

- ¹⁷ Die-Smulders CEM de, Geraedts JPM, Dreesen JCFM, Coonen E, Land JA. Genetische diagnostiek bij IVF-embryo's: eerste ervaringen met 'preïmplantatiegenetische diagnostiek' in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142:2441-4.
- ¹⁸ Wert G de. Met het oog op de toekomst. Voortplantingstechnologie, erfelijkheidsonderzoek en ethiek. Amsterdam: Thela Thesis, 1999.
- ¹⁹ Schulman JD, Edwards RG. Preimplantation diagnosis is disease control, not eugenics. Hum Reprod 1996;11:463-4.
- ²⁰ Gezondheidsraad. Onderzoek met embryonale stamcellen. Signalement ten behoeve van aangekondigde wetgeving. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1997.
- ²¹ Council of Europe. Convention on human rights and biomedicine. Straatsburg; 1996.
- ²² Gezondheidsraad. Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. IVF: afrondende advisering. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1998.
- ²³ Wert G de. Voortplantingstechnologie en ethiek. In: Beaufort ID de, Dupuis HM, redacteuren. Handboek gezondheidsethiek. Assen: Van Gorcum; 1988. p. 427-54.
- ²⁴ Lanza RP, Cibelli JB, West MD. Human therapeutic cloning. Nat Med 1999;5:975-7.
- ²⁵ Gurdon JB, Colman A. The future of cloning. Nature 1999;402:743-6.
- ²⁶ Bjornson CRR, Rietze RL, Reynolds BA, Magli MC, Vescovi AL. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. Science 1999;283:534-7.
- ²⁷ Azizi SA, Stokes D, Augelli BJ, DiGirolamo C, Prockop DJ. Engraftment and migration of human bone marrow stromal cells implanted in the brains of albino rats – similarities to astrocyte grafts. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:3908-13.

Aanvaard op 10 april 2000

Vaccinatie tegen otitis media acuta

r.h.veenhoven, y.l.f.van den berg, a.g.m.schilder, i.j.m.dhooge, g.t.rijkers en e.a.m.sanders

Otitis media acuta (OMA) is de meest voorkomende bacteriële infectie op de kinderleeftijd: 80% van alle kinderen krijgt voor de leeftijd van 6 jaar tenminste eenmaal een OMA en bijna de helft van alle kinderen maakt 3 episoden van OMA door voor hun 3e verjaardag.¹ Ongeveer 5-10% van alle kinderen is voor otitis gepredisposeerd ('otitis-prone') te noemen met 4 of meer OMA's per jaar. De gevolgen van recidiverende OMA's voor het welzijn van kinderen zijn groot: regelmatig ziek zijn, crèche- of schoolverzuim en wisselende slechthorendheid waardoor een achterstand in de spraak-taalontwikkeling en gedragsproblemen kunnen ontstaan.

Kinderen met OMA worden vaak behandeld met antibiotica. Dit geeft zorgen voor de toekomst: de resistentie voor penicilline van de *Streptococcus pneumoniae*, de frequentst geïsoleerde bacterie bij OMA, neemt snel toe. In Spanje, Frankrijk en Israël en delen van de Verenigde Staten is reeds meer dan 40% van die bacteriën resistent.² Nederland heeft een terughoudend beleid ten aanzien van het voorschrijven van antibiotica bij bovensteluchtweginfecties: 31% van alle OMA's wordt behandeld met antibiotica; in de meeste andere landen ligt dit percentage boven de 95.³ Mede hierdoor is de penicillineresistentie van pneumokokken in Nederland op dit moment nog minder dan 1%.⁴

Spaarne Ziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Postbus 1644, 2103 BR Haarlem.

R.H.Veenhoven, kinderarts; Y.L.F.van den Berg, assistent-geneeskundige.

Universitair Ziekenhuis, Kliniek voor Neus-, Keel- en Oorheelkunde, Gent, België.

I.J.M.Dhooge, KNO-arts.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht.

