkt dat slechter dan het is. Ten eerste concentreert het probleem zich in vier landen: India en Pakistan, het verwoeste Afghanistan en Nigeria. In dat laatste land spelen lokale moslimleiders een pernicieuze rol, omdat zij vaccinatie in een kwaad daglicht stellen als poging van 'het Westen' om onvruchtbaarheid te veroorzaken en zo de islam te treffen.

Duiken er tegenwoordig in andere landen gevallen van polio op, dan is de oorspronkelijke infectie doorgaans terug te voeren op een van deze vier gebieden. Zo is bijvoorbeeld komen vast te staan dat het poliovirus type 3 dat de polio-epidemie veroorzaakte die in 1992 in Nederland plaatsgreep, oorspronkelijk uit India kwam en naar alle waarschijnlijkheid via een tussenstap in Turkije Nederland bereikte, vanwaar het weer verder werd meegenomen naar de Verenigde Staten en Canada.



Nog hoopgevender is dat het poliovirus type 2 al sinds 1999 niet meer gezien is, een bewijs dat polio in principe inderdaad uitroeibaar is. Nu wordt alleen nog met monovalente vaccins tegen de typen 1 en 3 gevaccineerd.

Een derde positief punt is dat de medewerking aan het WHO-streven groot is en de noodzaak van vaccinatie ook in verre uithoeken gevoeld wordt. Voor het werkelijk uitbannen van polio moet

de vaccinatiegraad bijzonder hoog zijn. Daarom worden in landen waar het nog niet zo geweldig gaat als aanvulling op de reguliere vaccinaties zogenaamde 'mopping up campaigns' georganiseerd, nationale immunisatiedagen. Omdat het goedkoop is en ruimschoots beschikbaar, wordt daarbij in verreweg de meeste gebieden het orale, verzwakt levende Sabin-type vaccin gebruikt, toegediend in druppeltjes in de mond.

WAPENSTILSTAND

In India worden zo jaarlijks in drie dagen tijd wel 165 miljoen kinderen van nul tot vijftien jaar oud tegen polio gevaccineerd. In burgeroorlogen spreken partijen wapenstilstanden af om de vaccinatieteam de kans te geven hun werk te doen. Daarna gaat het vechten weer gewoon verder.



Inentingsboekjes en bevolkingsregisters zijn er onder die omstandigheden niet bij, zodat sommige kinderen tegen dat ze volwassen zijn wel tien of meer keer tegen polio gevaccineerd zijn. Wat onder auspiciën van de WHO wel zeer nauwkeurig wordt bijgehouden, is het aantal gevallen van polio dat zich voordoet. Dat gebeurt doordat de gezondheidszorginstellingen in alle landen zich verplicht hebben om elke patiënt met acute slappe verlamming virologisch op polio te onderzoeken. Het aantal mensen dat per jaar vanwege acute slappe verlamming wordt onderzocht, is een maat voor de kwaliteit van het bewakingssysteem. Zijn het er te weinig, dan is niet duidelijk of er in het land polio voorkomt of niet. De

WHO heeft een netwerk van toplaboratoria opgezet, die toezicht houden op de kwaliteit van de poliodiagnostiek in de verschillende landen. Het Nederlandse RIVM, van oudsher sterk betrokken bij de strijd tegen poliomyelitis, is een van de zes referentielabs wier taak het is om trainingen in diagnostiek te verzorgen, referentiematerialen voor de diagnostiek te leveren en moeilijke gevallen te beoordelen.

Al met al heeft dat nog niet tot het compleet verdwijnen van polio geleid, maar is volgens WHO-berekeningen zo'n vijf miljoen mensen dankzij de campagne een akelige confrontatie met polio bespaard gebleven. Het jaarlijkse aantal nieuwe patiënten is teruggelopen van zo'n 350.000 verspreid over wel 125 landen tot in de afgelopen jaren nog maar zo'n dikke 1000, die zich in overgrote meerderheid in de vier eerder genoemde probleemlanden voordoen. Helaas zijn de moeilijkheden daar zo hardnekkig, dat van verdere daling voorlopig geen sprake is, en liet 2005 zelfs weer een stijging zien tot 2000 slachtoffers.

MAZELEN

Mazelen heet in Nederland een kinderziekte, maar het is er wel een waar momenteel per jaar het allerminst kinderachtige aantal van bijna een half miljoen kinderen aan overlijdt. Mazelen zijn met behulp van tenminste twee vaccinaties voor het vijftiende levensjaar, waarvan de eerste voor de eerste verjaardag gegeven moet worden, goed te voorkomen.

Langzaam maar zeker wordt op dat vlak vooruitgang geboekt. Tussen 1980 en 2004 is de vaccinatiegraad voor een eerste dosis opgelopen van 17 naar 76 procent, terwijl inmiddels in 168 van de 192 lidstaten van de WHO de tweede dosis is ingevoerd. Het jaarlijkse aantal sterfgevallen is volgens schattingen van de WHO teruggelopen van 877.000 in 1999 tot ongeveer 454.000 in 2004. Bijna alle sterfte aan mazelen, 98 procent, vindt plaats in 47 landen in Afrika beneden de Sahara en Zuidoost Azië. Op die landen richt zich dan ook het in 2001 door de WHO ingezette 'mazelen initiatief', dat uitroeiing van de ziekte beoogt.

Totale uitroeiing van mazelen is nog lastiger dan bij polio het geval is, omdat mazelen nog besmettelijker zijn, en daarom een nog hogere vaccinatiegraad vereist. Pas boven de negentig procent sluit zich het immunisatienet.

LIMONADESPUITJES

De effectieve bestrijding van infectieziekte door vaccinatie hangt niet alleen af van geld en hoogspecialistische biotechnologische kennis. Ook veel aardser en soms verrassende factoren spelen een beslissende rol.

Koeling is daarvan wel de voornaamste. Vaccins moeten in het donker en bij een temperatuur van tussen de twee en acht graden bewaard worden. Gebeurt dat niet, dan verliezen ze al gauw hun werkzaamheid. Vooral het consequent handhaven van die nauw luisterende temperatuur, op de koude hellingen van de Hindu Kush evengoed als in de broeihete bidonvilles van Bombay, is een enorme klus die aanzienlijke investeringen vereist in hoogwaardige koelkasten en koelboxen, en in personeel dat daarmee goed weet om te gaan.

Bijna even belangrijk is het nauwkeurig en gecontroleerd afvoeren van gebruikte materialen. Tien jaar geleden kwam het nog wel voor dat gebruikte vaccinflesjes met water of limonade werden nagevuld, en zo op markten en bazaars aan een tweede leven begonnen. Zorgvuldig alles natellen, innemen en afvoeren loste dat probleem inmiddels op. Nog aantrekkelijker zijn gebruikte injectienaalden, die er immers nog als nieuw uitzien. Maar ze zijn bij hergebruik wel een bron van infecties met hepatitis B en HIV. Dit is een van de voornaamste redenen om naar andere manieren van toedienen te streven. Immers, rommel die niet wordt gemaakt, hoeft ook niet te worden opgeruimd.



WAT IN HET VAT ZIT

NIEUWE VACCINS VOOR RIJK EN ARM EN IEDEREEN



HANS RÜMKE EN MARTIEN BORGDORFF



DR. H.C. RÜMKE is kinderarts n.p.- epidemioloog en heeft een ruime ervaring op gebied van vaccinaties. Momenteel is hij medisch directeur van Vaxinostics, een aan Erasmus MC te Rotterdam verbonden bedrijf gespecialiseerd in klinisch-epidemiologisch onderzoek met vaccins.



DR. M.W. BORGDORFF is directeur van KNCV Tuberculosefonds sinds 2005. Hiervoor werkte hij 8 jaar als senior epidemioloog en hoofd Onderzoek bij deze organisatie. Sinds juni 2002 combineert hij zijn functie met zijn hoogleraarschap Internationale Gezondheidszorg aan de Universiteit van Amsterdam (UVA). In deze functie is hij verbonden aan het Centrum voor Armoedegerelateerde Infectieziekten (CPCD). Dit centrum bundelt de onderzoeksactiviteiten op het vlak van aids, tuberculose en malaria. Borgdorff is associate editor van 'The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease'.

Zolang er nog geen vaccinatie voor malaria is, blijft voorlichting noodzakelijk. Honduras (1998), gezondheidswerkster geeft voorlichting over malaria preventie aan groep vrouwen met kleine kinderen in lokaaltje van school.

© Roel Burgler / Hollandse Hoogte

Voorkomen blijft altijd beter dan genezen, en dankzij vaccinatie kan dat inmiddels met een heel aantal besmettelijke ziekten ook. Sommige gesels van de mensheid zijn zelfs helemaal of bijna helemaal uitgeroeid, zoals pokken en polio.

Toch blijft er nog genoeg te wensen over. Er zijn nog flink wat infectieziekten die elk jaar opnieuw enorme aantallen slachtoffers maken, terwijl we dat met bestaande vaccins best zouden kunnen voorkomen. En er zijn nog heel wat andere, vaak minder ernstige ziekten, zoals neusverkoudheid, die we graag zouden voorkomen, maar waar geen vaccin tegen bestaat.

Zo heeft ieder zijn verlanglijstje. Maar vanzelfsprekend ziet dat van rijke westerlingen er heel anders uit dan dat van de minder bedeelde landen. In de derde wereld gaat het allereerst om de grote moordenaars longontsteking, tuberculose, malaria, HIV- en Rotavirusinfectie. In onze contreien is de behoefte aan vaccins toch meer een luxe probleem. Het gaat om ziekten die maar in een enkel geval een ernstig gevaar vormen, of om aandoeningen die veel mensen treffen, maar eerder tijdelijk ongemak opleveren dan gevaar, zoals die vermaledijde neusverkoudheid.

Toch hebben alle verlanglijsten wel wat gemeen. Dat zijn die ziekten die de hele wereldbevolking bedreigen. Plus ziekten die weliswaar in het rijke westen verdwenen zijn of daar nooit voorkwamen, maar die dankzij onze toegenomen reislust toch westerlingen kunnen treffen.

Dat er tegen zo veel overbekende ziekten nog altijd geen vaccins bestaan, komt deels doordat de farmaceutische industrie niet begint aan het ontwikkelen van producten waarop niets verdiend kan worden. Er wordt wel onderzoek gedaan naar vaccins tegen armeluisziekten als malaria, maar tot een praktisch inzetbaar product komt het niet. Daar is gelukkig iets in aan het veranderen dankzij weldoeners als Bill Gates.

Aan de andere kant blijken sommige ziekteverwekkers veel ongrijpbaarder dan we zouden willen. Heel lang heeft men tevergeefs gezocht naar een verkoudheidsvaccin, die zoektocht is min of meer opgegeven. Maar ook het dodelijke HIV weigert zich, alle inspanningen van de laatste twintig jaar ten spijt, in het gareel te laten brengen.

VACCINS VOOR DE RIJKE

tegen: Pneumokokken, een veelvormige bacterie.

besmetting: Via de luchtwegen.

veroorzaakt: Longontsteking, voorhoofdsholteontsteking, middenoorontsteking. Als de bacterie in het bloed terechtkomt: invasieve ziekten als hersenvliesontsteking en bloedvergiftiging.

signalement: Pneumokokken komen in wel negentig gedaanten voor, elk herkenbaar aan een eigen suikerkapsel. Voor elke variant is een specifieke antistof nodig. Er zijn in Nederland al twee vaccins op de markt, een voor oudere kinderen en volwassenen en een voor kleine kinderen, het 7-valente Prevenar®. Dat laatste 'geconjugeerde' vaccin richt zich tegen de voor jonge kinderen gevaarlijkste zeven typen pneumokokken, tezamen verantwoordelijk voor ongeveer zeventig procent van de gevallen van invasieve ziekten. Het wordt per juni 2006 in Nederland ingevoerd voor alle kinderen geboren na 1 april 2006. Er zijn betere versies van dit vaccin in ontwikkeling, die werken tegen wel tien of nog meer varianten, maar volledige dekking is voorlopig nog te veel gevraagd.

Onderzoek bij kinderen liet zien dat inenting met het 7-valente vaccin de betreffende zeven serotypen pneumokokken uit de neusholte deed verdwijnen, maar dat hun plaats werd ingenomen door andere, meestal niet invasieve serotypen, of door andere bacteriën, waaronder stafylokokken waartegen nog geen vaccin bestaat. Het blijft afwachten of die verschuiving risico's met zich meebrengt, al zijn tot nu toe geen nadelige gevolgen geconstateerd.

Ook in arme landen zijn pneumokokken overigens een bron van ellende. Maar tegen de daar meestal actieve pneumokokkenvarianten zijn nog geen vaccins beschikbaar.

tegen: Hepatitis A, een virus (HAV).

besmetting: Wordt uitgescheiden in ontlasting, besmet dan via voedsel en drinkwater.

veroorzaakt: Geelzucht bij volwassenen.

signalement: Hepatitis A maakt kinderen niet ernstig ziek, maar wel een tijd lang besmettelijk. Volwassenen krijgen geel-

zucht, een milde leverontsteking die vele weken kan aanhouden. Sporadisch loopt de ontsteking uit de hand, en biedt alleen een levertransplantatie redding. Wie de infectie heeft doorgemaakt, blijft lang, waarschijnlijk levenslang, immuun.

Het aantal geregistreerde gevallen in Nederland daalt gestaag, van 1242 in 1998 tot 215 in 2005. Serologisch onderzoek laat zien dat veel jongeren geen antistoffen meer hebben, wat betekent dat ze nooit geïnfecteerd en dus vatbaar zijn. Ook wordt de kans steeds groter dat HAV met reizigers meekomt, er zijn al kleine uitbraken onder autochtonen in de omgeving van pas van familiebezoek teruggekeerde allochtonen geweest. Momenteel wordt onderzocht of algemene vaccinatie tegen HAV zinvol is.

tegen: Varicella zoster, een virus (vzv).

besmetting: Via hoesten, niezen en inademen, maar ook door handschudden, gebruik gezamenlijke handdoek en zo voort.

veroorzaakt: Waterpokken, na verloop van jaren soms gordelroos.

signalement: Waterpokken verloopt bij kinderen meestal onschuldig, maar kan bij oudere kinderen, volwassenen en pasgeborenen longontsteking, hersenontsteking en diepe bacteriële huidinfecties onder een waterpok tweebrengen. De ziekte is gevaarlijk, mogelijk zelfs fataal voor mensen met een verzwakt afweersysteem, zoals bij chemotherapie of na een transplantatie. Voor hen is vaccinatie aangewezen, en er is ook een goed en veilig vaccin beschikbaar.

