

## POST ACADEMIAM

## DE IMMUNISATIE TEGEN TANDCARIËS

A. H. ROGERS\*)

J. S. VAN DER HOEVEN\*\*)

Trefwoorden: Cariologie – Immunisatie – Tandcariës – *Streptococcus mutans*

In theorie kunnen we tandcariës bestrijden door de weerstand van de tand met fluoride te verhogen, de tandplaque te verwijderen en door dieetmaatregelen toe te passen. Er is tot nu toe weinig aandacht besteed aan een effectieve bestrijding van de cariësveroorzakende bacteriën, waarvan *Streptococcus mutans* de belangrijkste is. Van de methoden die we zouden kunnen toepassen om *S. mutans* uit de mond te verwijderen, is vaccinatie één van de meest aantrekkelijke.

In de afgelopen jaren is veel tijd en geld besteed aan onderzoek naar cariës-vaccinatie en dit zal ongetwijfeld ook de komende jaren het geval zijn. Behalve een gestage toename van wetenschappelijke literatuur heeft dit tot resultaat gehad dat de media regelmatig aandacht hebben besteed aan cariës-vaccinatie. In de meeste gevallen werd gesuggereerd dat een doorbraak in de cariëspreventie, gebruikmakend van immunisatie, op handen was. Het publiek en misschien ook de tandheelkundige professie zou dan ook de verwachting kunnen koesteren, dat cariës in de nabije toekomst kan worden uitgebannen door vaccinatie. In het nu volgend literatuuroverzicht hebben we geprobeerd om in het licht van de huidige kennis aan te geven in hoeverre deze verwachtig reëel is.

*De immunologische basis voor cariës-vaccinatie*

Er is aangevoerd dat het harde tandweefsel immunologisch niet actief is, zodat weinig te verwachten valt van de immuunafweer tegen ziekteverwekkende micro-organismen op het tandoppervlak. Niettemin is het denkbaar dat het ontstaan van cariës kan worden beïnvloed via het immunologische systeem. Men heeft dan ook gezocht naar een verband tussen cariës en de aanwezigheid van specifieke antilichamen tegen *S. mutans* in het bloed en het speeksel. In dit verband zijn de bevindingen bij hypogammaglobulinemie-patiënten interessant. Bij deze mensen is de concentratie van immunoglobuline in het bloed en het speeksel bijzonder laag. Vergeleken met gezonde leeftijdsgenoten hebben deze patiënten sterkere plaque-ontwikkeling, een hoger aantal *S. mutans* en meer cariës en tandvleesontsteking. Op de leeftijd van 30 jaar is ongeveer een derde van deze patiënten tandeloos.<sup>1,2</sup>

Challacombe heeft bij een groot aantal personen de concentratie aan antilichamen tegen *S. mutans* in het serum en het speeksel gemeten.<sup>3</sup> Hij vindt een hoge concentratie aan de immunoglobulines IgG en IgM in het serum, terwijl de concentratie van secretoir sIgA in het speeksel laag is. Wanneer dezelfde groep negen maanden later opnieuw wordt onderzocht, blijkt dat een toename van het aantal carieuze aantastingen gepaard gaat met een stijging van IgG en IgM in het serum. Na behandeling van de cariës dalen de serumantilichamen weer en is er een stijging van het speeksel sIgA. Op grond van deze waarnemingen komt Challacombe tot de conclusie dat de, bij de natuurlijke afweer opgewekte, antilichamen in het serum, betrokken zijn bij de bescherming tegen cariës en dat de rol van het sIgA in het speeksel waarschijnlijk gering is.<sup>3</sup> In tegenstelling hiermee is in andere studies gevonden dat bij een lage concentratie van specifiek sIgA in het speeksel juist

een sterkere gebitsaantasting optreedt.<sup>4,6</sup> Tegen de redenering van Challacombe valt nog meer in te brengen. In de eerste plaats zijn de door hem waargenomen stijgingen en dalingen van antilichaam-titers kleiner dan men zou verwachten wanneer deze antilichamen een belangrijke rol bij de bescherming tegen cariës zouden hebben. Bovendien zou uit zijn getallen net zo goed geconcludeerd kunnen worden dat de serumantilichamen hoger waren als gevolg van een hoge cariësactiviteit en een groot aantal *S. mutans* in de mond. Door behandeling van de cariës wordt *S. mutans* drastisch gereduceerd en zal de antilichaam-titer ook dalen. De antilichamen zijn dus veel meer een gevolg van grote aantallen *S. mutans* dan een beschermend mechanisme. Deze laatste conclusie wordt vooral naar voren gebracht door Huis in 't Veld et al.<sup>7</sup> In een epidemiologisch onderzoek vergeleken zij de antilichaam-titers tegen verschillende serotypen

