GEZONDHEIDSRAAD

A D V I E S

inzake

Pneumococcen-immunisatie

Uitgebracht door een commissie van de Gezondheidsraad

AAN:
de Minister en de Staatssecretaris
van Volksgezondheid en Milieuhygiëne
Dokter Reijersstraat 12
LEIDSCHENDAM

No.: 1982/14
's-Gravenhage, 8 juni 1982

GEZONDHEIDSRAAD

Postadres: Postbus 95379
2509 CJ 's-Gravenhage
Telefoon: (070) 47 14 41

Aan de Minister en de Staatssecretaris van
Volksgezondheid en Milieuhygiëne
Postbus 439
2260 AK Leidschendam

Bijlagen	Uw brief	Ons nummer	Datum
1		U-1927/JS/EM 167-Q	10 juni 1982.

Onderwerp
Advies inzake Pneumococcen-immunisatie

Hierbij moge ik U - gehoord de Beraadsgroep Immunisatie en het College van Advies en Bijstand voor de Voorzitter van de Gezondheidsraad - aanbieden een advies inzake Pneumococcen-immunisatie.

De Voorzitter van de Gezondheidsraad,

(prof. dr. A.J.Ch. Haex).

Bezoekadres:
Prinses Margrietplantsoen 20,
's-Gravenhage

Bereikbaarheid met openbaar vervoer:
- diverse buslijnen NZH/HTM en tram (HTM)
- NS (halte Laan van N.O. Indië)

Verzoeke bij beantwoording datum, nummer en onderwerp te vermelden.

INHOUDSOPGAVE

			BLZ
		- SAMENVATTING	1
		- SUMMARY	3
HOOFDSTUK 1		- DE ADVIESAANVRAGE	5
HOOFDSTUK 2		- DE COMMISSIE	6
HOOFDSTUK 3		- EPIDEMIOLOGISCHE GEGEVENS BETREFFENDE PNEUMOCOCCEN-INFECTIES	8
	3a	Morbiditeit en letaliteit van pneumococcen-infecties	8
	3b	Morbiditeit en letaliteit van pneumococcen-infecties in Nederland	10
HOOFDSTUK 4		- PNEUMOCOCCEN-INFECTIES BIJ PERSONEN LIJDENDE AAN BEPAALDE ZIEKTEBEELDEN	15
HOOFDSTUK 5		- MOGELIJKHEDEN TOT ACTIEVE IMMUNISATIE TEGEN PNEUMOCOCCEN-INFECTIES	23
	5a	Vaccintype en samenstelling	24
	5b	Antistofvorming bij primaire vaccinatie en revaccinatie	25
	5c	Antistofvorming als functie van de leeftijd	27
	5d	Persistentie van antistoffen	27
	5e	Bijwerkingen; ent-reacties	28
	5f	Beschermende werking	29
HOOFDSTUK 6		- INDICATIES VOOR ACTIEVE IMMUNISATIE VAN RISICOGROEPEN TEGEN PNEUMOCOCCEN	33
HOOFDSTUK 7		- PROFYLAXE MET ANTIBIOTICA TEGEN PNEUMOCOCCEN-INFECTIES	36
HOOFDSTUK 8		- CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN	40
HOOFDSTUK 9		- LITERATUUR	43
HOOFDSTUK 10		- BIJLAGEN	51

SAMENVATTING

Aan de hand van de beschikbare gegevens betreffende pneumococcen-infecties in de open populatie enerzijds en bij personen lijdende aan bepaalde ziektebeelden anderzijds kan een indruk verkregen worden van de grootte van het risico van pneumococceninfecties voor afzonderlijke groepen personen.

Op basis van de aldus verkregen risicoschatting en op basis van de evaluatie van de huidige pneumococcenvaccins - zoals die in dit advies wordt gegeven -komt de commissie tot de vermelding van die groepen personen voor wie vaccinatie tegen pneumococcen dringend wordt aanbevolen.
Het betreft daarbij alleen personen in de leeftijd van 2 jaar of ouder met een functionele en anatomische asplenie of hyposplenie (zoals met name bij sikkelcelanemie en na splenectomie). Bij deze personen mag, ook indien vaccinatie plaatsvindt, een profylaxe met antibiotica niet worden nagelaten of worden verwaarloosd. De bescherming die door vaccinatie bij deze personen verkregen kan worden is immers slechts partieel. Vervolgens worden een viertal groepen genoemd voor wie de commissie geen algemene vaccinatie aanbeveling kan geven, maar bij wie steeds afzonderlijk -van geval tot geval - door de behandeld arts vaccinatie kan worden overwogen.
De op dit moment beschikbare gegevens wettigen geen aanbeveling tot revaccinatie.
In het advies worden aanbevelingen gedaan met betrekking tot het diagnostisch onderzoek en met betrekking tot onderzoek naar het effect van vaccinatie bij die groepen voor wie vaccinatie aanbevolen wordt.
Nader onderzoek wordt gewenst naar de betekenis van het vóórkomen van pneumococcen op de slijmvliezen.

Steekwoorden:

Immunisatie
Pneumococcen
Risicogroepen
Streptococcus pneumoiae
Vaccinatie

SUMMARY

The risk of pneumococcal infections among certain groups of persons can be assessed by studying the available data on these infections in the population at large and in groups with a particular clinical syndrome.

Having assessed the risk and carried out an evaluation of the pneumococcal vaccines presently available, as described in this report, the committee finds that vaccination against pneumococci should be urgently recommended only in the case of persons aged two or over with functional or anatomic asplenia or hyposplenia (which occurs for example in sickle cell anaemia and after splenectomy). Prophylactic use of antibiotics is essential since vaccination, even if carried out, affords only partial protection in such cases. The committee subsequently identifies four groups of persons whom it considers do not need to be vaccinated as a general rule but who can be vaccinated at the discretion of the physician in charge in each individual case.

According to the data presently available, revaccination is not recommended. The report makes recommendations concerning diagnostic research and a study of the effect of vaccination on those groups for whom it is advised.

Further research is required into the significance of pneumococcal infection of the mucous membranes.

Keywords:
Immunisation
Pneumococci/pneumococcal infection
Risk groups
Streptococcus pneumoniae
Vaccination

1. DE ADVIESAANVRAAG

Op 4 januari 1980 ontving de Voorzitter van de Gezondheidsraad een schrijven van de commissie uit de Gezondheidsraad welke ingevolge artikel 14 van het Sera- en Vaccinsbesluit (1934, Stb. 104) belast is met het toezicht op de bereiding, de deugdelijkheid, de bewaring, het vervoer en de aflevering van sera en vaccins en stoffen, waarin sera of vaccins zijn verwerkt.

De tekst van dit op 28 december 1979 gedateerd schrijven luidde als volgt:

> "Bij de afhandeling van een aanvrage voor toestemming tot het in het vrije handelsverkeer brengen van een vaccin bestaande uit polysacchariden van pneumococcen zijn bij de Commissie ex artikel 14 van het Sera- en Vaccinsbesluit enige vragen van wetenschappelijke aard gerezen die zij bij deze aan de Gezondheidsraad wil voorleggen.
>
> a) Welke groepen personen kunnen genoemd worden, voor wie een infectie met pneumococcen een zodanig verhoogd risico met zich mee brengt dat vaccinatie met een van deze verwekkers afgeleid polysacchariden vaccin een bijzondere aanbeveling zou verdienen?
>
> b) Is het mogelijk voor deze risicogroepen een advies te geven betreffende de frequentie van revaccinnatie?
>
> Het is de Commissie gebleken dat bedoelde vaccins voldoende veilig en effectief zijn om tot het vrije handelsverkeer te worden toegelaten.
>
> De beantwoording van bovengenoemde vragen wordt dan ook met belangstelling tegemoetgezien.
>
> werd getekend,
> De Voorzitter van de Commissie,
>
> dr. J. Spaander."

2. DE COMMISSIE

Op 15 september 1980 installeerde de Voorzitter van de Gezondheidsraad een commissie met de opdracht de beantwoording van de voorliggende vragen in een advies neer te leggen.

Deze commissie was als volgt samengesteld:

prof. dr. F.J.A. Huygen	voorzitter, hoogleraar huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit, Nijmegen.
prof. dr. R. Goudsmit	hoogleraar haematologie, Universiteit van Amsterdam
prof. dr. C. Hilvering	hoogleraar longziekten, Erasmus Universiteit, Rotterdam
prof. dr. J. Huisman	hoogleraar algemene hygiëne en epidemiologie, hoofd van de afdeling Infectieziekten en Hygiëne, G.G. en G.D., Rotterdam
prof. dr. N. Masurel	hoogleraar virologie, Erasmus Universiteit, Rotterdam
prof. dr. M.F. Michel	hoogleraar bacteriologie, Erasmus Universiteit, Rotterdam
dr. J. Schouten	geriater, Slotervaartziekenhuis, Amsterdam
J.A. de Vries, kinderarts	Academisch Ziekenhuis, Groningen
prof. dr. H.C. Zanen	hoogleraar medische microbiologie en epidemiologie, Universiteit van Amsterdam
J. Sekhuis, arts	secretaris bij de Gezondheidsraad, 's-Gravenhage

Als adviserende leden deden aan de beraadslagingen mede:

dr. H. Bijkerk	hoofd van de afdeling Infectieziekten van de Geneeskundige Hoofdinspectie van de Volksgezondheid, Leidschendam
dr. E.J. Ruitenberg	directeur van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid, Bilthoven

dr. R.H. Tiesjema	plaatsvervangend hoofd van het laboratorium voor vaccinbereiding van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid, Bilthoven.

De commissie vergaderde 6 maal.

3. EPIDEMIOLOGISCHE GEGEVENS BETREFFENDE PNEUMOCOCCEN-INFECTIES

3a. Morbiditeit en letaliteit van pneumococcen-infecties

De pneumococ (Streptococcus pneumoniae) is sinds 1884 bekend als de verwekker van croupeuze of lobaire pneumonie. Dit microörganisme komt echter ook als commensaal voor in de bovenste luchtwegen. Er worden dragerspercentages van 40-70% gevonden.
Infecties met pneumococcen van de luchtwegen zijn zelden van primaire aard, doch treden in de regel secundair aan een beschadiging van de luchtweg op. Virusinfecties zijn meestal de oorzaak van deze beschadiging, maar ook chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen (CARA) en andere functionele of anatomische afwijkingen van de luchtwegen en het longweefsel kunnen aanleiding geven tot secundaire infecties met commensaal aanwezige pneumococcen.
Voorafgaand aan of gelijktijdig met pneumococcenmeningitis ziet men dikwijls een acute otitis media of een sinusitis. Bij pneumonie en meningitis, door pneumococcen veroorzaakt, gelukt het nogal eens de pneumococcen ook uit het bloed te isoleren.
De incidentie van pneumococcen-infecties is slechts bij benadering bekend. Epidemiologisch onderzoek wordt vaak bemoeilijkt door het feit dat antibiotica toegepast worden. Reeds een eerste toediening kan een kweek op pneumococcen negatief doen uitvallen. In geval van een luchtweginfectie is een positieve sputumkweek op pneumococcen niet persé bewijzend voor een pneumococcen-infectie. Betrouwbaarder hulpmiddelen daarbij zijn een gecombineerde sputum- en bloedkweek, een kweek op transtracheaal geaspireerd sputum en de antigeendetectie in sputum, bloed of andere lichaamsvochten.
De incidentie van pneumococcen-pneumonie in de open populatie wordt voor de Verenigde Staten geschat op 1-2 per 1000 per jaar (ref. 5, 6, 54, 56).

De verhouding mannen : vrouwen is 3 : 2.
Binnen deze patiëntengroep is de letaliteit 5-10% (ref. 6).
De letaliteit van pneumococcen-bacteriaemie is 20-25% (ref. 56). In Azië, Afrika en Latijns Amerika betreft de sterfte vooral de jonge leeftijdsgroepen, terwijl in Europa en de Verenigde Staten de sterfte in de oudere leeftijdsgroepen het hoogst is.
De incidentie van pneumococcen-meningitis is ongeveer 1,5 tot 2,5 per 100.000 per jaar; het betreft daarbij vooral kinderen beneden de 5 jaar.