Dat vaccin laat zich ook goed combineren met BMR-vaccins, en wordt in de Verenigde Staten al sinds 1996 algemeen bij kinderen toegepast. Dat is echter nog te kort om de langetermijneffecten te kunnen beoordelen. In Nederland vaccineren we kinderen tegen vzv, omdat het vaccin hier nog niet beschikbaar is. Hoewel de ziektelast altijd als laag wordt ingeschat, is waterpokken niet helemaal onschuldig, jaarlijks worden een of twee sterfgevallen bij kinderen gemeld. Omdat er geen meldingsplicht is, zijn er geen betrouwbare cijfers over complicaties en sterfte. Momenteel wordt door de Gezondheidsraad beoordeeld of algemene vac-

cinatie tegen waterpokken moet worden ingevoerd. vzv kan na de primaire infectie 'stil' overleven in de cellen van zenuwknopen. Bij een verzwakking van de immuniteit kan het dan weer opspelen, in de vorm van gordelroos (zoster), met blaasjes in het verzorgingsgebied van de zenuwknop. Twee tot vijf procent van de oudere bevolking heeft last van deze vaak zeer pijnlijke aandoening.

Gordelroos is, mits tijdig wordt begonnen, goed onder de duim te krijgen met het antivirale middel acyclovir. Er is inmiddels ook een zoster-vaccin, in feite het gewone vzv-vaccin in hogere dosis. Het helpt bij zestig procent van de gevaccineerden.

tegen: Respiratoir Syncytiaal Virus (RSV).

besmetting: Door contact via handen, voorwerpen, speeksel, knuffelen, het virus dringt binnen via slijmvliezen van mond en

neus, en ook het oog.

veroorzaakt: Bronchitis, longontsteking en ernstige ademhalingsproblemen bij jonge kinderen.

signalement: Vooral nuljarigen komen ernstig in de problemen, zeker als ze te vroeg geboren zijn, of een aandoening van longen, hart of zenuwstelsel hebben. Per jaar worden er honderden voor beademing in ziekenhuizen opgenomen. Oudere kinderen en volwassenen hebben weinig last van rsv. Wel zijn ze besmettelijk, en dus een gevaar voor heel jonge kinderen in hun omgeving.

rsv is heel besmettelijk, vrijwel iedereen is wel geïnfecteerd geweest. Een betrouwbaar vaccin voor actieve immunisatie bestaat nog niet, een eerder vaccin uit 1970 bleek onaanvaardbare bijwerkingen te hebben. Wel wordt er, onder meer bij het Nederlands Vaccin Instituut, aan zo'n vaccin gewerkt.

Wat ook op ieders verlanglijstje staat, zijn vaccins die beter werken vaccins tegen ziekten die we normaal niet als infectieziekten beschouwen. Al heel lang wordt bijvoorbeeld geprobeerd om vaccins tegen allerlei soorten kanker te maken, en bij kankers die

ontstaan uit chronische infecties, zoals lever- en baarmoederhalskanker, begint het onderzoek vruchten af te werpen.

NIEUWE DOELEN

De laatste tijd zijn een aantal nieuwe infectieziekten in de belangstelling van vaccinontwikkelaars komen staan. Ziekten die een probleem vormen doordat ze zich steeds verder uitbreiden, ziekten die veroorzaakt worden door bacteriën die resistent (geworden) zijn tegen antibiotica, en ziekten die interessant zijn voor bioterroristen en militairen.

Een voorbeeld van een groeiend probleem is het West Nijlvirus, dat door muskieten wordt overgebracht en bij vogels, paarden en mensen hersenontsteking kan veroorzaken. Het is wijd verspreid rond de Middellandse Zee, in Afrika en in delen van Azië. Sinds het zich de laatste jaren ook over Noord-Amerika begon te verspreiden, is men aan de ontwikkeling van een vaccin begonnen. Voor paarden en ganzen zijn er inmiddels vaccins, mensenvaccins zitten eraan te komen.

Het bekendste voorbeeld van een antibioticaresistente bacterie is de ziekenhuisbacterie MRSA. Zolang het gaat, kun je tegen bacteriën die voor een antibioticum resistent worden, een nieuw antibioticum maken. Maar daarna is een vaccin de enige verdediging die ons rest.



VACCINS VOOR DE DERDE WERELD

tegen: Tuberkelbacterie.

besmetting: Meestal via hoesten en niezen en inademen.

veroorzaakt: Tuberculose (TBC) in allerlei vormen.

signalement: Naar schatting draagt eenderde van de wereldbevolking de tuberkelbacil met zich mee, maar de meesten worden er niet ziek van. Er zijn structureel rond de tien miljoen TBC-patiënten, merendeels in de arme landen, waarvan er jaarlijks twee tot drie miljoen overlijden. Nederland telt jaarlijks 1100 tot 1500 gevallen. De helft daarvan wordt geregistreerd in de grote steden, tweederde is afkomstig uit gebieden waar TBC nog endemisch is. TBC maakt veel slachtoffers onder AIDS-patiënten.

Tegen TBC wordt in de meeste ontwikkelingslanden al jaren ingeënt met een vaccin gebaseerd op de Bacille Calmette-Guérin (BCG), zo spoedig mogelijk na de geboorte. Het is het vaccin met de hoogste dekkingsgraad ter wereld en beschermt in 57 tot 80 procent van de gevallen tegen gecompliceerde TBC bij jonge kinderen, zoals tuberculeuze hersenvliesontsteking. Het werkt helaas niet tegen besmettelijke long-TBC bij volwassenen, en heeft dus ook geen invloed op de verspreiding.

Er wordt hard aan betere vaccins gewerkt. Een manier is om via genetische modificatie BCG extra antigenen tot expressie te laten brengen, zodat het vaccin een krachtiger immuunrespons oproept. Een andere strategie is het ontwikkelen van nieuwe vaccins die na een eerste inenting met BCG, de 'prime', de immuniteit later verder kunnen versterken, de 'boost'. Ook werkt men aan zogenaamde post-exposure-vaccins die het opvlammen van tuberculose moeten tegengaan bij mensen die lang geleden besmet zijn, maar niet eerder ziek werden.

Op grote schaal inzetbare resultaten worden tussen 2015 en 2020 verwacht.

tegen: Plasmodium, een eencellige parasiet in verschillende varianten.

besmet via: Steek van malariamug

veroorzaakt: Malaria

signalement: Eist jaarlijks een miljoen slachtoffers, vooral in

Afrika. Komt in onze streken alleen bij reizigers uit malariagebieden voor.

De parasiet komt als sporozoot met de steek van een malariamug in de bloedbaan, en trekt naar de lever. Daar gaat hij over in een volgend stadium, waarin hij rode bloedcellen infecteert en uiteen doet vallen. Dat uit zich als de kenmerkende koortsaanvallen van malaria. In die bloedcellen vormt de parasiet ook geslachtscellen, die door stekende muggen worden opgezogen. In de muggen komen uit die geslachtscellen via geslachtelijke voortplanting uiteindelijk weer sporozooten tot stand.

Er zijn nog geen vaccins tegen malaria. Wel wordt er enorm hard aan gewerkt en maakt men vorderingen, al valt niet te voorspellen wanneer de eerste middelen beschikbaar komen.

Vaccins die zich richten op het eerste infectiestadium zouden bij honderd procent effectiviteit de ziekte geheel kunnen voorkomen, maar ook minder complete bescherming helpt al. Eerste veldproeven met een van de vaccins in ontwikkeling hebben een bescheiden beschermend effect laten zien – 35 procent van de behandelden was compleet beschermd, en 49 procent op zijn minst tegen ernstige malaria.



Landen met inheemse malaria 2003 (bron: CDC USA)

In de meeste landen is het risico op malaria beperkt tot bepaalde gebieden.

Vaccins tegen het tweede stadium voorkomen de ziekte niet, maar verminderen de ernst ervan. Groot probleem is de enorme antigene variatie van de parasiet, die hem moeilijk te pakken maakt. Tot slot zijn er vaccins denkbaar tegen de geslachtscellen van de parasiet. Dat baat de geïnfecteerde patiënt niet direct, maar verstoort de cyclus van mens naar mug naar volgend mens. Zo'n vaccin zou deel uit moeten maken van een cocktail met wel beschermende componenten.

tegen: Rotavirus.

besmetting: Wordt uitgescheiden in ontlasting, besmet dan via contact met handen of besmette voorwerpen.

veroorzaakt: Ernstige diarree, braken, uitdroging.

signalement: Een van de meest voorkomende oorzaken van diarree bij kinderen tussen zes en twaalf maanden. De uitdroging die daardoor ontstaat kan fataal zijn. In rijke landen kan uitdroging eenvoudig in het ziekenhuis worden bestreden met een infuus, maar in arme streken sterven jaarlijks een tot twee miljoen kinderen eraan. Het virus is zeer besmettelijk, in zorginstellingen in Westerse landen zijn regelmatig epidemietjes. Toch vallen er in heel Europa niet meer dan 300 doden per jaar. Er zijn sinds kort effectieve vaccins, maar die worden nog niet in de derde wereld toegepast. In Nederland bestudeert men momenteel de vraag of algemene vaccinatie zinvol is.

De derde categorie omvat hoogbesmettelijke, agressieve moordenaars als miltvuur, Ebola en Lassa-koorts. De Verenigde Staten bevorderen de ontwikkeling van vaccins tegen deze ziekten krachtig, zowel uit oogpunt van verdediging tegen mogelijke bioterreur als ter bescherming van de eigen militairen bij operaties in gebieden waar zulke ziekten endemisch zijn.

Maar de ambities van onderzoekers gaan verder dan bekende problemen en politieke zorgen. Zij kijken naar veel verdergaande uitdagingen als Alzheimer en arteriosclerose, en naar auto-immuunziekten als diabetes. Zelfs aan vaccins tegen rook- en drugsverslaving wordt serieus gewerkt. Maar dat alles is nog te pril om iets zinnigs over de kansen op succes te kunnen zeggen.

Bij al die ontwikkelingen is de manier waarop vaccins worden toegediend maar weinig veranderd. Net als twee eeuwen geleden worden vaccins in het algemeen onder de huid ingespoten of in

een spier. In sommige gevallen dient men een middel toe door de mond, maar dat is het wel zo'n beetje. Inmiddels weten we dat de huid waar we zo achteloos doorheen prikken een orgaan is dat zelf vaccins buitengewoon effectief kan oppikken en bovendien een heel effectieve afweerreactie kan oproepen, bijvoorbeeld in het geval van hepatitis B, hondsdoelheid en griep. Er worden nu apparaatjes ontwikkeld waarmee een groot aantal minuscule vaccindeeltjes niet door, maar in de huid wordt geschoten, in de verwachting dat op die manier sneller en efficiënter gevaccineerd kan worden. Een variant hierop zijn pleisters die behalve een antigeen ook een middel bevatten dat de huid doorlaatbaarder maakt.

Nog beter dan huid werken slijmvliezen, niet voor niets de normale toegangsweg tot het lichaam voor heel wat ziekteverwekkers. Juist om die reden heeft het immuunsysteem daar zijn voorste verdedigingslinie opgesteld, en die activeren zou wel eens de beste vaccinatiekoers kunnen zijn. Een voorbeeld van vaccinatie via slijmvliezen is de al bestaande neusspray tegen influenza.

Tot slot is er een heel nieuw type vaccin. De kern van alle traditionele vaccins bestaat uit eiwitcomponenten die een afweerreactie oproepen. Dat is anders bij zogenaamde DNA-vaccins, die slechts het DNA bevatten dat voor die eiwitten codeert. Het idee is dat het ingespoten DNA voor een deel in de cellen van het ingeente individu terechtkomt, waar het die cellen aanzet tot productie van het antigeen dat de immuunreactie oproept. Een belangrijk verschil met klassieke vaccins is dat bij DNA-vaccins zo nauwkeurig mogelijk alleen de werkzame bestanddelen worden ingebracht, waardoor bijwerkingen wegvallen. Bij DNA-vaccins zijn bovendien extra toevoegingen als conserveermiddelen, die weer hun eigen risico's op bijwerkingen met zich meebrengen, overbodig. Het is een prachtig concept dat zich in het laboratorium al bewezen heeft. Maar de ongelooflijk strenge regelgeving over alles wat met de overdracht van DNA te maken heeft, maakt dat geen bedrijf er verder zijn vingers aan wil branden.

tegen: Hepatitis B, virus (HBV).

besmetting: Via bloed en andere lichaamsvloeistoffen, ook bij seksueel contact en tijdens de bevalling.

veroorzaakt: Geelzucht, primaire leverkanker.

signalement: Bij jonge kinderen verloopt een infectie meestal zonder symptomen, maar velen worden blijvend besmettelijke dragers van het virus. Een kleine tien procent krijgt leverontsteking die zich uit als geelzucht – bij volwassenen is dat dertig tot vijftig procent. Men schat dat eenderde van de wereldbevolking een acute besmetting heeft doorgemaakt, terwijl 350 miljoen mensen chronisch geïnfecteerd zijn.

Dodelijke afloop is in het rijke Westen zeldzaam, elders overlijdt jaarlijks circa een miljoen mensen aan late gevolgen van de leverontsteking waaronder leverkanker. Deze primaire leverkanker – niet te verwarren met de kanker die ontstaat door uitzaaiing van een tumor elders naar de lever – is met 400.000 slachtoffers per jaar wereldwijd de op vier na dodelijkste kanker.

Driekwart van die doden valt in Zuidoost Azië, de rest vooral in Afrika. Algemeen beschouwt men vroege vaccinatie en voorkomen van overdracht van moeder op kind bij de bevalling als een effectieve bestrijding van leverkanker. Vaccinatie wordt dan ook in de meeste landen daar officieel aanbevolen, wat niet wil zeggen dat er ook werkelijk gevaccineerd wordt.

In onze omgeving komen HBV-ziekten zo weinig voor dat er niet algemeen gevaccineerd wordt. Wel worden in Nederland risicogroepen ingeënt, zoals werkers in de gezondheidszorg. Sinds 1989 wordt aangeraden om kinderen van HBV-positief gebleken moeders tijdens de bevalling passief te beschermen met immunoglobine en ze meteen daarna actief te immuniseren. Dit advies is onlangs uitgebreid tot kinderen waarvan tenminste één ouder afkomstig is uit een gebied waar hepatitis B endemisch is, zoals Marokko, Turkije en veel Aziatische landen. Het gaat om vijftien procent van alle Nederlandse kinderen, in sommige steden zelfs om de helft.