## Samenvatting:

Dit artikel geeft een overzicht van de recente literatuur over de vaccinatie tegen tandcariës. Vanwege de bijzondere betekenis van *Streptococcus mutans* voor het cariësproces richt bijna al het onderzoek zich op deze bacterie. Het blijkt dat een *S. mutans*-vaccin verschillende soorten proefdieren in min of meerdere mate bescherming biedt tegen cariës.

Uit het onderzoek blijkt dat zowel de systeemimmuunafweer als de lokale immuunafweer (secretoir IgA) kunnen leiden tot cariës-immuniteit. In de meeste gevallen heeft men vaccins gebruikt bestaande uit hele of kapotgemaakte cellen van *S. mutans*. Zulke vaccins sluiten het gevaar in van schadelijke bijwerkingen. Daarom worden er de laatste tijd pogingen ondernomen om een effectief vaccin samen te stellen uit gezuiverde antigenen van *S. mutans*. Hoewel de resultaten veelbelovend zijn, liggen er nog belangrijke vragen.

Allereerst zal de veiligheid en de effectiviteit van deze *S. mutans*-vaccins in klinische experimenten moeten worden aangetoond. Daarnaast moet worden onderzocht op welke wijze het vaccin het best kan worden toegediend om maximale bescherming te bereiken.

een sterkere gebitsaantasting optreedt.<sup>4,6</sup> Tegen de redenering van Challacombe valt nog meer in te brengen. In de eerste plaats zijn de door hem waargenomen stijgingen en dalingen van antilichaam-titers kleiner dan men zou verwachten wanneer deze antilichamen een belangrijke rol bij de bescherming tegen cariës zouden hebben. Bovendien zou uit zijn getallen net zo goed geconcludeerd kunnen worden dat de serumantilichamen hoger waren als gevolg van een hoge cariësactiviteit en een groot aantal *S. mutans* in de mond. Door behandeling van de cariës wordt *S. mutans* drastisch gereduceerd en zal de antilichaam-titer ook dalen. De antilichamen zijn dus veel meer een gevolg van grote aantallen *S. mutans* dan een beschermend mechanisme.

Deze laatste conclusie wordt vooral naar voren gebracht door Huis in 't Veld et al.<sup>7</sup> In een epidemiologisch onderzoek vergeleken zij de antilichaam-titers tegen verschillende serotypen

\*) Department of Oral Biology, The University of Adelaide, South Australia.

\*\*) Instituut voor Preventieve en Sociale Tandheelkunde, Katholieke Universiteit, Nijmegen.

van *S. mutans* in een cariësvrije, cariësactieve en een willekeurig samengestelde groep militaire dienstplichtigen. De serumantilichamen tegen *S. mutans* serotype c bleken het hoogst in cariësactieve individuen. De studie is waardevol omdat zowel de antilichamen tegen *S. mutans* als het voorkomen van *S. mutans* in de mond nauwkeurig zijn gemeten en met elkaar in verband worden gebracht.

Er bestaat dus nog geen overeenstemming over de rol van serum en speekselantilichamen bij de bescherming tegen cariës. Gelet op deze onduidelijkheid zou het de moeite waard zijn om, bij voorkeur bij kinderen, de aanwezigheid van *S. mutans*, de variaties in de concentraties van verschillende antilichamen tegen *S. mutans* en het ontstaan van cariës over een lange periode te volgen.

#### Het effect van antisera op *S. mutans*

Antilichamen tegen *S. mutans* kunnen verschillende biologische activiteiten van deze bacterie beïnvloeden. Zo wordt de hechting van *S. mutans* aan allerlei oppervlakken, geremd door antilichamen die zowel uit het serum (IgG<sup>8-10</sup>) als uit het speeksel (sIgA<sup>11</sup>) afkomstig kunnen zijn.

