

- Vaccinatiestrategieën tegen pandemische influenza
- Ziekte van Crohn door ziekte van Johnie
- Vaccinaties in het eerste levensjaar en gerapporteerde allergische aandoeningen
- *Shigella* op een school voor gehandicapte kinderen
- Onderzoek transmissieroutes van kinkhoest naar zuigelingen

Het Infectieziekten Bulletin is een uitgave van het Centrum Infectieziektebestrijding van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), in samenwerking met de GGD'en, de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, de Vereniging voor Infectieziekten, de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding en de Inspectie voor de Gezondheidszorg.

Het Infectieziekten Bulletin is een medium voor communicatie en informatie ten behoeve van alle organisaties en personen die geïnformeerd willen zijn op gebied van infectieziekten en infectieziektebestrijding in Nederland. De verantwoordelijkheid van de artikelen berust bij de auteurs. Overname van artikelen is alleen mogelijk na overleg met de redactie, met bronvermelding en na toestemming van de auteur.

**COLOFON**

Hoofredactie	<b>Mw. W.L.M. Ruijs</b> , Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (helma.ruijs@rivm.nl)
Eindredactie	<b>P. Bijkerk</b> , Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, RIVM (paul.bijkerk@rivm.nl) Postbus 1, 3720 BA Bilthoven Telefoon: (030) 274 35 51 Fax: (030) 274 44 09
Redactiesecretariaat	<b>Mw. M. Bouwer</b> , Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, RIVM (marion.bouwer@rivm.nl) Telefoon: (030) 274 30 09 Fax: (030) 274 44 09
Redactieraad	<b>Mw. A.A. Warris-Versteegen</b> , namens de Inspectie voor de Gezondheidszorg (aa.warris@igz.nl) <b>Dr. B. Mulder</b> , namens de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (b.mulder@labmicta.nl) <b>C.A.J.J. Jaspers</b> , namens de Vereniging voor Infectieziekten (c.a.j.j.jaspers@mindef.nl) <b>Dr. H.C. Rümke</b> , namens de Interfacultaire Werkgroep Pediatrische Infectiologie (rumke@vaxinostics.com) <b>J.H.C.T. van den Kerkhof</b> , namens de GGD'en (hkerkhof@GGDZHZ.nl) <b>Mw. T.D. Baayen</b> , namens de Vereniging voor sociaal verpleegkundigen (dbaayen@ggga.amsterdam.nl) <b>Mw. A. Suijkerbuijk</b> , namens het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (awm.suijkerbuijk@rivm.nl) <b>Dr. W. Luytjes</b> , namens het Nederlands Vaccin Instituut (willem.luytjes@nvi-vaccin.nl) <b>Dr. J.H. Richardus</b> , namens afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC (j.richardus@erasmusmc.nl)
Ontwerp en layout	<b>Uitgeverij RIVM</b>
Productie	<b>Reprocentrum RIVM</b>

Het Infectieziekten Bulletin op Internet: <http://www.infectieziektenbulletin.nl>

ISSN-nummer: 0925-711X



## GESIGNALEERD

Deze rubriek belicht binnen- en buitenlandse signalen op infectieziektegebied. De berichten zijn afkomstig uit 3 bronnen: het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR), Inf@ct en het signaleringsoverleg. Het LCR brengt risico's voor reizigers in kaart en adviseert hen over preventieve maatregelen. Inf@ct is de elektronische berichtenservice van de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding (LCI) van het RIVM-CIb. In het signaleringsoverleg wordt wekelijks op het RIVM-CIb gesproken over toename van bestaande of opkomst van nieuwe infectieziekten. Hieronder volgt een overzicht van de signalen tot en met 18 mei 2006.

### Binnenland

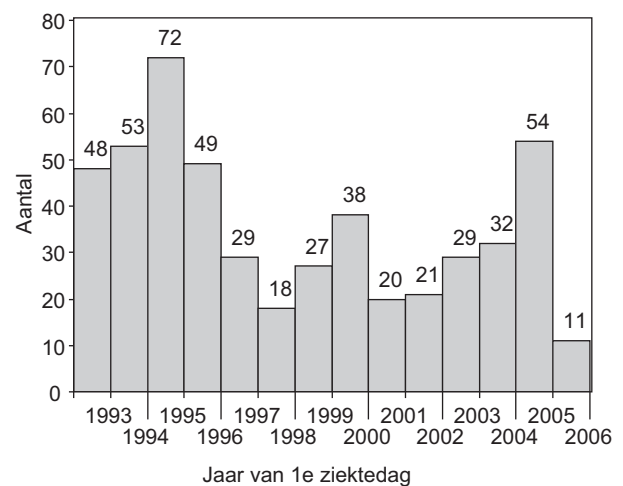
#### **Eerste resultaten van actieve surveillance van *Listeria monocytogenes***

De resultaten van de actieve surveillance van *Listeria monocytogenes* van de eerste helft van 2005 zijn in Eurosurveillance Weekly beschreven. In deze periode werden 35 *Listeria*-infecties gemeld, waarvan 2 bij zwangeren. Dit stemt overeen met een incidentie van 4,3 patiënten per miljoen inwoners per jaar en betekent een verdere toename van het aantal gevallen sinds 2003. Mogelijk speelt de start van deze actieve surveillance een rol in de verhoogde alertheid. Het relatief hoge incidentiecijfer betreft naast patiënten met een sepsis en meningitis namelijk ook patiënten met een minder ernstig klinisch beeld, zoals een gastro-enteritis of een pneumonie. Desondanks kan een werkelijke toename niet worden uitgesloten. Slechts 5-10% van de patiënten was voorafgaand aan de infectie gezond, 75% van de patiënten had een verzwakte immunologische afweer. Risicofactoren voor infectie waren naast eten in een restaurant, de consumptie van worstjes, ham, gerookte zalm, zachte kaas, rauwe groente of salade. Clusteranalyse op basis van serotypering en PFGE liet 4 clusters zien, waaronder een cluster van 15 patiënten. Er kon geen gemeenschappelijke bron worden aangetoond. Serotype 1/2a kwam het meeste voor. Het is belangrijk dat behalve zwangeren ook immuungecompromitteerde patiënten risicovolle voedselproducten mijden; ook voor hen kan een *Listeria*-infectie ernstig verlopen (Bron: Eurosurveillance Weekly).