Omdat de aanbeveling onvoldoende effect sorteert, wordt nu toch toevoeging van HBV aan het Rijksvaccinatieprogramma overwogen.

tegen: Meningokokken, bacterie.

besmetting: Via aanniezen of aanhoesten, zoenen, nauw lichamelijk contact.

veroorzaakt: Hersenvliesontsteking en bloedvergiftiging.

signalement: Normaal levert een meningokokkeninfectie in de keel geen ziekteverschijnselen op. Maar in het enkele geval dat de bacterie doorbreekt naar de hersenvliezen of de bloedbaan, dan zijn de poppen aan het dansen.

Epidemieën komen nu en dan op allerlei plaatsen voor, maar vooral door betere woon- en leefomstandigheden, met kleinere gezinnen en meer leefruimte, en door sneller ingrijpen relatief weinig in onze streken. De grootste recente epidemie was in 1996 in West-Afrika, met 150.000 patiënten. Nederland kende in 2001 een piek van 770 geregistreerde gevallen.

Meningokokken komen net als pneumokokken in heel wat variaties voor, onderscheiden door hun suikerkapsel. De belangrijkste groepen heten A, B, C, Y en W135, en tegen elk daarvan behalve B bestaan vaccins. Bij de piek van 2001 zaten ongeveer 300 besmettingen met C meningokokken, wat aanleiding was om vaccinatie tegen die groep per 2002 aan het Rijksvaccinatieprogramma toe te voegen.

Sindsdien zijn nieuwe besmettingen onder gevaccineerden uitgebleven, en zijn C meningokokkeninfecties ook daarbuiten zeer zeldzaam. In 2005 registreerde men in totaal 251 meningokokkeninfecties. Een verdere daling is alleen mogelijk bij vaccinatie tegen andere subgroepen, vooral B. Maar juist daartegen bestaat dus nog geen vaccin.

tegen: Influenza, virus in vele gedaanten.

besmetting: via de ademhalingswegen.

veroorzaakt: Griep

signalement: Influenza komt over heel de wereld voor. In het koude jaargetijde en in de tropen in het regenseizoen veroorzaakt het kleine of grotere epidemieën, die vijf tot tien procent van de bevolking treffen. Dat komt doordat het influenzavirus sterk veranderlijk is, en dus ieder jaar weer net even anders. Vooral kleine kinderen en bejaarden lopen kans op besmetting en complicaties,

vanwege hun relatief lage weerstand.

Op ongeregelde tijden doet zich een wereldwijde epidemie voor, een pandemie. Dan is het virus zo veranderd, dat niemand er nog antistoffen tegen heeft. De bekendste is de Spaanse Griep van 1918, die twintig miljoen doden eiste.

Elk jaar moet opnieuw een passend influenzavaccin gemaakt worden. De daartoe benodigde virussen worden op bebroede kippen-eieren gekweekt, à raison van ongeveer een ei per dosis. Het is een enorme en kostbare operatie die miljoenen eieren kost, die gelegd moeten zijn door ziektevrrije kippen, terwijl het winnen van het virus uit de eieren ook nog eens uiterst bewerkelijk is.

De laatste jaren wordt met succes gewerkt aan vaccinproductie met behulp van gekweekte cellen van hond, aap of mens, in plaats van eieren. Dat heeft enorme voordelen: meer en efficiëntere productie, terwijl minder kwaliteitscontroles nodig zijn. De eierenmethode zal dan ook gaan verdwijnen.

Inmiddels wordt ook gewerkt aan pandemievaccins, die bescherming moeten bieden tegen onverwacht sterk veranderde virusstammen.

tegen: Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV)

besmetting: Door seksuele contacten, besmet bloed en bloedproducten en borstvoeding

veroorzaakt: AIDS

signalement: HIV infectie en AIDS komen over de hele wereld voor, maar het meest in de derde wereld. De Verenigde Naties schatten het aantal dragers van HIV op meer dan 42 miljoen: in 2005 telde de organisatie vijf miljoen nieuwe besmettingen en drie miljoen AIDS doden. In sommige delen van Afrika is meer dan tien procent van de volwassenen besmet.

Het virus dringt binnen in de lymfocyten die voor de afweer tegen infecties nodig zijn en vermenigvuldigt zich daar. Die lymfocyten gaan daardoor te gronde, zodat het immuunsysteem niet langer goed werkt. De patiënt wordt, zoals dat heet, immuundeficiënt en heeft geen verweer meer tegen allerlei infecties die geen problemen veroorzaken bij mensen met een normale afweer. AIDS patiënten worden er wel erg ziek van, en bij de meesten zijn die ziekten bijna altijd binnen enkele jaren fataal.

Het virus kan sinds 1996 effectief onderdrukt worden met com-

binaties van drie of vier antivirale middelen uit een arsenaal van zeventien. De ontwikkeling van AIDS wordt erdoor voorkomen, maar het virus blijft wel in relatief kleine hoeveelheden aanwezig. De behandeling moet daarom, zoals het er nu uitziet, levenslang worden voortgezet.

Toch is daarmee HIV verre van onder controle. De bestaande behandeling is bijvoorbeeld veel te duur en de doseringsschema's te ingewikkeld om massaal in armere en minder ontwikkelde streken toe te passen. Bovendien wordt het virus op den duur resistent tegen de antivirale middelen in het beschikbare arsenaal.

Het enige dat zeker in minder rijke landen rest, is preventie. Er lopen campagnes onder het ABC motto: Abstinentie (onthouding), Blijf trouw, Condoomgebruik. Door maatschappelijke en religieuze weerstand, maar ook door onkunde, is het effect van deze campagnes nog beperkt.

De meeste deskundigen zijn van mening dat vaccinatie op den duur de enige manier is om HIV de wereld uit te krijgen. Maar na twintig jaar van wereldwijde inspanningen, en ondanks de steun van speciaal daartoe opgerichte organisaties als het International Aids Vaccin Initiative (IAVI), is er nog altijd geen bruikbaar vaccin beschikbaar. Bemoeigend is wel dat momenteel veldproeven gaande zijn met een dertigtal kandidaat-vaccins, en dat er nog meer in de pijplijn zitten.

Pessimisten hameren erop dat we nog niet eens weten of het menselijk lichaam wel weerstand tegen HIV kan opbouwen. Ook denken zij dat een vaccin maar kort soelaas zal bieden, omdat het virus zo snel verandert. Optimisten stellen daar tegenover dat er gevallen bekend zijn van mensen die ondanks veelvuldige blootstelling niet besmet raakten, en dus immuun lijken, en wijzen op het succes van vaccinatie bij apen.



Red Ribbon (symbool voor solidariteit HIV-positieven en mensen met Aids).



Een ontwikkelingsland dat een nieuwe vaccinatie wil invoeren, kan het kopen, of anders proberen om zich de technologie te verschaffen om het zelf te maken. Maar dat is gemakkelijker gezegd dan gedaan: vaccins kopen is vaak onbetaalbaar, en de technologie om zelf te kunnen produceren is meestal afgedekt met patenten die al even onneembare financiële barrières opwerpen.

Er maar van afzien dan? Dat is toch vaak te gruwelijk om vrede mee te hebben. Hib, bijvoorbeeld kost jaarlijks zo'n 400.000 kinderen in de derde wereld het leven. Nog veel meer geïnfecteerden lopen er longontsteking door op, of meningitis, met een dikke kans op blijvende invaliditeit. De WHO wil dan ook graag het inmiddels al jaren bestaande Hib-vaccin aan zijn vaccinatieprogramma toevoegen, maar slaagt daar niet goed in vanwege de kosten.

Vaccinproducenten uit Indonesië en India vonden een oplossing. Ze vroegen het Nederlands Vaccin Instituut (NVI) om een vaccin te ontwikkelen dat geschikt was voor grootschalige productie, via een productieproces dat vrij van patenten was en opgebouwd uit gemakkelijk overdraagbare technologieën, en een betaalbaar vaccin opleverde. Dat is inmiddels gelukt en de technologie is overgedragen. De producenten in India en Indonesië betalen draaglijke licentierechten, en de productie van het nieuwe, goedkope vaccin gaat daar plaatsvinden.

Thijs Veerman en Ben van der Zeijst



Genetische manipulatie kan voedingsgewassen veranderen in spotgoedkope vaccins – om te beginnen bij arme landen. Hoop voor de toekomst.

© Laif / Hollandse Hoogte

KANKER
v a c c i n



VACCINATIE TEGEN KANKER



KEES MELIEF

Er bestaat geen omineuzer benaming voor een ziekte dan kanker. Wie geen idee heeft wat kanker is, weet altijd nog wel dat veel mensen er dood aan gaan en dat het niet besmettelijk is. Anderen zijn zich ervan bewust dat kanker een woekering van lichaamscellen is, die zich niets meer aantrekken van de taken die ze behoren te verrichten en de plaats die ze in het geheel van het lichaam innemen. Maar ze weten allemaal dat kanker met infecties en inenten niets te maken heeft.

En dat is dus niet waar. Al bijna honderd jaar is bekend dat sommige vormen van kanker bij dieren ontstaan als gevolg van chronische virusinfecties. Al tientallen jaren bestaan er tegen een paar daarvan, bijvoorbeeld het Marek virus dat kippen treft en het kattenleukemievirus, preventieve vaccins. En inmiddels weten we dat gemiddeld ook in een op de vijf gevallen van kanker bij mensen een virus of bacterie de uiteindelijke boosdoener is.

Neem bijvoorbeeld de virussen hepatitis B en C, die leverontsteking veroorzaken. Dit zijn virussen die rond de geboorte vanuit een besmette moeder op het kind worden overgedragen. Gebleken is, dat jarenlange infectie met een van deze virussen niet alleen tot ernstig leverfalen kan leiden, maar ook kan uitlopen op leverkanker. Wie kinderen met een verhoogd risico op besmetting, met name kinderen van besmette moeders, tegen die virussen vaccineert, voorkomt dus ook gevallen van kanker. In Nederland gebeurt dat ook, evengoed als met mensen die een verhoogd risico op besmetting met hepatitis B lopen, zoals medisch personeel en reizigers naar de tropen.

Een soortgelijk verhaal blijkt op te gaan voor baarmoederhalskanker. Deze wereldwijd veel voorkomende, gevaarlijke vorm van kanker is het product van een reeks van wel zo'n vijftien kwaadaardige varianten van het wrattenvirus, die behoren tot de zogenaamde humane papilloma virussen (HPV). De gevaarlijkste varianten, HPV type 16 en type 18, zijn goed voor zeventig procent van alle gevallen van baarmoederhalskanker en worden door seksueel contact overgedragen. De helft van alle vrouwen komt op enig moment in aanraking met een van die gevaarlijke HPV-typen, maar het goede nieuws is dat bijna 99 van de 100 keer het virus net als wratten na



PROF.DR. C.J.M. MELIEF is hoofd van de afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie van het Leids Universitair Medisch Centrum.

verloop van tijd wordt opgeruimd zonder sporen na te laten. Maar is de natuurlijke afweer daartoe niet in staat, dan woekert de infectie door en ontstaan na een paar jaar de voorstadia van kanker.

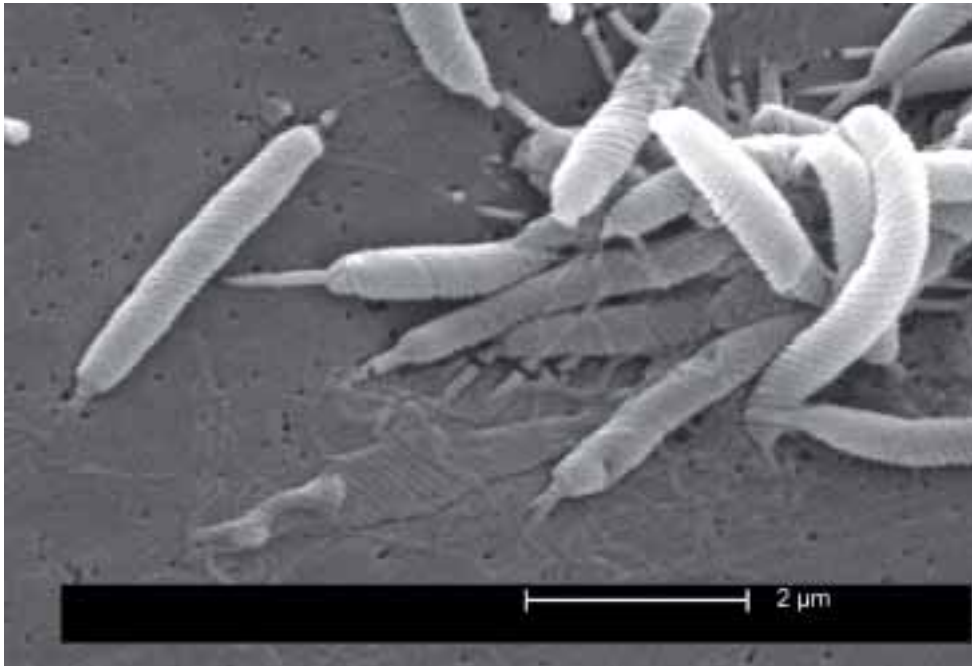
Vanwege het grote aantal gevallen wordt in Nederland iedere volwassen vrouw elke vijf jaar opgeroepen om een zogenaamd uitstrijkje te laten maken, waarmee het afnemen van wat baarmoederhalslijm wordt bedoeld. Abnormale cellen in zo'n uitstrijkje verraden het mogelijke begin van baarmoederhalskanker. Tot nu toe is vroegtijdige opsporing door middel van het uitstrijkje, zonodig gevolgd door ingrijpen, de enige manier om baarmoederhalskanker tegen te gaan.

Ook het Epstein-Barr virus (EBV) en het HTLV-virus zijn kankerverwekkend. Voor EBV geldt dat besmetting eerder regel dan uitzondering is, meer dan tachtig procent van de bevolking van Nederland draagt het met zich mee. Gelukkig krijg je er maar zelden kanker van. Meestal gebeurt er niets of uit de infectie zich als de goedaardige klierkoorts die de ziekte van Pfeiffer heet. In een enkel geval kan EBV echter lymfomen veroorzaken, kwaadaardige gezwel-

len van de lymfeklieren. Voorbeelden zijn het in Afrika frequent voorkomende Burkitt lymfoom, en lymfomen van de mondholte, die we hoofdzakelijk in Zuidoost-Azië voorkomen.