Antilichamen die zijn opgewekt tegen hele cellen van *S. mutans*, remmen ook de activiteit van glucosyltransferase en daarmee de hechting van *S. mutans* aan vaste oppervlakken.<sup>9 10 12 13</sup> Glucosyltransferase is een enzym van *S. mutans* dat extracellulair polysaccharide produceert. Nu kunnen we bij *S. mutans* onderscheid maken tussen de serotypen a t/m g. De bovengenoemde reacties van antilichamen met *S. mutans* zijn serotypespecifiek, meestal zodanig dat er twee groepen verwante serotypen zijn, de ene groep omvat de serotypen a, d en g en de andere groep c, e en f. Verder blijkt dat een antiserum, verkregen door immunisatie van apen met een *S. mutans* serotype c-stam, cellen van *S. mutans* in vitro opsoniseert. Deze cellen kunnen vervolgens worden gefagocyteerd en gedood door polymorfkernige leucocyten. Ook hier is er een zekere mate van serotype-specificiteit en is de

opsonisatie van *S. mutans* serotype c en e-stammen door het antiserum het sterkst.<sup>14 15</sup>

#### Vaccinatie van proefdieren

Tal van pogingen zijn ondernomen om proefdieren tegen cariës te beschermen door ze te immuniseren tegen *S. mutans*. In de meeste gevallen beschouwden de onderzoekers hun poging als geslaagd. Hierbij valt op te merken, dat de vaccinatie in geen enkel geval volledige bescherming bood tegen cariës, maar hooguit leidde tot een duidelijke reductie van het aantal carieuze aantastingen. Voor een overzicht van de laatste onderzoeken op dit gebied is het nodig om de twee verschillende benaderingen van het probleem te onderscheiden. De studies verricht in Engeland en de Verenigde Staten, zijn in hoge mate representatief voor deze beide benaderingen. De Engelse onderzoekers hebben met apen gewerkt en ze gaan ervan uit dat serumantilichamen, in het bijzonder IgG, verantwoordelijk zijn voor de bescherming tegen cariës. De Amerikaanse onderzoekers daarentegen stellen dat secretair IgA (sIgA) uit het speeksel de kolonisatie van *S. mutans* belemmert en dientengevolge cariësreductie bewerkstelligt. Hun experimenten zijn voor het merendeel uitgevoerd met ratten. Het secretair IgA representeert lokale immuunafweer die we moeten onderscheiden van het circulerende systeem. Dit laatste immuunsysteem berust op de antilichamen in bloed of serum; deze antilichamen komen via de sulcusvloeistof in de mond terecht. De ontdekking van Tomasi, in het begin van de jaren zestig, dat IgA het belangrijkste immunoglobuline is in secreten heeft geleid tot uitvoerige bestudering van het lokale immuunsysteem. Vanzelfsprekend is het van belang na te gaan welke rol het secretair IgA speelt bij de bescherming tegen cariës.

De resultaten van de Engelse groepen kunnen we als volgt samenvatten:

1. Het inspuiten van hele of kapotte cellen van een *S. mutans* c-stam, onder de huid of het mondslimvlies, be-

schermt apen tegen cariës.<sup>16 17</sup> De cariësreductie gaat samen met een lager aantal *S. mutans* in de fissuren.<sup>18</sup> De immunisatie op bovenstaande manier leidt tot een hoge titer van specifiek IgG, IgM en IgA in het serum, maar geeft nauwelijks een verhoging te zien van specifiek sIgA in het speeksel.<sup>18-21</sup>

2. Injectie met het enzym glucosyltransferase geeft geen bescherming tegen cariës.<sup>16 17 22</sup> Ook blijkt de bescherming van apen, die werden gevaccineerd met hele cellen of celwanden van *S. mutans*, geen verband te houden met antilichamen tegen glucosyltransferase.<sup>22</sup>

3. Orale immunisatie d.w.z. het toedienen per os van levende of dode *S. mutans*-cellen geeft geen verhoging van specifieke serumantilichamen te zien en slechts een geringe verhoging van specifiek sIgA in het speeksel.<sup>16 17 23 24</sup> De cariësvermindering die met deze methode kan worden bereikt is slechts gering.<sup>25</sup>

4. Passieve immunisatie door overdracht van immuunsera geeft geen bescherming tegen cariës. Wanneer echter de immunoglobulines worden gescheiden en afzonderlijk worden toegediend, dan blijkt dat met IgG bescherming wordt verkregen en met IgM en IgA niet. Men veronderstelt dat het effect van IgG wordt tegengewerkt door IgM en IgA en dat de verhouding waarin de immunoglobulines in het immuunserum voorkomen een belangrijke factor is bij de bescherming tegen caries.<sup>25</sup>

Verder heeft men aangetoond dat intacte IgG-, IgM- en IgA-moleculen uit het bloed via de sulcusvloeistof in de mond terechtkomen.<sup>20 26</sup> Op deze wijze kunnen systeem-opgewekte antilichamen de lokale afweermechanismen in de mond versterken en het ontstaan van cariës, en parodontale aandoeningen, tegengaan.