Afd. KNO-heelkunde: A.G.M.Schilder, KNO-arts.

Afd. Immunologie: G.T.Rijkers, medisch-immunoloog; E.A.M.Sanders, kinderarts-immunoloog.

Correspondentieadres: R.H.Veenhoven.

samenvatting

– Otitis media acuta (OMA) is de meest voorkomende bacteriële infectie op de kinderleeftijd.

– Vanwege de hoge morbiditeit, de hoge directe en indirecte kosten van OMA en de snelle resistentieontwikkeling van onder andere *Streptococcus pneumoniae*, de frequentst geïsoleerde bacterie bij OMA, is preventie van OMA belangrijk.

– Vaccinatie met de onlangs ontwikkelde pneumokokkenconjugaatvaccins reduceert in een open (ongeselecteerde) populatie weliswaar het aantal gevallen van OMA veroorzaakt door de serotypen die in het vaccin voorkomen, maar de reductie in het totale aantal OMA-gevallen blijft beneden 10%.

– Vooral kinderen met recidiverende OMA-episoden lijken te kunnen profiteren van deze pneumokokkenconjugaatvaccins.

De hoge morbiditeit van OMA, de hoge directe en indirecte kosten voor de gezondheidszorg en de progressieve ontwikkeling van resistentie tegen antibiotica door bacteriën zijn alle argumenten om te streven naar preventie van OMA. In dit artikel gaan wij in op toekomstige mogelijkheden van immuunprofylaxe ter preventie van OMA. Bestaande mogelijkheden zoals vermijden van risicofactoren (daartoe behoren crèchebezoek, roken in de omgeving van het kind en gebruik van een speen), geven van borstvoeding, toepassen van chemo-profylaxe en verrichten van chirurgische ingrepen,⁵ laten wij hier buiten beschouwing.

immuunprofylaxe

Verwekkers. De belangrijkste bacteriële verwekkers van OMA zijn *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (voornamelijk de niet-typeerbare) en *Moraxella catharralis*. Minder frequent worden *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* en *Streptococcus pyogenes* geïsoleerd. *S. pneumoniae* wordt tot bij 40-50% van de acute otitiden uit het middenoorvocht gekweekt.⁶ Indien er op het middenoorvocht behalve klassieke microbiologi-

sche kweektechnieken ook antigeenbepalingen of moleculaire technieken worden toegepast, wordt de pneumokok in meer dan 60% van de OMA's aangetoond.⁷ Er zijn meer dan 90 serotypen van pneumokokken bekend. De serologische diversiteit berust op verschillen in de structuur van kapselpolysachariden. Antilichamen tegen deze kapselpolysachariden geven typespecifieke bescherming tegen infecties. Een beperkt aantal serotypen is verantwoordelijk voor meer dan 80% van alle pneumokokkeninfecties op de kindereleeftijd.⁸

De bij OMA meest geïsoleerde pneumokokkenserotypen, type 14, 6B, 23F, 19F, 9V en 3, komen globaal overeen met degene die ook invasieve infecties (sepsis en meningitis) veroorzaken. Hoewel OMA bijna altijd een bacteriële infectie is, predisponeren virale bovensteluchtweginfecties tot het ontstaan ervan. Tijdens een OMA wordt tot in 75% van de gevallen in nasofaryngeaal vocht of middenoorvocht een virus aangetoond. Het betreft hier vooral influenza-, rhino-, adeno- en coronavirussen, alsmede respiratoir syncytieel virus.⁹