HTLV is net als HIV een retrovirus, en kan een ernstige vorm van bloedkanker opwekken. Gelukkig komt het in Nederland nauwelijks voor. Maar wel op de zuidelijke eilanden van Japan, in het Caribisch gebied en in Noord-Afrika.

Behalve virale kunnen ook bacteriële infecties tot kanker leiden. Maagkanker kan bijvoorbeeld ontstaan door met dezelfde bacterie die in 1983 tot verrassing van iedereen behalve de Australiërs Barry Marshall en Robin Warren de veroorzaker bleek te zijn van bijna alle maagzweren: de *Helicobacter pylori*. Het leverde Marshall en Warren in 2005 de Nobelprijs voor geneeskunde op. Sinds hun ontdekking is de traditionele, op maagzuurremmers gebaseerde maar onwerkzame behandeling van maagzweren vervangen door veel beter werkende behandelingen met antibiotica, die ook een genezend effect blijken te hebben op vroege stadia van maagkanker die met de aanwezigheid van de bacterie samenhangen.



Helicobacter



Henri Toulouse-Lautrec, *The Kiss*, 1892
Epstein-Barr Virus ook wel pfeiffer genoemd wordt onder meer overgebracht met zoenen, vandaar de naam 'kissing disease'.

AFREKENEN

De bescherming die het hepatitis B-vaccin biedt tegen kanker is nog een bijproduct van een vaccin dat eigenlijk voor een ander doel, de bestrijding van hepatitis B, ontwikkeld werd. Maar dat geldt niet voor het nog maar net ontwikkelde vaccin tegen de twee gevaarlijkste typen HPV, type 16 en type 18. Dit vaccin, dat naar verwachting binnen een paar jaar in Nederland geregistreerd zal worden, kan in beginsel in een klap afrekenen met zeventig procent van de thans voorkomende gevallen van baarmoederhalskanker. Voor dat percentage zijn immers de typen 16 en 18 verantwoordelijk, terwijl vaststaat dat het vaccin volledige bescherming biedt tegen besmetting ermee.

Jammer genoeg wordt daarmee het uitstrijkje niet overbodig: het vaccin doet immers niets tegen besmetting met een van de andere dertien kankerverwekkende typen HPV, gezamenlijk toch nog verantwoordelijk voor drie van de tien gevallen van baarmoederhalskanker. Bovendien valt niet te voorspellen hoe de andere HPV-typen zullen reageren op het goeddeels verdwijnen van de typen 16 en 18. Het kan zijn dat andere typen het ontstane 'gat in de markt' gaan opvullen.

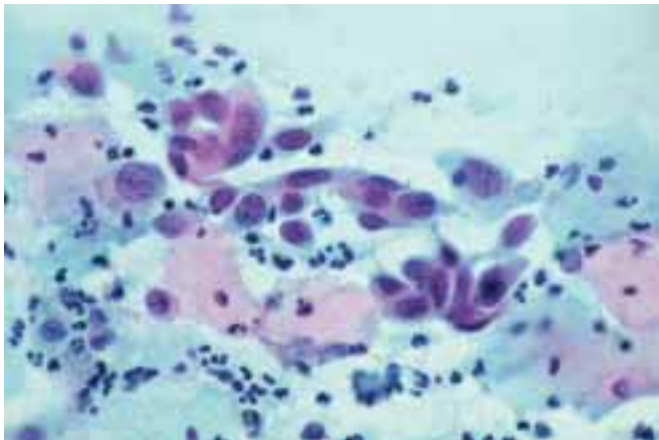
Omdat het virus seksueel wordt overgedragen, is het heel belangrijk dat meisjes gevaccineerd worden voordat ze seksueel actief worden, dus op een leeftijd van hooguit twaalf of dertien jaar. Liefst

worden om diezelfde reden ook jonge jongens gevaccineerd. Ook al worden mannen van HPV zelf bijna nooit ziek, ze geven het wel aan hun partners door.

Het zal hoe dan ook nog een hele tijd duren voordat het vaccinatie-net waterdicht is, en het is zelfs maar de vraag of de industrie bereid en in staat is om een vaccin te maken tegen alle riskante varianten van HPV. Bovendien doen vaccinaties niets tegen de grote aantallen al bestaande infecties. Zolang de laatste ongevaccineerde generatie niet is gepasseerd en er geen vaccinatie is tegen alle gevaarlijke HPV-varianten, blijft het uitstrijkje nodig. Eventuele HPV-vaccinatie vereist dus een flinke extra investering, zowel in kosten



Humaan Papillomavirus (HPV)



Vaginaal uitstrijkje 400 x

Op deze foto zijn afwijkende epitheel cellen waar te nemen. Op grond van de verhouding kern/cytoplasma, zien deze cellen er niet uit als normale epitheelcellen. Zo'n uitstrijkje zal aanleiding zijn tot nader onderzoek

Bron: Rijksuniversiteit Groningen

als in zorgvuldige voorlichting om te voorkomen dat vrouwen gaan denken dat het uitstrijkje niet meer hoeft.

THERAPEUTISCHE VACCINS

In goed georganiseerde, rijke landen als Nederland is baarmoederhalskanker er met periodieke controle door middel van uitstrijkjes redelijk goed onder te houden. In combinatie met preventieve vaccinatie zal dat zeker nog veel beter gaan, en is de ziekte misschien zelfs compleet uit te roeien. Maar op veel plaatsen in de wereld is het vrijwel ondoenlijk om zo'n periodiek onderzoek dat werkelijk alle vrouwen bereikt op te zetten en in stand te houden. Het gevolg is daar steevast dat de kanker pas wordt ontdekt als hij nog maar moeilijk of helemaal niet meer te genezen is met conventionele methoden als chirurgie, radio- en chemotherapie. Baarmoederhalskanker is om die reden op wereldschaal nog altijd na borstkanker de tweede doodsoorzaak bij vrouwen.

Al die vrouwen zouden zeer gebaat zijn bij een goed therapeutisch vaccin tegen baarmoederhalskanker, een vaccin dat een al bestaande infectie en de gevolgen daarvan in het weefsel doet oprui-

men. Maar het maken daarvan is een heel andere tak van sport dan het ontwikkelen van een gewoon, preventief vaccin.

De vaccins tegen hepatitis B en HPV zijn beide voorbeelden van preventieve vaccins die antistoffen opwekken die gaan circuleren in bloed en slijmvliezen. Dringt later een virus het lichaam binnen, dan proberen die antistoffen het onmiddellijk uit te schakelen, voordat het zich in de cellen van de gastheer kan verschansen.

Is dat eenmaal het geval, dan is de directe rol van antistoffen uitgespeeld, en is het de beurt aan een andere vorm van verweer waarover het lichaam beschikt, de cellulaire immuniteit. Dat mechanisme is bij sommige preventieve vaccins van belang, maar zeker bij elk therapeutisch vaccin dat tegen een virus gericht is. Bij een al bestaande infectie zit zo'n virus immers altijd in de cellen van de gastheer, dat is de enige plaats waar het zich kan vermenigvuldigen.

Therapeutische vaccins werken doordat ze het lichaam aanzetten tot de aanmaak van voor hun virus specifieke T-lymfocyten, een bepaald soort witte bloedlichaampjes dat in staat is om cellen op te sporen waarin een virus of bacterie zich schuil houdt. In het beste geval worden T-cellen aangemaakt die de signaalstof interferon gamma maken. Die stof activeert immers de Dobermann pinchers van het immuunsysteem: de killer T-cellen, die de geïnfecteerde lichaamscellen rechtstreeks kunnen doden. Dat is dan ook waar alle ontwerpers van therapeutische vaccins naar streven: een vaccin maken dat zo veel mogelijk interferon gamma producerende T-cellen opwekt.

VELDWACHTERS

Het onderzoek naar therapeutische vaccins tegen kanker heeft de fase van grootschalig klinisch testen nog niet bereikt. Maar wel worden al de contouren duidelijk van de voorwaarden waaraan een effectief therapeutisch vaccin tegen kanker zal moeten voldoen. Het belangrijkste lijkt dat het immuunsysteem ongekend krachtig gestimuleerd moet worden. Dat vraagt om vaccins op basis van DNA of synthetisch dan wel recombinant eiwit, zo aangevuld met hulpstoffen dat het resultaat vooral die cellen activeert die ook bij acute ernstige infecties in het geweer komen: de dendritische cellen. Dendritische cellen zijn de veldwachters van het immuunsysteem. Ze komen door het hele lichaam voor en hebben uiterst gevoelige antennes voor het signaleren van nariigheid, waaronder allerlei indringers.

Op het Leids Universitair Medisch Centrum werken we mo-

menteel aan een therapeutisch vaccin voor baarmoederhalskanker dat zich richt tegen de eiwitten E6 en E7, de twee componenten van het HPV type 16 virus die rechtstreeks verantwoordelijk zijn voor de kwaadaardige verandering van het weefsel van de baarmoederhals. Bij muizen bleek het mogelijk om er bestaande tumoren mee op te ruimen, en ook bleek een vergelijkbaar vaccin in staat om bij konijnen wratten te laten verdwijnen die door het cottontail rabbit papilloma virus waren opgeroepen. Dat zijn hoopgevende aanwijzingen.

De eerste resultaten bij mensen met door HPV 16 veroorzaakte afwijkingen, laten zien dat het vaccin een heel sterke reactie oproept van de voor HPV specifieke T-cellen van hun immuunsysteem. Dat is mooi, maar het is mogelijk nog niet genoeg om voldoende effect te sorteren. We overwegen daarom toevoeging van nog krachtiger hulpstoffen.

Waarschijnlijk moeten we bovendien tijdelijk de cellen uitschakelen die de afweerreactie onderdrukken. Deze zogeheten suppressorcellen voorkomen dat ons immuunsysteem zich tegen ons eigen lichaam richt. Ze helpen zorgen dat alleen lichaamsvreemde elementen worden aangevallen. Maar tumoren zijn, hoe ongewenst en abnormaal ook, nog steeds tot op zekere hoogte lichaamseigen weefsel en genieten dus bescherming van de suppressorcellen. Daarom lijkt het bij vaccinatie als vorm van kankertherapie nodig om die bescherming tegen auto-immuniteit tijdelijk te verzwakken.



Humaan Papillomavirus (HPV)

Als het eenmaal lukt om door infectie veroorzaakte kankers met vaccinatie te genezen, dan ligt de weg open naar vaccinatie tegen vormen van kanker waaraan geen infectie ten grondslag ligt. Dat is minder paradoxaal dan het klinkt. Immers, kankercellen zijn in principe uit de bocht gevlogen lichaamscellen, tot op zekere hoogte vervreemd van het lichaam. Er zijn verschillende aanwijzingen

dat het immuunsysteem wel tegen kankercellen ageert, maar dat de activiteit domweg veel te gering is om iets uit te richten. Het lichaam vertoont toch altijd nog enig mate van tolerantie tegenover de weefsels waaruit een tumor is ontstaan.

Het zal dus een heidens karwei zijn om een reactie op te wekken die krachtig genoeg is om tumoren echt te doen verschrompelen, maar onmogelijk is het zeker niet. Bewezen is bijvoorbeeld, dat bij oppervlakkig blaascarcinoom het inbrengen van een verzwakte tuberkelbacil een gunstig effect sorteert. Dat moet wel te danken zijn aan een immunoreactie die die bacterie op-

wekt. Ook blijken sommige patiënten met melanoom, een kwaadaardig gezwel van pigmentcellen in de huid, baat te hebben bij vaccinatie met buiten het lichaam geactiveerde dendritische cellen. En daarmee lijkt het in elk geval in beginsel mogelijk om elke vorm van kanker met vaccinatie te behandelen. Wat praktisch haalbaar is, zal de tijd moeten leren.



VACCINATIE BIJ DIEREN

KWESTIES VAN GEZONDHEID EN GELDELIJK GEWIN



WIM VAN DER POEL



DR. W.H.M. VAN DER POEL is senior wetenschappelijk onderzoeker bij Animal Sciences Group van Wageningen Universiteit en Research als onderzoeksleider van de afdeling Infectiebiologie Virologie binnen de Divisie Infectieziekten. Zijn onderzoek richt zich voornamelijk op het ontwikkelen van vaccins tegen de belangrijkste besmettelijke dierziekten.



DR. J.H.W.M. ROMBOUT (*Infectiebestrijding bij kweekvis*) is universitair hoofddocent van de leerstoelgroep Celbiologie en Immunologie van Wageningen Universiteit. Hij werkt al ruim dertig jaar aan het spijsverterings- en het immuunsysteem van vissen, waarbij de ontwikkeling van deze systemen en de relatie ervan met vaccinatie centraal staan

Mond-en klauwzeer protest (april 2001) 'Burgers Steunen Boeren' tegen het doden van dieren op het Malieveld te Den Haag.
© Maarten Hartman/ Hollandse Hoogte

Het eerste doel van vaccinaties bij dieren was en is, net als bij mensen, het voorkomen van ernstige ziekten. Een bekend voorbeeld is de vaccinatie van runderen tegen mond- en klauwzeer (MKZ). Rundvee werd tegen deze ernstige besmettelijke virusziekte voor het eerst ingeënt bij een uitbraak in 1951, met een vaccin dat in de jaren daarvoor ontwikkeld was door de Nederlandse dierenarts H.S. Frenkel.

Voor de bereiding van dit vaccin, dat een jaar bescherming biedt, werd tongweefsel van runderen gebruikt waarop het virus werd gekweekt. Al zijn de technieken in de tussenliggende tijd sterk verbeterd, het principe is nog steeds hetzelfde. Het virus wordt na 'afdoding' en nadat er een adjuvans aan toegevoegd is, een stof die de reactie van het afweersysteem versterkt, onderhuids ingespoten. Decennia lang is de Nederlandse rundveestapel door het jaarlijks toedienen van dit vaccin beschermd geweest tegen mond en klauwzeer, en uiteindelijk werd het MKZ-virus bij runderen door middel van dit vaccinatieprogramma in heel West-Europa uitgeroeid.



Vaccinatie van runderen
Communication Services Wageningen UR

Voor varkens, even bevattelijk voor MKZ als runderen, gold dat niet. Het vaccin van Frenkel werkt bij varkens maar drie maanden, en elk kwartaal de complete varkensstapel vaccineren is eenvoudigweg veel te duur.