De Amerikaanse onderzoekers hebben voornamelijk met gnotobiotische ratten gewerkt en hun resultaten verschillen duidelijk van die van de Engelse groepen. De Amerikanen hebben tal van gegevens aangedragen, waaruit blijkt dat juist de lokaal geproduceerde

antilichamen, het sIgA, van groot belang zijn voor de bescherming tegen cariës. Veel van de resultaten van dit onderzoek zijn kort geleden samengevat in een overzichtsartikel.<sup>27</sup>

1. De eerste experimenten laten zien dat immunisatie van ratten met dode cellen van *S. mutans* leidt tot vorming van specifiek sIgA in het speeksel en cariësreductie tot gevolg heeft.<sup>28-29</sup> De ratten worden lokaal geïmmuniseerd waarbij het antigeen in de buurt van de speekselklieren wordt ingespoten. Wanneer apen op dezelfde manier worden geïnjecteerd dan produceren ze ook specifiek sIgA.<sup>30-31</sup>

2. Lokale injectie of toediening per os van glucosyltransferase geeft ook een verhoging van specifiek sIgA zowel bij ratten,<sup>32-33</sup> als bij apen.<sup>34</sup> De cariësreductie bij ratten is vooral te zien op de gladde vlakken.

3. Orale immunisatie van ratten met dode *S. mutans*-cellen geeft een verhoging van specifiek sIgA in het speeksel en in de moedermelk. De stijging van sIgA gaat gepaard met een afname van *S. mutans* in de tandplaque en er ontstaat minder cariës.<sup>35-36</sup> Ook bij mensen die capsules met dode *S. mutans* innemen stijgt het specifiek sIgA in het speeksel terwijl het lijkt dat geen specifieke serumantilichamen worden gevormd. Binnen twee maanden vindt echter een snelle daling plaats van het sIgA.<sup>37</sup>

4. De nakomelingen van geïmmuniseerde ratten hebben een hogere weerstand tegen cariës als gevolg van passieve overdracht van antilichamen via de moedermelk.<sup>38-39</sup>

De verschillen tussen het Engelse en het Amerikaanse onderzoek spitsen zich toe op de aard van de beschermende antilichamen: die in het serum of die in het speeksel, en daarnaast de effectiviteit van het enzym glucosyltransferase als antigeen. In een poging om deze transatlantische verschillen enigszins te overbruggen hebben Russell en Colman opgemerkt dat zowel de aard van het cariësproces als het mechanisme van de immunologische bescherming verschillen bij apen en ratten.<sup>22</sup> De immunisatie van ratten geeft vooral bescherming tegen cariës van

de gladde vlakken, terwijl bij apen, net als bij mensen, cariës allereerst occlusaal en approximaal optreedt. Overigens zou bij mensen het immuunantwoord op *S. mutans* weer verschillend kunnen zijn van dat bij apen of knaagdieren en zouden beide beschermende klassen van antilichamen, serum IgG en speeksel sIgA, tegelijkertijd werkzaam kunnen zijn.

#### *Het zoeken naar een geschikt antigeen*

In de meeste studies met apen zijn hele of kapotgemaakte *S. mutans*-cellen gebruikt. Het is echter bekend dat er immunologische kruisreacties optreden tussen componenten van *S. mutans*-cellen en menselijk hartweefsel.<sup>17-40-41</sup> Antilichamen tegen deze celcomponenten zouden auto-immunreacties kunnen veroorzaken en men heeft al gesuggereerd dat deze *S. mutans*-antilichamen een rol spelen bij het ontstaan van reuma.<sup>42</sup> Een recent onderzoek toonde aan dat op z'n minst drie kruisreagerende antigenen voorkomen bij *S. mutans*.<sup>43</sup>