3b. Morbiditeit en letaliteit van pneumococcen-infecties in Nederland

Volledige gegevens over morbiditeit en letaliteit van pneumococcen-infecties in Nederland zijn niet aanwezig. Wel is het mogelijk hierin een globaal inzicht te krijgen door een aantal - op verschillende wijzen verzamelde - gegevens bijeen te plaatsen.

b.1 Gegevens uit de jaarverslagen betreffende het bacteriële meningitis onderzoek in Nederland, zoals dit plaatsvindt in het Laboratorium voor de Gezondheidsleer van de Universiteit van Amsterdam:
In tabel 1 wordt een, naar leeftijd gespecificeerd, overzicht gegeven van alle in 1980 voor onderzoek ingezonden bacteriestammen, die bij patiënten met een bacteriële meningitis geïsoleerd werden.
Van de in 1980 ingezonden 641 stammen betrof het 123 Streptococcus pneumoniae stammen (19,2%). Alle onderzochte stammen waren zonder uitzondering gevoelig voor penicilline en ampicilline.
Een overzicht van de in 1977 tot en met 1980 ingezonden S. pneumoniae stammen, gespecificeerd naar typen en leeftijdsgroep, wordt gegeven in de tabellen 2 en 3.
Op grond van de in deze zelfde jaren door bovengenoemd laboratorium gehouden enquêtes was het mogelijk door extrapolatie te berekenen hoeveel stammen ingestuurd zouden zijn in geval van "volledige inzending". Het zou dan jaarlijks 801 bacteriestammen betreffen, waarvan 153 S. pneumoniae stammen, hetgeen overeenkomt met een jaarlijkse incidentie voor pneumococcen-meningitis van 1,1 per 100.000.
Volgens de inzendingen is 34,5% van de isolaties afkomstig uit de leeftijdsgroep 0 t/m 4 jaar, terwijl 26,1% afkomstig is uit de leeftijdsgroep 50 jaar of ouder. Dit betekent voor deze laatste klasse een jaarlijkse incidentie van 0,8 per 100.000.
Veel voorkomende typen zijn 3, 4, 6, 7, 8, 14, 18, 19 en 23. Deze typen maken tezamen 70% uit van de ingezonden stammen over de periode 1977-1980 en ze komen alle negen voor in het in Nederland beschikbare pneumococcenvaccin. Dit bevat buiten de negen genoemde nog de typen 1, 2, 9, 12 en 25.

Het voorkomen van de typen is niet duidelijk gerelateerd aan leeftijdklasse, wellicht met uitzondering van type 3 en type 18 die resp. relatief vaak en relatief weinig voorkomen in de klasse 50 jaar of ouder.
Over een lijden voorafgaand aan pneumococcen-meningitis is bij dit onderzoek nauwelijks iets bekend.
Letaliteitsgegevens zijn in de bovengenoemde jaarverslagen niet aanwezig.

b.2 Gegevens afkomstig van de Stichting Medische Registratie:
Door deze stichting worden o.a. de hoofddiagnose, het geslacht en de leeftijd geregistreerd van alle in de Nederlandse ziekenhuizen opgenomen patiënten. De gegevens worden met behulp van gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek gecorrigeerd tot een "volledige opgave".
In de tabellen 4 en 5 en in figuur 1 is voor de jaren 1969-1978 een overzicht gegeven naar leeftijdsgroep van de opgenomen mannelijke c.q. vrouwelijke patiënten bij wie als hoofddiagnose "pneumococcen-pneumonie" werd opgegeven. Over de criteria die bij de diagnosestelling gehanteerd zijn is niets nader te zeggen. In een groot aantal van de gevallen zal de diagnose slechts op het klinische beeld gesteld zijn.
Volgens deze gegevens lag de jaarlijkse incidentie van pneumococcen-pneumonie gedurende de genoemde periode op 4,8 per 100.000 voor mannen en op 2,9 per 100.000 voor vrouwen. Ook bij deze gegevens is niets bekend over mogelijk preëxistent lijden.
Van de patiënten met hoofddiagnose pneumococcen-pneumonie in de periode 1969 t/m 1978 overleed 7,4%.
Naast de bovengenoemde cijfers voor de hoofddiagnose "pneumococcen-pneumonie" kunnen vermeld worden de aantallen in ziekenhuizen opgenomen patiënten voor wie als hoofddiagnose "pneumonie, niet nader omschreven" werd geregistreerd. Het is n.l. mogelijk dat bij een aantal van deze patiënten de pneumococ als ziekteverwekker (eventueel tijdelijk) aanwezig is geweest.

Gerekend over de periode 1969 t/m 1978 werd de hoofddiagnose "pneumonie, niet nader omschreven" jaarlijks geregistreerd bij 38 per 100.000 mannen uit de gemiddelde Nederlandse bevolking en bij 24 per 100.000 vrouwen. Ook onder deze patiënten bedroeg de sterfte 7,4%.

b.3 Gegevens afkomstig van het Nijmeegs Universitair Huisartsen Instituut

Op basis van continue registratie in een aantal representatief geachte huisarts-praktijken wordt de incidentie voor pneumonie (excl. pneumonie van de neonatus) geschat op 1280 (voor mannen) en 1100 (voor vrouwen) per 100.000 personen per jaar. Bij deze registratie is echter geen nader onderscheid gemaakt naar vermoedelijke ziekteverwekker. De leeftijdsverdeling van de uit deze bron afkomstige gegevens betreffende nieuwe gevallen van pneumonie is nagenoeg identiek aan die van figuur 1.

b.4 Gegevens afkomstig van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam

Opnamegegevens

Opnamegegevens werden beschikbaar gesteld over de periode 1972 tot en met 1979, zowel van het Dijkzigt Ziekenhuis als van het Sophia Kinderziekenhuis.

In deze periode bedroeg het aantal opnames voor pneumonie 1,05% (Dijkzigt) resp. 3,7% (Sophia K.Z.) van het totaal aantal opnames.

Het aantal opnames voor pneumococcen-pneumonie bedroeg 0,08% (Dijkzigt) resp. 0,1% (Sophia K.Z.) van het totaal aantal opnames en 7,6% (Dijkzigt) resp. 2,5% (Sophia K.Z.) van het aantal opnames voor pneumonie.

Voor het Sophia Kinderziekenhuis zijn ook cijfers bekend van pneumococcen-pneumonie, pneumococcen-sepsis en pneumococcen-meningitis bij elkaar geteld. Deze 3 categorieën tesamen betroffen in de genoemde periode 0,3% van het totaal aantal opnames.

Positieve bloedculturen met pneumococcen

Het totaal aantal patiënten van het Dijkzigt Ziekenhuis met een positieve bloedcultuur door pneumococcen in de periode 1972 t/m 1980 bedroeg 91. Gemiddeld dus 10 per jaar. Van deze 91 patiënten overleden er 27. Voor 21% van de 91 patiënten werd CARA als predisponerende factor opgegeven, terwijl bij 19% van de patiënten alcoholgebruik als weerstandsverminderende factor belangrijk kan zijn geweest. Bij 14% van de patiënten werd corticosteroïd gebruik vermeld. Bij 14% levercirrose of hepatomegalie.
Het totaal aantal patiëntjes van het Sophia Kinderziekenhuis met een positieve bloedkweek door pneumococcen in de periode 1978 t/m 1980 bedroeg 25. Gemiddeld dus 8 per jaar. Voor 20% van deze patiëntjes werd otitis als predisponerende factor opgegeven. Eén van de 25 patiëntjes overleed.

b.5 Gegevens afkomstig van het Academisch Ziekenhuis Leiden

Opnamegegevens werden beschikbaar gesteld over de periode 1975-1978. Het aantal opnames voor pneumococcen-pneumonie bedroeg 13,2% van het totaal aantal opnames voor pneumonie (30 van de 227).
Bij 16 van de 30 patiënten met pneumococcen-pneumonie was sprake van een onderliggend weerstandverzwakkend lijden, dat bij 9 patiënten van algemene aard en bij 7 van locale aard was. Bij 4 van deze 7 patiënten was CARA aanwezig, maar steeds tesamen met een ander lijden dat ook met de pneumonie in verband gebracht zou kunnen worden.

Bij de interpretatie van gegevens uit academische ziekenhuizen, zoals hierboven onder b.4 en b.5, bedenke men dat deze in het algemeen betrekking hebben op een min of meer select patiëntenbestand.

4. PNEUMOCOCCEN-INFECTIES BIJ PERSONEN LIJDENDE AAN BEPAALDE ZIEKTEBEELDEN

Indien bij een overigens gezond iemand een pneumococcen-infectie tot stand komt is, zodra de ziekteverwekker is vastgesteld, de prognose in het algemeen gunstig. De pneumococ is immers nog bijna altijd penicilline en ampicillinegevoelig en de ziekte eindigt dan ook vrij snel na het instellen van deze therapie.
Penicillineresistentie komt in West-Europa nog slechts sporadisch voor (ref. 62, 76). In Zuid-Afrika wordt de resistentie wel een wezenlijk probleem (ref. 4), maar deze moet wellicht gezien worden in het licht van de aldaar veel hogere incidentie van pneumococcen-infecties in combinatie met een minder selectief toepassen van antibiotica.
Indien van een patiënt met het klinisch beeld van een pneumonie een bacteriekweek wordt ingezet, nadat enige dagen tevoren reeds een therapie met antibiotica is ingesteld, zal de S. pneumoniae als ziekteverwekker vaak niet meer te isoleren zijn. Dit is de reden waarom de incidentie van pneumococcen-infecties vermoedelijk hoger is dan uit isolatiegegevens valt af te leiden.

Zoals gezegd is de prognose van pneumococcen-infecties bij overigens gezonde personen - na instellen van een op de pneumococ gerichte therapie - in het algemeen goed. Het risico van pneumococcen-infecties is dus voor overigens gezonde personen in het algemeen klein. Indien echter bij de betreffende persoon reeds bestaande afwijkingen aanwezig zijn, kan het risico van een pneumococcen-infectie hierdoor toegenomen zijn. De zekerheid waarmee men van een duidelijk toegenomen risico kan spreken wisselt echter van afwijking tot afwijking (ref. 54). Ten aanzien van een aantal afwijkingen wordt dit hieronder toegelicht.

Een zeer ernstig risico bij het optreden van pneumococcen-infecties is vastgesteld bij personen met een geheel ontbreken van de milt (functioneel of anatomisch) en bij personen, bij wie de miltfunctie sterk gestoord is. Het klinische beloop van een pneumococcen-infectie kan daarbij zeer ernstig zijn en soms binnen enkele dagen het overlijden van de patiënt tot gevolg hebben.

Gesproken wordt dan van het OPSI- (Overwhelming post-splenectomy infection)-syndroom of van het Postsplenectomie-sepsis syndroom (ref. 16, 43). Daarbij moeten genoemd worden:

a. het asplenie syndroom d.w.z. het congenitaal ontbreken van de milt. Deze afwijking wordt gezien bij 1:40.000 tot 1:60.000 kinderen. De daarbij ook steeds optredende hartafwijkingen bepalen echter vooral de prognose; slechts 5% van de patiëntjes bereikt het 4e levensjaar.

b. functionele hyposplenie zoals die bij sikkelcelanaemie soms al optreedt op de leeftijd van 5 tot 36 maanden. De kans op foudroyant verlopende sepsis met S. pneumoniae of Haemophilus influenzae is 300 tot 600 keer groter dan bij normale kinderen. Vooral tot het 5e levensjaar loopt de patiënt de meeste risico's (ref. 54, 58, 60, 77, 78, 79).

c. na splenectomie wegens trauma (milt-ruptuur) of congenitale sferocytose is er ook een verhoogde kans op ernstig verlopende pneumococcen-infecties (ref. 16, 29, 43, 72). Indien slechts partiële splenectomie plaatsvond zal de miltfunctie gedeeltelijk behouden kunnen blijven en het risico voor ernstige pneumococcen-infecties mogelijk minder zijn.

Patiënten lijdende aan de ziekte van Hodgkin en met name diegenen die om stageringsredenen een splenectomie hebben ondergaan blijken een duidelijk verhoogde kans op ernstige pneumococcen-infecties te hebben (ref. 49, 75). Tegenwoordig wordt splenectomie bij Hodgkin-patiënten vanwege de mogelijke complicaties minder vaak verricht dan een aantal jaren geleden het geval was. De behandeling bestaat nu vaak uit bestraling gecombineerd met een medicamenteuze therapie (ref. 38). Ook dan blijft er een vergroot risico voor pneumococcen-infecties aanwezig.