Passieve immuunprohylaxe. Er zijn sterke aanwijzingen dat IgG passief van serum naar middenoor kan worden getransporteerd en daar OMA kan voorkómen. Zo kon in een diermodel met chinchilla's een experimentele OMA door pneumokokken worden voorkomen door de dieren 3 dagen tevoren humaan immuunglobuline te geven.¹⁰ Ook daalde in een groep kinderen jonger dan 2 jaar, met 1-3 acute otitiden in de voorgeschiedenis, de incidentie van pneumokokken-OMA significant na intraveneuze toediening van gammaglobuline afkomstig van een gepoold serum van volwassenen die gevaccineerd waren met het pneumokokkenpolysacharidevaccin.¹¹ De totale incidentie van OMA nam in dit laatste placebo-gecontroleerde onderzoek echter niet significant af vanwege het aantal otitiden veroorzaakt door andere bacteriën. Er bestaat dan ook geen indicatie voor het toedienen van gammaglobuline bij kinderen met recidiverende OMA's.

influenzavirusvaccin

Onderzoeken met het influenzavaccin hebben aangetoond dat reductie van OMA's mogelijk is door het beïnvloeden van virale infecties. In een Fins onderzoek nam na vaccinatie met het influenza-A-vaccin bij kinderen in de leeftijd van 1-3 jaar het aantal met influenza-A-virus samenhangende OMA's in het griepseizoen met 83% af.¹² De reductie van het totale aantal OMA's was tijdens de kortdurende follow-up van 6 weken geringer, namelijk 36%. Omdat het effect op de totale jaarlijkse incidentie van OMA gering is, is vaccinatie van kinderen met het influenzavaccin ter preventie van OMA niet op grote schaal ingevoerd. Nader onderzoek naar de effectiviteit van vaccins van andere virussen die tot OMA predisponeren, is noodzakelijk.

pneumokokkenpolysacharidevaccin

De huidige in Nederland geregistreerde pneumokokkenpolysacharidevaccins Pneumovax (Merck) en Pneumune (Wyeth-Lederle) bevatten kapselpolysachariden van 23 verschillende pneumokokkenserotypen. Deze

kapselpolysachariden behoren tot T-lymfocyt-onafhankelijke antigenen, dat wil zeggen dat ze tot een antistofrespons leiden zonder noodzakelijke aanwezigheid van T-cellen. De antistofrespons tegen deze antigenen komt bij de mens gemiddeld pas aan het eind van het tweede levensjaar op gang, in tegenstelling tot die tegen eiwitantigenen (dat zijn T-lymfocytafhankelijke antigenen) waartegen de mens reeds tijdens de eerste levensmaanden antistoffen kan maken, bijvoorbeeld na vaccinatie met het difterie-, kinkhoest-, tetanus- en poliomyelitis(DKTP)-vaccin. Tevens induceren de T-celonaafhankelijke antigenen, in tegenstelling tot de T-celafhankelijke, geen immunologisch geheugen, dat wil zeggen dat een herhaalde vaccinatie niet leidt tot hogere antistoftiters. De matige antistofrespons tegen pneumokokkenkapselpolysachariden op jonge leeftijd is er de oorzaak van dat veldonderzoeken naar de preventie van OMA met polysacharidevaccins bij jonge kinderen geen effect lieten zien.¹³⁻¹⁵ Ook het nasofaryngeaal dragerschap van pneumokokken werd niet beïnvloed door vaccinatie met het pneumokokkenpolysacharidevaccin.¹⁶ Het op deze wijze toedienen van een dergelijk vaccin aan jonge kinderen ter preventie van OMA is dus niet zinvol.

pneumokokkenconjugaatvaccin

Naar aanleiding van het succes van de *H. influenzae*-type-b(Hib)-conjugaatvaccins zijn de afgelopen jaren ook conjugaatvaccins voor pneumokokkenpolysachariden ontwikkeld. Bij een dergelijk vaccin zijn de kapselpolysachariden gekoppeld aan een dragereiwit zoals een tetanus- of difterietoxoïd of een buitenmembraaneiwit van meningokokken. In plaats van een T-celonaafhankelijke anti-polysacharideantistofrespons heeft de respons nu een T-celafhankelijk karakter. Deze pneumokokkenconjugaatvaccins zijn in staat bij zuigelingen vanaf de leeftijd van 2 maanden na 1-3 vaccinaties een goede IgG-antistofrespons op te wekken voor alle serotypen die in het vaccin opgenomen zijn. Tevens wordt voor alle pneumokokkenserotypen een immunologisch geheugen geïnduceerd.¹⁷ De 7-valente pneumokokkenconjugaatvaccins (die bevatten type 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F en 23F) en 9-valente (dezelfde samenstelling aangevuld met type 1 en 5) zijn inmiddels bij zuigelingen veilig gebleken; behalve een lokale reactie of lichte koortsreactie werden geen ernstige bijwerkingen gezien.¹⁷