#### **Toename psittacose**

Vanwege de al eerder in deze rubriek beschreven toename van (clusters van) psittacose is het aantal meldingen van psittacose opnieuw geanalyseerd. Het aantal meldingen van psittacose blijft hoog, zie figuur. Er zijn geen veranderingen in leeftijd- en geslachtsverdeling (ruim tweederde is man, ongeveer 50% zit in de leeftijdsgroep 50-69 jaar). Ook is er

geen seizoensfluctuatie zichtbaar. Ongeveer tweederde van de gemelde patiënten wordt in het ziekenhuis opgenomen, ook dat is onveranderd. Het merendeel (ruim 90%) van de diagnostiek van gemelde gevallen wordt serologisch gedaan. Het aandeel van PCR-diagnostiek bij de gemelde patiënten neemt niet toe. Vanaf december 2004 tot nu waren er 8 clusters en clustertjes, verspreid over het land en over de tijd. Vogels thuis zijn nog steeds de belangrijkste bron (meer dan 50% van de meldingen in 2006). De VWA zal de toename van psittacose oppakken en zal daarbij vooral aandacht besteden aan het ongecontroleerd gebruik van diergeneesmiddelen via dierspecialzaken en het verbeteren van registratie van de handel in vogels, zodat veterinair brononderzoek vergemakkelijkt wordt (Bron: RIVM).



**Figuur.** Aantal meldingen van psittacose per jaar (alleen definitieve meldingen).

### Buitenland

#### **Uitbraak *C. difficile* ribotype 027-geassocieerde diarree in Frankrijk**

In Frankrijk is de eerste uitbraak gemeld van *C. difficile*-geassocieerde diarree veroorzaakt door ribotype 027. In de periode van 21 februari tot 11 april van dit jaar zijn 32 patiënten met *C. difficile*-geassocieerde diarree gevonden in één ziekenhuis. Vijf stammen zijn voor verdere typering ingestuurd, waarvan 4 werden gekarakteriseerd als toxinotype III, PCR-ribotype 027. Deze stammen kwamen overeen met de epidemische stam die al eerder in Canada, Verenigde Staten, Verenigd Koninkrijk, België en Nederland is gevonden. Infectiepreventiemaatregelen zijn ingesteld, voornamelijk zijn er na 11 april geen nieuwe patiënten gevonden (Bron: EWRS).

***Cholera in Angola, Soedan en Tanzania***

Dit voorjaar is er een grote epidemie gaande van cholera in Angola. In de periode van 19 februari tot 8 mei heeft Angola ruim 30.000 patiënten gerapporteerd, waaronder 1156 overledenen. De meeste patiënten komen uit de provincie Luanda. Toename van patiënten wordt gemeld in andere provincies. De WHO heeft samen met andere organisaties, waaronder Artsen zonder Grenzen uit Nederland, de bestrijding van de epidemie ter hand genomen. Ook in andere Afrikaanse landen worden epidemieën van cholera gemeld. In Tanzania bedraagt het aantal patiënten van begin januari tot eind april van dit jaar 7431; in Soedan zijn al 12.755 patiënten gemeld (Bron: WHO).

***Vernietiging dextranhoudend mazelenvaccin***

De WHO heeft geadviseerd partijen mazelenvaccin, geproduceerd door Chiron in Italië, te vernietigen na berichten van allergische reacties na vaccinatie. De vermoedelijke oorzaak van deze allergische reacties is de aanwezigheid van dextran in het vaccin. In Nederland wordt dit vaccin niet gebruikt (bron: WHO).

***Onderzoek onder trekvogels in Afrika: geen H5N1***

Afgelopen winter zijn 7500 wilde vogels in Afrika onderzocht op besmetting met aviaire influenza-A-H5N1, bij geen van de vogels is besmetting aangetoond. De angst bestond dat besmette vogels uit Afrika met hun trek naar Europa in het voorjaar aviaire influenza verder zouden kunnen verspreiden. Dit lijkt vooralsnog een beperkt probleem. Deze uitkomsten zouden kunnen passen bij de recente daling in het aantal meldingen van wilde vogels met aviaire influenza in Europa. Het groot aantal meldingen van februari en maart van dit jaar in Europa wordt toegeschreven aan de vogeltrek van oost naar west. Het virus zou via de vogeltrek afkomstig zijn uit een aantal natuurge-

bieden in Centraal Azië en Rusland, die als reservoir voor het aviaire influenzavirus fungeert. Er is echter nog veel onbekend over de rol van trekvogels in de verspreiding van aviaire influenza-A-H5N1, en de pathologie van het virus in de vogels zelf. Of dit betekent dat het virus onder wilde vogels uit zal doven of dat het misschien volgend jaar sterk terugkomt, is dan ook de vraag (Bron: Promed).

***Humane infecties met het aviaire influenzavirus H5N1***

Het Ministerie van Gezondheid in Djibouti heeft de eerste patiënt met aviaire influenza-A-H5N1 bekend gemaakt. Het betreft een meisje van 2 jaar oud dat in een klein dorpje in het district Arta woont. De diagnose is bevestigd in een laboratorium in Cairo. Broers en zusjes van het meisje worden onderzocht in verband met een mogelijke infectie. Infectie met H5N1 is eveneens vastgesteld bij een aantal kippen.