MKZ is maar een van de gevallen waarin vaccinatie inmiddels bewezen heeft een zeer breed toepasbare, effectieve en relatief goedkope methode te zijn om infectieziekten bij dieren te voorkomen, te bestrijden en uiteindelijk uit te roeien. Tegenwoordig worden dieren dan ook wereldwijd veelvuldig gevaccineerd, om een heel scala van redenen.

De meest voor de hand liggende redenen zijn verbetering van het dierenwelzijn en bij productiedieren het tegengaan van economische verliezen door ziekte. Maar vaccinatie is ook een methode ter voorkoming van het optreden van zoönosen: infectieziekten die van gewervelde dieren op mensen kunnen worden overgedragen. Een klassiek voorbeeld is hondsdolheid (Rabiës). Door honden daartegen te vaccineren blijven niet alleen de viervoeters bij zinnen, maar daalt ook de kans dat mensen door een hondenbeet deze fatale infectie oplopen, enorm.

Hoe bij dieren een vaccin wordt toegediend, is afhankelijk van het doel van de vaccinatie en de kosten die ermee gemoeid zijn. Bij gezelschapsdieren en grote productiedieren zoals koeien, is de gebruikelijkste manier de bekende injectie onder de huid of in een spier. Net als bij mensen moet de injectie bij sommige ziekten periodiek herhaald worden. En ook al net als bij mensen wordt er gewerkt met combinatievaccins, waardoor met een injectie weerstand tegen meerdere ziektes opgebouwd kan worden. Honden, katten en paarden worden zo routinematig jaarlijks ingeënt tegen een heel scala van infectieziekten zoals respectievelijk hondenziekte, infectieuze leukemie en influenza.

Bij kleinere productiedieren, bijvoorbeeld pluimvee, is vaccinatie in veel gevallen gericht op immunisatie van grote groepen dieren. Bij vaccinatie van grote aantallen dieren is prikken veel te omslachtig en te kostbaar. Hiervoor komen veel snellere, eenvoudigere en goedkopere methoden in aanmerking, zoals toediening via drinkwater of spray-vaccinatie, waarbij het vaccin in dampdruppeltjes (aerosolen) wordt gebracht, die dan bij verstuiwing in de directe omgeving door de dieren kunnen worden ingeademd. Het vernevelde vaccin doet zijn werk nadat het is opgenomen door het slijmvlies van de luchtwegen. In Nederland wordt spray-vaccinatie toegepast bij kippen



Communication Services Wageningen UR

Bij deze methoden van massatoediening is het uiteraard niet zeker dat elk dier precies dezelfde en de juiste dosis binnenkrijgt, maar dat is niet zo erg, omdat het doel eerder is om de populatie als geheel te immuniseren dan elk individueel dier. Als maar een voldoende groot deel van een populatie immuun is, loopt de kans op infectie voor de gevoelig gebleven dieren die er tussendoor lopen vanzelf ook terug.

AANGIFTEPLICHT

Veel vaccinaties worden uitgevoerd op initiatief van de eigenaar van een dier of een groep dieren. Maar er zijn door de jaren heen in Europa ook diverse grote vaccinatieprogramma's uitgevoerd ter bestrijding van ernstige besmettelijke dierziekten. Zo bleef de jaarlijkse vaccinatieplicht tegen mond- en klauwzeer bij runderen, die in 1951 onmiddellijk werd ingevoerd, tot 1991 van kracht, en

Soms veranderen de dingen razendsnel. Nog maar een jaar of twintig geleden was zalm een dure delicatessen, iets voor de betere restaurants, hoogtijdagen en chique recepties. Tegenwoordig is zalm na haring de meest gegeten goedkope consumptievis en is bij de betere visboer een nieuw, relatief duur artikel te koop: wilde zalm. Het verschil is dat destijds zalm doorgaans nog gewoon door stoere vissers op de open zee gevangen werd, terwijl tegenwoordig bijna alle zalm kweekzalm is. Vis die zijn leven dichtoepengepakt slijt in enorme kooien vlak voor de kust in zee, klaar om er per schepnet uitgevist te worden.

Visteelt is een explosief groeiende bedrijfstak. In 2002 werd op de wereld al zo'n vijftig miljoen ton vis in gevangenschap geproduceerd, met een totale handelswaarde van zestig miljard dollar. Dat is in volume ongeveer zes maal zoveel als de jaarlijkse rund- en kalbsvleesproductie van de complete Europese gemeenschap. Zoveel vis die dicht opeengepakt leeft in een milieu waarin ziektekiemen meestal gemakkelijk een flinke tijd kunnen overleven, is vanzelfsprekend uiterst gevoelig voor infectieziekten. Vooral de teelt in buitenwater, bijvoorbeeld van zalmen in hun enorme

zeekooien, maar ook van karpers in vijvers, is gevoelig voor allerlei uitbraken, waarbij elke besmetting als een razende door de populatie gaat omdat de vissen veel dichter op elkaar zitten dan onder natuurlijke omstandigheden. Bij veel andere vissoorten, die in gesloten systemen worden geteeld, afgeschermd van het buitenmilieu, is bij goede hygiëne het besmettingsrisico kleiner, maar toch nog altijd aanzienlijk.

Aanvankelijk werden uitbraken van bacteriële ziekten vooral bestreden met behulp van steeds grotere hoeveelheden antibiotica. In Noorwegen bereikte dit gebruik zijn hoogtepunt tussen 1987 en 1992. Maar ondertussen kwamen er vaccins tegen verschillende ziekten op de markt, met als eerste in 1977 een vaccin tegen de gevreesde huidziekte *vibriose* die ook veel voorkomt in vijvers en veroorzaakt wordt door de bacterie *Vibrio anguillarum*. Naarmate er vaccins tegen meer ziekten verschenen, daalde het verbruik van antibiotica. In 2002 gebruikte men nog maar twee procent van de hoeveelheid die er in 1992 doorheen ging, terwijl in dezelfde periode de geteelde productie van vis, voornamelijk zalm, vervijfvoudigde.



Vaccinatie van een karper
Jan Rombout, Wageningen UR

OUDSTE GROEP

Vaccinatie van vissen stelt ons voor andere problemen dan het enten van mensen en andere zoogdieren. Vissen zijn evolutionair gesproken de oudste groep dieren met een goed ontwikkeld immuunsysteem, maar het is niet hetzelfde systeem dat zoogdieren hebben en het is ook minder specifiek. Daarnaast is er de vraag hoe je een vaccin het beste toedient.

De kern van elke immunisatie is dat het lichaam bij volgende confrontaties met dezelfde ziekteverwekker sneller en krachtiger weet te reageren. Wanneer een zoogdier geïnfecteerd raakt, worden eerst onder meer zogenaamde IgM-antistoffen aangemaakt, voor de onmiddellijke afweer. Daarna komt de aanmaak op gang van geheugenlymfocyten en IgG-antistoffen. Waar IgM-antistoffen deel uitmaken van het standaardrepertoire van het immuunsysteem, zijn IgG-antistoffen maatwerk, speciaal gemaakt voor één ziekteverwekker, op het moment dat die zich voor het eerst in het lichaam manifesteert. Doordat ze preciezer passen

bij een bepaalde ziekteverwekker – er een hogere affiniteit mee hebben, heet dat – zijn ze er ook veel effectiever tegen. Daardoor kan het lichaam bij een volgende ontmoeting met dezelfde ziekteverwekker stukken slagvaardiger reageren: het is min of meer immuun geworden.

Van vissen wordt aangenomen dat ze alleen IgM-achtige antistoffen bezitten. Er is wel sprake van een geheugen voor ziekteverwekkers, maar de affiniteitsverhoging van het immuunsysteem is maar klein. Toch is die verbetering groot genoeg om de ontwikkeling van vaccins, vooral tegen bacteriële ziekten, te rechtvaardigen. Net als bij zoogdieren helpen allerlei toevoegingen als olie en aluminiumhydroxide aan de vaccins om de geheugenvorming nog te verbeteren.

Nu er een aardig palet aan vaccins beschikbaar is of ontwikkeld wordt, is vooral de vraag hoe we het vaccin het best in de vis krijgen centraal komen staan. Er zijn twee gangbare methoden: injecteren en onderdompelen.

Het toedienen van vaccins door middel van een injectie in spierweefsel of in het buikvlies is heel effectief, maar ook arbeidsintensief en dus duur. Op grote schaal gebeurt dit dan ook alleen bij grotere vissen met een flinke marktwaarde, zoals zalmen. Vaker maakt men gebruik van dompelvaccinatie. Meestal houdt dit in dat jonge dieren bij de verhuizing van het opkweekstelsel waar ze hun vroegste jeugd hebben doorgebracht naar de kooien in het buitenwater waar ze verder zullen uitgroeien, een paar minuten worden gedompeld in een bad dode bacteriën. Via de kieuwen en de huid worden bacteriële antigenen opgenomen, al gaat het stukken minder efficiënt dan bij injectie. Dat dertig tot veertig procent van de dieren onvoldoende bescherming opdoet, beschouwt men als financieel aanvaardbare uitval.

We weten nog maar kort dat de bescherming bij onderdompeling ook op een wezenlijk andere manier tot stand komt dan bij injectie. Onderdompeling geeft aanleiding tot de vorming van specifieke antilichamen in de slijmvliezen van huid, kieuwen en darm, eerder dan het bloed. Bij zoogdieren is zo'n zogeheten mucosale immuunrespons, ofwel afweer in de slijmvliezen, voornamelijk de taak van weer een ander type afweerstoffen, de IgA-groep. Bij vissen lijkt sprake van een in slijmvliezen opererende variant van gewone IgM-antistoffen.

EETBAAR VACCIN

Vanwege de matige effectiviteit van onderdompeling, de toch wel flinke hoeveelheid stress die de methode voor de vissen oplevert, en vanwege de relatief grote hoeveelheid werk die ermee gemoeid is, proberen we de laatste jaren methoden te bedenken om vaccins oraal toe te dienen. Dat zou niet alleen voor de vissen veel prettiger zijn, het moet ook een beter effect kunnen sorteren. Het laatste deel van de darm van alle vissoorten waarbij onderzoek verricht is, blijkt namelijk bekleed met een bijzonder soort cellen, dat er speciaal op ingericht is om macromoleculen en dus ook antigenen op te nemen. Experimenten waarbij via de anus voldoende antigenen in de darm werden gebracht, lieten zien dat volledige immuniteit tegen ziekteverwekkers haalbaar was.

De reden voor het grotere effect is dat de ingebrachte antigenen niet alleen in het darmslijmvlies met de cellen van het immuunsysteem in aanraking komen, zoals ook bij onderdompeling gebeurt. Een minderheid dringt ook door tot in het bloed en tot in de immuunorganen – bij vissen zijn dat de milt en de nieren.

Natuurlijk is anaal inbrengen alleen iets voor in het laboratorium, totaal ongeschikt voor toepassing op industriële schaal. Orale toediening is de oplossing, maar op de weg daarheen moeten nog wel wat hobbels genomen worden.

Het centrale probleem is dat voorkomen moet worden dat het opgegeten vaccin in het spijsverteringskanaal al wordt afgebroken voordat het de voor antigenen poreuze einddarm bereikt. Een bruikbaar gebleken middel zijn micropartikels, die het vaccin gedoseerd in de einddarm afgeven. In de praktijk is dat echter financieel misschien haalbaar voor de teler van zeer kostbare koi-karpers, maar in elk geval veel te duur voor de gewone aquacultuur. Vandaar dat men onder meer kijkt naar mogelijkheden om planten genetisch zo te modificeren dat ze antigenen van ziekteverwekkers produceren, met als resultaat een eetbaar vaccin dat eenvoudig door het voer gemengd kan worden. In Wageningen is gebleken dat langs die weg in principe een goede opname bereikt kan worden als we de stof waar het om gaat koppelen aan een darmadhesie-molecuul, bijvoorbeeld LTB, de niet-giftige variant van choleratoxine.



*Een open intensieve zalmkwekerij
Jan Rombout, Wageningen UR*

Die werking is echter alleen experimenteel aangetoond, wat nog iets anders is dan grootschalige toepassing. Bovendien is duidelijk dat eetbare vaccins pas praktisch bruikbaar zullen worden als het lukt om de concentratie van de effectieve stof in de plant flink hoger te maken.

DRACONISCH

Vaccins tegen virussen bestaan er voor vissen nog maar nauwelijks. Zowel vaccins op basis van verzwakte virussen als DNA-vaccins hebben in het laboratorium bewezen heel effectief te zijn, maar de toepassing van beide typen is binnen de Europese Gemeenschap aan zulke draconische vergunningsstelsels onderworpen, dat er vooralsnog niet of nauwelijks aan te voldoen is.

Bij DNA-vaccinatie worden gemodificeerde plasmiden die coderen voor een viraal beschermend eiwit, in het lichaam ingebracht. Plasmiden zijn DNA-ringetjes waarmee eencelligen onderling genetische informatie uitwisselen, soms ook tussen verschillende soorten. Wanneer zulke plasmiden via inspuiting of met een drukpistool in de cellen van het lichaam terechtkomen, gaan die cellen het virale gen tot expressie brengen en aan de T-cellen van het immuunsysteem presenteren. Het resultaat is, zoals te verwachten, een beschermende respons.



*Vaccinatie van een Tijgergarnaal tegen White Spot Syndrome Virus (WSSV) naam garnaal: Tijgergarnaal (*Penaeus monodon*)
Dr. ir. J. Witteveldt, Laboratorium voor Virologie, Wageningen Universiteit*

Het probleem zit hem in dat tot expressie komen van het lichaamsvreemde gen in de plasmide binnen de cellen van het visenlichaam. Hoewel het vaststaat dat het om een tijdelijk effect gaat, gelden de vissen vanaf dat moment als genetisch gemodificeerd. De regels ten aanzien van genetisch gemodificeerde vis zijn zo streng, dat exploitatie ervan op dit moment onmogelijk is.

Misschien dat ook bij de bestrijding van virale infecties het gebruik van gemodificeerde planten in het voer soelaas kan bieden. We weten dat we langs die weg het immuunsysteem tot de productie van antilichamen kunnen aanzetten, maar het is nog niet duidelijk of er ook een cellulaire respons opgeroepen kan worden. Dat is een reactie tegen micro-organismen die zich, zoals alle virussen doen, al in de cellen van de gastheer hebben gevestigd, buiten het bereik van de tussen de cellen zwervende antistoffen. Zo'n reactie is in het geval van virusinfecties waarschijnlijk ook bij vissen essentieel.