Na vaccinatie met pneumokokkenconjugaatvaccin wordt een significante daling waargenomen van het nasofaryngeaal dragerschap van pneumokokkenserotypen waarvan antigenen in het vaccin zitten.¹⁸ Momenteel zijn 3 trials gaande (in Amerika, Finland en in Nederland/België) waarin de effectiviteit van het conjugaatvaccin in de preventie van OMA wordt getoetst. In het placebo-gecontroleerde Amerikaanse onderzoek¹⁹ met een 7-valent conjugaatvaccin zijn vanaf 1995 37.000 zuigelingen gevaccineerd op de leeftijd van 2, 4, 6 en 12-15 maanden. De effectiviteit van het vaccin ten aanzien van de preventie van invasieve infecties als meningitis en bacteriëmie veroorzaakt door pneumokokkenserotypen uit het vaccin blijkt bijna 100% te zijn.

Het effect van deze vaccinatie op het vóorkomen van

OMA is echter gering: in de interventiegroep was het totale aantal OMA's 7% lager dan in de placebogroep. Wel werden in de pneumokokkenconjugaatgroep ten opzichte van de placebogroep 25% minder kinderen gezien met 5 of meer acute otitiden per 6 maanden. Ook werden in de interventiegroep 20% minder trommelviesbuisjes geplaatst dan in de placebogroep. Blijkbaar profiteert juist de groep kinderen met predispositie voor frequent recidiverende oorontstekingen van de pneumokokkenconjugaatvaccinatie. Vermeldenswaard is dat in dit onderzoek geen bacteriologische evaluatie van middenoorvocht plaatsvond.

De eerste gegevens van het placebocontroleerde Finse onderzoek (Eskola, schriftelijke mededeling, 1999) waarin 1662 zuigelingen volgens hetzelfde schema als het Amerikaanse onderzoek werden gevaccineerd, tonen tijdens een follow-up tot de leeftijd van 2 jaar in de interventiegroep 6% minder OMA-episoden dan in de placebogroep. In dit onderzoek laat echter bacteriologische evaluatie van middenoorvocht tijdens OMA in de interventiegroep wel 57% minder pneumokokkenserotypen uit het vaccin zien dan in de placebogroep. Dit betekent dat ondanks de geringe afname van de totale incidentie, het aantal otitiden veroorzaakt door de pneumokok wel beduidend afneemt.

In Nederland en België (Spaarne Ziekenhuis Haarlem, Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht en Universitair Ziekenhuis Gent) is in april 1998 een onderzoek gestart naar de preventie van OMA met behulp van een pneumokokkenconjugaatvaccin in combinatie met een pneumokokkenpolysacharidevaccin. In dit gerandomiseerde dubbelblinde onderzoek worden 500 kinderen geïncludeerd in de leeftijd van 1-6 jaar, die in het voorafgaande jaar tenminste 2 acute otitiden hebben doorgeemaakt. In de interventiegroep worden de kinderen eerst gevaccineerd met een 7-valent pneumokokkenconjugaatvaccin en 6 maanden later met een 23-valent pneumokokkenpolysacharidevaccin. De controlegroep wordt gevaccineerd met een hepatitisvaccin. Gedurende de follow-up van 2 jaar zal het effect van vaccinatie op de incidentie van OMA worden bestudeerd en op de verwekkers ervan door middel van kweek en moleculaire diagnostiek van middenoorvocht, afgenomen tijdens de eerste OMA na volledige vaccinatie. Tevens zullen de effecten van vaccinatie op het nasofaryngeale dragerschap van pneumokokken worden vastgesteld en zal de immunologische respons na vaccinatie in verband worden gebracht met het effect op de incidentie van OMA. Tenslotte is aan dit onderzoek een analyse van de kwaliteit van leven en de kosteneffectiviteit gekoppeld.