De WHO heeft daarnaast bij 7 patiënten in Indonesië infectie met aviaire influenza-A-H5N1 bevestigd. Zes patiënten zijn afkomstig van Sumatra en behoren tot één familie. Bij 5 van de 6 had de infectie een fatale afloop. Een zevende persoon van deze familie is begin mei overleden aan een respiratoir ziektebeeld. Nadere diagnostiek ontbreekt, maar vooralsnog wordt deze persoon als index beschouwd. De bron van de infectie bij deze clusters is nog onduidelijk. De WHO en het CDC hebben teams naar het gebied gestuurd voor verder onderzoek. Tot op 18 mei bedraagt het totaal aantal patiënten in Indonesië 41, waaronder 32 overledenen. In Egypte is het aantal patiënten in de afgelopen maand toegenomen tot 14, waaronder 6 overledenen. In China bedraagt het totaal aantal patiënten nu 18, waaronder 12 overledenen (Bron: WHO).

**A.W.M. Suijkerbuijk**

## BERICHTEN

## Vaccinatiestrategieën tegen pandemische influenza

**E**r bestaat een toenemende vrees voor een influenzapandemie onder mensen, mede door de huidige vogelgriep-epidemie door H5N1. In dit bericht wordt ingegaan op de jaarlijkse productie van het influenzavaccin en de laatste ontwikkelingen rond de productie van pandemische influenzavaccins.

De expanderende globale verspreiding van het vogelgriepvirus H5N1 zorgt voor een toenemende vrees voor een influenzapandemie onder mensen. In 1997 was de eerste uitbraak van het virus in China waarbij 6 mensen in Hongkong overleden. Deze uitbraak kon worden ingedamd door massale slacht van kippen. In 2002 was er een nieuwe uitbraak van H5N1 in China en deze uitbraak heeft zich verspreid over meerdere continenten en duurt tot nu toe voort. Dit soort hoogpathogene aviaire influenzavirussen (HPAI) van het subtype H5, en ook H7, kunnen in pluimvee een mortaliteit tot 100% halen, in tegenstelling tot laagpathogene aviaire virussen (LPAI) die bij kippen milde ziektesymptomen induceren en voornamelijk beperkt blijven tot de luchtwegen. Dit komt omdat enkele specifieke verschillen in het hemagglutinine(H)-eiwit van HPAI tot gevolg hebben dat het virus zich overal in het lichaam van de kip kan vermenigvuldigen, terwijl dat bij LPAI alleen in de luchtwegen en de darm kan. De recente, ernstige infecties van mensen met aviaire influenza werden veroorzaakt door HPAI-virussen, zoals met H5N1 en ook H7N7 in Nederland in 2003.

Het H5N1-virus heeft voor de mens een hoge pathogeniciteit; meer dan de helft van het aantal geïnfecteerden is overleden. Op dit moment veroorzaakt het virus alleen nog incidentele infecties bij mensen, die zich niet van mens-tot-mens verspreiden. Er wordt pas van een pandemie gesproken als een nieuw influenzavirus zich snel onder de wereldbevolking verspreidt. Het pandemische virus heeft hiervoor een grote verandering ondergaan (shift) of een reeks kleinere veranderingen (drift), waardoor het voor mensen pathogeen is geworden. De kans op het ontstaan van een pandemische variant van H5N1 wordt vergroot door de toenemende verspreiding van het virus, de ontwikkeling van endemische haarden en de hoge mate van pathogeniciteit.

### Bewerkelijk productieproces

Het productieproces voor de jaarlijkse influenzavaccinatiecampagne beslaat ongeveer 6 maanden. Omstreeks februari

adviseert de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) uit welke stammen het influenzavaccin voor het noordelijk halfrond moet bestaan. Een dosis vaccin tegen de seizoensgriep bevat 3 stammen, waarvan 2 influenza A- en 1 influenza B-stam. Van deze stammen worden verzwakte reassortantvirussen gemaakt die de immunogene, externe eiwitten - het hemagglutinine (H) en neuraminidase (N) - van de geselecteerde stammen tot expressie brengen en de overige eiwitten van een standaard influenzavirus hebben. De reassortantvirussen met de beste groei-eigenschappen worden geselecteerd door WHO-collaborating centers en beschikbaar gesteld voor productie. De vaccinproducenten maken met deze stammen het vaccinvirus op bebroede kippeneieren. Voor de productie van een dosis trivalent vaccin worden 1 à 2 eieren gebruikt, afhankelijk van de eigenschappen van het vaccinvirus. De mondiale productie van ongeveer 350 miljoen doses is dus een belangrijke logistieke operatie waarvoor voldoende eieren beschikbaar moeten zijn. Het vaccinvirus wordt vervolgens geïnactiveerd en gezuiverd. Daarna worden de immunogene eiwit-



Voor de productie van een dosis trivalent griepvaccin worden 1 à 2 eieren gebruikt.

ten H en N geïsoleerd en gebruikt in het vaccin. In Europa wordt de effectiviteit en veiligheid vastgesteld in klinische studies voordat een grote productie plaatsvindt.

### Recente ontwikkelingen

Het klassieke productieproces, is behoudens enkele wijzigingen, nog steeds zoals het in de jaren 50 van de vorige eeuw werd ontwikkeld. Recente ontwikkelingen kunnen een pandemische vaccinproductie ondersteunen. Een verbeterde immunogeniteit kan worden gegenereerd door toevoeging van hulpstoffen aan het vaccin.<sup>1</sup> Van deze zogenaamde adjuvantia worden vooral de minerale zouten aluminiumhydroxide en aluminiumfosfaat en de olie-in-wateremulsie MF59 onderzocht voor gebruik in een pandemisch vaccin. Een andere mogelijkheid die onderzocht wordt is adjuvering door het incorporeren van de virale eiwitten in artificiële deeltjes, zogenaamde virosomen.