Jan Rombout

lopen er in Oost-Europa nog steeds vaccinatieprogramma's tegen klassieke varkenspest bij gehouden varkens en tegen rabiës bij wilde dieren, met name vossen. In dat laatste geval geschiedt de vaccinatie door het uitstrooien van aas met vaccin erin.



Communication Services Wageningen UR
Vaccinatie van varkens

Het gedroomde resultaat van zulke programma's is de complete uitroeiing van een virus. Zodra een dierziektevrije status voor een bepaalde infectieziekte bereikt is, kan het betreffende programma beëindigd worden. Maar daar zit een keerzijde aan. Omdat er niet meer gevaccineerd wordt en de ziekteverwekker ook niet meer in het wild voorkomt, komt geen enkel dier met de ziekte in kwestie meer in aanraking, en verliest de populatie binnen op zijn langst een generatie alle weerstand ertegen. Duikt zo'n ziekteverwekker dan op de een of andere manier toch weer op, bijvoorbeeld omdat hij van heel ver wordt meegenomen, dan zit je al gauw met een grote uitbraak met alle economische en andere gevolgen van dien.

Om te voorkomen dat zo'n onverwachte uitbraak uit de hand kan lopen, worden ernstige besmettelijke dierziekten, ook ziekten waartegen niet gevaccineerd wordt, aangifteplichtig gesteld. Al in 1924 is daarvoor de Organisation International des Epizooties (OIE) in het leven geroepen, een internationale organisatie waarvan inmiddels 167 landen lid zijn. Elke lidstaat verplicht zich om bij

de OIE ernstige dierziekten die op zijn grondgebied worden waargenomen te melden, waarna de organisatie zorgt voor verspreiding van die kennis onder de andere leden, die ze ook met raad en daad bijstaat.

RUIMEN

Nationale overheden zullen om de schade te beperken, in geval van een uitbraak, de geïnfecteerde dieren zo snel mogelijk moeten ruimen of moeten overgaan tot vaccinatie. Nederland werd in de laatste tien jaar drie maal met die keuze geconfronteerd, in 1997 met klassieke varkenspest, in 2001 met mond- en klauwzeer, en in 2003 met vogelpest. Ruimen of vaccineren (het werd in alledrie de gevallen het eerste) is een moeilijke afweging, want vaccinatie spaart weliswaar enorme hoeveelheden dierenlevens, maar kan serieuze economische schade opleveren.

Dat komt doordat landen waar een bepaalde ernstige besmettelijke dierziekte niet wordt waargenomen en waar niet gevaccineerd wordt tegen die ziekte, uiteraard willen voorkomen dat de ziekte van over de grens wordt binnengesleept. Om die reden zullen ze beperkingen opleggen aan de importen van dieren en dierlijke producten uit gebieden die ze op dit stuk niet vertrouwen, landen met een lopend vaccinatieprogramma voorop. Importbeperkende maatregelen kunnen bestaan uit extra grenscontroles ten aanzien van dierziekten maar ook uit het volledig sluiten van de grenzen voor dieren of dierlijke producten uit een ander land.

Belangrijke markten die vrij zijn van een aantal ziekten als mond- en klauwzeer, en waar dus ook niet tegen die ziekten gevaccineerd wordt, zijn Japan en de Verenigde Staten. De reden dat die landen gevaccineerde dieren en hun producten niet willen toelaten is dat in een populatie waarin gevaccineerd wordt moeilijk is vast te stellen of de ziekteverwekker waar het om gaat echt weg is. Quarantaine helpt niet echt, want niet elk geïnfecteerd dier wordt zichtbaar ziek, terwijl het toch besmettelijk blijft. Ook laboratoriumtests die gebaseerd zijn op het aantonen van antistoffen brengen geen soelaas: het lichaam reageert immers zowel op een vaccin als op een echte besmetting met het maken van antistoffen. Alleen als vaststaat dat er niet gevaccineerd wordt, is de uitslag van zo'n test ondubbelzinnig, en dus weigert men alle import uit gebieden waar men wel vaccineert.

Ook al staan importbeperkingen binnen de Europese Unie op gespannen voet met het beginsel van vrij verkeer van mensen en

goederen, toch heeft het vaccinatieprobleem ook daar gevolgen. Wanneer in bijvoorbeeld Nederland wel gevaccineerd zou worden tegen een ziekte maar nergens elders in de gemeenschap, dan dreigt toch een importverbod voor de hele Unie door de grote landen buiten Europa. De enige oplossing, in ieder geval tot nu toe, was om in heel Europa af te zien van vaccinatie.

Dat is dan ook gebeurd. In 1991 kwamen de toenmalige leden van de Europese Unie overeen om, met het oog op de export naar Amerika en Japan, de verplichte vaccinatie tegen mond en klauwzeer te beëindigen. Daarmee begon het nog altijd grotendeels overeenstaande EU non-vaccinatiebeleid.

De economische voordelen ervan waren overduidelijk, er werd na 1991 prima verdiend. Maar in 2001 grijpt plotseling mond- en klauwzeer onbeheersbaar om zich heen in het Verenigd Koninkrijk, en ook in Nederland wordt een regio getroffen. In grote delen van Engeland, Schotland en Wales, waar men nog zucht onder de nasleep van de epidemie van gekkekoeienziekte, worden runderen en schapen massaal geruimd en kleurt de hemel zwart van de brandstapels waarmee de gedode dieren vernietigd worden. De televisie brengt het inferno wekenlang in elke huiskamer, tot afschuw van het publiek.

Vanaf dat moment komt het non-vaccinatiebeleid ter discussie te staan, en na veel gedoe geeft de Europese Unie de lidstaten toestemming om voortaan bij een uitbraak of dreiging daarvan onder bepaalde voorwaarden gezonde dieren te vaccineren.

De uitbraken van vogelpest in Oost Europa waren begin 2006 voor Nederland en Frankrijk reden om de Unie toestemming te vragen om pluimvee met vrije uitloop te vaccineren. Dat wordt inderdaad toegestaan, met als belangrijkste voorwaarde dat gevaccineerde dieren niet geëxporteerd worden. Het is een ommezwaai, maar nog maar een kleintje. Met de beelden van de ontluisterende ruimingscampagnes van de afgelopen tien jaar nog op het netvlies heeft de Nederlandse regering zich voor 2006 voorgenomen om in Brussel te blijven pleiten voor verdere herziening van het beleid ten aanzien van vaccinatie bij productiedieren.

MARKERVACCINS

In dat streven zullen ze op termijn steun krijgen van een nieuwe ontwikkeling. Om in het lab toch onderscheid te kunnen maken tussen geïnfecteerde en gevaccineerde dieren, worden er momenteel vaccins ontwikkeld die iets andere antistoffen genereren

dan de eigenlijke ziekteverwekker doet. Dat kan bijvoorbeeld door met behulp van moleculaire technieken een immunogeen eiwit te verwijderen uit het vaccin. Gebruikt men nu een laboratoriumtest die specifiek zoekt naar dat ene eiwit, dan scoren alleen echt geïnfecteerde dieren positief, en alle dan niet gevaccineerde gezonde dieren negatief – precies wat nodig is om landen die vrij zijn van de ziekteverwekker gerust te stellen.

Vaccins gemaakt volgens dit principe worden markervaccins genoemd, omdat ze het afvlaggen van echt geïnfecteerde dieren mogelijk maken. Eigenlijk is die naam niet zo gelukkig gekozen. Er wordt immers geen markerende stof toegevoegd, maar juist een deeltje uit het vaccin verwijderd, zodat het geen antistoffen opwekt. Men spreekt daarom ook wel van het DIVA-principe: Differentiation of Infected and Vaccinated Animals. Het is een diva die zich met een beetje geluk als beschermvrouw van alle door ruiming bedreigde dieren kan ontpoppen.



VACCINEREN TEGEN VRUCHTBAARHEID



JOHAN TURKSTRA EN ROB MELOEN



DR. IR. J.A. TURKSTRA is wetenschappelijk medewerker bij Pepscan Systems bv. Zijn onderzoek richt zich op het ontwikkelen van synthetische peptidevaccins tegen groeifactoren die betrokken zijn bij kanker. Hij promoveerde op de ontwikkeling van een verbeterd GnRH-vaccin, dat kan worden gebruikt voor de behandeling van prostaatkanker.



PROF. DR. R.H. MELOEN is biochemicus en wetenschappelijk directeur Pepscan bv. Onder zijn leiding is in de afgelopen 25 jaar de Pepscan technologie ontwikkeld en vertaald in een nieuw stuk biotechnologie die het mogelijk maakt om in zijn algemeenheid synthetische vaccins en diagnostica systematisch te ontwikkelen.

Biggetjes kan door het GnRH-vaccin een onverdoofde pijnlijke castratie bespaard blijven.

© Jan van Ijken/Rijksmuseum / Hollandse Hoogte

Er zijn heel wat verschillende redenen waarom we soms willen ingrijpen in het seksuele functioneren van mensen en dieren. Mensen gebruiken allerlei voorbehoedsmiddelen om hun voortplanting te reguleren, van onthouding via condooms en pil tot aan sterilisatie. Honden, katten en andere gezelschapsdieren worden 'geholpen' zodat hun baasjes niet met lastig krols en loops gedrag geconfronteerd worden, laat staan met ongewenste nestjes. Bij landbouwhuisdieren wordt om nog veel meer redenen gesteriliseerd en gecastreerd. Ten slotte kan het om gezondheidsredenen, bijvoorbeeld prostaatproblemen, nodig zijn om in de geslachtshormoonhuishouding te beïnvloeden.

In het proces dat leidt tot de productie van zaad- en eicellen en seksueel gemotiveerd gedrag bij zoogdieren heeft het Gonadotropine-releasing hormoon (GnRH) een spilfunctie. Het zorgt dat de hypofyse twee andere hormonen produceert en afgeeft, het luteïniserend hormoon (LH) en het follikel stimulerend hormoon (FSH). Die twee zorgen op hun beurt bij beide geslachten voor de productie en afgifte van geslachtshormonen als testosteron en oestradiol, onmisbaar voor de productie van respectievelijk zaadcellen en eicellen.

Grof gezegd zijn er drie gangbare manieren om die cascade te verstoren: behandeling met hormoonpreparaten, sterilisatie en castratie. De laatste twee zijn, als het erom gaat de vruchtbaarheid te onderdrukken, heel effectief. Maar deze chirurgische ingrepen zijn ook onomkeerbaar en er kunnen complicaties optreden.

Hormoonpreparaten zijn er in twee soorten. Steroidhormonen worden vooral gebruikt om de vrouwelijke cyclus zo te manipuleren, dat er geen eisprong plaatsvindt. Dat is bijvoorbeeld hoe de pil werkt. Bij veel dieren is de methode ook bruikbaar, maar hij is in Europa verboden voor landbouwhuisdieren die bestemd zijn voor consumptie, vanwege het risico op hormoonresiduen in het vlees. Bij katten wordt wel met steroidhormonen gewerkt, maar niet van harte. De toediening moet te vaak herhaald worden, en er is een verhoogd risico op bijwerkingen als uterusandoeningen en mammatumoren.

Het andere type hormoonpreparaten zijn de zogenaamde

gnRH-analoga, die de werking van gnrH verstoren. Ze doen dat door een overstimulatie van de gnrH-receptor teweeg te brengen, waardoor die receptor na een tijdje tijdelijk 'doof' wordt voor echt gnrH. Deze preparaten worden vooral gebruikt bij kortdurende behandelingen. Voor een langduriger effect moeten ze telkens weer en in grote hoeveelheden worden toegediend. Dat is in veel gevallen onpraktisch en zeker voor veterinaire toepassingen te duur.

ALTERNATIEVEN

Een vaccin zou een alternatief kunnen zijn voor deze behandelingen, omdat het enkele belangrijke voordelen heeft: het werkt langdurig, er hoeven geen hormonen te worden toegediend, vaccinatie is non-invasief en de effecten zijn omkeerbaar. Bovendien zijn vaccins en de middelen om ze toe te dienen betrekkelijk goedkoop. Zulke vaccins zouden dan moeten werken tegen een van de hormonen in de keten die resulteert in de productie van zaad- en eicellen, of tegen delen van die cellen zelf.

In de afgelopen tientallen jaren is aan vaccins tegen elk onderdeel van de keten wel gewerkt. Er zijn vaccins ontworpen tegen LH en FSH en hun receptoren, maar ook tegen eiwitten van zaad- en eicellen zoals de schil rond de eicel (de zona pellucida), en de sperma-eiwitten SP-10, SP-17 en PH-20. Maar het meeste onderzoek richtte zich op een vaccin tegen gnrH, omdat gnrH slechts uit tien aminozuren is opgebouwd. Het is zo'n klein en eenvoudig peptide-hormoon, dat het in het laboratorium gemaakt kan worden. Tegelijk brengt die eenvoud ook weer een nadeel met zich mee. Omdat gnrH zowel heel klein, maar ook lichaamseigen is, roept het van zichzelf geen reactie van het immuunsysteem op en worden er dus geen antistoffen tegen gevormd. Om dat toch voor elkaar te krijgen is dan ook een truc nodig.

De meest gebruikte kunstgreep om een peptide immunogeen te maken, bestaat eruit om het te koppelen aan een groot, lichaamsvreemd eiwit. Het geheel vormt een antigeen dat het immuunsysteem wel aanspreekt, zij het nog niet hard genoeg om voldoende effectief te zijn.

Een manier om dat te verhelpen is toediening van het antigeen in een adjuvant, een hulpstof die het immuunsysteem extra stimuleert en de immunreactie versterkt. Maar de mogelijkheden daarvan zijn beperkt, veel van die hulpstoffen hebben ongewenste bijwerkingen. Ze veroorzaken vooral vaak ontstekingsreacties op de plaats van injectie. Een andere manier is het versterken van het

effect dat het antigeen zelf op het immuunsysteem heeft. Het is het Nederlandse bedrijf Pepscan gelukt om een bij onder meer varkens en ratten honderd procent effectief gnrH-vaccin te maken door het molecuul niet alleen te vergroten tot 42 aminozuren, maar het tevens nog lichaamsvreemder te maken door hier en daar aminozuren te vervangen door andere.