Het belang van een vaccinatie met het polysacharidevaccin na 'priming' met een conjugaatvaccin is recentelijk aangetoond:²⁰ zuigelingen vertoonden na een 2e vaccinatie met het polysacharidevaccin niet alleen een adequate IgG-respons, maar ook een verschuiving van voornamelijk IgG1- naar IgG1- en IgG2-antistoffen. Deze observatie werd bij voor otitis gepredisponerde kinderen bevestigd.²¹ Mogelijk zijn juist deze IgG2-antipneumokokkenantistoffen belangrijk voor een effectieve bescherming tegen OMA, immers bij kinderen met

frequent recidiverende OMA-episoden worden lagere titers aan IgG2-antipneumokokkenantistoffen gevonden dan bij gezonde kinderen.^{22 23} Bovendien blijkt dat 40% van de kinderen met recidiverende otitiden geen of slechts een minimale IgG2-antipneumokokkenantistofrespons vertoont na vaccinatie met een pneumokokkenpolysacharidevaccin.²³ Tot slot is aangetoond dat bescherming tegen pneumokokkeninfecties door effectieve opsonisatie van pneumokokken vooral gecorreleerd is aan IgG2-antistoftiters.²⁴

Het is de vraag of vaccinatie met pneumokokkenconjugaatvaccins de totale incidentie van OMA blijvend zal beïnvloeden, afgezien van de afname van de incidentie van OMA met als verwekker pneumokokkenserotypen uit het vaccin. Het is denkbaar dat ook bij kinderen met een predispositie voor otitis onder druk van vaccinatie met het pneumokokkenconjugaatvaccin de nasofarynx gekoloniseerd zal gaan worden met pneumokokken van serotypen die niet in het vaccin zijn opgenomen, of met andere pathogenen.

experimentele pneumokokkenvaccins

Pneumokokken bevatten naast het typespecifieke kapsel ook eiwitten die als vaccincomponent in aanmerking komen: het interessantst zijn het pneumokokkenoppervlakte-eiwit A (PspA), pneumokokkenoppervlakteadhesine A (PsaA) en pneumolysine. Het grote voordeel van deze eiwitten ten opzichte van kapselpolysachariden is dat ze door alle pneumokokken, onafhankelijk van het serotype, worden geproduceerd. Dierexperimenteel onderzoek met dit soort vaccins is veelbelovend: vaccinatie met deze eiwitten geeft inderdaad bescherming tegen pneumokokkeninfecties. Onderzoeken bij de mens zijn nog niet gestart.

conclusie

De eerste resultaten van onderzoeken met pneumokokkenconjugaatvaccins ter preventie van OMA in een open populatie tonen een geringe effectiviteit. Bij kinderen met frequent recidiverende OMA-episoden lijkt het effect groter te zijn. Mogelijk kan bij deze kinderen door een combinatie van pneumokokkenconjugaatvaccin met -polysacharidevaccin OMA het best voorkomen worden. Ook virusvaccins en vooralsnog experimentele pneumokokkeneiwitvaccins kunnen in de toekomst gaan bijdragen aan het terugdringen van deze op de kindereleeftijd frequentste bacteriële infectie. De gevolgen van deze ontwikkelingen voor de volksgezondheid zouden groot zijn.

abstract

Vaccination against acute otitis media

– Acute otitis media (AOM) is the most frequent bacterial infection in childhood.

– Because of the high morbidity, the costs of AOM and growing concern about increasing resistance of pneumococci, the most common bacterial cause of AOM, prevention of AOM is important.