Het standaard vaccin bevatte tot nu toe geïnactiveerd virus, of onderdelen daarvan. In 2003 is in de Verenigde Staten een levend verzwakt vaccin geïntroduceerd voor mensen van 5 tot 49 jaar dat intrasaal wordt toegediend. Door de inductie van lokale immuniteit op het neusslijmvlies en de

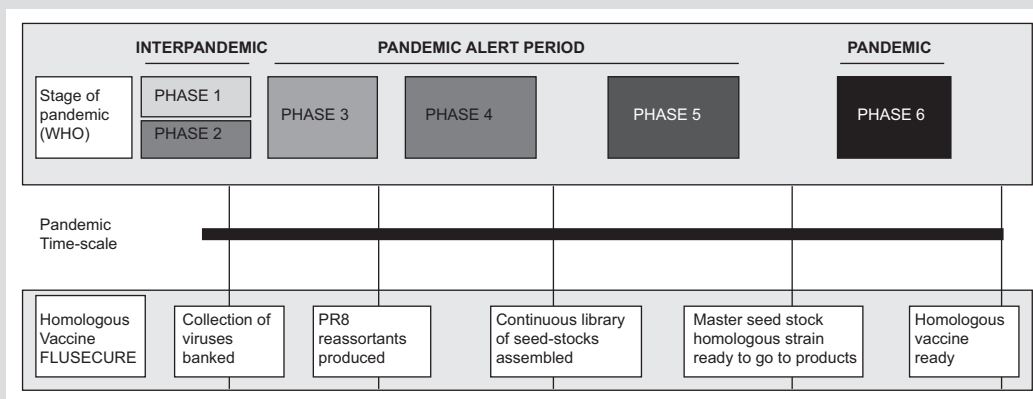
uitgebreide immunrespons die gegenereerd wordt, lijken de beschermende eigenschappen van dit vaccin breder dan van het klassieke vaccin. Verder onderzoek moet aantonen of het ook veilig is voor ouderen en jonge kinderen.

De meest opvallende ontwikkeling is de productie van vaccin op celcultures in kweekreactoren. Hierdoor wordt de vaccinproductie onafhankelijk gemaakt van eieren, waarmee een belangrijke, variabele factor uitgeschakeld wordt. Met vaccinproductie op cellen wordt het proces beter voorspelbaar, sneller en mogelijk ook goedkoper als het op grote schaal ingezet kan worden. Voor pandemische vaccinontwikkeling is dit van groot belang, omdat bij een pandemie ook kippen geïnfecteerd kunnen raken waardoor de bevoorrading van eieren voor vaccinproductie mogelijk in gevaar komt.

### Pandemische influenzavaccins

De ontwikkeling en productie van een pandemisch vaccin volgens standaardtechnieken duurt ongeveer 6 maanden. Er zijn initiatieven ontwikkeld om deze periode te bekorten (zie kader). De mogelijkheden om vóór het ontstaan van een pandemisch virus al een vaccin klaar te hebben zijn echter beperkt. Doordat vooraf niet bekend is wat de

Het FLUSECURE-project is door de Europese Unie geïnitieerd en heeft als doel de introductie te versnellen van een vaccin dat homolog is aan een pandemisch virus. De belangrijkste onderdelen van het project zijn het aanleggen van een bibliotheek van vogelgriepvirussen die mogelijk gevaarlijk worden voor mensen. Zodra een van de virussen zich dreigt te ontwikkelen tot een pandemische stam, wordt dit virus uit de bibliotheek gebruikt voor vaccinontwikkeling. De WHO heeft voor de pandemische dreiging van een virus verschillende fasen vastgesteld. Naarmate het virus zich verder ontwikkelt volgens de pandemische fasering van de WHO, wordt de vaccinontwikkeling ervan voortgezet (zie figuur). Als het virus uiteindelijk een pandemie veroorzaakt, is het vaccinvirus idealiter gereed voor productie. Op dit moment bevindt het H5N1-virus zich in fase 3.



Overige onderdelen van het project zijn het opzetten van een netwerk van Europese Instituten die klinische trials kunnen uitvoeren, en het identificeren van correlaten van bescherming (COB). Deze COB moeten vooral in de leeftijdsgroepen waarvoor influenzavirusinfecties het gevaarlijkst zijn - ouderen en kinderen - gaan functioneren als een betrouwbare indicator van bescherming. Daarvoor is het noodzakelijk dat in de nieuwe COB, naast een verbeterde test voor antilichaamdetectie, ook andere vormen van immuniteit worden geëvalueerd.

opmaak is van het pandemische virus, kan een vooraf geproduceerd en opgeslagen klassiek vaccin weinig of mogelijk niet werkzaam zijn.

Uit gepubliceerde gegevens van de trials die uitgevoerd zijn met pandemische vaccins die op de klassieke manier gemaakt zijn, blijkt een beperkte effectiviteit. Alleen bij herhaalde toediening van hoge doses blijken deze vaccins voldoende werkzaam bij de helft van het aantal mensen. De reden hiervoor is dat bij personen die voor het eerst met een aviair virusvaccin worden geënt nog geen enkele vorm van immuniteit aanwezig is. Er zijn daarom minimaal 2 vaccinaties nodig om een beschermende respons te induceren. Dit heeft echter grote gevolgen voor de hoeveelheid entstof die nodig is om de bevolking te beschermen. Een korte rekensom leert dat de huidige mondiale vaccincapaciteit bestaat uit 350 miljoen trivalente doses  $\times$  3 = 1050 miljoen enkelvoudige doses. Op basis van de huidige gegevens is per individu 12 x zoveel vaccin nodig als voor de seizoensgriep. De mondiale capaciteit beslaat dus  $1050 \text{ miljoen} / 12 = 90 \text{ miljoen}$  doses pandemisch vaccin wat ruim ontoereikend is voor een mondiale bescherming van 6,4 miljard mensen.

