



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Generating epidemiological evidence for controlling emerging infectious disease outbreaks

Ewijk, C.E. van

Citation

Ewijk, C. E. van. (2026, May 8). *Generating epidemiological evidence for controlling emerging infectious disease outbreaks*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4303338>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4303338>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

SAMENVATTING

Emerging infectious diseases (EID's), ofwel opkomende infectieziekten, zijn infectieziekten die nieuw zijn verschenen in een populatie, of infectieziekten die al aanwezig waren maar een snelle toename in incidentie of geografische reikwijdte laten zien. Veel EID's zijn zoönotisch; ze zijn afkomstig uit dierlijke reservoirs en zijn overgesprongen op mensen. Factoren die bijdragen aan het ontstaan en de verspreiding van EID's zijn veranderingen in ecosystemen door de mens, klimaatverandering, bevolkingstoename, verstedelijking, globalisering en vergrijzing. EID's die van mens-op-mens kunnen worden overgedragen, kunnen een grote impact hebben op de volksgezondheid. Zeker als de ziekte gepaard gaat met hoge morbiditeit en mortaliteit. In de afgelopen jaren waren er twee EID's die van mens-op-mens overdraagbaar waren en uitbraken hebben veroorzaakt in Nederland: COVID-19 (coronavirusziekte 2019) en mpox (voorheen monkeypox of appenpokken genoemd). Dit proefschrift richtte zich op deze twee ziekten.

COVID-19 wordt veroorzaakt door SARS-CoV-2, een respiratoir virus dat verwant is aan andere coronavirussen zoals SARS-CoV en MERS-CoV. SARS-CoV-2 veroorzaakt luchtwegklachten, variërend van mild tot ernstig. Ernstige ziekte komt met name voor bij bepaalde groepen, zoals ouderen, mannen en mensen met comorbiditeiten. Sinds de opkomst in 2019 heeft COVID-19 wereldwijd geleid tot miljoenen ziektegevallen en doden. De snelle ontwikkeling en uitrol van vaccins speelde een cruciale rol in het mitigeren van de ziektelast. Toch komen (her)infecties vaak voor door afnemende immuniteit en nieuwe virusvarianten, wat het belang van booster-vaccinatie bij mensen met een hoog risico op ernstige ziekte en overlijden benadrukt.

Mpox wordt veroorzaakt door het monkeypoxvirus (MPXV), een DNA-virus dat nauw verwant is aan het pokkenvirus. Infectie met MPXV zorgt voor een pokken-achtige ziekte, gekenmerkt door systemische symptomen en huidlaesies. Historisch gezien was mpox endemisch in West- en Centraal-Afrika, waar uitbraken steeds vaker voorkwamen, waarschijnlijk door afnemende immuniteit tegen orthopox na het stoppen van de pokkenvaccinatie in de jaren 70. In 2022 vond er een wereldwijde uitbraak plaats, vooral onder mannen die (ook) seks hebben met mannen. In tegenstelling tot eerdere uitbraken werd de uitbraak van 2022 voornamelijk gedreven door mens-op-mensoverdracht via direct (seksueel) contact. Het derde-generatie pokkenvaccin (MVA-BN) werd zowel als pre- als post-expositieprophylaxe gebruikt om de uitbraak te stoppen.

Om uitbraken van EID's te voorkomen en te mitigeren, kunnen verschillende preventie- en beheersmaatregelen genomen worden, zoals isolatie van patiënten, quarantaine van contacten, afstand houden, en pre- en post-expositie prophylaxen. Om passende en

effectieve maatregelen te kunnen nemen is epidemiologisch bewijs nodig. Het onderzoek in dit proefschrift was gericht op het genereren van epidemiologisch bewijs voor preventie- en beheersmaatregelen via uitbraakonderzoek en epidemiologisch onderzoek.

Deel I van dit proefschrift richtte zich op COVID-19. In **Hoofdstuk 2** lieten we zien, door middel van uitbraakonderzoek van een COVID-19 superspreading event in een nachtclub in juni 2021, dat één persoon met SARS-CoV-2, ondanks beperkte toegang voor mensen met een negatieve test of vaccinatie, een superspreading event kon veroorzaken met verspreiding in de algemene populatie als gevolg. Hiermee toonden we aan dat men voorzichtig moet zijn in het versoepelen van maatregelen bij evenementen als de vaccinatiegraad laag is en/of er nieuwe varianten circuleren die de bescherming door vaccinatie en/of eerdere infectie beïnvloeden.

In **Hoofdstuk 3** onderzochten we een COVID-19 uitbraak in een langdurige zorginstelling (LTCF) in november 2021. We toonden aan dat de vaccineffectiviteit (VE) van de primaire COVID-19-vaccinatierreeks, gemiddeld 6 maanden na vaccinatie, bij bewoners van LTCF zeer laag was tegen SARS-CoV-2-infectie (VE 17%; 95% BI -28%; 46%), en matig tegen sterfte (VE 70%; 95% BI -44%; 96%). Dit toont aan dat tijdige boostervaccinatie bij LTCF-bewoners nodig was.