– Vaccination with the recently developed pneumococcal conjugate vaccines leads to a reduction in the number of AOM

cases caused by the serotypes present in the vaccine, but the reduction in overall AOM incidence is below 10%.

– In particular the children with recurrent episodes of AOM may benefit more from these pneumococcal conjugate vaccines.

Literatuur

- ¹ Teele DW, Klein JO, Rosner BA. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis* 1989;160:83-94.
- ² Del Castillo F, Baquero-Artigao F, Garcia-Perea A. Influence of recent antibiotic therapy on antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute otitis media in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:94-7.
- ³ Froom J, Culpepper L, Grob P, Bartelds A, Bowers P, Bridges-Webb C, et al. Diagnosis and antibiotic treatment of acute otitis media: report from International Primary Care Network. *BMJ* 1990;300:582-6.
- ⁴ Hermans PWM, Sluiter M, Elzenaar K, Veen A van, Schonkeren JJM, Nooren FM, et al. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the Netherlands: results of a 1-year molecular epidemiologic survey. *J Infect Dis* 1997;175:1413-22.
- ⁵ Klein JO. Prevention of recurrent acute otitis media. *Semin Pediatr Infect Dis* 1997;8:101-4.
- ⁶ Del Beccaro MA, Mendelman PM, Inglis AF, Richardson MA, Duncan NO, Clausen CR, et al. Bacteriology of acute otitis media: a new perspective. *J Pediatr* 1992;120:81-4.
- ⁷ Leinonen MK. Detection of pneumococcal capsular polysaccharide antigens by latex agglutination, counterimmunoelectrophoresis, and radioimmunoassay in middle ear exudates in acute otitis media. *J Clin Microbiol* 1980;11:135-40.
- ⁸ Eskola J, Käyhty H. Pneumococcal vaccines. *Baillière's Clin Paediatr* 1997;5:101-20.
- ⁹ Pitkäranta A, Virolainen A, Jero J, Arruda E, Hayden FG. Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1998;102(2 Pt 1):291-5.
- ¹⁰ Shurin PA, Giebink GS, Wegman DL, Ambrosino D, Rholl J, Overman M, et al. Prevention of pneumococcal otitis media in chin-chillas with human bacterial polysaccharide immune globulin. *J Clin Microbiol* 1988;26:755-9.
- ¹¹ Shurin PA, Rehmus JM, Johnson CE, Marchant CD, Carlin SA, Super DM, et al. Bacterial polysaccharide immune globulin for prophylaxis of acute otitis media in high-risk children. *J Pediatr* 1993;123:801-10.
- ¹² Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1991;145:445-8.
- ¹³ Mäkelä PH, Sibakov M, Herva E, Henrichsen J, Luotonen J, Timonen M, et al. Pneumococcal vaccine and otitis media. *Lancet* 1980;ii:547-51.
- ¹⁴ Karma P, Pukander J, Sipilä M, Timonen M, Pöntynen S, Herva E, et al. Prevention of otitis media in children by pneumococcal vaccination. *Am J Otolaryngol* 1985;6:173-84.
- ¹⁵ Douglas RM, Miles HB. Vaccination against *Streptococcus pneumoniae* in childhood: lack of demonstrable benefit in young Australian children. *J Infect Dis* 1984;149:861-9.
- ¹⁶ Rosen C, Christensen P, Hovelius B, Prellner K. A longitudinal study of the nasopharyngeal carriage of pneumococci as related to pneumococcal vaccination in children attending day-care centres. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1984;98:524-32.
- ¹⁷ Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang IH, Lewis N, Fireman B, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM₁₉₇ conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:757-63.
- ¹⁸ Dagan R, Muallem M, Melamed R, Leroy O, Yagupsky P. Reduction of pneumococcal nasopharyngeal carriage in early infancy after immunization with tetravalent pneumococcal vaccines conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1060-4.
- ¹⁹ Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
- ²⁰ O'Brien KL, Steinhoff MC, Edwards K, Keyserling H, Thomas ML, Madore D. Immunologic priming of young children by pneumococcal glycoprotein conjugate, but not polysaccharide, vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:425-30.
- ²¹ Breukels MA, Rijkers GT, Voorhorst-Ogink MM, Zegers BJM, Sanders LAM. Pneumococcal conjugate vaccine primes for polysaccharide-inducible IgG2 antibody response in children with recurrent otitis media acuta. *J Infect Dis* 1999;179:1152-6.
- ²² Freijd A, Hämmerström L, Persson MAA, Smith CIE. Plasma anti-pneumococcal antibody activity of the IgG class and subclasses in otitis prone children. *Clin Exp Immunol* 1984;56:233-8.
- ²³ Sanders LAM, Rijkers GT, Tenbergen-Meeke AM, Voorhorst-Ogink MM, Zegers BJ. Immunoglobulin isotype-specific antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with recurrent bacterial respiratory tract infections. *Pediatr Res* 1995;37:812-9.
- ²⁴ Rodriguez ME, Pol WL van der, Sanders LA, Winkel JG van de. Crucial role of FcγRIIIa (CD32) in assessment of functional anti-*Streptococcus pneumoniae* antibody activity in human sera. *J Infect Dis* 1999;179:423-33.

