

<http://hdl.handle.net/1765/125227>



# Nederlandse samenvatting



De archipel Indonesië kenmerkt zich door een diversiteit aan natuur, landschappen en kunst en cultuur. Het is één van de redenen waarom Indonesië een toeristische trekpleister is geworden. Hoewel het voorgaande welvaart suggereert, heeft men in het afgelopen decennium behoorlijke reformaties in het gezondheidszorgstelsel moeten doorvoeren. Overheidsplannen richten zich nu op verdere ontwikkelingen van het gezondheidszorgstelsel om het toekomstbestendig te maken en houden. Door de ligging rond de evenaar, komen er diverse infectieziekten voor die onder meer door muggen van de *Aedes* spp. worden overgedragen. Het dengue virus, dat knokkelkoorts veroorzaakt, is een voorbeeld van een dergelijke infectie. Dit virus zorgt voor een belangrijke vraag om capaciteit van de infectieziekten afdelingen in een ziekenhuis. Dergelijke ziektes worden in Europa tot nu toe niet of nauwelijks gezien. Bepaalde virussen, zoals het gele koorts virus, worden tot op heden niet in Indonesië waargenomen, terwijl de mug die dit virus naar mensen overdraagt ook diezelfde *Aedes* mug is. De toename van welvaartsziekten (niet-overdraagbare ziekten) zoals diabetes en kanker wordt in de Westerse landen al enige tijd gezien en begint steeds meer relevant te worden in Indonesië. Het land krijgt in toenemende mate ervaring met het uitvoeren van orgaantransplantaties en het behandelen van ziekten met middelen die het afweersysteem onderdrukken. Hierdoor wordt de groep patiënten met een onderdrukt afweersysteem steeds groter. Aangezien deze groep ook gevoeliger is voor ernstige infecties, is het belangrijk hier aandacht voor te hebben. Als laatste vormt HIV een voorbeeld van een chronische virusinfectie. Hoewel de incidentie van nieuwe HIV infecties lijkt te stabiliseren, ziet Indonesië een toename van aids-gerelateerde complicaties. Laatstgenoemde vormt daarmee een duidelijk kenmerk van het nog niet voldoende onder controle zijn van de HIV epidemie in Indonesië. In dit proefschrift worden een aantal endemische en in opkomst zijnde infecties in Indonesië bestudeerd. De focus ligt daarbij op een klinisch perspectief van met name de infecties veroorzaakt door virussen. Het proefschrift beschrijft enerzijds de huidige kennis en stand van zaken en anderzijds de mogelijkheden die Indonesië heeft en biedt voor verder wetenschappelijk onderzoek.

In **Hoofdstuk 1** krijgt de lezer achtergrondinformatie over infectieziekten en worden voorbeelden gegeven van de relevantie van een internationale aanpak voor het bestrijden van infectieziekten. Ook wordt de gezondheidszorg in Indonesië toegelicht. Daarnaast worden de begrippen overdraagbare en niet-overdraagbare ziekten geïntroduceerd. Er wordt ingegaan op de verschillende diagnostische technieken om infecties te detecteren. Vervolgens wordt de *flavivirussen* familie geïntroduceerd. Deze virusfamilie omvat onder meer het dengue virus, dat knokkelkoorts veroorzaakt, maar ook het gele koorts virus dat – zoals hierboven genoemd – tot op heden nog niet werd gedetecteerd in Indonesië. Eveneens wordt in dit hoofdstuk HIV geïntroduceerd en worden in het kort de uitdagingen benoemd waar Indonesië mee van doen heeft. Zo weet naar schatting slechts 42% van de mensen met HIV dat zij besmet zijn en gebruikt slechts 14% combinatietherapie. De wereld gezondheidsorganisatie heeft hiervoor gesteld dat in het jaar 2020 90% bekend moet zijn met de infectie, 90% therapie ontvangt en daarmee 90% ook daadwerkelijk het virus onderdrukt heeft – en op die manier het virus niet verder kan verspreiden.