De klinische betekenis van deze kruisreacties staat niet vast, maar men is weinig bereid risico's te nemen in geval van een niet-levensbedreigende ziekte als cariës. Cariësvaccins voor menselijke toepassing zullen vrij moeten zijn van antigenen, die schadelijke auto-immunreacties zouden kunnen opwekken. Tegen deze achtergrond zijn een aantal *S. mutans*-antigenen onderzocht op hun bruikbaarheid. De glucosyltransferases zijn het uitvoerigst bestudeerd, maar we hebben al gezien dat ze weinig effectief waren bij apen. Andere in aanmerking komende antigenen zijn glucaan (het extracellulair polysaccharide van *S. mutans*,<sup>44</sup> het glucaanbindend eiwit uit de celwand van *S. mutans*<sup>41-45</sup> en verder de serotype-specifieke polysacchariden uit de celwand,<sup>46</sup> lipoteichoïnezuur<sup>47-48</sup> en celwand geassocieerde eiwitten.<sup>17-49</sup> De antilichamen tegen de serotype-specifieke polysacchariden en het lipoteichoïnezuur lijken niet te zijn betrokken bij de bescherming van apen tegen cariës. Antilichamen tegen lipoteichoïnezuur overigens zouden bij mensen misschien wel een rol kunnen spe-

len.<sup>48</sup> Inmiddels heeft men een eiwit geïsoleerd uit de celwand van *S. mutans*, waarmee apen in redelijke mate tegen cariës kunnen worden beschermd.<sup>50-51</sup> Het staat echter niet vast dat we hiermee een veilig vaccin in handen hebben. Het blijkt namelijk dat de antilichamen, opgewekt in een konijn tegen het *S. mutans*-eiwit, kruisreageren met hartweefsel van het konijn (K. W. Knox, pers. mededeling).

#### *Samenvatting en conclusies*

Uit het voorafgaande blijkt dat voor we kunnen beschikken over een veilig en effectief vaccin tegen cariës, een aantal vragen moet worden opgehelderd. Hoewel er weinig twijfel bestaat over de betekenis van *S. mutans* voor het ontstaan van cariës bij mensen, zou het nodig kunnen zijn dat ook andere bacteriën, of celbestanddelen van die bacteriën, deel uitmaken van een effectief vaccin. Ook wanneer *S. mutans* de enige bacterie is waarmee we rekening hoeven te houden, dan is een volledig veilig en effectief vaccin nu nog niet beschikbaar. Daarnaast moet de vraag worden beantwoord op welke wijze het vaccin het best kan worden toegediend. Orale toediening van het antigeen lijkt veel aantrekkelijker dan systeemimmunisatie, maar bij apen is het effect van orale immunisatie tot dusver niet hoopgevend. Er is slechts een kortdurende verhoging van sIgA, terwijl geen verhoging van de serumantilichamen lijkt plaats te vinden. Tenslotte, vaccinatie tegen cariës zal wellicht tot de mogelijkheden gaan behoren maar de toepassing van deze methode op ruime schaal, bijvoorbeeld in een algemeen vaccinatieprogramma, is zeer twijfelachtig gelet op de voordelen tegenover de inspanning en het risico. Een veilig vaccin zou daarentegen wellicht geschikt zijn voor patiënten bij wie andere preventieve maatregelen weinig effect sorteren.

#### *Summary:*

Title: Immunization against dental caries.

Keywords: Cariology – Immunization – Caries – *Streptococcus mutans*

The aim of this article has been to review the current state of knowledge in relation to the production of a safe and effective vaccine against caries. Compelling evidence has been presented that *Streptococcus mutans* is of prime aetiological importance. Studies in various animals have shown that protection against *S. mutans*-induced caries can be achieved by either stimulation of local immunity or serum-derived antibodies.

In earlier studies whole or broken cells of *S. mutans* were used to immunize animals but, because of the possible harmful effect of impure vaccines, recent attempts have been made to prepare a suitable antigen from cell components of this organism. Although the results are promising it should be pointed out that many additional studies must be done. Even if suitable vaccines existed clinical trials with them would be necessary to prove the safety and efficacy. Further, immunization schedules must be developed that result in maximum protection of the host.