Omdat gnrH bij alle zoogdieren dezelfde samenstelling heeft, kan een gnrH-vaccin in principe voor alle zoogdieren gebruikt worden. Er is dan ook al heel wat afgeëxperimenteerd bij landbouwhuisdieren, bijvoorbeeld runderen. In de Verenigde Staten zijn experimentele gnrH-vaccins getest bij koeien bestemd voor de vleesproductie, ter vervanging van de hormonen die ze daar toegediend krijgen om de vruchtbaarheid te onderdrukken en de groei te versnellen. Uit die experimenten bleek dat vaccinatie tegen gnrH die beide werkingen ook had: het onderdrukte de vruchtbaarheid en bevorderde de groei. Bij honden en katten zijn diezelfde effecten ook aangetoond, maar bleken de geteste vaccins maar gedeeltelijk effectief.

In Australië zijn gnrH-vaccins op de markt verschenen. Vaxstrate was een vaccin om tochtigheid bij koeien te voorkomen, dat helaas zo weinig werkzaam was dat het niet meer gebruikt wordt. Beter zijn de resultaten van het paardenvaccin Equity, dat hetzelfde doel dient. Maar ook Equity is niet honderd procent effectief, net zo min als alle andere vaccins die op onveranderd gnrH gebaseerd zijn.

BERENGEUR

Een groot probleem, waarvoor een gnrH-vaccin wel eens de ideale oplossing zou kunnen betekenen, is berengeur. Het vlees van een groot deel van de mannelijke slachtvarkens – beren, in boerenjargon – verspreidt bij koken, bakken en braden een onaangename lucht die het vlees onsmakelijk maakt. Er is dus economisch veel aan gelegen om te voorkomen dat beren berengeur ontwikkelen.

Het probleem ontstaat door de aanwezigheid van de stoffen androstenon en skatol in het vetweefsel van het varken. De eerste stof is een geslachtshormoon dat in de teelballen wordt geproduceerd, skatol een afbraakproduct van eiwitten uit het voer. Hoe hoog de concentraties van beide stoffen in het vetweefsel zijn – en dus of het vlees stinkt of niet – hangt af van de activiteit van de testes. Hoe actiever, hoe erger.

De standaardoplossing van het probleem is castratie van jonge

biggen volgens het eenvoudige principe 'geen ballen, geen berengeur'. De ingreep, die uit economische overwegingen onverdoofd gebeurt, is effectief maar dieronvriendelijk, gaat gepaard met pijn en stress en maakt de beesten bovendien gevoeliger voor ziekten, bijvoorbeeld chronische infecties aan hart en longen. Er wordt dan ook allang gezocht naar alternatieven, maar zonder veel succes. Castreren onder plaatselijke of algehele verdoving is te duur en te omslachtig en verandert niets aan het risico op complicaties. Andere oplossingen, zoals ander voer in combinatie met vroeger slachten, kunnen hooguit een vermindering van het aantal onbruikbare varkens betekenen. Een garantie dat vlees berengeurvrij is, kan alleen gegeven worden door elk geslacht varken te testen op skatol en androstenon. Maar dat is technisch noch financieel een haalbare kaart.

Dat zou een GnRH-vaccin wel zijn. Alle tien weken oude mannelijke biggen worden dan ingeënt, en dat gebeurt acht weken later nog eens. De antilichamen die daardoor tegen het GnRH-antigeen worden opgewekt, neutraliseren het lichaamseigen GnRH, waardoor de productie van geslachtshormonen in de testes, inclusief androstenon, komt stil te liggen. Dat betekent gegarandeerd geen



Vaccinatie tegen GnRH remt de groei van de zaadballen bij varkens. Het verschil tussen een gevaccineerd varken (rechts) en een onbehandeld varken (links) is duidelijk te zien. Kleine zaadballen zijn een garantie voor berengeurvrij vlees.

berengeur. Een belangrijk bijkomend voordeel boven castratie is dat gevaccineerde dieren sneller groeien dan gecastreerde exemplaren. De concentraties geslachtshormonen nemen namelijk pas af na de tweede vaccinatie, zodat de dieren bijna vijf maanden lang profiteren van de anabole werking ervan. Castratie gebeurt meestal al in de eerste levensweek. Het verschil is zo groot, dat de kosten van vaccinatie er voor een groot deel door gedekt worden.

Nog een voordeel is dat we bij dit vaccinatieregime karkassen van gevaccineerde varkens aan de slachtlijn in een oogopslag kunnen onderscheiden van ongevacineerde, omdat de eerste opvallend kleinere teelballen hebben.

Van dat voordeel wordt geen gebruik gemaakt in Australië, waar men wel een GnRH-vaccin gebruikt dat Improvac heet. Het wordt echter ten eerste pas kort voor de slacht tweemaal toegediend, en is ten tweede niet honderd procent effectief. Daardoor is er geen waarneembaar verschil in het formaat van de testes en heeft een klein percentage van de behandelde varkens toch berengeur. Voor Australië, dat niet van export afhankelijk is, vormt dat geen probleem. Voor Nederland ligt dat heel anders. Onze grootste afnemer van varkensvlees, Duitsland, eist dat alle vlees berengeurvrij is. Zowel een volledig effectief vaccin als herkenbaarheid van gevaccineerde varkens is dus onontbeerlijk.

Zo'n vaccin zou er ook best al kunnen zijn, ware het niet dat de regelgeving in de verschillende landen van de Europese Unie zo divers is, dat er praktisch gesproken geen markt voor is: geen farmaceutisch bedrijf durft aan het proces van registratie te beginnen. Het lijkt er helaas niet erg op dat de EU zich binnen afzienbare tijd voor meer uniforme regels ten gunste van vaccinatie tegen berengeur gaat inspannen.

SEKSUELE AGRESSIE

Nog weer een andere toepassing van GnRH-vaccins is de regulering van de vruchtbaarheid en seksuele agressie bij wilde dieren. In semi-natuurlijke omgevingen als de Oostvaardersplassen bijvoorbeeld, waar we toch een zekere verantwoordelijkheid voor het welzijn van de dieren hebben, komt elke winter een flink aantal herten, paarden en runderen om van de honger. Dat is aan de ene kant wel 'natuurlijk', maar aan de andere kant zijn de plassen maar een klein gebied waar we met hekken de dieren in opgesloten houden, ook als er geen voedsel is. Dat wringt, maar met vaccinatie van een deel van de plassenbewoners zouden we de omvang van de populaties

elegantier kunnen reguleren. Wat niet geboren wordt, hoeft immers ook niet te verhongeren.

Er is al veel onderzoek gedaan naar populatieregulering bij dieren met vaccins, bijvoorbeeld met een GnRH-vaccin bij herten, ratten en opossums en met een vaccin dat de eicelmantel, de zona pellucida, doet aantasten bij olifanten, paarden en vossen. Beide methoden blijken te werken, maar bij gebruik van het zona pellucida-vaccin kan schade aan de eierstokken ontstaan, mogelijk doordat bij de bereiding van het vaccin eiwitten uit de eierstokken van varkens gebruikt worden.

Bij olifanten is door de veterinaire faculteit van de universiteit van Pretoria ook Pepscans GnRH-vaccin getest, en het bleek zowel de productie van geslachtshormonen te onderdrukken als ook agressief en seksueel gedrag. Het vaccin kan dus helpen om de groei van het aantal olifanten in Afrikaanse wildparken in toom te houden, nodig omdat de in sommige gebieden overvloedig aanwezige olifanten veel schade aanrichten en overlast bezorgen, en een gevaar voor de biodiversiteit vormen.

Voor anticonceptiedoelinden bij mensen zijn GnRH-vaccins niet geschikt. Er is wel eens bij mannen mee geëxperimenteerd, maar het gebruikte vaccin bleek maar bij een deel van de vrijwilligers te werken, terwijl het libido wegsmolt bij ontstentenis van testosteron. Dat was ook te verwachten, GnRH-vaccins leggen immers de productie van geslachtshormonen stil. Dat is dan meteen de reden dat ook vrouwen niet voor een GnRH-prik in aanmerking komen: zakt bij hen de oestrogeenspiegel in, dan komen ze vroeged in de overgang met alle verschijnselen van dien, van opvliegers tot verhoogde botafbraak.

Omdat vaccinatie evenwel toch een langwerkende, goedkope en efficiënte mogelijkheid biedt om de bevolkingsgroei te remmen, werkt men vooral in India al tientallen jaren aan een vaccin tegen humaan choriogonadotropine (hCG), een hormoon dat embryo's van acht dagen en ouder produceren, en dat indirect zorgt dat de zwangerschap in stand blijft. Inenting met zo'n vaccin zou

het ongemerkte effect van een ingebouwde morning-of-tien-after-pil hebben, maar tot nu toe zijn er nog geen voldoende resultaten geboekt.

PROSTAATPROBLEMEN

Een belangrijk toepassingsgebied van in het begin genoemde GnRH-analoga, is de behandeling van aandoeningen die worden verergerd door geslachtshormonen, zoals prostaatkanker. GnRH-analoga overstimuleren de GnRH-receptor, die daardoor na twee tot drie weken tijdelijk 'doof' wordt, zodat de productie van geslachtshormoon inzakt. Maar voor het zover is, neemt door die overstimulatie de productie van LH in de hypofyse juist toe, en daardoor ook de productie van testosteron in de testes. Deze zogeheten flare-up is uiteraard een heel ongewenste bijwerking: aanwezige tumoren gaan er juist sneller door groeien, in plaats van langzamer. Nu is dat wel weer op te lossen door in die eerste weken aanvullend anti-androgeen te geven, wat de testosteronproductie remt door de androgeenreceptor te blokkeren, maar daar wordt de patiënt weer misselijk van en gaat hij van aan de diarree. Bij langdurig gebruik kunnen ook maagklachten en leveraandoeningen ontstaan.

Ook aan die onbevredigende toestand kan met GnRH-vaccins een eind komen. Ze veroorzaken immers geen flare-up, dus vervalt ook de noodzaak van toediening van anti-androgeen. Daar komt bij dat een vaccin minder vaak hoeft te worden toegediend en dat de behandelingskosten lager zijn. Het lijkt er bovendien op dat geschikte vaccins haalbaar zijn. Twee klinische tests met vaccins gebaseerd op onveranderd GnRH hebben laten zien dat de productie van testosteron inderdaad daalt, zij het alleen bij die helft van de proefpersonen bij wie voldoende antistoffen werden opgewekt. Een praktisch bruikbaar vaccin moet natuurlijk stukken effectiever zijn. Misschien brengt het verbeterde GnRH-vaccin van Pepscan, dat bij dieren beter bleek te werken, uitkomst. Het zal in 2006 voor het eerst bij prostaatkankerpatiënten worden getest.

A-cellulair vaccin: vaccin waaruit de resten van cellen waarop het virus is gekweekt, zijn verwijderd.

Adjuvant: een stof die aan een vaccin wordt toegevoegd om de reactie tegen het antigeen te verhogen

Antistof/-lichaam: een eiwit dat zich bindt aan een antigeen. Men spreekt van neutraliserende antistoffen als de binding de schadelijke werking van het antigeen – bijvoorbeeld een virus – vrijdelt. Opsoniserende antistoffen maken dat het antigeen hapklaar wordt voor de vreetcellen (macrofagen).

Antigeen: iedere chemische stof waartegen immuniteit kan worden opgewekt.

Antigene drift: verandering in het vermogen immuniteit op te wekken als gevolg van mutaties in een virus

BMR: combinatie vaccin tegen bof, mazelen en rode hond.

Combinatievaccin: twee of meer vaccins in één injectie.

DKTP: combinatie vaccin tegen difterie, kinkhoest, tetanus en polio (kinderverlamming).

Fagocyt: vreetcel.

Herd immunity: term die beschrijft dat een infectieziekte kan verdwijnen uit een populatie, ook als niet alle individuen immuun zijn. Als de meerderheid immuun is, zal de ziekte zo weinig voorkomen dat de besmettingskans tot nihil daalt.

Immunisatie: een behandeling die beoogt

een specifieke afweer op te wekken. Men onderscheidt actieve (zie vaccinatie) en passieve immunisatie.

ISO: Internationaal Standard Organisation.

Idiopathisch: geneeskundig jargon voor ziekten zonder bekende oorzaak.

Passieve immunisatie: de overdracht van antistoffen of immuuncellen met het oogmerk de ontvanger ongevoelig (immuun) te maken tegen een bepaald agens. Passieve immunisatie met immuunserum wordt veel gebruikt voor de behandeling van de beet van gifslangen.

Inoculeren: inenten, implanteren, introduceren in het lichaam of in een weefselcultuur.

Lymfocyt: verzamelnaam voor witte bloedcellen die de gerichte (specifieke) immunologische afweer teweeg brengen. Ze zijn geconcentreerd in het beenmerg, de milt en de lymfeklieren en circuleren met het bloed naar alle weefsels. Er zijn twee belangrijke groepen, de T lymphocyten die in de thymus (zwezerik) worden aangemaakt en de B lymphocyten die hun naam danken aan de Bursa van Fabricius een orgaanje in de endeldarm van vogels dat bij die diersoort essentieel is voor het ontstaan van B lymphocyten. T lymphocyten verzorgen de cellulaire immuniteit, B lymphocyten zijn de voorlopers van plasmacellen, die antistoffen produceren.

Macrofaag: vreetcel

Marker-vaccin: een vaccin dat componenten bevat die niet in het virus voorkomen waartegen wordt geïmmuniseerd. De antistoffen die tegen die marker worden gevormd, verraden dat de immuniteit niet op natuurlijke wijze, (door een besmetting) tot stand is gekomen.

Pathogeen: ziekteverwekker.

Prionen: infectieuze eiwitten. De bekendste is de veroorzaker van BSE de gekkekoeien ziekte.

Serum: de vloeistof die overblijft nadat bloed gestold is. Het bevat de antistoffen, die nodig zijn voor de zogeheten humorale immuniteit.

Vaccin: het preparaat waarmee geïmmuniseerd wordt.

Vaccinatie: elke vorm van behandeling (zoals injectie, scarificatie, inhalatie, slikken) waarbij stoffen (zoals levende of dode ziekteverwekkers, componenten daarvan afkomstig, al of niet in combinatie met andere middelen) worden toegediend met het doel de afweer tegen een bepaalde ziekteverwekker specifiek op te wekken. Afkomstig van vaccine: de vloeistof uit koepok blaasjes.

Variolatie: het veroorzaken van een variola of pokblaas.

Virus: een micro-organisme dat zich uitsluitend in de cellen van de gastheer kan vermenigvuldigen.



Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij
Postbus 93402, 2509 AK Den Haag
Tel.: 070-3440781
E-mail: bwm@nwo.nl
www.biomaatschappij.nl

CAHIERS BIO-WETENSCHAPPEN EN MAATSCHAPPIJ

Sinds 1972 verschijnen de cahiers Bio-Wetenschappen en Maatschappij. In elk cahier wordt een thema behandeld, waarbij zowel de biowetenschappelijke als de maatschappelijke aspecten aan de orde worden gesteld.

De cahiers zijn niet alleen informatief, ze zijn ook zeer bruikbaar als u zich in een bepaald onderwerp wilt verdiepen en zich daar een mening over wilt vormen. Gemiddeld verschijnen er vier cahiers per jaar. Hieronder treft u een overzicht aan van de cahiers die nog verkrijgbaar zijn vanaf jaargang 12(1987). U kunt met de bestelkaart een abonnement aanvragen en losse nummers bestellen.

Jaargang 25

- **Gezond voor een prikje**
In dit cahier is alles op een rij gezet wat iemand moet weten over vaccinaties. Hoe vaccins maken dat wij zijn beschermd zonder eerst de ziekte door te maken. Wat ermee is bereikt, wat er nog nodig is, hier en elders in de wereld, en wat deskundigen verwachten.
- **Dieren in dienst**
Een maatschappelijk vraagstuk vol dilemma's: de vraag hoe we met dieren, in het bijzonder proefdieren, behoren om te gaan. Een overzicht van de laatste ontwikkelingen op dit onderwerp.

Jaargang 24

- **DEPRESSIE** Depressie is een onderschatte ziekte. De Wereld Gezondheidsorganisatie schat zelfs dat depressie in het jaar 2020 volksziekte nummer een zal zijn. Erfelijkheid, lichamelijke constitutie, ontwikkeling, persoonlijkheid en stressfactoren dragen elk hun steentje bij aan deze ziekte.
- **TRANSGENE DIEREN** Beschreven wordt hoe het genetisch modificeren van dieren in zijn werk gaat en wat daarmee bereikt kan worden. Transgenese bij dieren is veelbelovend, maar in ons land ook omstreden. De inhoud van dit cahier biedt voor deze discussie heel nuttige informatie.
- **OREN EN HOREN** (dubbelnummer) Het oor is een bijzonder vernuftig en wonderlijk orgaan. Maar ook gevoelig, kwetsbaar en onderhevig aan slijtage. Hoe werkt het oor, wat kan er stuk gaan en wat heeft dat voor effect? Inzicht in de nieuwste wetenschappelijke inzichten en mogelijkheden.

Jaargang 23

- **BROZE BOTTEN – OSTEOPOROSE EN WAT ERTEGEN TE DOEN IS** Botontkalking is een belangrijk medisch en maatschappelijk probleem dat op latere leeftijd veel voorkomt. Nieuwe inzichten over het ontstaan, de preventie en de behandeling van Osteoporose.

- **PILLEN OP MAAT – DE OPKOMST VAN DE FARMACOGENETICA** Hoe worden medicijnen en behandelingen die afgestemd zijn op de individuele patiënt op basis van zijn erfelijke gesteldheid, toegepast? Wat zijn de gevolgen voor patiënten, artsen, verzekeringsmaat-schappijen en de maatschappij als geheel?
- **OVER...BEVISING VAN DE ZEE** Vis is voedsel waar we zuinig op moeten zijn. Overbevissing kan catastrofaal zijn in landen waar vis hoofdvoedsel is. Ook voor ons is het een belangrijke bron van meervoudig onverzadigde vetzuren. Een duurzaam visserijbeleid is hierbij essentieel. Er is ook aandacht voor de blauwe revolutie: visteelt of aquacultuur.
- **ZWANGERSCHAP - HOE BEVALT HET?** De kwaliteit van nieuw leven wordt al voor de conceptie en heel vroeg in de zwangerschap verankerd. Naast genetische factoren spelen omgevingsfactoren daarbij een belangrijkere rol dan tot voor kort werd aangenomen. Hiernaast komen in dit cahier onder meer aan bod; bevallen thuis of in het ziekenhuis, organisatie van de verloskundige zorg, IVF, postnatale depressie, opslag navelstrengbloed en (on)vruchtbaarheid.

Jaargang 22

- **DARWIN EN GEDRAG** (uitverkocht)
- **SYSTEEM AARDE** Over het ontstaan en de evolutie van de aarde, de complexe processen die erop plaatsvinden, inclusief de rol van het leven en de mogelijke effecten van de menselijke exploitatie van natuurlijke hulpbronnen: toekomstscenario's.
- **ADAMS JAS: DE HUID VAN ACNE TOT TATTOO** In dit cahier wordt behandeld: de huid als barrière; je huid je leven – leven met je huid; tatoeages; reageren en overreageren; wonden genezen en wonden maken; licht op de huid; huidkanker.
- **ANTIBIOTICA & RESISTENTIE** De strijd tegen infectie-ziekten, de diversiteit van antibiotica, de verspreiding van resistentie, resistentie in de kliniek. Cultuurverschillen en beleid komen in dit cahier aan de orde.

Jaargang 21

- **GEZONDHEID, GEN & OMGEVING** Epidemiologie, gedragsgenetica, voedings- en geneesmiddelenonderzoek tonen welke omgekende mogelijkheden in het verschiet van het humaan genoomproject liggen, zoals voeding en medicijnen op maat. Welke ethische aspecten zijn er?
- **VERSLAVING** Alle aspecten van verslaving komen aan de orde: de invloed van genetische aanleg en van de omgeving op het ontstaan, het verband met criminaliteit, de behandeling en de zorg voor verslaafden en tenslotte het wetenschappelijk onderzoek.
- **STAMCELLEN** Over onderzoek, mogelijke toepassingen in de geneeskunde, ethische en juridische aspecten van stamcelonderzoek.
- **TRANSGENE PLANTEN** Over genoomprojecten bij planten, maken van transgene planten en mogelijke toepassingen, regelgeving, beheersen van plagen, publiekscommunicatie en acceptatie, ethiek, biologische landbouw, patenten op leven.

Jaargang 20

- **MULTIPLE SCLEROSE** Dit cahier toont aan wat het belang van neurologie en immunologie is voor de ziekte MS, alsook wat het belang is van kwaliteit van leven en maatschappelijke solidariteit voor mensen met MS.
- **PRIONEN** Hersenen als een spons bij schapen (scrapie), koeien (BSE) en mensen (nieuwe variant van Creutzfeldt-Jacob). Hoe komt dat?
- **GIST** Dit micro-organisme wordt niet alleen al eeuwenlang gebruikt voor de bereiding van brood en bier, maar gist is ook een geliefd onderzoeksmodel.
- **XENOTRANSPLANTATIE** Over de mogelijkheden en beperkingen van dieren, met name varkens, als donor van organen, cellen en weefsels.

Jaargang 19

- **HIV-INFECTIE** Sinds kort worden mensen die geïnfecteerd zijn met HIV en aids-patiënten behandeld met een nieuwe therapie. Er is goede hoop dat daarmee de ziekteverschijnselen worden voorkomen of gaan verdwijnen. De vraag is echter wat de nieuwe behandeling betekent voor de kwaliteit van leven
- **SCHIZOFRENIE (uitverkocht)**
- **VERMOEIDHEID (uitverkocht)**
- **ONTWIKKELING VAN DE HERSENEN.** De hersenen zijn een fascinerend onderzoeksterrein. Dit Cahier laat zien wat er aan kennis vergaard wordt in het laboratorium en de kliniek over de vroege ontwikkeling van de hersenen bij de mens: van de primitiefstreep bij het embryo tot de motoriek van peuters.

Jaargang 18

- **CONTROVERSEN** (dubbelnummer) In dit cahier over biowetenschappen en besluitvorming worden vier thema's behandeld: behandelen ... of niet? (kanker); genetische diagnostiek; alcoholgebruik; milieubeheer en volksgezondheid.
- **GENTHERAPIE** Bij gentherapie wordt gebruik gemaakt van verschillende biotechnologische technieken. Diverse mogelijkheden worden momenteel onderzocht bij patiënten met een erfelijke ziekte en vooral bij patiënten met kanker.
- **CHRONISCHE ZIEKTEN (uitverkocht)**

Jaargang 17

- **GENEESMIDDELEN UIT PLANTEN** Over het verzamelen en overdragen van kennis, vroeger en nu, van geneeskrachtige planten (o.a. uit het tropisch regenwoud).
- **NIEUWE VOEDINGSMIDDELEN** Over zoetstoffen als alternatief voor suiker, vervangers van vetten en met behulp van biotechnologische technieken verkregen eiwitten: novel foods. Daarnaast worden zogenaamde functional foods besproken.
- **TAALSTOORNISSEN** Over taalontwikkeling (zonder of met handicaps), specifieke taalstoornissen, dyslexie en afasie.
- **DIABETES MELLITUS (uitverkocht)**

Jaargang 16

- **ZOET WATER (uitverkocht)**
- **ERGONOMIE** Deze tak van wetenschap onderzoekt hoe producten en machines, evenals werk- en woonomgeving, aan de menselijke maat kunnen worden aangepast en draagt daartoe oplossingen aan.
- **PRE-EMBRYO (uitverkocht)**
- **BORSTVOEDING (uitverkocht)**

Jaargang 15

- **NIEUWE HORMONEN** Cytokines zijn door cellen geproduceerde eiwitten met een hormonale werking. Zij spelen een rol bij de vorming van bloedcellen, de reacties van het afweersysteem en het ontstaan van kanker.
- **INSEKTEN** Over de betekenis van insecten en hun relatie tot de mens. Sommige soorten leveren diensten en maken producten, andere zijn een plaag en worden bestreden.
- **NATUUR. WAT DOEN WIJ ERMEE?** Over de mogelijkheden om in Nederland nieuwe grote natuurgebieden te ontwikkelen. Natuur die voortbestaat zonder al te veel menselijk ingrijpen.
- **BLOEDSOMLOOP** Over de circulatie van bloed door de grote en kleine vaten, het verband tussen bloeddruk, stolling en verstopping en aandoeningen van hart en vaten.

Jaargang 14

- **PROEFDIEREN (uitverkocht)**
- **OORLOGVOERING** Over oorlogvoering door de eeuwen heen, de ontwikkeling en toepassing van chemische en biologische wapens en de medische gevolgen van een atoomoorlog. Is de mens een oorlogszuchtig wezen?
- **STRESS (uitverkocht)**
- **AIDS-VIRUS** Over het onderzoek naar het virus dat verantwoordelijk is voor de ziekte Aids. Hoe zit het virus in elkaar en wat doet het virus? Hoe wordt iemand geïnfecteerd? Welke mogelijkheden voor behandeling zijn er?

Bio-wetenschappen en Maatschappij

Transgene dieren

2/2005

Pillen op maat
De opkomst van de farmacogenetica

Cadeau:
gratis jaarabonnement!

Oren en
horen

Hoe bevalt de
zwangerschap

Beste abonnee,

Een verrassend, informatief en waardevol cadeau?
Geef iemand een jaarabonnement op de cahiers van
st. Bio-Wetenschappen en Maatschappij.

4 nummers voor slechts € 17,50

MEER INFORMATIE

BINNEN NEDERLAND

- Informatie over infectieziekten inclusief rijksvaccinaties is op verschillende plaatsen te vinden. Bijvoorbeeld bij het RIVM (www.infectieziekteninfo.nl en www.rivm.nl/rvp) en bij het Ministerie van VWS (www.minvws.nl/dossiers/vaccinatie).
- De Nederlandse Vereniging Kritisch Prikken (www.nvkp.nl) informeert vanuit een kritische houding tegenover vaccinaties en helpt mensen in geval van problemen met of door vaccinatie.
- Reizigers kunnen alles over voor hun bestemming noodzakelijke of aan te bevelen inentingen vinden bij het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadvisering (www.lcr.nl).

WERELDWIJD

- Op zijn site www.who.int verschaft de Wereld Gezondheidsorganisatie allerlei informatie over de stand van zaken in de wereld, ook op het gebied van vaccins en vaccinatieprogramma's.
- Unicef weet alles over kinderen en kinderziekten: www.unicef.org
- Twee op de bestrijding van specifieke infectieziekten gerichte organisaties zijn de Global Polio Eradication Initiative (www.polioeradication.org) en het Measles Initiative (www.measlesinitiative.org).
- Het International Aids Vaccin Initiative (www.iavi.org) is een organisatie ter bevordering en ondersteuning van de zoektocht naar een vaccin tegen HIV.
- De Global Alliance for Vaccines and Immunization (www.gavialliance.org) financiert en coördineert de ontwikkeling van vaccins en het opzetten en uitvoeren van vaccinatiecampagnes in die landen die daartoe zelf de middelen niet hebben.

GEZOND VOOR EEN PRIKJE

Sinds mensenheugenis zijn besmettelijke ziekten een voortdurende bedreiging van mensen, dieren en zelfs planten. Letterlijk al wat leeft kan ten prooi vallen aan virussen, bacteriën of parasieten. Gelukkig beschikken alle levende wezens over een grote verscheidenheid aan verdedigingen. Maar die werken lang niet altijd op tijd en voldoende.

Vaccinatie is een effectief middel om veel ziekten te voorkomen en sommige zijn er zelfs mee uit te roeien. Er worden steeds nieuwe en betere vaccins ontwikkeld, en met een uitgebreid vaccinatieprogramma zoals in ons land houd je de meeste infectieziekten buiten de deur.

Hoe komt het dan dat er desondanks wereldwijd jaarlijks nog altijd tientallen miljoenen mensen sterven aan besmettelijke ziekten? Welke ziekten kunnen wel en welke nog niet met vaccineren bestreden worden en wat zit er aan nieuwe vaccins aan te komen? En wat zijn de meningen over de bijwerkingen van een vaccinatie?

Hoe het met al die zaken gesteld is anno 2006 wordt door Nederlandse deskundigen uit de doeken gedaan.



KWARTAALCAHIERS ZIJN EEN UITGAVE VAN DE ONAFKANKELIJKE STICHTING BIOWETENSCHAP-
ELK NUMMER IS GEHEEL
MA UIT DE LEVENSWEE-
AAL MET HET OOG OP
GEVOLGEN ERVAN



9 789073 196483

PEN EN MAATSCHAPPIJ.
GEWIJD AAN EEN THE-
TENSCHAPPEN, SPECI-
DE MAATSCHAPPELIJKE