## DE HUIDIGE SITUATIE

**Hoofdstuk 2** geeft, aanvullend op **Hoofdstuk 1**, een zo accuraat mogelijk beeld van de acute virus infecties die in de afgelopen jaren werden gerapporteerd via de Indonesische overheid, ProMED-mail (een e-mail service om laagdrempelig nieuwe infectieziekten te rapporteren) en wetenschappelijke literatuur. Het hoofdstuk beschrijft dat een veelvoud van virusinfecties voorkomt, waarvan een deel van de virussen via muggen wordt overgedragen. Opvallend is dat enkele virusinfecties, zoals het Hantavirus en Hepatitis A virus, wel beschreven zijn, maar routinematig verzamelde data over het voorkomen ervan ontbreekt. Voor enkele andere virusinfecties geldt verder dat er pieken te zien zijn in de rapportages van deze virussen die mogelijk het gevolg zijn van onder- of over rapportage. Zo wordt voor rabiës bijvoorbeeld een duidelijke trend gezien rond een uitbraak, die niet goed overeen stemt met de start van de daadwerkelijke uitbraak. Om de vertaalslag van retrospectief naar prospectief onderzoek te maken, wordt in **Hoofdstuk 3** een studie beschreven naar de klinische dagelijkse praktijk van hersenvliesontsteking (meningitis) en ontsteking van het hersenweefsel (encefalitis). Gedurende twee jaar werd data verzameld op de afdeling neurologie in een groot ziekenhuis in Indonesië. Het blijkt dat bijna veertig procent van de patiënten in het ziekenhuis overlijdt. Daarnaast blijkt dat er weinig lumbaalpuncties worden uitgevoerd en er vrijwel geen diagnostische tests beschikbaar zijn. In **Hoofdstuk 4** wordt een difterie casus beschreven, een ziekte die door vaccinatieprogramma's werd uitgeroeid en weer terug is gekomen door een dalende vaccinatiegraad. Indonesië heeft recent een difterie uitbraak gehad. Het hoofdstuk bespreekt het belang van een hoge vaccinatiegraad omdat er een risico is dat ziekten die door vaccins kunnen worden voorkomen, verspreid worden.

## KLINISCHE UITDAGINGEN EN MOGELIJKHEDEN

In het vervolg van het proefschrift, wordt verder ingegaan op een aantal klinische uitdagingen en mogelijkheden. In **Hoofdstuk 5** wordt een studie beschreven die werd uitgevoerd in een algemeen opleidingsziekenhuis naar patiënten die met dengue (knokkelkoorts) werden opgenomen. Van Indonesië is bekend dat tot 55% van de ziekenhuisopname in verband met koorts ten gevolge van dengue zijn. Daarmee is dengue, zeker gedurende een uitbraak, een belangrijke reden voor een ziekenhuisbezoek. In de studie is gekeken naar de bloedstolling door de trombocyten van dengue patiënten, patiënten met koorts en gezonde controles te stimuleren met reagentia. Het doel was om een gemakkelijke manier de bloedstolling te onderzoeken, zodat het mogelijk in de toekomst "aan de poort" ingezet kan worden. Het blijkt dat patiënten met dengue een vrij specifiek patroon laten zien, met name voor één van de reagentia. Mogelijk kunnen deze testen bijdragen aan een beter begrip van dengue, hoewel groter onderzoek nodig is. **Hoofdstuk 6** bespreekt de resultaten van een studie die in Nederland werd uitgevoerd onder zorgverleners. Zoals vermeld kent Indonesië een sterke toename van niet-overdraagbare aandoeningen. In Nederland is er ruime

ervaring met deze aandoeningen en ondergaan patiënten bijvoorbeeld een orgaantransplantatie, behandeling voor kanker of behandeling tegen diverse auto-immuunziekten. Omdat veel van deze behandelingen het gebruik van afweer remmende medicijnen bevatten, is het noodzakelijk om aandacht te hebben voor het voorkomen en/of optreden van infecties. Het blijkt dat de Nederlandse zorgverleners hier zeker aandacht voor hebben, maar dat de kennis onvoldoende op peil is. Daarnaast geven zorgverleners aan dat voorlichting van patiënten een meer prominente rol moet krijgen. De resultaten van deze studie zijn relevant voor eenieder die patiënten met afweer remmende medicijnen behandelt. In **Hoofdstuk 7** verschuift de focus verder naar de toekomst. In meerdere studies wordt inmiddels gewaarschuwd voor de kwetsbaarheid van Indonesië als het over de introductie van het gele koorts virus gaat. Omdat in Indonesië de *Aedes* spp. muggen voldoende aanwezig zijn, kunnen zij bijdragen aan het in stand brengen en houden van een lokale gele koorts uitbraak. De resultaten van **Hoofdstuk 6** en de wetenschap van toenemende welvaart, zoals geïntroduceerd in **Hoofdstuk 1**, ondersteunen de hypothese dat Indonesische reizigers met een verzwakte afweersysteem elders gele koorts kunnen oplopen en dit introduceren in Indonesië, waarna een lokale uitbraak het gevolg kan zijn. In **Hoofdstuk 7** worden de resultaten beschreven van een kleine studie waarin twee patiënten met een verminderde werking van het afweer systeem, het levend verzwakte gele koorts vaccin ontvingen. Het vaccin werd goed verdragen door de patiënten en er konden neutraliserende antistoffen worden aangetoond. Hoewel het om twee individuen gaat, zou het mogelijk aanzet geven om de denkwijze rondom deze vaccinatie en patiënten met een verminderde werking van het afweer systeem te herzien.