#### Literatuur:

1. Cole MF, Arnold RR, Rhodes MJ, McGhee JR. Immune dysfunction and dental caries: a preliminary report. *J Dent Res* 1977; 56: 198-204.
2. Bratthall D, Björkander J. Bacteria and oral fluid components; report of the oral condition in hypogammaglobulinaemic patients. In: The borderland between caries and periodontal disease II. Lehner T, Cimasoni G (eds.). London: Academic Press, 1980: 159-173.
3. Challacombe SJ. Serum and salivary antibodies to *Streptococcus mutans* in relation to the development and treatment of human dental caries. *Arch Oral Biol* 1980; 25: 498-502.
4. Ørstavik D, Brandzaeg P. Secretion of parotid IgA in relation to gingival inflammation and dental caries experience in man. *Arch Oral Biol* 1975; 20: 701-704.
5. Everhart DL, Klapper B, Carter WH jr., Moss S. Evaluation of dental caries experience and salivary IgA in children aged 3-7. *Caries Res* 1977; 11: 211-215.
6. Brown LR, Dreizen S, Daly TE, Drane JB, Hamdler S, Riggan LJ, Johnston DA. Interrelations of oral microorganisms, immunoglobulins and dental caries following radiotherapy. *J Dent Res* 1978; 57: 882-893.
7. Huis in 't Veld J, Bannet D, Palenstein Helderma W van, Sampaio Camargo P, Backer Dirks O. Antibodies against *Streptococcus mutans* and glucosyltransferases in caries-free and caries-active military recruits. *Adv Exp Med Biol* 1978; 107: 369-381.
8. Olson GA, Bleiweis AS, Small PA jr. Adherence inhibition of *Streptococcus mutans*: an essay reflecting a possible role of antibody in dental caries prophylaxis. *Infect Immun* 1972; 5: 419-427.
9. Mukasa H, Slade HD. Mechanism of adherence of *Streptococcus mutans* to smooth surfaces. II. Nature of the binding site and the adsorption of dextran-levan synthetase enzymes on the cell-wall surface of the streptococcus. *Infect Immun* 1974; 9: 419-429.
10. Hamada S, Slade HD. Adherence of serotype *e Streptococcus mutans* and the inhibitory effect of Lancefield group E and *S. mutans* type *e* antiserum. *J Dent Res* 1976; 55: spec. issue C: 65-74.
11. Kilian M, Roland K, Mestecky J. Interference of secretory immunoglobulin A with sorption of oral bacteria to hydroxyapatite. *Infect Immun* 1981; 31: 942-951.
12. Evans RT, Genco RJ. Inhibition of glucosyltransferase activity by antisera to known serotypes of *Streptococcus mutans*. *Infect Immun* 1973; 7: 237-241.
13. Smith DJ, Taubman MA. Antigenic relatedness of glucosyltransferase enzymes from *Streptococcus mutans*. *Infect Immun* 1977; 15: 91-103.
14. Scully CM, Lehner T. Bacterial and strain specificities in opsonization, phagocytosis and killing of *Streptococcus mutans*. *Clin Exp Immunol* 1978; 35: 128-132.
15. Scully CM, Lehner T. Opsonization, phagocytosis and killing of *Streptococcus mutans* by polymorphonuclear leucocytes, in relation to dental caries in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Arch Oral Biol* 1979; 24: 307-312.
16. Bowen WH, Cohen B, Colman G. Immunization against dental caries. *Br Dent J* 1975; 139: 45-58.
17. Cohen B, Colman G, Russell RRB. Immunization against dental caries: further studies. *Br Dent J* 1979; 147: 9-14.
18. Lehner T, Caldwell J, Challacombe SJ. Effects of immunization on dental caries in the first permanent molars in rhesus monkeys. *Arch Oral Biol* 1977; 22: 393-397.
19. Lehner T, Challacombe SJ, Caldwell J. An experimental model for immunological studies of dental caries in the rhesus monkey. *Arch Oral Biol* 1975; 20: 911-918.
20. Lehner T, Challacombe SJ, Caldwell J. Immunological and bacteriological basis for vaccination against dental caries in the rhesus monkey. *Nature* 1975; 254: 517-520.
21. Caldwell J, Challacombe SJ, Lehner T. A sequential bacteriological and serological investigation of rhesus monkeys immunized against dental caries with *Streptococcus mutans*. *J Med Microbiol* 1977; 10: 213-224.
22. Russell RRB, Colman G. Immunization of monkeys (*Macaca fascicularis*) with purified *Streptococcus mutans* glucosyltransferase. *Arch Oral Biol* 1981; 26: 23-28.
23. Linzer R, Evans RT, Emmings FG, Genco RJ. Use of combined immunization routes in induction of a salivary immunoglobulin. A response to *Streptococcus mutans* in *Macaca fascicularis* monkeys. *Infect Immun* 1981; 31: 345-351.
24. Walker J. Antibody response of monkeys to oral and local immunization with *Streptococcus mutans*. *Infect Immun* 1981; 31: 61-70.
25. Lehner T. The role of serum and salivary antibodies in protection against dental caries. In: The borderland between caries and periodontal disease II. Lehner T, Cimasoni G (eds.). London: Academic Press, 1980: 193-214.
26. Challacombe SJ, Russell MW, Hawkes JE, Bermeier LA, Lehner T. Passage of immunoglobulins from plasma to the oral cavity in rhesus monkeys. *Immunology* 1978; 35: 923-931.
27. McGhee JR, Michalek SM. Immunobiology of dental caries: microbial aspects and local immunity. *Ann Rev Microbiol* 1981; 35: 595-638.
28. Taubman MA, Smith DJ. Effect of local immunization with *Streptococcus mutans* on induction of salivary immunoglobulin A antibody and experimental dental caries in rats. *Infect Immun* 1974; 9: 1979-1091.
29. McGhee JR, Michalek SM, Webb J, Navia JM, Rhaman AFR, Legler DW. Effective immunity to dental caries: protection of gnotobiotic rats by local immunization with *Streptococcus mutans*. *J Immunol* 1975; 114: 300-305.
30. Emmings FG, Evans RT, Genco RJ. Antibody response in the parotid fluid and serum of irus monkeys (*Macaca fascicularis*) after local immunization with *Streptococcus mutans*. *Infect Immun* 1975; 12: 281-292.
31. Evans RT, Emmings FG, Genco RJ. Prevention of *Streptococcus mutans* infection of tooth surfaces by salivary antibody in irus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Infect Immun* 1975; 12: 293-302.
32. Taubman MA, Smith DJ. Effect of local immunization with glucosyltransferase fractions from *Streptococcus mutans* on dental caries in rats and hamsters. *J Immunol* 1977; 118: 710-720.
33. Smith DJ, Taubman MA, Ebersole JL. Effect of oral administration of glucosyltransferase antigens on experimental dental caries. *Infect Immun* 1979; 26: 82-89.
34. Bahn AN, Sklair IL, Hayashi JA. Immunization with dextranucrases, levansucrases and glycosidic hydrolases from oral streptococci. II. Immunization with glucosyltransferases, fructosyltransferases, and glycosidic hydrolases from oral streptococci in monkeys. *J Dent Res* 1977; 56: 1586-1598.
35. Michalek SM, McGhee JR, Mestecky J, Arnold RR, Bozzo L. Ingestion of *Streptococcus mutans* induces secretory IgA and caries immunity. *Science* 1976; 192: 1238-1240.
36. Michalek SM, McGhee JR, Babb JL. Effective immunity to dental caries: dose dependent studies of secretory immunity to oral administration of *Streptococcus mutans* to rats. *Infect Immun* 1978; 19: 217-224.
37. Mestecky J, McGhee JR, Arnold RR, Michalek SM, Prince SJ, Babb JL. Selective induction of an immune response in human external secretions by ingestion of bacterial antigen. *J Clin Invest* 1978; 61: 731-737.
38. McGhee JR, Michalek SM, Navia JM, Narkates AJ. Effective immunity to dental ca-