De vaccinproducenten ontwikkelen sinds enige tijd prototype pandemische vaccins. Dossiers van in totaal 3 prototype vaccins (1 van Chiron/Novartis, en 2 van GSK) waren per 1 mei 2006 aangeboden bij de Europese registratieautoriteit EMEA. Daarnaast zijn voor de ontwikkeling van meer prototype pandemische vaccins enkele tientallen trials gepland door verscheidene fabrikanten.<sup>2</sup> Uit de resultaten daarvan kan een andere effectiviteit van de prototype vaccins blijken. Niettemin tonen de huidige gegevens aan dat de effectiviteit van de pandemische influenzavaccins verbeterd moet worden. Het toevoegen van een adjuvant aan het vaccin lijkt goede mogelijkheden te bieden. De klassieke aluminiumzouten die als adjuvant worden toegepast zijn ruim voorradig en kunnen een vaccin aanmerkelijk potentieren. Nieuw geïntroduceerde adjuvantia, zoals MF59 (Chiron), hebben een nog sterkere werking. De productiecapaciteit van dit soort producten lijkt vooralsnog een beperkende factor voor massale toepassing.

Andere mogelijkheden voor een betere effectiviteit van het vaccin kunnen bestaan uit het aanpassen van de toedieningsroute, zoals intradermale toediening in plaats van intramusculair waardoor het immuunsysteem effectiever wordt gestimuleerd. Ook intranasale toediening leidt tot

een verbeterde locale en systemische immunrespons. De huidige pandemische vaccins zijn dus nog onvoldoende immunogeen, maar toepassing van nieuwe technieken kan op korte termijn een verbeterde functionaliteit realiseren.

### Correlaten van bescherming

De effectiviteit van een vaccin wordt gemeten aan de titerstijging van antilichamen in het bloed gericht tegen het H-eiwit. Deze antilichamen remmen de binding van het H-eiwit aan zijn receptor. Deze hemagglutinine-inhibitietest (HI-test) is vooral bij kinderen en bejaarden onvoldoende voorspellend. Tevens worden door nieuwe vaccins niet alleen systemische antilichamen, maar ook andere vormen van immuniteit opgewekt die door de HI-test niet gemeten worden. Daarnaast is de huidige uitvoering van de test onvoldoende geschikt om de effectiviteit van een vaccin tegen aviaire virusstammen vast te stellen, omdat het aviaire H-eiwit hecht aan andere receptoren dan het H-eiwit van humane influenza. Om de ontwikkeling van verbeterde vaccins mogelijk te maken is daarom een ontwikkelingsprogramma noodzakelijk dat nieuwe correlaten van bescherming (COB) definieert (zie kader). Met behulp van deze COB moet het ook mogelijk worden om onderscheid te maken tussen een respons die specifiek is voor de vaccinatiestam en een respons die kruisbeschermend werkt tegen andere stammen, waaronder aviaire influenzastammen.

### Nieuwe strategieën

Verbeterde COB zijn noodzakelijk om nieuwe vaccins te ontwikkelen die kruisbescherming tegen verschillende influenzastammen kunnen induceren. Dergelijke vaccins kunnen vóór een uitbraak geproduceerd en opgeslagen worden om te worden ingezet zodra een pandemie uitbreekt. Verder onderzoek voor de lange termijn heeft als doel een universeel vaccin te ontwikkelen dat ingezet kan worden tegen alle influenzavirussen. Op de korte termijn richten de inspanningen zich echter op een betere effectiviteit van het vaccin, zodat dit snel en in voldoende hoeveelheden ingezet kan worden na een eventuele uitbraak.

**E. Soethout**, Nederlands Vaccin Instituut, e-mail: ernst.soethout@nvi-vaccin.nl.

### Literatuur

1. Een overzicht van adjuvantia is te vinden in: Guideline on adjuvants in vaccines for human use, EMEA/CHMP/VEG/134716/2004. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/vwp/13471604en.pdf>.
2. Een overzicht van de prototype vaccins die ontwikkeld worden en de trials die gepland zijn, is te vinden op [http://www.ifpma.org/pdf/Influenza\\_Prototype\\_RandD\\_01May06.pdf](http://www.ifpma.org/pdf/Influenza_Prototype_RandD_01May06.pdf)



## Symposium influenza-ecologie en pandemie

**O**p 19 april jl. werd in Wageningen een symposium georganiseerd door ecologen over de huidige pandemische dreiging door het aviaire influenzavirus H5N1 en de rol van verspreiding door trekvogels. Een interessant kijkje in de keuken van de ecologie.