Patiënten met kanker, in het bijzonder kinderen, hebben een verhoogde kans op infecties als gevolg van stoornissen in de afweer veroorzaakt door de primaire aandoening en door de toegepaste therapie. Met name bij de niet-solide tumoren (b.v. leucaemie) is vaak een

groot aantal maatregelen nodig om deze patiënten tegen infecties te beschermen. Men zal voortdurend attent moeten zijn op symptomen die kunnen wijzen op een zich ontwikkelende infectie. Deze bewaking is echter niet alleen op de pneumococ gericht. Uit een onderzoek van Allen (1981; ref. 2) blijkt vooral bij kinderen met acute lymfatische leucaemie sepsis door S. pneumoniae voor te komen. Bij die patiënten zou wellicht in het profylactisch handelen hiermee rekening gehouden kunnen worden.

Ook bij transplantatie-patiënten zal de kans op infecties in het algemeen groter zijn indien een immunosuppressieve behandeling is ingesteld. Ook hier is de bewaking van de algemene toestand van de patiënt en een snelle diagnostiek belangrijker dan het instellen van een profylaxe die op zeer bepaalde micro-organismen is toegespitst.

In het algemeen kan worden aangenomen, dat bij patiënten met Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen (CARA), waartoe zowel het asthma als chronische bronchitis en emphyseem worden gerekend, een verhoogde kans bestaat op het optreden van infecties met pneumococcen (ref. 66). Het betreft daarbij meestal etterige bronchitis. Oorzaak daarvan lijkt te zijn het feit dat het bronchusslijmvlies van de CARA-patiënt vaak gekenmerkt wordt door hypertrofie en hypersecretie, oedeemvorming en neiging tot bronchospasme, waardoor drainage-problemen ontstaan.
Pneumococcen en andere bacteriën (o.a. H. influenzae) die als commensalen in de neus-keelholte voorkomen en via de ademlucht naar de bronchi vervoerd worden, ontmoeten daar een locale situatie, die infectie (vermenigvuldiging, weefsel-aantasting) door deze micro-organismen bevordert. Het komt echter onder dergelijke omstandigheden slechts zelden tot pneumonie.
De virale infecties die bij CARA-patiënten vaker voorkomen, vormen vaak de inleiding tot het optreden van bacteriële infectie, mogelijk ook via een remming van de macrofaag functie of door beïnvloeding van de lymfocytfuncties (ref. 30). Met name worden pneumococcen-infecties gezien na of tijdens influenza (ref. 15, 57).

Infecties met pneumococcen komen bij CARA-patiënten vaker voor dan bij gezonde personen. Preciezere gegevens over ernst en frequentie van pneumococcenpneumonieën enerzijds en die van invasieve pneumococcen-infecties anderzijds bij CARA-patiënten zijn schaars. Met name onderzoekingen waarbij ook een relatie gelegd wordt met de aanwezigheid van type-specifieke antigenen in aspiratie-vocht en type-specifieke antistoffen in het bloed zouden klinisch-relevante gegevens kunnen opleveren. Zo zou mogelijk een uitspraak gedaan kunnen worden over de vraag in hoeverre de natuurlijke expositie aan pneumococcen zoals deze bij chronische bronchitis optreedt, de CARA-patiënt juist beschermt doordat een zodanig antistof-niveau opgebouwd wordt dat de kans op ernstige invasieve pneumococcen-infecties met sepsis wordt verkleind.
Ten aanzien van patiënten met mucoviscoïdose (cystic fibrosis), waarbij vaak ook de pulmonale secretie is aangedaan meent de commissie op theoretische gronden van een enigermate verhoogd risico van pneumococcen-infecties te moeten spreken.

In overzichtsartikelen handelend over pneumonie, worden cardiovasculaire aandoeningen als een predisponerende factor voor het optreden van een pneumonie beschouwd. Bovendien wordt bij het bestaan van een pneumonie een tevens aanwezige cardiovasculaire aandoening als prognostisch ongunstig aangemerkt. In de literatuur worden echter geen concrete gegevens aangehaald die voor patiënten met chronische hartafwijkingen in vergelijking met de open bevolking een vergroot risico voor pneumococcen-infecties preciseren.
Door de Nederlandse Hartstichting werd desgevraagd meegedeeld dat het optreden van pneumococcen-infecties voor hartpatiënten geen bijzonder groot risico met zich meebrengt. Een frequenter voorkomen van pneumococcen-infecties bij hartpatiënten is aldaar niet bekend. Een uitzondering daarbij moet gemaakt worden voor de jonge zuigeling met aangeboren hartafwijking(en) en pulmonale hypertensie, bij wie pneumococcen-infecties nogal eens optreden en dan een vergroot risico inhouden.

In hoofdstuk 3 werd onder b.4. vermeld dat de pneumococ-positieve bloedkweken voor een niet onbelangrijk deel afkomstig waren van alcoholici of van patiënten lijdende aan levercirrose of hepatomegalie. Met name bij een gedecompenseerde levercirrose kan gesproken worden

van een vergroot risico voor pneumococcen-infecties (o.a. peritonitis en sepsis).

Patiënten met diabetes mellitus, bij wie de koolhydraatstofwisseling niet goed ingesteld is (of kan worden) hebben een verminderde weerstand tegen infecties in het algemeen. Bij een goede instelling is een verhoogd risico niet duidelijk aanwezig. In een evaluatie van literatuurgegevens wijst Moss (1980) erop dat pneumococcen-infecties onder diabetici niet vaker optreden dan onder de open bevolking (ref. 52). Daarentegen geeft elke infectie een tijdelijke ontregeling van de koolhydraatstofwisseling - zodat een enigermate toegenomen risico op theoretische gronden niet geheel uitgesloten kan worden (ref. 12).

Over patiënten met chronisch nierlijden is slechts een beperkt aantal gegevens beschikbaar. In overzichten van infecties bij nierinsufficiëntie wordt er vooral gewezen op de stafylococ als veroorzakend microörganisme van pulmonale infecties. S. pneumoniae wordt eigenlijk niet genoemd (ref. 50). Infecties met gram-negatieve micro-organismen spelen een belangrijker rol.
Uit niet volledige gegevens zoals deze bij de Dialyse Groep Nederland bekend zijn, kan worden afgeleid dat de incidentie van pneumococcen-infecties onder de gedialyseerde patiënten 3 per 1000 per jaar bedraagt. (Vergelijk daarmee de incidentie die voor de open bevolking, volgens Amerikaanse cijfers, gesteld wordt op 1-2 per 1000 per jaar (ref. 6).
Volgens Linneman (1979, ref. 45) is het risico van pneumococcen-infecties bij niertransplantatie-patiënten niet bekend. De gegevens die door deze auteur zijn verzameld betreffen voor een deel patiënten bij wie ook een splenectomie was verricht. Ten aanzien van niertransplan-

tatie-patiënten moet erop gewezen worden, dat deze vaak onder immunosuppressieve behandeling staan en er bij hen op grond daarvan theoretisch een groter risico van infecties in het algemeen bestaat. Ook bij hen is dan ook de bewaking van de algemene toestand belangrijk en de bewaking zal niet specifiek op een bepaald microörganisme gericht mogen zijn. De commissie meent dat bij haemodialyse-patiënten en niertransplantatie-patiënten een weliswaar niet zeker bekend, maar vermoedelijk t.o.v. de open populatie slechts gering toegenomen risico bestaat voor infecties met pneumococcen.
Kinderen met een nefrotisch syndroom werden vaak als risicogroep voor pneumococcen-infecties beschouwd. Met name bij het optreden van ascites is er een verhoogde vatbaarheid voor pneumococcen-peritonitis. Onder moderne behandeling met corticosteroïden en/of chemotherapie is deze complicatie toch niet meer zo frequent, terwijl zij door antibiotische therapie met goed gevolg bestreden kan worden.

Bij stoornissen van het immuun-apparaat zal de afweer tegen infecties verminderd zijn. Bij patiënten met a- of dys- gammaglobulinemie zal met name de weerstand tegen bacteriële infectieziekten verminderd zijn. De pneumococ zal daarbij geen specifieke rol spelen.

Nader onderzoek naar de frequentie van otitis media (ref. 37, 48) wijst erop, dat vooral op kinderleeftijd otitis media zeer frequent voorkomt. Op grond van Nederlandse gegevens, verkregen uit de continue morbiditeitsregistratie door peilstation-artsen, kan worden berekend dat minstens 50% van de kinderen vóór de lagere schoolleeftijd een of meerdere malen een otitis media heeft doorgemaakt. Bij het jonge kind is de locale anatomie nog zodanig dat infecties gemakkelijk vanuit de keel opstijgen via de buis van Eustachius. Pneumococcen worden vaak geïsoleerd uit middenoor-exsudaten (ref. 36, 40). De juiste betekenis van het voorkomen van pneumococcen in middenoorvochten is echter nog onbekend. Vaak treedt bij jonge kinderen genezing van de otitis op onafhankelijk welke therapie wordt ingesteld.

Bij de patiënten met een reeds aanwezige pneumococcen-haard in sinussen, het mastoïd, het middenoor of de longen is de kans op het ontwikkelen van een pneumococcen-meningitis verhoogd. Ook bij schedeltraumata met liquorlekkage is de mogelijkheid van het ontstaan van een pneumococcen-meningitis aanwezig.

Pneumococcen-infecties komen bij oudere personen frequenter voor. Er zijn echter onvoldoende gegevens om te mogen stellen dat het fysiologisch verouderingsproces leidt tot een duidelijk verminderd reageren, waardoor infecties voor de overigens gezonde oudere mens een extra risico zouden kunnen worden. Ten aanzien van enkele pneumococcentypen werden bij oudere personen lagere antistof titers gevonden dan bij personen van middelbare leeftijd. Een verklaring hiervoor ontbreekt nog. Het frequenter voorkomen van pneumococcen onder oudere personen zal echter vaak verklaard kunnen worden als het vaker voorkomen van deze infecties bij personen met een bepaald preëxistent lijden. Er zijn echter onvoldoende aanwijzingen om gezonde personen boven een bepaalde leeftijd op grond van die leeftijd als een risicogroep voor pneumococcen-infecties aan te merken.
Ook binnen de wat grotere samenlevingsverbanden van internaten, kazernes en bejaarden-tehuizen kan in de Nederlandse situatie niet gesproken worden van een duidelijk hoger risico van pneumococcen-infecties.

In dit hoofdstuk is in het kort ingegaan op pneumococcen-infecties bij personen lijdende aan bepaalde ziektebeelden. Bij een aantal van de genoemde groepen wordt een hogere incidentie van pneumococcen-infecties waargenomen (of op theoretische gronden verwacht) in vergelijking met de open bevolking.
Toename in incidentie behoeft echter niet steeds een evenredige risicotoename te betekenen. Daarbij spelen immers ook andere factoren een rol, zoals de algemene conditie van de patiënt en de gevoeligheid van de pneumococ voor het therapeutisch gegeven antibioticum.

5. MOGELIJKHEDEN TOT ACTIEVE IMMUNISATIE TEGEN PNEUMOCOCCEN-INFECTIES

Pneumococcen kunnen op basis van hun kapselpolysacchariden worden ingedeeld in verschillende serotypen, waarvan er op dit ogenblik 83 verschillende bekend zijn.
Tot voor enkele jaren werden twee nomenclatuursystemen naast elkaar gehanteerd: het Amerikaanse, waarbij typen naar chronologie van beschrijving werden doorgenummerd (1 t/m 84, met type 47 identiek aan type 62), en het thans algemeen aanvaarde Deense, waarbij verwante, kruisreagerende typen zijn ingedeeld in 46 groepen (1 t/m 48, waarbij de groepen 26 en 30 ontbreken). In dit advies wordt consequent de Deense nomenclatuur aangehouden. Tabel 6 geeft de correlatie tussen de Amerikaanse en de Deense type aanduidingen, alsmede een overzicht van de antigene verwantschap tussen de verschillende typen.
Hoewel alle typen pneumococcen in principe pathogeen zijn, is slechts een deel van de typen verantwoordelijk voor het merendeel van de infecties. Onderzoek (zie voor een recent overzicht de referenties 9 en 56) in een groot aantal landen: Australië, Denemarken, Engeland, Frankrijk, Papua Nieuw Guinea, Senegal, Spanje, de Verenigde Staten, Zuid Afrika, Zuid Amerika en Zweden (ref. 11, 39, 46) heeft uitgewezen dat, ondanks grote variaties in tijd en plaats, meer dan 80% van de uit bloed of liquor geïsoleerde stammen tot een zeventiental groepen en typen behoren: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 14, 18, 19, 23, 25, 45 en 46, die ieder in enig onderzoek bij meer dan 5% van het aantal gevallen zijn geïsoleerd. De Nederlandse gegevens sluiten hier goed bij aan (ref. 76).
Opmerkelijk is dat, hoewel de isolaten bij kinderen niet wezenlijk verschillen, sommige groepen en typen (6, 14, 19, 23) relatief frequent bij kinderen onder twaalf jaar worden geïsoleerd.