- ries: studies of active and passive immunity to *Streptococcus mutans* in malnourished rats. *J Dent Res* 1976; 55: spec. issue C: 205-214.
39. Michalek SM, McGhee JR. Effective immunity to dental caries: passive transfer to rats of antibodies to *Streptococcus mutans* elicits protection. *Infect Immun* 1977; 17: 644-650.
40. Rijn I van der, Bleisweis AS, Zabriskie JB. Antigens in *Streptococcus mutans* cross reactive with human muscles. *J Dent Res* 1976; 55: spec. issue C: 59-64.
41. Russell RRB. Wall-associated protein antigens of *Streptococcus mutans*. *J Gen Microbiol* 1979; 114: 109-115.
42. Kaplan MH, Frengley JD. Autoimmunity to the heart in cardiac disease: current concepts of the relation of autoimmunity to rheumatic fever, post-cardiotomy and post-infarction syndromes and cardiomyopathies. *Am J Cardiol* 1969; 24: 459-473.
43. Hughes M, Machardy SM, Sheppard AJ, Woods NC. Evidence for an immunological relationship between *Streptococcus mutans* and human cardiac tissue. *Infect Immun* 1980; 27: 576-588.
44. Ellouz F, Adam A, Ciorbaru F, Lederer E. Minimal structural requirements for adjuvant activity of bacterial peptidoglycan derivatives. *Biochem Biophys Res Commun* 1974; 59: 1317-1325.
45. Olson GA. Dextran receptors as immunogens in caries. *Adv Exp Biol Med* 1978; 107: 771-782.
46. Iacono VJ, Taubman MA, Smith DJ, Levine MJ. Isolation and immunochemical characterization of the group-specific antigen of *Streptococcus mutans* 6715. *Infect Immun* 1975; 11: 117-128.
47. Wicken AJ, Know KW. Lipoteichoic acids: a new class of bacterial antigens. *Science* 1975; 187: 1161-1167.
48. Bolton RW. Naturally-occurring IgA antibodies to glycerolteichoic acid in human saliva. Correlation with caries activity. *J Dent Res* 1981; 60: 878-882.
49. Russell MW, Zanders ED, Bergmeier LA, Lehner T. Affinity purification and characterization of proteasesusceptible antigen I of *Streptococcus mutans*. *Infect Immun* 1980; 29: 999-1006.
50. Lehner T, Russell MW, Caldwell J. Immunization with a purified protein from *Streptococcus mutans* against dental caries in rhesus monkeys. *Lancet* 1980; I: 995-996.
51. Russell MW, Challacombe SJ, Lehner T. Specificity of antibodies induced by *Streptococcus mutans* during immunization against dental caries. *Immunology* 1980; 40: 97-106.