Sinds 2003 is er een uitbraak van hoogpathogeen aviaire influenza A-virus van het type H5N1 gaande onder pluimvee in Zuidoost-Azië waarbij zich ook sporadische humane gevallen voordoen. Inmiddels heeft het virus zich verspreid vanuit Zuidoost-Azië naar gebieden in Rusland, West-Europa en Afrika. Een belangrijke motor voor verspreiding van het virus is mogelijk trekkende watervogels. De organisator van het symposium, Marcel Klaassen van het Nederlands Instituut voor Ecologie (NIOO-KNAW) opende het symposium met een alleraardigst filmpje over de omstreden politicus Vladimir Zjirnovski die in het Russische Parlement pleitte voor 'een volledig verbod op vogeltrek'. Vervolgens ging Ab Osterhaus van het Erasmus MC van start met een algemene voordracht over influenzavirussen. Hij ging in op de eigenschappen van het influenzavirus en het ontstaan van pandemische varianten, de vogelgriep-epidemie in Nederland in 2003, de huidige verspreiding van het subtype H5N1 en de mogelijkheden voor bestrijding, zoals inzet van antivirale middelen en vaccinatie. Over de pathologie van H5N1 bij de mens is nog veel niet bekend; bijvoorbeeld wat de betekenis is van ernstige diarree bij één van de patiënten.

Ron Fouchier van het Erasmus MC, gaf een overzicht van de prevalentie en de eigenschappen van influenzavirussen bij vogels. Wereldwijd worden vogels bemonsterd om te kijken welke typen influenzavirussen in de vogelpopulatie voorkomen. Nagenoeg alle typen laagpathogeen aviaire influenzavirussen (LPAI) worden gevonden. Deze virussen worden getypeerd en de genen gesequenced. Bij wilde vogels blijken de gevonden virussen genetisch relatief stabiel, terwijl bij pluimvee een snelle evolutie van het virus wordt waargenomen. Bij kippen resulteert een infectie met een LPAI in afname van de productie van eieren en zijn milde respiratoire klachten zichtbaar. Infectie van kippen met hoogpathogeen aviaire influenzavirus (HPAI) (H5- of H7-subtypen) geeft echter hoge mortaliteit, tot 100%. Bij deze HPAI-virussen worden mutaties in het hemagglutinine-eiwit gevonden. In Rotterdam wordt veel onderzoek gedaan aan de H7N7-stam die in Nederland in 2003 tot een grote vogelgriep-epidemie onder pluimvee leidde en resulteerde in 1 humaan overlijdensgeval. Vermoedelijk is H7N7 als LPAI in de pluimveestapel geïntroduceerd en vervolgens gemuteerd in een HPAI-variant met hoge mortaliteit. Door contact met besmet pluimvee zijn vervolgens

ook weer wilde vogels besmet. Bij de dierenarts die overleed aan de gevolgen van een aviaire influenzavirusinfectie werd een H7N7-virus gevonden met een mutatie in het polymerasegen.

Thijs Kuiken, eveneens van het Erasmus MC deed, zoals hij het zelf aangaf in de presentatie, zijn naam eer aan als kuikenonderzoeker. Hij bestudeerde de pathologie van het influenzavirus bij jonge vogels (en carnivoren). Waarom is pathologie zo belangrijk? Allereerst om vast te stellen of infectie met aviaire influenza als doodsoorzaak kan worden aangemerkt, vervolgens om viruspathogeniciteit te bestuderen en de veranderingen daarin, om de route van binnenkomst en excretie te onderzoeken en tenslotte gewoon omdat 'pathologie prachtig is'. In watervogels vond hij oedeem in de longen, necrose en ontstekingen in de hersenen, en in vele organen werd necrose en congestie gezien. Dit is een ongewoon beeld bij de pathologie van influenzavirussen. Ook onderzocht hij vogels die stierven rond het Qinhai-meer. Vorig voorjaar trad rond dit meer massale sterfte op onder wilde (trek)vogels, als gevolg van infectie met H5N1. Deze dieren hadden neurologische verschijnselen en diarree en bij pathologisch onderzoek werd necrose in de alvleesklier en ontsteking in de hersenen gevonden. De H5N1-besmette vogels in Europa 'zwommen in rondjes' en pathologie liet encefalitis en ontsteking van de alvleesklier zien. In Rotterdam infecteerde Kuiken katten experimenteel met H5N1-virus. Deze infecties veroorzaakten ernstige necrotiserende pneumonie



**Grauwe gans**



en koorts. Een belangrijke bevinding was dat het virus ook in de feces werd gevonden, wat een nieuwe transmissieroute (fecaal-oraal) voor nieuwe infecties zou kunnen betekenen.

Michiel van Boven van het Centraal Instituut voor Dierziektecontrole (CIDC-WUR) presenteerde resultaten van een transmissiestudie van HPAI-H7N7 en H5N1 in gevaccineerde en ongevaccineerde kippen, fazanten en eenden. In een hok werden 5 gevaccineerde en 5 ongevaccineerde ('sentinel') kippen gezet. Vervolgens werd het virus geïntroduceerd en dagelijks werden bloed, trachea en cloaca per dier onderzocht op aan- of afwezigheid van het virus. De conclusie was dat voor H7N7 het vaccin transmissie reduceert bij kippen en eenden en de fazanten beschermt tegen ziekte, maar niet tegen transmissie. Eenzelfde studie werd verricht met het H5N2-vaccin. Na introductie van het

### Vladimir Zjirnovski pleitte voor 'een volledig verbod op vogeltrek'

H5N1-virus werd bij eenden geen bewijs gevonden dat het vaccin transmissie voorkomt. Wel beschermt het vaccin tegen ziektesymptomen en mortaliteit.