5.a. Vaccintype en samenstelling

In de Verenigde Staten is sinds enige jaren een 14-voudig vaccin toegelaten, dat wordt geproduceerd door Merck, Sharp & Dohme (Pneumovax; sinds februari 1978) en door Lederle (Pneu-Imune; sinds augustus 1979), en dat bestaat uit polysacchariden van veertien van de zeventien meest frequent voorkomende groepen en typen (1, 2, 3, 4, 6A, 7F, 8, 9N, 12F, 14, 18C, 19F, 23F en 25). De drie niet opgenomen typen (5, 45 en 46) ontbreken, omdat ze voor Amerika van gering belang zijn (45 en 46), er destijds problemen waren om een voldoende zuiver polysaccharide te bereiden (5), en gegevens over de immunogeniteit en mogelijke antigene competitie ontbraken (5, 45 en 46).
Het vaccin bestaat uit een oplossing van de 14 gezuiverde polysacchariden, elk in een concentratie van 100 µg per ml, in fysiologische zoutoplossing met 0,25% fenol als conserveermiddel; de menselijke dosis bedraagt 0,5 ml, overeenkomend met 50 µg per polysaccharide.

Tijdens een bijeenkomst van een WHO-werkgroep in september 1980 in Bethesda is, op geleide van de toen bekende gegevens, getracht tot overeenstemming te komen over een 13-voudig kernvaccin voor algemeen gebruik (typen 1, 2, 3, 4, 6A, 7F, 8, 9N, 12F, 14, 18C, 19F en 23F), dat naar regionale behoefte aangevuld zou kunnen worden met een tweede vaccin, bestaande uit enkele andere, locaal belangrijke typen. Er bestond algemeen twijfel aan de noodzaak type 25 in het kernvaccin op te nemen. Toevoeging van typen van de groepen 5, 10, 11, 15, 17, 20, 22, 45 en 46, die voor het merendeel van marginaal belang zijn (de frequentie hiervan is met uitzondering van de typen 5, 45 en 46 zelden hoger dan 2% van de isolaten), werd prematuur geacht omdat er onvoldoende gegevens waren over immunogeniteit, onschadelijkheid, en antigene competitie.
Soortgelijke overwegingen golden ook voor opname op grond van immunogeniteitsverschillen en mogelijk onvoldoende kruisreactiviteit van andere typen van de groepen 6, 9, 12, 18, 19 en 23 naast of in plaats van de thans aanwezige typen.

De beoogde overeenstemming tussen producenten is niet bereikt, en tijdens de 4th International Conference on Immunity and Immunization in Cerebrospinal Meningitis in november 1981 in Siena bleek, dat Smith Kline-RIT in België een vaccin (Moniarix) had ontwikkeld, dat naast de dertien componenten van het kernvaccin en type 25 ook de typen 11A, 15F en 17F bevatte en dat op grond van deze drie extra componenten in vergelijking met de vaccins van MSD en Lederle ongeveer drie procent van de pneumococcenisolaten meer zou bestrijken. Uit de gepresenteerde serologische gegevens bleek Moniarix, voor wat de gemeenschappelijke typen betreft, een aan Pneumovax gelijkwaardige respons te geven.
Ook bleek tijdens de conferentie dat met name binnen de groepen 9 en 19 onvoldoende kruisimmuniteit zou optreden en dat, op grond van stabiliteit van het polysaccharide, type 6B te prefereren is boven type 6A. Een vaccin van optimale samenstelling zou dan moeten bestaan uit de volgende typen (onderlijnd: in 1980 voorgesteld kernvaccin): 1, 2, 3, 4, 5, 6B i.p.v. 6A, 7F, 8, 9A, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 25, 45, 46.

Overigens neemt het door het vaccin gedekte percentage van de isolaten door uitbreiding van 13 naar 26 typen slechts toe van ca. 80% naar ca. 90%. Antigene competitie lijkt ook bij uitbreiding van het aantal polysacchariden niet op te treden.

5.b. Antistofvorming bij primaire vaccinatie en revaccinatie

Immunisatie met gezuiverde pneumococcen-polysaccharidevaccins resulteert bij de mens in een humorale immuunrespons, waarbij verhoging van het antistofgehalte twee weken na immunisatie duidelijk aantoonbaar is. Deze ligt boven het beschermend verondersteld niveau van ca. 300 ng antistof-N (ca. 2 µg antistof) per ml serum (ref. 1, 49, 64). Het immunogeen vermogen van de verschillende polysacchariden verschilt echter duidelijk (ref. 10, 33).

Een dosering van 50 µg per polysaccharide lijkt iets betere resultaten te geven dan 25 µg; 12,5 µg geeft een duidelijk lagere respons (ref. 21).

Omdat polysacchariden door hun relatief eenvoudige, repeterende samenstelling thymus-onafhankelijke antigenen zijn, wordt met polysaccharidevaccins geen immunologisch geheugen geïnduceerd. Dientengevolge resulteert een tweede dosis in een vergelijkbaar antistofniveau als de eerste (ref. 17, 23).
Experimenten bij muizen hebben aangetoond dat zowel bij primovaccinatie als bij daaropvolgende revaccinatie met polysaccharidevaccins slechts antistoffen in de IgM klasse worden gevormd (ref. 14).
Na primovaccinatie met polysaccharide-eiwitconjugaten (vergelijkbaar met natuurlijke expositie aan levende bacteriën), worden naast IgM ook IgG antistoffen gevormd, waarna bij revaccinatie met polysacchariden wel een boosterreactie optreedt. Covalente koppeling van het polysaccharide aan een geschikt dragereiwit modificeert de immuunrespons dus van T-cel onafhankelijk naar T-cel afhankelijk (ref. 14).

Bij vrijwel alle tot nu toe gepubliceerde humane studies zijn slechts totaal-antistofgehaltes bepaald en is geen onderscheid gemaakt tussen antistoffen in de IgM en de IgG klasse. Het is dan ook zeer wel mogelijk, dat primovaccinatie van niet tevoren aan bepaalde typen pneumococcen geëxponeerden (b.v. jonge kinderen) leidt tot een kortdurende immuniteit, die voornamelijk gebaseerd is op IgM antistoffen en dat lang persisterende antistoffen in de IgG klasse slechts worden opgewekt bij hen, die door natuurlijke expositie reeds tevoren een memory voor een bepaald type polysaccharide hebben opgebouwd.

Bij de gebruikelijke presentatie van gegevens, waarbij in het algemeen gemiddelde antistoftiters worden vermeld, is niet duidelijk in hoeverre juist degenen met voor bepaalde afzonderlijke typen lage prevaccinatie titers tegen die typen voldoende antistoffen vormen (ref. 68).

Voor beoordeling van de seroconversie lijken dan ook de individueel per type bereikte titer boven een beschermend geacht niveau, de persistentie daarvan en de antistofklasse van meer belang dan de globale verhouding tussen post-immunisatie en pre-immunisatie titer, berekend over alle typen tesamen.

5.c. Antistofvorming als functie van de leeftijd

Bij kinderen jonger dan twee of drie jaar is de respons duidelijk lager dan bij oudere kinderen en volwassenen, en ontbreekt bij sommige typen (1, 4, 6, 12, 14, 19 en 23) soms zelfs nagenoeg geheel (ref. 17, 23, 33, 48, 67, 70). De antistofvorming is daarmee bij jonge kinderen vooral slecht tegen die typen die bij hen infecties veroorzaken. Bovendien verdwijnen de antistoffen bij deze leeftijdsgroep sneller dan bij oudere kinderen en volwassenen. In het algemeen bestaat de indruk dat de postvaccinatietiter hoger is naarmate de prevaccinatietiter hoger was, m.a.w. naarmate er eerder contact met circulerende antigenen is geweest. Type 6 blijkt tot op de leeftijd van zes jaar onvoldoende immunogeen (ref. 28, 48).

Bij ouderen, in de leeftijdsgroep van 60-100 jaar, verschilt de antistofvorming niet wezenlijk van die bij jongere volwassenen (ref. 3, 41). Dit werd door Schouten voor Nederland bevestigd (1981, ref. 65).

5.d. Persistentie van antistoffen

Over de persistentie van de antistoffen na vaccinatie bij volwassenen zijn weinig gegevens bekend.
Heidelberger en medewerkers (1950; ref. 32) hebben beschreven dat het antistofniveau tegen enkele typen na 5 jaar minder dan 50% was afgenomen. Studies van MSD (ref. 73, 74) en van Lederle geven aan dat t.o.v. de uitgangstiter meer dan tweevoudig verhoogde antistofniveaus tot 5 jaar na vaccinatie nog duidelijk aantoonbaar zijn, waarbij ook de gemiddelde titer nog boven de 300 ng antistof stikstof per ml serum ligt (ref. 64).

Bij kinderen jonger dan twee jaar lopen echter de titers, voor zover deze door de vaccinatie verhoogd zijn, doorgaans binnen enkele maanden terug naar een t.o.v. controle-groepen niet verhoogd niveau (ref. 70).

5.e. Bijwerkingen; ent-reacties

In het algemeen wordt primovaccinatie goed verdragen, waarbij slechts locale reacties (erytheem, pijn op de injectieplaats) en soms een geringe temperatuursverhoging worden waargenomen.
Revaccinatie met dezelfde dosering als bij de primovaccinatie (50 µg per polysaccharide), hetgeen - indien dat reeds binnen enkele jaren geschiedt - niet resulteert in een verdere verhoging van de antistoftiter, verhoogt wel de kans op overgevoeligheidsreacties van het Arthustype. Borgoño en medewerkers (1978; ref. 17) toonden aan dat de ernst van deze reacties was gecorreleerd met het niveau van de antistoffen tegen de in het vaccin voorkomende polysacchariden, aanwezig ten tijde van de revaccinatie. Een dergelijke reactie is ook waargenomen bij revaccinatie met meningococcenvaccins. Door vermindering van de revaccinatiedosis tot 12,5 ug kan het optreden van ernstige reacties aanzienlijk worden verminderd (ref. 20).
Op grond van deze waarnemingen dient revaccinatie met polysaccharidevaccins op dit moment te worden ontraden, zeker binnen een periode van vijf jaar na primovaccinatie. Er wordt in WHO-verband gestreefd naar eenstemmigheid over de samenstelling van pneumococcenvaccin, teneinde geringe verschillen in samenstelling (en bescherming tegen enkele serotypen extra) uit te sluiten als mogelijk argument voor voortijdige revaccinatie (ref. 7).
Recent is ten aanzien van een bepaald pneumococcenvaccin melding gemaakt van verhoging van de antibloedgroep A titer bij gevacci-neerden met bloedgroep O of B (ref. 18). Deze serologische respons is niet het gevolg van de aanwezigheid van een verondersteld kruisreagerend polysaccharide (type 14), maar het resultaat van de aanwezigheid van sporen componenten van dierlijke herkomst, afkomstig uit

het voor het kweken van pneumococcen gebruikte medium. Door bijstelling van de productie-methode kan het optreden van deze bijwerking worden uitgesloten (ref. 55).