Aanvaard op 26 januari 2000

Bladvulling

Willem Godschalck van Focquenbroch (1640-1670)

In de *Oprechte Haerlemse Courant* van 20 december 1664 wordt voor het volgende geadverteerd: 't'Amsterdam, by Iohannes van den Bergh, Boeckverkooper besyden het Stadthuys, in de Boeck-winkel, is ghedruckt en werdt uyt-gegeven Thalia of geurige Sangh-Goddin, bestaende in de aerdighste ende vermaeckelijckste Geuren, als Thypon ofte Reusen Strijt, Bruylofts en VerJaer-dichten, Sonnet, Rondeelen, Maddrigale, Kluchte van de Wayery: item Klucht van een Quacksalver, dewelcke een wonderlijcken Oly getrocken heeft uyt den aller-Keyen Key van Amersfoort, om aller-Keyen te genesen; ende veel andere Vermaeckelijckheden, so Frans als Duyts; noyt voor desen meer in Druck geweest: gerijmt door W.G. van Fockenb: Medicijnen Doctoor. In 12. Sijn mede te bekomen tot Leiden, by Iacobus Burghoorn, Boeckverkooper, over het Stadthuys.'

Willem Godschalck van Focquenbroch (1640-1670), arts-dichter, promoveerde in 1662 te Utrecht op een dissertatie over geslachtsziekte.¹ In zijn veelal burleske gedichten vinden we soms referenties naar zijn medisch beroep. Zo drijft hij in de Klught van Hans Keyenvresser de spot met een rondzwerende Duitse kwakzalver. Deze beweert onder meer ischias en podagra te kunnen genezen met de steen der wijzen en krankzinnigen pijnloos te kunnen helpen – 'sonder Instrument oder sonder Pleyster' – door middel van een destillaat uit de kei van Amersfoort. Deze kei was een 10.000 kg zware steen die jonkheer Everard Meyster ter gelegenheid van de vrede tussen Portugal en de Nederlanden (1661) van zijn landgoed naar Amersfoort had laten trekken om aan te geven dat oorlog in zijn ogen het bewijs was 'dat men een key in de kop hadt'.

Het pijnlijke keisnijden als remedie tegen geestesziekte – een onderhuids steentje zou de oorzaak van de ziekte zijn, wegsnijden zou genezing brengen – was in de 17e eeuw nog altijd bekend.

Literatuur

- ¹ Verstraete H. Nuchtige kwakzalverij: Focquenbroch en Asselyn en de Klught van Hans Keyenvresser/De quacksalver. *Proteus* 1992; 8:10-5.