September 1982.

Adres: Dr. J. S. van der Hoeven,  
Philips van Leydenlaan 25,  
6500 HB Nijmegen.

## INTERCOLLEGIALE TOETSING

### II. DE NEDERLANDSE SITUATIE

E. C. STEVENS\*)

M. A. J. EIJKMAN

Trefwoorden: **Sociale Tandheelkunde** – Intercollegiale Toetsing

#### 1. Inleiding

De gedachte Intercollegiale Toetsing in Nederland door te voeren, is niet van recente datum. Reeds lang kent men studieclubs, waar problemen omtrent de uitvoering van zorgverlening op collegiaal niveau worden besproken. Dit zou men een eenvoudige vorm van I. C. T. kunnen noemen, die geheel op basis van vrijwilligheid plaatsvindt. Deze vorm van toetsing is niet georganiseerd en er bestaan geen vaste regels voor.

Reeds enige tijd wordt er binnen de

Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde (N.M.T.) gezocht naar een meer georganiseerde vorm van toetsing. De sectie T. M. Z. van deze Maatschappij heeft bij de invoering van de Integraal Tandheelkundige hulp aan Ziekenfondsverzekerden (13-jarigen-plan) getracht I.C.T. te introduceren. Deze toetsing werd uitgevoerd door diverse regionale begeleidingscommissies, bestaande uit enkele tandartsen-algemeen-practici van het district waartoe de commissie behoorde.

Aan de hand van dia's en bitewing-röntgenfoto's werd beoordeeld of de zorgverlening juist was uitgevoerd. Uit rapporten van de sectie T.M.Z. kan worden opgemaakt dat er een groot verschil van mening bestond

#### Samenvatting:

Intercollegiale Toetsing (I.C.T.) staat in Nederland nog in de kinderschoenen. Het begrip I.C.T. klinkt echter al zo vertrouwd in de oren, dat meer aandacht besteed wordt aan de uitvoering van I.C.T., dan aan vragen zoals: 'wat is I.C.T.?' of 'waarom I.C.T.?'. Voorzichtig kan worden gesteld, dat over deze vragen in Nederland nog onvoldoende meningsvorming heeft plaatsgevonden. Mogelijk verklaart dit waarom I.C.T. nog niet is gerealiseerd.

De intentie van dit artikel is een bijdrage te leveren aan deze meningsvorming. Daartoe zal I.C.T. in de Nederlandse situatie worden besproken en vergeleken met die in de Verenigde Staten. Het artikel zal worden besloten met enkele aanbevelingen.

over de wijze waarop de toetsing zou moeten worden uitgevoerd.<sup>1 2</sup> Deze vorm van toetsing is uiteindelijk geen groot succes geworden.

In een later stadium werd een *Werkgroep Kwalitatieve Toetsing* opgericht met het doel voorstellen te doen op welke wijze I.C.T. (m.b.t. de zorgverlening aan kinderen van 0 tot 19 jaar<sup>3</sup>) zou moeten worden uitgevoerd.

\*) Tandartsfunctionaris verbonden aan de Amsterdamse Vereniging tot bevordering der Tandheelkundige Verzorging aan Ziekenfondsverzekerden (A.T.Z.).