5.f. Beschermende werking

Aanwijzingen voor de beschermende werking van pneumococcen polysaccharidevaccins werden verkregen in de jaren dertig en later bevestigd bij Amerikaanse militairen en bij volwassenen in de leeftijdsgroep van 40-80 jaar (ref. 41).
Uit onderzoek met 6- en 12-componenten vaccins bij Zuid-Afrikaanse mijnwerkers (ref. 10, 71) bleek, dat zowel het aantal pneumonieën als het aantal bacteriemieën bij de geïmmuniseerden drastisch was gereduceerd. Daarbij moet worden opgemerkt dat de incidentie van pneumococcen-infecties onder deze mijnwerkers - mogelijk o.a. door overcrowding - aanzienlijk hoger lag dan die onder de Amerikaanse en Nederlandse bevolking (ref. 34).
De resultaten van het veldonderzoek bij bewoners van de hooglanden van Nieuw-Guinea (ref. 63) waren wat minder gunstig dan die van het onderzoek bij de mijnwerkers. De immunisatie had weinig invloed op het dragerschap in de neus. De aard van de pneumonieën was bij de geïmmuniseerden duidelijk minder ernstig dan die bij de niet-geïmmuniseerden. Na drie jaar bleek de bescherming niet te zijn verminderd.
De bescherming die door vaccinatie verkregen wordt, berust op de aanwezigheid van circulerende antistoffen. De beschermende werking tegen invasieve pneumococcen-infecties (bacteriaemie en sepsis) is groter dan die tegen pneumococcenpneumonie. De bescherming is ook daarom beperkt, omdat in principe alleen antistofproductie plaatsvindt tegen de in het vaccin opgenomen typen, en een voldoende serologische respons per type polysaccharide bij 98% van de gevaccineerden voor een 14-voudig vaccin betekent dat slecht bij ongeveer 75% van de gevaccineerden ($0,98^{14}$) een voldoende respons tegen alle in het vaccin opgenomen typen bereikt wordt. (Bij 25% van de gevaccineerden is de respons op minstens één type onvoldoende).

Het is nog onduidelijk in hoeverre pneumococcen-polysaccharidevaccins ook werkzaam zijn bij jonge kinderen, o.m. tegen otitis media. Hoewel Mäkelä en medewerkers (ref. 48), met uitzondering van type 6, voor een periode van 6 maanden na vaccinatie 52% bescherming aangeven bij kinderen onder twee jaar en 73% bij kinderen boven twee jaar, blijkt uit Amerikaanse onderzoekingen (ref. 22) geen enkele beschermende werking bij kinderen onder twee jaar. Er zijn nog veldonderzoekingen gaande. Op grond van de geringe en kortdurende serologische respons (zie ook ref. 70) mag bij de groep kinderen beneden 2 jaar weinig beschermende werking worden verwacht tegen pneumococcen-infecties in het algemeen.

De polysaccharidevaccins zijn bij de gezonde oudere mens immunogeen. Tot op hoge leeftijd wordt een redelijke tot goede antistofrespons waargenomen (ref. 3, 65). Op grond hiervan wordt afgeleid dat door vaccinatie bij oudere personen een bescherming wordt verkregen die vergelijkbaar is met die bij personen van middelbare leeftijd of jonge volwassenen.

Indien vaccinatie plaatsvindt bij personen met reeds tevoren bestaande afwijkingen moet in een aantal gevallen met een verminderde antistofproductie en een minder goede bescherming rekening worden gehouden. Zo zal voor personen bij wie door ziekte (b.v. a- of dys-gammaglobulinemie) of ten gevolge van een ingestelde therapie (radiotherapie; cytostatica) of bestaande virale infectie een verminderd immunologisch reactievermogen aanwezig is, vaccinatie resulteren in een nietoptimale antistofproductie. Hierdoor mag slechts weinig bescherming verwacht worden.

Bij patiënten met een functionele of anatomische a- of hyposplenie geeft pneumococcenvaccinatie slechts een partiële en dus onvoldoende bescherming (ref. 1, 28, 29, 35, 72). Een profylaxe met antibiotica kan met name op jeugdige leeftijd niet gemist worden, niet alleen vanwege de onvolledige bescherming tegen de in het vaccin opgenomen

typen, maar ook omdat niet alle typen in het vaccin zijn opgenomen. Vaccinatie zonder aandacht voor de profylaxe met antibiotica geeft voor deze patiënten slechts schijnzekerheid. Deze profylaxe met antibiotica wordt in hoofdstuk 7 nader besproken.
De antistofrespons na vaccinatie was bij gesplenectomeerde patiënten minder dan die bij een controlegroep (ref. 35).

Ook bij sikkelcelpatiënten bleek het effect van de vaccinatie minder (ref. 20).
Bij Hodgkin-patiënten wordt eveneens meestal een verminderde respons waargenomen (ref. 38. 49). Indien vaccinatie wordt overwogen moet - ter verkrijging van een in die situatie optimale antistofvorming -deze vaccinatie geschieden minstens 3 weken vóórdat een eventuele splenectomie zal plaatsvinden en minstens vier weken vóór of 3 jaar na een te geven radiotherapeutische en/of chemotherapeutische behandeling.

Over de beschermende werking van vaccinatie tegen pneumococcen-infecties bij met name CARA-patiëntien zijn weinig gegevens bekend.
Aangemomen wordt dat vaccinatie bescherming biedt tegen invasieve pneumococcen-infecties (bacteriaemie, sepsis). Dat vaccinatie bij deze patiënten ook in grote mate bescherming geeft tegen het optreden van pneumococcen-pneumonie en bronchitis is echter minder zeker.
Austrian (1980, ref. 8) wijst erop dat bij ongevaccineerde personen in de onderste luchtwegen pneumococcentypen kunnen worden aangetoond, waartegen deze zelfde personen hoge antistoftiters bezitten. Met andere woorden, een door natuurlijke expositie of door vaccinatie verkregen hoog antistofniveau gericht tegen een bepaalde type, sluit de aanwezigheid van het betreffende pneumococcen-type in de luchtwegen niet uit.
De commissie meent dat tegen pneumococcen-pneumonie een relatieve bescherming verkregen kan worden, omdat door de opgewekte antistoffen weliswaar niet de pneumococcen uit de luchtwegen verdreven worden, maar wellicht toch de kans op een pneumonie kleiner wordt.

Dit onderstreept nog eens de noodzaak van nader onderzoek naar de relevantie van het kunnen aantonen van pneumococcen in de onderste luchtwegen. Tevens zou men moeten nagaan om welke pneumococ-typen het gaat, indien bij gevaccineerde personen toch pneumococcen-infecties optreden.

De antistofrespons bij patiënten met nefrotisch syndroom en bij dialyse-patiënten is niet altijd optimaal (ref. 27, 61, 69). Pneumococcen-infecties na vaccinatie van patiënten met nefrotisch syndroom komen voor (ref. 51, 61).

De antistofrespons bij goed ingestelde patiënten met diabetes mellitus blijft niet achter in vergelijking met die bij gezonde personen (ref. 13).

6. INDICATIES VOOR ACTIEVE IMMUNISATIE VAN RISICOGROEPEN TEGEN PNEUMOCOCCEN

De toediening van de nu beschikbare pneumococcen-polysaccharide-vaccins beneden de leeftijd van 2 jaar wordt door de commissie, gezien de onvoldoende immunogeniteit bij deze kinderen (zie hoofdstuk 5.c), niet aanbevolen.

Ten aanzien van personen in de leeftijd van 2 jaar en ouder komt de commissie na afweging van de in de vorige hoofdstukken genoemde risicogegevens tot de volgende tweeledige uitspraak.

A. Als personen voor wie vaccinatie tegen pneumococcen door de commissie wordt aanbevolen gelden:

1. personen met een miltlijden in de zin van een functionele asplenie of hyposplenie (met name sikkelcelanemie) of een anatomische asplenie (congenitale asplenie; status na splenectomie);

2. personen lijdende aan de ziekte van Hodgkin die als onderdeel van de behandeling een splenectomie zullen ondergaan of hebben ondergaan. (Bij deze patiënten moet vaccinatie geschieden minstens 3 weken vóór het instellen van een radio- of chemo-therapeutische behandeling).

Voor de in deze groep A geplaatste ziektebeelden zijn uit de literatuur voldoende gegevens omtrent een ernstig risico van pneumococcen-infecties beschikbaar, om een dringende aanbeveling tot vaccinatie te doen. Men realisere zich daarbij dat profylaxe met antibiotica niet nagelaten of verwaarloosd mag worden, aangezien van de vaccinatie slechts een gedeeltelijke bescherming verwacht mag worden. (Op deze profylaxe met antibiotica wordt in hoofdstuk 7 nader ingegaan).

B. Voor alle niet onder A. genoemde personen is de commissie, mede na afweging van de literatuur, van mening dat niet geconcludeerd kan worden tot een zo duidelijk verhoogd risico dat een vaccinatie-aanbeveling gegeven kan worden. Voor een aantal personen zou echter van geval tot geval vaccinatie overwogen kunnen worden. Ook bij deze individuele afweging realisere men zich dat door vaccinatie slechts een gedeeltelijke bescherming gegeven kan worden.
Als personen voor wie in elk afzonderlijk geval door de behandelend arts vaccinatie tegen pneumococcen overwogen kan worden noemt de commissie:

1. personen met een marginale longfunctie, door welke oorzaak dan ook;
2. personen met de ziekte van Hodgkin, die in de nabije toekomst (niet binnen 4 weken) een behandeling met cytostatica zullen ondergaan; ook als een splenectomie niet plaatsvindt;
3. personen met levercirrose ten gevolge van alcoholgebruik;
4. personen met recidiverende pneumococcen-meningitis na schedeltraumata, al dan niet met liquorlekkage.

Als bij een van de hierboven genoemde personen tot vaccinatie besloten wordt, dient men zich te realiseren dat desondanks enige kans op pneumococcen-infecties aanwezig blijft.

N.B. Ten aanzien van alle niet onder A of B genoemde personen - onafhankelijk van welke leeftijd - meent de commissie generlei aanbeveling te kunnen doen inzake de vaccinatie tegen pneumococcen.

In de adviesaanvrage werd ook de vraag gesteld of voor de te noemen risicogroepen een advies gegeven kon worden betreffende de frequentie van revaccinatie. Op grond van de thans beschikbare gegevens over immunogeniteit en bijwerkingen (zie hoofdstuk 5) is de commissie tot de conclusie gekomen dat een aanbeveling tot revaccinatie op dit moment niet gedaan kan worden.

Onder revaccinatie dient men ook te verstaan het toedienen van een pneumococcenvaccin dat ten aanzien van enkele type-polysacchariden identiek is aan een reeds eerder gegeven pneumococcenvaccin. Ook voor deze "partiële" revaccinatie kan op dit moment geen aanbeveling gedaan worden. Indien echter revaccinatie plaatsvindt - hetgeen op dit moment niet aanbevolen kan worden - dan mag deze niet binnen 5 jaar na primovaccinatie geschieden.

De commissie is van mening dat de indicatiestelling voor vaccinatie tegen pneumococcen en de indicatiestelling voor vaccinatie tegen influenza onafhankelijk van elkaar bezien moeten worden. Gelijktijdige toediening van deze vaccins mag dus alleen plaatsvinden indien voor elke vaccinatie afzonderlijk een indicatie aanwezig geacht wordt.
De antistofrespons op pneumococcenvaccinatie bleek door gelijktijdige vaccinatie tegen influenza niet te verminderen (ref. 21). Vaccinatie tegen influenza geschiedt vaak jaarlijks; vaccinatie tegen pneumococcen mag echter binnen 5 jaar niet herhaald worden. Toepassing van een "combinatievaccin" tegen influenza en pneumococcen beiden is om die reden af te raden.

7. PROFYLAXE MET ANTIBIOTICA TEGEN PNEUMOCOCCEN-INFECTIES

Alhoewel dit advies in eerste instantie de vaccinatie met pneumococcen-polysacchariden behandelt meent de commissie toch enkele aspecten van de profylaxe met antibiotica te moeten bespreken. Dit in verband met het feit:

a. dat ook bij een optimale antistofrespons na vaccinatie geen bescherming verkregen wordt tegen de niet in het vaccin opgenomen typen.
b. dat vaccinatie bij een aantal personen ook tegen de in het vaccin opgenomen typen geen of slechts een geringe bescherming geeft (b.v. bij personen met een door ziekte of therapie onderdrukt immuun-systeem; en bij zeer jonge kinderen).

De commissie wil dan ook waarschuwen voor het ten onrechte optreden van een gevoel van zekerheid (schijnzekerheid), als zou men door vaccinatie volledig tegen alle pneumococceninfecties beschermd zijn.