Vincent Munster, Erasmus MC, vertelde over de surveillance van LPAI onder wilde vogels. Zijn resultaten gingen over de periode van 1998 – 2005. In totaal werden 33.246 vogels bemonsterd; hiervan waren 944 dieren positief voor influenza. De gevonden typen waren H1-H13 en H16. De prevalentie van influenza was gemiddeld 2,8%, maar in gondeleenden 10%. De ecologie van de vogelsoorten speelt een belangrijke rol. Vooral jonge eenden zijn gevoelig voor LPAI. De surveillance heeft geen wereldwijde dekking, want er zijn weinig data beschikbaar over het zuidelijk halfrond. Op het zuidelijk halfrond vliegen echter wel potentieel gevoelige vogels rond. In Nederland is tot op dit moment nog geen H5N1 gevonden, maar in andere Europese landen zijn inmiddels in totaal ongeveer 500 besmette vogels gemeld. De opgedane kennis in de surveillance van LPAI is door andere transmissieroutes, andere replicatieplaatsen en andere gastheren moeilijk te extrapoleren naar HPAI. Op de vraag welke trekvogels het grootste aandeel leveren in de verspreiding van H5N1 antwoordde Munster dat op basis van de huidige kennis de handel in pluimvee de belangrijkste factor in verspreiding is, maar trekvogels spelen ook een rol. Het is niet duidelijk of zwanen vectoren zijn voor het virus, of dat zij er alleen maar zeer gevoelig voor zijn. Na het praatje van Munster werden in het kort 5 nieuwe onderzoeksprojecten belicht die recent in Nederland zijn gestart. Bart Ebging van Alterra onderzoekt de migratieroutes van ganzen (zie [www.blessgans.de](http://www.blessgans.de)).

Hij ondersteunde zijn presentatie met prachtige satellietfoto's waarop de afgelegde routes zichtbaar zijn. Marian Bos lichtte haar promotieonderzoek aan de Universiteit Utrecht toe, dat zal gaan over de Nederlandse vogelgriep-epidemie in 2003. Helmut Saatkamp, van de Wageningen Universiteit en Researchcentrum (WUR), belichtte het project 'Healthy Poultry' vanuit economisch perspectief. Thanawat Tiesin, Universiteit Utrecht, ging in op de beheersing van de H5N1-epidemie in Thailand: wat zijn optimale strategieën voor beheersing en monitoren? Als laatste ging Maarten Loonen van de Universiteit Groningen in op het project 'Bird Health'. Wat zijn de effecten van pathogenen op vogelpopulaties (meer informatie over dit project is te vinden op [www.birdhealth.nl](http://www.birdhealth.nl))?

Marc Argeloo van Vogelbescherming Nederland hield een voordracht waarin hij aandrang op een meer gebalanceerde boodschap over de rol van trekvogels in de verspreiding van H5N1. Samen met Birdlife, een internationale vogelorganisatie, heeft Vogelbescherming Nederland een 'Statement on Avian Influenza' geschreven. (zie [http://www.birdlife.org/action/science/species/avian\\_flu/index.html](http://www.birdlife.org/action/science/species/avian_flu/index.html)). Vogelbescherming Nederland vindt de nadruk die momenteel, vooral in de pers, gelegd wordt op de verspreiding van HPAI door trekvogels onterecht. Zij onderkennen de rol van migrerende vogels, maar vinden de (illegale) handel in wilde vogels, veevervoer, bioveiligheid rond pluimveestallen en handel in pluimvee van veel grotere betekenis bij de verspreiding van het virus.

In de forumdiscussie, geleid door Ab Osterhaus, werd de stelling van Marc Argeloo nogmaals onderstreept. Verder werd geconcludeerd dat massavaccinatie beschouwd kan worden als een goede maatregel om een epidemie te stoppen. Overigens, het feit dat in Nederland H5N1 nog niet is gevonden bij vogels, betekent niet dat het virus hier niet is. Volgens het sprekerspanel bekijken we het topje van de ijsberg, omdat nog weinig bekend is over welke diersoorten geïnfecteerd kunnen worden en in welke excreten het virus kan worden gevonden. Zo worden nu alleen de cloaca bemonsterd. En aan het eind van deze interessante dag kon een ieder zich vinden in de conclusie dat virologie en epidemiologie belangrijke velden zijn binnen de ecologie.

**P. Bijkerk**, eindredacteur Infectieziekten Bulletin, e-mail: [paul.bijkerk@rivm.nl](mailto:paul.bijkerk@rivm.nl).



## Een storm in een glas melk: ziekte van Crohn door ziekte van Johne?

**B**ij tijd en wijle liggen de goede adviezen van Joris Driepinter weer onder vuur. In het consumentenprogramma Radar zei de Engelse onderzoeker prof. Hermon-Taylor dat het drinken van met paratuberculosebesmette melk de ziekte van Crohn veroorzaakt. Er zijn zowel argumenten voor als tegen dit verband, maar vooralsnog is er niets mis met een glas melk.

Paratuberculose, ofwel de ziekte van Johne, is een ziekte van voornamelijk herkauwers, veroorzaakt door *Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis* (*M.a.p.*). De bacterie is zeer resistent in het milieu en kan maanden tot meer dan een jaar overleven op het land, in het water of in ingekuild gras. Ruim de helft van de Nederlandse melkveehouderijen is besmet met de bacterie, wat leidt tot aanzienlijke economische schade.

### Ziekte bij herkauwers

De infectie bij koeien wordt opgelopen door het jonge kalf, via de fecaal-orale route, maar openbaart zich pas bij het volwassen dier, onder Nederlandse omstandigheden bij koeien van 4 tot 6 jaar oud. De bacterie wordt opgenomen door macrofagen van de dunne darm, waar de bacterie kans ziet zich te handhaven en te vermenigvuldigen. Gedurende de eerste levensjaren is het besmette dier ogenschijnlijk gezond, maar kan al wel bacteriën uitscheiden met de mest, daarbij het milieu besmetten. De klinische symptomen bij het volwassen dier zijn die van een 'proteïn loosing enteropathy'; vermagering ondanks goede eetlust en een chronische, heftige diarree. Verminderde melkgift en verhoogde gevoeligheid voor andere infectieziekten behoren eveneens tot de symptomen. Behandeling is niet mogelijk en de dieren worden afgevoerd.