## STUDIES IN MENSEN MET HIV

Het proefschrift besluit met de studies over HIV als chronische virus infectie. In **Hoofdstuk 8** werd allereerst een status quo opgemaakt van onderzoek naar HIV in Indonesië vanuit het licht van verschillende disciplines. Het blijkt dat er al veel onderzoek naar HIV in Indonesië is verricht, maar dat dit onderzoek telkens gericht is op risicogroepen: bijvoorbeeld mannen die seks hebben met mannen en i.v. drugs gebruikers. Prospectief onderzoek naar HIV, behandeling en effectiviteit van behandeling zou veel toevoegen aan het begrijpen van de HIV epidemie in Indonesië. Daarnaast geeft het mogelijkheden voor snelle(re) opsporing en vroeg behandeling voor HIV, zo kunnen vroege interventies ook kosten voorkomen. In **Hoofdstuk 9** en **Hoofdstuk 10** worden de iHIVARNA studies beschreven. Deze studies werden uitgevoerd in mensen met een HIV infectie in Nederland, België en Spanje. Alle deelnemers gebruikten al langere tijd HIV-remmers. In een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerd onderzoek werden deelnemers in een lymfeklier in de lies gevaccineerd met een mRNA vaccin, de hulpstof (controle) of water voor injectie (placebo). Het mRNA vaccin bevatte zowel HIV antigenen (waarvan bekend was dat mensen die spontaan HIV onder controle houden hier een sterke afweer respons op hebben) als hulpstoffen die het afweersysteem moesten stimuleren. Het doel was om het afweersysteem van de deelnemers

“beter” te leren om hun HIV infectie onder controle te houden. Daarom werden tijdens het onderzoek de HIV-remmers gestopt, om het effect van de vaccinatie te beoordelen. De vaccinatie was veilig en het aantal bijwerkingen acceptabel. Na afloop van het onderzoek is gebleken dat het vaccin een fout bevatte in de mRNA code. Hierdoor is het onvoldoende duidelijk geworden of het vaccin zou werken in mensen met een HIV infectie. Vervolgstudies zouden daarom zeker ook mRNA vaccins moeten bevatten, omdat zij mogelijk nog een toegevoegde waarde kunnen hebben in de huidige behandeling met HIV-remmers.

## AFSLUITENDE OPMERKINGEN

In dit proefschrift is getracht om de huidige situatie, klinische uitdagingen en mogelijkheden met betrekking tot infectieziekten vanuit het perspectief in Indonesië te belichten. Het geheel is gebaseerd op wetenschappelijke literatuur en overheidsdocumenten gecombineerd met verschillende studies die zowel patiëntcasussen als observationele studies en interventiestudies omvatten. Op deze manier is geprobeerd vanuit verschillende invalshoeken de vertaalslag te maken naar het heden en de toekomst wat betreft infectieziekten. Het werk zeker heeft zeker niet volledig willen zijn geweest en is daarnaast gekleurd door persoonlijke invulling en interesse. Dit proefschrift laat zien dat er veel mogelijkheden liggen in Indonesië met betrekking tot onderzoek naar infectieziekten. In ieder geval lijkt het noodzakelijk om uitgebreidere infectieziekten surveillance op te zetten, daarnaast zouden ziekenhuizen profiteren van meer diagnostische mogelijkheden. De identificatie van een aantal risicogroepen, zoals degenen met afweerstoornissen of HIV lijdt enerzijds tot de conclusie dat er nog veel te doen is, anderzijds geeft dit de enorme mogelijkheden aan die dit land op gebied van wetenschap en kennis (nog) te bieden heeft.