Pneumococcen zijn goed gevoelig voor de meeste antibiotica.
Resistentie tegen de te geven antibiotica komt in West-Europa op dit moment nog weinig voor (ref. 62), maar kan bij onzorgvuldig gebruik van antibiotica op den duur mogelijk frequenter worden (ref. 4).
Verminderde gevoeligheid voor de penicillines en de cefalosporines werd in Nieuw-Guinea voor het eerst aangetoond (ref. 31). Vooralsnog is dit echter geen reden om penicilline als middel der eerste keuze bij de behandeling van pneumococcen-infecties te verwerpen.
Gevoeligheid voor de penicillinase-resistente penicillines (cloxacilline, methicilline) is geringer dan voor de penicillines G en V en ampicilline. Laatstgenoemde antibiotica komen dan ook bij de therapie het eerst in aanmerking. De gevoeligheid voor aminoglycosiden is matig tot gering.
Resistentie tegen tetracycline wordt tegenwoordig nogal eens waargenomen, waarschijnlijk t.g.v. de veelvuldige toepassing van dit middel als profylacticum tegen secundaire luchtweginfecties. De activiteit van de sulfonamiden is wisselend (ref. 53).

De vraag of een profylaxe met antibiotica tegen pneumococceninfecties moet worden ingesteld, is alleen relevant in situaties waar deze infecties een zeer ernstig risico voor de betrokken patiënt inhouden. Zoals in een vorig hoofdstuk wordt besproken, moeten daarbij met name genoemd worden patiënten met een anatomisch of functioneel ontbreken van de miltfunctie (functionele asplenie bij sikkelcel anemie; splenectomie wegens ziekte (b.v. Hodgkin) of trauma; congenitale asplenie).
Bij deze patiënten bestaat een groot risico op een ernstig verlopende pneumococcensepsis die - indien niet snel en effectief behandeld - in korte tijd fataal kan verlopen.
Naar de waarde van profylaxe ter voorkoming van het OPSI syndroom is slechts weinig onderzoek verricht (ref. 1, 24, 26).
Wel is het verband bestudeerd tussen het langdurig toedienen van phenoxymethyl-penicilline en de reductie in isolatie van pneumococcen uit sputum. Er bleek een duidelijke reductie op te treden die bij langdurige toediening van een lage dosering maandenlang bleef bestaan (ref. 25).

De profylaxe met antibiotica in te stellen bij patiënten voor wie de kans op een OPSI syndroom aanwezig is, mag niet nagelaten of verwaarloosd worden indien ook vaccinatie met een pneumococcenvaccin plaatsvindt. Omdat pneumococcenvaccinatie bij hen slechts een (zeer) gedeeltelijke bescherming geeft zal bij de hieronder nader te noemen personen profylaxe met antibiotica niet gemist kunnen en mogen worden:

- kinderen beneden de leeftijd van 2 jaar met een (functionele of anatomische) asplenie
  Gezien de zelfs bij gezonde kinderen in deze leeftijdsgroep al geringe antistofontwikkeling, is de commissie van mening dat vaccinatie bij deze patiëntjes niet zinvol is. Het instellen van profylaxe met antibiotica is bij deze patiëntjes noodzakelijk, te beginnen zodra de diagnose gesteld is, dan wel een splenectomie heeft plaatsgevonden. Ook in de leeftijd 0 - 6 maanden mag van

deze profylaxe met antibiotica niet afgezien worden. Immers ook al mocht het kind beschermende antistoffen van de moeder gekregen hebben, dan is niet te verwachten dat deze gericht zijn tegen alle pneumococcentypes, terwijl evenmin bekend is hoe lang de concentratie van deze antistoffen dermate hoog is dat hiervan ook een bescherming verwacht mag worden.

- kinderen in de leeftijd van 2 jaar of ouder, met een functionele of anatomische asplenie (b.v. sikkelcelanemie; splenectomie bij Hodgkin).

  Profylaxe met antibiotica is noodzakelijk aangezien vaccinatie slechts een zeer beperkte bescherming geeft. Met name voor patiënten met sikkelcelanemie is het gunstige effect hiervan onlangs door Powers et al. nog eens aangetoond (ref. 44, 60). De antibiotische profylaxe moet gecontinueerd worden totdat men op oudere leeftijd (daarbij wordt gedacht aan kinderen van 10 - 12 jaar) het kind kan vragen de antibiotica steeds bij zich te dragen en in te nemen zodra het de eerste verschijnselen van een infectie bij zichzelf waarneemt.

  De patiënt moet zich dan daarna altijd zo spoedig mogelijk bij de arts vervoegen voor verdere behandeling en/of controle.

  Het tijdstip waarop het kind rijp geacht wordt om deze vorm van profylaxe met "antibiotica op zak" zelf zorgvuldig genoeg te kunnen beheren, zal bij ieder afzonderlijk kind opnieuw bepaald moeten worden.

- volwassenen met een functionele of anatomische asplenie

  Hier geve men de patiënt de antibiotica "op zak", zodra de diagnose gesteld is. De patiënt moet deze antibiotica gaan gebruiken zodra hij bij zichzelf de eerste verschijnselen van een infectie waarneemt.

  De patiënt moet zich dan daarna altijd zo spoedig mogelijk bij de arts vervoegen voor verdere behandeling en/of controle.

[redacted]

Ook indien een corticosteroïd medicatie ingesteld wordt, geve men profylaxe zodra een splenectomie heeft plaatsgevonden.

De commissie is van mening dat het te ver zou voeren om de bovenstaande dringende aanbevelingen tot profylaxe met antibiotica ter voorkoming van een OPSI-syndroom nader te preciseren naar middel en dosering. Dit moet aan de verantwoordelijkheid van de behandelend arts worden overgelaten.
Een precisering in het kader van dit advies zou binnen korte tijd reeds weer achterhaald kunnen zijn.

8. CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

Aan de hand van de beschikbare gegevens betreffende pneumococcen-infecties in de open populatie (hoofdstuk 3) en bij personen lijdende aan bepaalde ziektebeelden (hoofdstuk 4) kan een indruk verkregen worden van de grootte van het risico van pneumococceninfecties voor afzonderlijke groepen personen. In hoofdstuk 5 wordt de op dit moment aanwezige kennis van de van pneumococcen-polysacchariden afgeleide vaccins samengevat. Met name is aandacht gegeven aan de antistofvorming na primovaccinatie en revaccinatie en het voorkomen van ent-reacties en de persistentie van de gevormde antistoffen bij toediening aan overigens gezonde personen. Vervolgens werd samengevat wat over immunogeniteit en beschermende werking bekend is bij toediening aan personen met bepaalde ziekten.
Op basis van enerzijds de verkregen risicoschatting en anderzijds de evaluatie van de huidige pneumococcenvaccins komt de commissie in hoofdstuk 6 tot de vermelding van die groepen personen voor wie vaccinatie tegen pneumococcen dringend wordt aanbevolen. Het betreft daarbij personen in de leeftijd van 2 jaar of ouder met een functionele of anatomische asplenie of hyposplenie (zoals met name bij sikkelcel-anemie en na splenectomie). Bij deze personen mag, ook indien vaccinatie plaatsvindt, een profylaxe met antibiotica niet worden nagelaten of worden verwaarloosd (hoofdstuk 7). De bescherming die door vaccinatie bij deze personen kan worden verkregen is namelijk slechts zeer partieel.
Vervolgens worden personen genoemd voor wie de commissie geen algemene vaccinatie aanbeveling kan geven maar bij wie steeds afzonderlijk - van geval tot geval - door de behandelend arts vaccinatie kan worden overwogen. De commissie noemt daarvoor:

- patiënten met een marginale longfunctie, door welke oorzaak dan ook;
- personen met de ziekte van Hodgkin die in de nabije toekomst (niet binnen 4 weken) een behandeling met cytostatica zullen ondergaan; ook als een splenectomie niet plaatsvindt;

- personen met levercirrose ten gevolge van alcoholgebruik;
- personen met recidiverende pneumococcen meningitis na schedeltraumata, al dan niet met liquor lekkage.

Ten aanzien van de vraag of een advies gegeven kan worden over de frequentie van revaccinatie antwoordt de commissie dat de op dit moment beschikbare gegevens een aanbeveling tot revaccinatie niet wettigen.

Indien echter gerevaccineerd wordt dan mag dit niet geschieden binnen 5 jaar na primovaccinatie.

Aanbevelingen voor nader onderzoek:

1. Onderzoek ware te stimuleren naar de hoogte van antistoftiters en maar de antistofklasse, zowel bij gezonde personen van verschillende leeftijden (kinderen, volwassenen, bejaarden) als bij die patiënten voor wie vaccinatie aanbevolen wordt, dan wel - naar het oordeel van de commissie - overwogen kan worden.

2. Onderzoek ware te stimuleren naar het verloop van antistoftiters na vaccinatie in relatie tot de pre-vaccinatie titer.
   In dit onderzoek ware ook aandacht te geven aan de klasse van de gevormde antistoffen en aan de persistentie van deze antistoffen.

3. Bij personen met een anatomische of functionele asplenie die tegen pneumococcen gevaccineerd worden, wordt aanbevolen ongeveer 3 weken na vaccinatie antistoftiters te bepalen. Indien te lage titers worden bepaald, zou nog meer dan anders de nadruk gelegd kunnen worden op de profylaxe door middel van antibiotica. Als de bepaling van antistoffen niet zonder meer mogelijk is, dan zou het serum opgeslagen kunnen worden en goede diensten kunnen bewijzen mocht de patiënt onverhoopt

toch een infectie doormaken. Tenslotte zou een dergelijk serum als vergelijkingsmateriaal kunnen dienen als men na 5 jaar revaccinatie overweegt en daaraan voorafgaand de dan aanwezige antistoftiters wil laten bepalen.

4. Met name is ook antistofbepaling (en goede registratie hiervan) dringend aan te bevelen bij die personen, die ondanks eerdere vaccinatie tegen pneumococcen een pneumococceninfectie doormaken.

5. Teneinde inzicht te verkrijgen in de hoogte van klinisch beschermende antistoftiters, is onderzoek gewenst naar de hoogte van antistoftiters in een zo vroeg mogelijk stadium van pneumococcenpneumonie of pneumococcen-sepsis en, indien dit van deze patiënten nog beschikbaar is, in serum dat kort vóór het tot stand komen van de infectie afgenomen werd.

6. Ook is verder onderzoek gewenst naar de effectiviteit van pneumococcen-vaccinatie binnen de verschillende patiëntengroepen. Daarbij ook te betrekken onderzoek naar het effect van vaccinatie op het optreden van otitismedia.

7. Gezien de in het algemeen onvoldoende immunogeniteit van polysaccharidevaccins bij kinderen beneden de leeftijd van twee jaar, ware onderzoek te stimuleren naar methoden tot verbetering van het immunogeen vermogen van pneumococcenvaccins.

8. Het is gewenst dat nader onderzoek wordt verricht naar de betekenis van invasieve pneumococcen als ziekte en doodsoorzaak. Dit zou kunnen gebeuren door toepassing van technieken voor het aantonen van pneumococcen producten (o.a. polysacchariden) in sputum, serum en urine te bevorderen en deze technieken te verbeteren.

Met de uit bovengenoemde onderzoekingen verkregen resultaten zal in de toekomst een meer gefundeerd oordeel verkregen kunnen worden over de waarde en noodzaak van vaccinatie tegen pneumococcen.

DE SECRETARIS

J. Sekhuis, arts

DE VOORZITTER

prof.dr. F.J.A. Huygen

9. LITERATUUR

1. Akonhai, V.I., Landesman, S.H., Fikrig, S.M.
Failure of pneumococcal vaccine in children with Sickle-cell disease.
New Engl. J. Med. 1979, 301, p. 26-27.

2. Allen, J.B., Weiner, L.B.
Pneumococcal sepsis in childhood leukemia and lymphoma
Pediatrics, 1981, 67, p. 292-295.

3. Amman, A.J., Schiffman, G., Austrian, A.
The antibody responses to pneumococcal capsular polysaccharides in aged invididuals.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1980, 164, p. 312-316.

4. Anoniem,
Epidemiologic Notes and Reports.
Multiple-antibiotic resistance of Pneumococci - South Africa.
Morb. Mort. Weekly Report, 1977, 26, p. 285-186.

5. Anoniem,
Indications for Pneumococcal Vaccine.
Lancet, 1981, i, p. 251-253.

6. Anoniem,
Recommendation of the Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practices.
Pneumococcal Polysaccharide Vaccine.
Morb. Mort. Weekly Report 1978, 27, p. 25-31.

7. Austrian, R.
The assessment of pneumococcal vaccine.
New Engl. J. Med. 1980, 303, p. 578-580.

8. Austrian, R.
The current status of pneumococcal infections and potential utility of pneumococcal vaccines.
in: Pneumonia and pneumococcal infections.
ed: Lambert and Coldwell, 1980, London.