In **Hoofdstuk 4** onderzochten we, met landelijke data, de VE van COVID-19-vaccinatie tegen infectie en vonden we een VE van 68% (95% BI: 58%; 76%). Na correctie voor de kans op blootstelling aan SARS-CoV-2 was de VE 64% (95% BI: 56%; 75%). Deze resultaten suggereerden dat, in onze test-negatieve studie, de VE niet sterk werd beïnvloed door verschillen in blootstelling aan SARS-CoV-2. Observationale studies zijn gevoelig voor bias. Verschillen in blootstelling kunnen leiden tot vertekening van de resultaten als deze verschillen samenhangen met zowel de uitkomst als de blootstelling: bijvoorbeeld, gevaccineerde personen houden zich mogelijk beter aan niet-farmaceutische interventies dan niet-gevaccineerde personen en hebben daardoor mogelijk een lagere kans op infectie. Het verzamelen van gedragsdata is echter tijdrovend en duur. Onze resultaten suggereren dat de effectiviteit van COVID-19-vaccinatie in een uitbraak redelijk accuraat kan worden geschat met routinematig verzamelde elektronische gezondheidsdata, zonder de noodzaak om gedragsdata te verzamelen.

In **Hoofdstuk 5** onderzochten we de reactogeniciteit na eerste COVID-19-vaccinatie bij adolescenten en volwassenen, en of reactogeniciteit samenhangt met de sterkte van de aangeboren immuunrespons. De meerderheid (85%) van de deelnemers ervaaarde zowel lokale (op de injectieplaats) als systemische bijwerkingen; er werden geen ernstige of levensbedreigende bijwerkingen gemeld. We toonden ook aan dat het hebben van matige in plaats van milde bijwerkingen samenhangt met een sterkere aangeboren immuunrespons.

Deel II van dit proefschrift richtte zich op mpox. In Hoofdstuk 6 beschreven we de nationale respons op de mpox-uitbraak van 2022 in Nederland. Uit landelijke meldingsdata bleek dat het overgrote deel (94%) van de mpox-gevallen voorkwam bij mannen die (ook) seks hebben met mannen en dat infectie voornamelijk (97%) plaatsvond via direct (seksueel) contact. Het percentage ziekenhuisopnames en sterfte was veel lager dan wat beschreven is bij eerdere uitbraken in Afrika. Ook bleek dat personen die in de jaren 70 het eerste-generatie pokkenvaccin hadden ontvangen, waarschijnlijk enige mate van bescherming tegen matig/ernstige mpox hadden (VE 58%, 95% BI: 17%; 78%), waardoor zij minder vatbaar waren voor ernstige ziekte. Dit bewijs was essentieel voor effectieve en proportionele preventie- en beheersmaatregelen.

In **Hoofdstuk 7** gaven we empirisch bewijs voor de incubatietijd van mpox. Op basis van bron- en contactonderzoekdata berekenden we dat de gemiddelde incubatietijd 9 dagen was (95% BI: 6,6 – 10,9 dagen). Ook berekenden we dat slechts ongeveer twee procent van de mpox-gevallen meer dan 21 dagen na blootstelling symptomen zou ontwikkelen. Deze resultaten ondersteunden de beslissing om de quarantaineduur voor nauwe contacten op 21 dagen te houden.

In **Hoofdstuk 8** evalueerden we met bron- en contactonderzoekdata de post-expositie vaccinatie (PEP) die werd aangeboden aan nauwe contacten van mpox-patiënten. We toonden aan dat, hoewel de vaccinatiegraad hoog (84%) was, de tijdigheid van vaccinatie onvoldoende was om ziekte te voorkomen. De helft van de geïdentificeerde contacten die mpox ontwikkelden, kreeg al symptomen voordat zij hun eerste consult hadden met de GGD. Van de geïdentificeerde contacten die PEP ontvingen en geen mpox ontwikkelden, kreeg meer dan 65% hun tweede dosis als pre-expositie vaccinatie. Dit toont het belang aan van contactonderzoek bij het identificeren van de populatie die het hoogste risico loopt op infectie.

Het laatste hoofdstuk van dit proefschrift (**Hoofdstuk 9**) bespreekt belangrijke volksgezondheidsvragen en de benodigde epidemiologische gegevens die essentieel zijn tijdens een EID-uitbraak met mens-op-mensoverdracht om passende preventie- en beheersmaatregelen te bepalen. Wanneer een EID-uitbraak met mens-op-mensoverdracht plaatsvindt, moeten volksgezondheidsexperts doorgaans risico's inschatten en adviseren of en welke maatregelen voor wie geïndiceerd zijn op basis van beperkte informatie. Daarnaast moeten ze deze adviezen inclusief onzekerheden communiceren aan beleidsmakers en het algemene publiek. Het bepalen van deze maatregelen vereist het beantwoorden van kernvragen op het gebied van volksgezondheid, waarvoor belangrijk epidemiologisch bewijs nodig is om deze te kunnen beantwoorden. Epidemiologisch bewijs kan worden verkregen via surveillance, uitbraakonderzoek en epidemiologisch onderzoek.

Onderzoeken tijdens een uitbraak kennen bepaalde methodologische uitdagingen – zoals bias, confounding en kleine steekproefgroottes – en operationele uitdagingen, waaronder problemen met datakwaliteit en beschikbaarheid, het ontbreken van een gecentraliseerd nationaal vaccinatieregister voor volwassenen, juridische belemmeringen voor het delen van contactendata en het gebruik van een gemeenschappelijke identifier, en langdurige procedures voor AVG-naleving en medische ethische goedkeuring. Door te investeren in (inter)nationale samenwerking, methodologisch onderzoek, het opzetten van een gecentraliseerd nationaal vaccinatieregister voor volwassenen, aanpassing van de Wet publieke gezondheid, en het versterken van onderzoeksparaatheid, kunnen we onderzoek tijdens uitbraken beter faciliteren. Deze activiteiten zullen de bewijslast voor onze preventie- en beheersmaatregelen versterken.