9. Austrian, R.A.,
Epidemiologic Considerations in the Formulation of Pneumococcal Vaccine.
W.H.O. working document 1980 (non published).

10. Austrian, R., Douglas, R.M., Schiffman, G. et al.
Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination.
Trans. Assoc. Am. Physicians, 1976, 89, p. 184-194.

11. Austrian, R.A., Gold, J.
Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia.
Ann. Int. Med. 1964, 60, p. 759-776.

12. Austrian, R.A., Winegrad, A.I.
Diabetes mellitus and the pneumococcus.
J.A.M.A. 1980, 244, p. 1573-1574.

13. Beam, T.R., Crigler, E.D., Goldman, J.K.
Antibody response to polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine in diabetics.
J.A.M.A. 1980, 244, p. 2621-2624.

14. Beuvery, E.C.
Immunochemisch en immunobiologisch onderzoek van meningococcen polysacchariden.
Proefschrift, 1980, Amsterdam.

15. Bisno, A.L., Griffen, J.P., van Epps, K.A. et al.
Pneumonia and Hong Kong influenza, a prospective study of 1968-1969 epidemic.
Am. J. Med. Science, 1971, 261, p. 251-263.

16. de Boer, J., Bax, N.M.A., Molenaar, J.C.
Splenectomie: bezint eer ge begint.
Ned. T. Geneesk. 1980, 124, p. 683-686.

17. Borgoño, J.M., McLean, A.A., Vella, P.P.
Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1978, 157, p. 148-154.

18. Boyer, K.M., Thuravuthichai, J., Vogel, L.C.
Antibody response to group B streptococcus type III and AB blood group antigens induced by pneumococcal vaccine.
J. Pediatrics, 1981, 98, p. 374-378.

19. Broome, C.V., Facklam, R.R., Fraser, D.W.
Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination.
New Engl. J. Med., 1980, 303, p. 549-552.

20. Buchanan, G.R., Schiffman, G.
Antibody responses to polyvalent pneumococcal vaccine in infants with sickle cell anemia.
J. Pediatrics 1980, 96, p. 264-266.

21. Carlson, A.J., Davidson, W.L., McLean, A.A.
Pneumococcal vaccine: Dose, Revaccination, and Coadministration with Influenza vaccine.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1979, 161, p. 558-563.

22. Check, W.A.
Progress report on otitis media.
J.A.M.A. 1980, 244, p. 2243-2245.

23. Cowan, M.J., Ammann, A.J. Wara, D.W.
Pneumococcal polysaccharide immunization in infants and children.
Pediatrics, 1978, 62, p. 721-727.

24. Dickerman, J.D., Bolton, E., Coil, J.A. et al.
Protective effect of profylactic penicillin on splenectomized mice exposed to an aerosalized suspension of type 3 Streptococcus pneumoniae.
Blood, 1979, 53, p. 498-503.

25. Djajadiningrat, R.J.
The relationship of results of sputumcultures to the clinical effect in a controlled trial of continuous antibiotic treatment of chron. bronchitis with DMCT or penicillin V.
Acta Medica Scand., 1964, 175, p. 545-555.

26. Donaldson, S.S., Moskowitz, P.S., Canty, E.L. et al.
Bacterial infections in pediatric Hodgkin's disease.
Cancer, 1978, 41, p. 1949-1958.

27. Fikrig, S.M., Schiffman, G., Phillipp, J.C., et al.
Antibody response to capsular polysaccharide vaccine of Streptococcus pneumoniae in patients with nephrotic syndrome.
J. Infect. Diseases 1978, 137, p. 818-821.

28. Giebink, G.S., Foker, J.E., Kim, Y. et al.
Serum antibody and opsonic responses to vaccination with pneumococcal capsular polysaccharide in normal and splenectomized children.
J. Infections Diseases, 1980, 141, p. 404-412.

29. Giebink, G.S., Schiffman, G. Krivit, W, et al.
Vaccine-type pneumococcal pneumonia. Occurence after vaccination in an asplenic patient.
J.A.M.A. 1979, 241, p. 2736-2737.

30. Green, G.M., Jakab, G.J., Low, R.B., et al.
Defense mechanisms of the respiratory membrane.
Am. Rev. Resp. Dis. 1977, 115, p. 479-514.

31. Hansman, D., Glasgow, H., Sturt, J., et al.
Increased resistance to penicillin of pneumococci isolated from man.
New Engl. J. Med. 1971, 284, p. 175-166.

32. Heidelberger, M., Dilapi, M.M., Siegel, M. et al.
Persistance of antibodies in human subjects injected with pneumococcal polysaccharides.
J. Immunol, 1950, 65, p. 535-541.

33. Hilleman, M.R., McLean, A.A., Vella, P.P. et al.
Polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines.
Bull. of the W.H.O. 1978, 56, p. 371-375.

34. Hirschmann, J.V., Lipsky, B.A.
Pneumococcal vaccine in the United States: a critical analysis.
J.A.M.A. 1981, 246, p. 1428-1432.

35. Hosea, S.W., Burch, C.G., Brown, E.J., et al.
Impaired immune response of splenectomised patients to polyvalent pneumococcal vaccine.
Lancet, 1981, i, p. 804-807.

36. Howie, V.M., Pleussard, J.H., Lester, R.L.
Otitis media: a clinical and bacteriological correlation.
Pediatrics, 1970, 45, p. 29-35.

37. Huygen, F.J.A.
De epidemiologie van otitis media in de huisartsenpraktijk.
Huisarts en wetenschap 1978, 21, p. 208-211.

38. Jenkin, D., Freedman, M., McClure, P. et al.
Hodgkin's disease in children: treatment with low dose radiation and MOPP without staging laparotomy, a preliminary report.
Cancer, 1979, 44, p. 80-86.

39. Kalin, M., Lindberg, A.A.
Distribution of pneumococcal types in the Stockholm Region 1976-1978.
Scand. J. Infect. Dis. 1980, 12, p. 91-95.

40. Kamme, C., Lundgren, K., Mardh, P.A.
The aetiology of acute otitis media in children.
Scand. J. Infect. Dis. 1971, 3, p. 271-223.

41. Kaufman, M.D.
Pneumonia in old age.
Arch. Int. Med., 1947. 79, p. 518-531

42. Kauffmann, F., Lund, E., Eddy, B.E.
Proposal for a change in the nomenclature of Diplococcus pneumoniae and a comparison of the Danish and American type designations.
Intern. Bull. Bact. Nomencl. Taxon 1960, 10, p. 31-40.

43. Kerst, A.J.F.A.
Foudroyant verlopende pneumokokkensepsis na splenectomie.
Ned. T. Geneesk. 1980, 124, p. 695-696.

44. Kuipers, F.
Sterfte aan pneumococcensepsis bij kinderen met sikkelcelanemie.
Ned. T. Geneesk. 1981, 125, p. 1586-1587.

45. Linnemann, C.S., First, R.
Risk of pneumococcal infections in renal transplant patients.
J.A.M.A., 1979, 241, p. 2619- 2621.

46. Lund, E.
Distribution of Pneumococcus types at different times in different areas.
Bayer Symposium III, 1971, Springer-Verlag, p. 49-56.

47. Lund, E., Henrichsen, J.
Laboratory diagnosis, serology and epidemiology of Streptococcus pneumoniae.
Meth. Microbiol. 1978, 12, p. 241-262.

48. Mäkelä, P.H., Sibakov, M., Herva, E.
Pneumococcal vaccine and otitis media.
Lancet, 1980, 2, p. 547-551.

49. Minor, D.R., Schiffman, G., McIntosh, L.S.
Response of patiens with Hodgkin's disease to pneumococcal vaccine.
Ann. Int. Med. 1979, 90, p. 887-892.

50. Montgomerie, J.Z., Kalmanson, G.M., Fuze, L.B.
Renal failure and infection.
Medicine 1968, 47, p. 1-32.

51. Moore, D.H., Shackelford, P.G., Robson, A.M. et al.
Recurrent pneumococcal sepsis and defective opsonization after pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in a child with nephrotic syndrome.
J. Pediatrics 1980, 96, p. 882-885.

52. Mors, J.M.
Pneumococcus infection in diabetes mellitus.
J.A.M.A. 1980, 243, p. 2301-2303.

53. Mouton, R.P. et al.
Medische Mirobiologie
Utrecht, 1980

54. Mufson, M.A.
Pneumococcal Infections.
J.A.M.A. 1981, 246, 1942-1948.

53. Noël, A.
Anti-A isoagglutinins and pneumococcal vaccine.
Lancet, 1981, ii, p. 687-688.

56. Norrby, S.R., Pope, K.A.
Pneumococcal Pneumoniae: a review.
Journal of Infection 1979, 1, p. 109-120.

57. Parker, M.T.,
Necropsy studies of the bacterial complications of influenza.
J. Infection, 1979, 1, p. 9-16.

58. Pearson, H.A.
Sickle cell syndromes and other hemoglobinopathies
in: Smith's Blook diseases of Infancy and Childhood, 4th ed.
Mosby, 1978, p. 407-430.

59. Pizzo, P.A.
Infectious complications in the child with cancer.
J. Pediatrics, 1981, 98, p. 341-354.

60. Powars, D., Overturf, G., Weiss, J., et al.
Pneumococcal septicemia in children with sickle cell anemia; changing trend of survival.
J.A.M.A. 1981, 245, p. 1839-1842.

61. Primack, W.A., Rosel, M. Thirumoorthi, M.C. et al.
Failure of pneumococcal vaccine to prevent Streptococcus pneumoniae sepsis in nephrotic children.
Lancet 1979, ii, p. 1192.

62. Radetsky, M.S., Istre, G.R., Johansen, T.L. et al.
Multiply resistant pneumococcus causing meningitis: its epidemiology within a day-care centre.
Lancet, 1981, ii, p. 771-773.

63. Riley, I.D., Tarr, P.I., Andrews, M. et al.
Immunization with a polyvalent pneumococcal vaccine. Reduction of adult respiratory mortality in a New Guinea Highlands community.
Lancet, 1977, i, p. 1338-1341.

64. Schiffman, G.
Studies on the immune response to pneumococcal vaccines by radioimmunoassay: a status report.
Proceedings 4th int. conference on immunity and immunization in cerebrospinal meningitis, 1981, (In press).

65. Schouten, J.
Immune response to a 14-valent pneumococcal polysaccharide vaccin in the elderly.
Pharmatherapeutica, 1981, 3, p 1-5.

66. Schreiner, A., Digranes, A.
Bacteriology of acute lower respiratory tract infections.
J. Infection, 1979, I suppl. 2, p. 23-30.

67. Sell, S.H., Schiffman, G., Vaughn, W.K. et al.
Pneumococcal polysaccharide vaccine: preliminary report of a clinical trial in infants.
Proc. of the VIIIth Int. Symp. on Streptococci and streptococcal diseases, 1978, p. 197-199.

68. Siber, G.R., Ransil, B.J., Schiffman, G.
Graphical method for evaluating antibody response to vaccines.
Infection and Immunity, 1980, 28, p. 641-644.

69. Simberkoff, M.S., Schiffman, G., Katz, L.A. et al.
Pneumococcal capsular polysaccharide vaccination in adult chronic hemodialysis patients.
J. Lab. Clin. Med. 1980, 96, p. 363-370.

70. Sloyer, J.L., Ploussard, J.H., Karr, L.J. et al.
Immunologic response to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants.
Annal of Otology, Rhinology and Laryingology, 1980, 89, p 351-356.

71. Smit, P., Oberholzer, D., Hayden-Smith, S. et al.
Protective efficiency of pneumococcal polysaccharide vaccines.
J.A.M.A. 1977, 238, p. 2613-2616.

72. Sullivan, J.L., Ochs, H.D., Schiffman, G.
Immune response after splenectomy.
Lancet, 1978, i, p. 178-181.

73. Vella, P.P., McLean, A.A., Woudhour, A.F. et al.
Persistance of pneumococcal antibodies in human subjects following vaccination.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1980, 164, p. 435-438.

74. Weibel, R.E., Vella, P.P., McLean, A.A.
Studies in human subjects of polyvalent pneumococcal vaccines.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1977, 156, p. 144-150.

75. Weitzman, S., Aisenberg, A.C.
Fulminant sepsis after the succesful treatment of Hodgkin's disease.
Am. J. Med. 1977, 62, p. 47-50.

76. Zanen, H.C.
Bacteriële Meningitis onderzoek in Nederland; jaarverslag 1980.
Laboratorium voor de Gezondheidsleer, Universiteit van Amsterdam.

77. Lembo, N.J.
Pneumococcal infections in children with sickle cell disease: increased incidence, immunological defects, vaccine failure and prospects for the future.
J. Nat. Med. Ass. 1981, 73, p. 43-45.

78. Pearson, H.A.
Splenectomy: its risks and its roles
Hospital Practice 1980, p. 85-94.

79. Topley, J.M., Rogers, D.W., Stevens, M.C.G. et al.
Acute splenic sequestration and hypersplenism in the first five years in homozygous sickle cell disease.
Arch. Dis. Childhood, 1981, 56, p. 765-769.

Tabel 1.*) Bacterieel meningitis onderzoek in Nederland.
Alle ingezonden stammen 1980 uit liquor en/of bloed naar leeftijdsgroep patiënt.

leeftijds-groep	0 maand	1 - 11 maand	1 - 4 jaar	0 - 4 jaar	5 - 9 jaar	10 - 19 jaar	20 - 49 jaar	50 + jaar	sub - totaal	leeftijd onbekend	totaal
N.meningitidis	1	33	67	101	17	42	20	12	192	10	202 *31,5*
H.influenzae	-	41	101	142	7	-	4	2	155	7	162 *25,3*
S.pneumoniae	2	28	9	39	10	14	22	33	118	5	123 *19,2*
E.coli	15	10	2	27	-	2	-	1	30	-	30 *4,7*
S.agalactiae (B)	10	5	-	15	-	-	-	-	15	1	16 *2,5*
L.monocytogenes	2	2	-	4	-	-	3	1	8	-	8 *1,2*
overige	8	20	10	38	7	6	11	18	80	-	80 *12,5*
stam dood	-	5	3	8	-	5	6	1	20	-	20 *3,1*
totaal	38 *6,1*	144 *23,3*	192 *31,1*	374 *60,5*	41 *6,6*	69 *11,2*	66 *10,7*	68 *11,0*	618 *100,0*	23	641 *100,0*

Tabel 2.*) *S.pneumoniae*, ingezonden stammen 1977-1980 naar type.

	1977	1978	1979	1980	1977 t/m 1980
type 1	1	1	-	1	3
3	2	5	7	11	25
4	5	8	4	6	23
5	1	1	-	-	2
6	4	9	5	12	30
7	5	8	9	9	31
8	-	3	2	10	15
9	4	4	-	2	10
10	2	1	-	2	5
11	1	5	-	2	8
12	-	1	1	3	5
13	-	2	-	1	3
14	3	4	6	5	18
15	1	3	3	4	11
16	1	-	1	4	6
17	-	2	1	1	4
18	2	8	9	13	32
19	5	7	5	11	28
20	3	1	2	1	7
21	-	1	-	-	1
22	1	-	-	2	3
23	5	6	4	13	28
24	-	3	1	2	6
27	1	1	-	-	2
31	-	-	-	1	1
33	2	2	4	1	9
34	2	-	1	2	5
35	-	1	1	3	5
38	1	1	-	-	2
n.t.*	-	-	-	1	1
totaal	52	88	66	123	329

*) De tabellen 1,2 en 3 zijn ontleend aan het betreffend jaarverslag 1980 (Laboratorium voor de Gezondheidsleer, Universiteit van Amsterdam (ref. 76).

Tabel 3*) *S.pneumoniae*, ingezonden stammen 1977-1980 naar type en leeftijdsgroep patiënt.

leeftijds-groep	0 maand	1 - 11 maand	1 - 4 jaar	0 - 4 jaar	5 - 9 jaar	10 - 19 jaar	20 - 49 jaar	50 + jaar	sub - totaal	leeftijd onbekend	totaal
type 1	1	1	-	2	-	-	-	1	3	-	3
3	1	1	1	3	2	3	4	13	25	-	25
4	-	5	5	10	-	4	5	3	22	1	23
5	-	1	-	1	-	-	-	1	2	-	2
6	-	6	4	10	6	4	4	3	27	3	30
7	-	9	4	13	2	4	4	6	29	2	31
8	1	3	-	4	-	4	2	5	15	-	15
9	-	-	3	3	1	1	3	2	10	-	10
10	-	1	1	2	1	-	1	-	4	1	5
11	-	-	-	-	1	1	3	3	8	-	8
12	-	1	1	2	-	-	1	2	5	-	5
13	-	-	-	-	-	-	1	1	2	1	3
14	-	8	2	10	-	-	4	3	17	1	18
15	-	-	1	1	1	2	1	6	11	-	11
16	-	-	-	-	1	-	1	3	5	1	6
17	-	-	1	1	-	-	2	1	4	-	4
18	1	11	7	19	4	1	4	3	31	1	32
19	-	7	4	11	1	3	3	8	26	2	28
20	-	1	-	1	-	1	3	2	7	-	7
21	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	1
22	-	-	-	-	-	-	1	2	3	-	3
23	-	6	2	8	1	3	8	8	28	-	28
24	-	2	-	2	-	-	2	1	5	1	6
27	1	-	-	1	-	1	-	-	2	-	2
31	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1
33	-	3	-	3	-	1	1	3	8	1	9
34	-	-	-	-	-	-	2	-	2	3	5
35	-	-	-	-	1	-	3	-	4	1	5
38	-	-	-	-	1	-	1	-	2	-	2
n.t.*	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	1
totaal	5 *1,6*	66 *21,3*	36 *11,6*	107 *34,5*	23 *7,4*	34 *11,0*	65 *21,0*	81 *26,1*	310 *100,0*	19	329

TABEL 4

OPGENOMEN MANNELIJKE PATIENTEN MET HOOFDDIAGNOSE PNEUMOCOCCEN PNEUMONIE NAAR LEEFTIJDSGROEP
(PER 100.000 DER GEMIDDELDE NEDERLANDSE BEVOLKING BINNEN DEZE LEEFTIJDSGROEP) (Periode 1969 - 1978)
(Naar gegevens van het Centraal Bureau voor de statistiek)

jaar	totaal	leeftijd in jaren																		
		0	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
1969	7	20	9	11	3	2	2	2	2	3	4	9	8	11	13	11	14	19	26	31
1970	4	7	7	6	3	2	2	2	3	3	2	2	4	6	10	3	11	13	9	--
1971	3	7	6	6	1	2	2	1	1	1	2	3	7	5	2	9	8	3	8	9
1972	4	8	10	5	1	1	-	1	2	1	1	4	5	9	4	10	10	15	4	12
1973	4	23	9	6	2	2	2	2	2	4	2	2	8	5	6	7	8	11	7	16
1974	5	10	7	7	4	2	3	1	2	4	2	3	4	4	10	6	10	14	22	4
1975	5	12	11	6	2	2	2	2	1	3	2	4	4	6	10	11	10	14	7	22
1976	6	7	9	8	2	3	3	2	3	3	1	4	6	10	12	13	14	14	34	31
1977	5	16	12	6	2	1	4	2	2	2	3	4	6	7	11	11	20	12	23	16
1978	5	15	12	6	2	3	2	3	3	2	2	4	4	7	7	10	13	23	14	23
gemiddeld	4,8	12,6	9,2	6,7	2,2	2,0	2,2	1,8	2,1	2,6	2,1	3,9	5,6	7,0	8,5	9,1	11,8	14,8	15,4	16,4

TABEL 5

OPGENOMEN VROUWELIJKE PATIENTEN MET HOOFDDIAGNOSE PNEUMOCOCCEN PNEUMONIE NAAR LEEFTIJDSGROEP
(PER 100.000 DER GEMIDDELDE NEDERLANDSE BEVOLKING BINNEN DEZE LEEFTIJDSGROEP) (Periode 1969 - 1978)
(naar gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek)

jaar	totaal	leeftijd in jaren																			
		0	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
1969	4	15	6	3	3	-	2	3	1	2	6	4	1	1	5	5	4	20	7	9
1970	3	8	8	3	1	1	-	1	2	1	3	1	2	3	6	4	4	15	9	8
1971	2	10	6	4	1	1	-	-	2	1	1	1	-	2	3	7	6	-	9	13
1972	2	12	4	3	1	-	-	1	1	2	1	2	1	1	3	4	5	6	5	3
1973	3	9	5	4	2	3	1	1	2	2	2	1	1	1	4	4	3	5	11	11
1974	3	9	7	7	2	2	-	2	2	1	1	2	2	3	3	2	3	5	5	7
1975	3	18	6	4	2	1	2	1	4	2	3	1	2	4	3	5	4	6	8	4
1976	3	12	9	5	2	1	1	2	2	3	3	1	1	2	3	5	11	12	11	7
1977	3	12	9	5	2	2	2	2	2	2	1	1	2	2	2	5	7	9	11	10
1978	3	14	8	6	2	2	2	2	2	2	1	1	1	3	5	6	5	7	12	12
gemiddeld	2,9	11,9	6,8	4,4	1,8	1,3	1,0	1,5	2,0	1,8	2,2	1,5	1,3	2,2	3,7	4,7	5,2	8,5	8,8	8,4

TABEL 6

Deense typeaanduidingen en antigene formules van 83 pneumococcen serotypen (ref. 47) en correlatie met Amerikaanse typeaanduidingen (ref. 42).

Deens type	USA type	Antigene formule
1	1	1a
2	2	2a
3	3	3a
4	4	4a
5	5	5a
6A	6	6a, 6b
6B	26	6a, 6c
7F	51	7a, 7b
7A	7	7a, 7b, 7c
7B	48	7a, 7d, 7e, 7h
7C	50	7a, 7d, 7f, 7g, 7h
8	8	8a
9A	33	9a, 9c, 9d
9L	49	9a, 9b, 9c, 9f
9N	9	9a, 9b, 9e
9V	68	9a, 9c, 9d, 9g
10F	10	10a, 10b
10A	34	10a, 10c, 10d
11F	11	11a, 11b, 11c, 11g
11A	43	11a, 11c, 11d, 11e
11B	76	11a, 11b, 11f, 11g
11C	53	11a, 11b, 11c, 11d, 11f
12F	12	12a, 12b, 12d
12A	83	12a, 12c, 12d
13	13	13a, 13b
14	14	14a
15F	15	15a, 15b, 15c, 15f
15A	30	15a, 15c, 15d, 15g
15B	54	15a, 15b, 15d, 15e, 15h
15C	77	15a, 15d, 15e
16	16	16a, 16b, 11d
17F	17	17a, 17b
17A	78	17a, 17c
18F	18	18a, 18b, 18c, 18f
18A	44	18a, 18b, 18d
18B	55	18a, 18b, 18e, 18g
18C	56	18a, 18b, 18c, 18e
19F	19	19a, 19b, 19d
19A	57	19a, 19c, 19d
19B	58	19a, 19c, 19e, 7h
19C	59	19a, 19c, 19f, 7h

Deens type	USA type	Antigene formule
20	20	20a, 20b, 7g
21	21	21a
22F	22	22a, 22b
22A	63	22a, 22c
23F	23	23a, 23b, 18b
23A	46	23a, 23c, 15c
23B	64	23a, 23b, 23d
24F	24	24a, 24b, 24d, 7h
24A	65	24a, 24c, 24d
24B	60	24a, 24b, 24e, 7h
25	25	25a, 25b
27	27	27a, 27b
28F	28	28a, 28b, 16b, 23d
28A	79	28a, 28c, 23d
29	29	29a, 29b, 13b
31	31	31a, 20b
32F	32	32a, 27b
32A	67	32a, 32b, 27b
33F	70	33a, 33b, 33d
33A	40	33a, 33b, 33d, 20b
33B	42	33a, 33c, 33d, 33f
33C	39	33a, 33c, 33e
34	41	34a, 34b
35F	35	35a, 35b, 34b
35A	47, 62	35a, 35c, 20b
35B	66	35a, 35c, 29b
35C	61	35a, 35c, 20b, 42a
36	36	36a, 9e
37	37	37a
38	71	38a, 25b
39	69	39a, 10d
40	45	40a, 7g, 7h
41F	38	41a, 41b
41A	74	41a
42	80	42a, 20b, 35c
43	75	43a, 43b
44	81	44a, 44b, 12b, 12d
45	72	45a
46	73	46a, 12c, 44b
47F	52	47a, 35a, 36b
47A	84	47a, 43b
48	82	48a