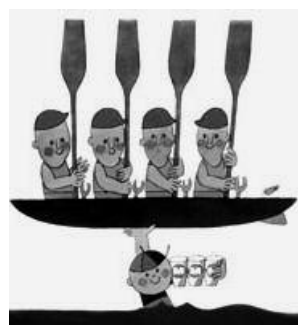
Diagnose van de ziekte eerder dan in het laatste stadium is moeilijk door de moeizame kweek onder laboratoriumomstandigheden van de bacterie (onder optimale omstandigheden duurt het weken tot maanden voordat kolonievorming zichtbaar is), en de complexe immunologie die nog niet volledig opgehelderd is. Jonge dieren reageren op de infectie met een cellulaire afweer van het type T-helper 1. Later in de infectie vermindert deze T-helper type 1-afweer en switcht naar een T-helper type 2-respons, die gekenmerkt wordt door de aanwezigheid van specifieke antilichamen, die echter niet in staat zijn de intracellulaire infectie in toom te houden. Naarmate de ziekte verder voortschrijdt kan zelfs een stadium bereikt worden waarin geen enkele respons meer optreedt. Niet alle dieren worden ziek en de mate waarin en het tijdstip waarop bacteriën worden uitgescheiden wisselt per dier. De vroege reactie op

de besmetting blijkt bepalend te zijn voor de uiteindelijke uitkomst van de ziekte.

Bij sectie is de dunne darm bleek en het slijmvlies oedeematus en gezwollen. Het microscopisch beeld van slijmvliescoupes laat zien dat de mucosa geïnfiltréerd is met enorme hoeveelheden macrofagen die beladen zijn met *M.a.p.*

### Waarom zou de ziekte van Johne ook de ziekte van Crohn veroorzaken?

De oorzaak van ziekte van Crohn, een chronische granulomateuze ileocolitis, is multifactorieel en verre van onomstotelijk vastgesteld. Een auto-immuunziekte, een ziekte met infectieuze oorzaak en een gendefect met als gevolg een verkeerde reactie op anderszins a-pathogene bacteriën zijn allen genoemd als oorzaak van de ziekte. De overeenkomsten met het pathologisch beeld van paratuberculose hebben al vele jaren tot de discussie geleid of *M.a.p.* als veroorzaker van de ziekte van Crohn aangemerkt kan worden. Pogingen om dit te bewijzen zijn het kweken van *M.a.p.* uit sectiemateriaal van darmlesies van Crohn-patiënten (dit lukt soms, maar niet erg vaak), het aantonen van *M.a.p.* uit darmbiopten middels PCR (dit lukt soms wel, maar dit lukt ook bij gezonde mensen), het aantonen van antilichamen tegen *M.a.p.* bij mensen (dit lukt een enkele keer, in de ene studie wel en in de andere niet). Maar zelfs als de bacterie aangetoond kan worden is hiermee geen causaal verband gelegd. Het is heel goed mogelijk dat de bacterie in de menselijke darm aangetoond kan worden of zelfs de darmwand kan passeren in Crohn-patiënten, aangezien het



In de 60-er en 70-er jaren was Joris Driepinter de held van jonge kinderen. Hij verzorgde sterke staaltjes dankzij 3 glazen melk per dag.

slijmvlies mogelijkwijze 'leaky' geworden is en daarom permeabel voor vele bacteriën, pathogeen én a-pathogeen. Bovendien is het ook mogelijk dat blootstelling aan het pathogeen een deviatie van het immuunsysteem veroorzaakt die ziekte van de darm tot gevolg heeft, terwijl het agens dat deze reactie triggerde al lang verdwenen is wanneer het ziektebeeld zich openbaart.

Behandeling van de ziekte van Crohn met antibiotica tegen mycobacteriën zou verbetering geven maar op de resultaten van een grote studie hiernaar wordt nog steeds gewacht. Andersom geredeneerd wordt een remmer van TNF- $\alpha$  met succes ingezet tegen de ziekte. Wanneer ziekte van Crohn een infectieziekte bij de mens zou zijn, zou remming van TNF- $\alpha$  eerder averechts werken.

Ook epidemiologische studies pleiten net zo hard voor als tegen *M.a.p.* als oorzakelijk agens van de ziekte van Crohn. Aan de ene kant wordt de ziekte van Crohn vooral gezien in de geïndustrialiseerde landen, daar waar ook de veehouderij alsmar intensiever geworden is. Tegelijkertijd komt in deze landen de bevolking ook steeds minder in aanraking met tuberculose, hetgeen wel gesuggereerd wordt als een mogelijke bescherming tegen andere mycobacteriële infecties. Ziekte van Crohn komt echter niet vaker voor bij boerenfamilies op bedrijven waar het vee met paratuberculose besmet is dan in de gemiddelde humane populatie.

### Melk is goed voor elk?

Dieren met paratuberculose kunnen de bacterie ook in de melk uitscheiden. Bovendien kan, gezien de resistentie van de bacterie in het milieu, contaminatie van de melk gedu-

rende het productieproces plaatsvinden. Ziekteverwekkers in de melk worden gedood door pasteurisatie, de consument hoeft zich geen zorgen te maken over ziekteverwekkers zolang hij geen rauwe melk drinkt. Helaas zijn in Groot-Brittannië, de Verenigde Staten en Tsjechië *M.a.p.*-bacteriën aangetoond in melk uit de supermarkt (in maximaal 3% van de genomen monsters). Hierbij werd niet alleen middels PCR DNA-materiaal aangetoond, maar de bacteriën waren bovendien kweekbaar. Blijkbaar is daar het pasteurisatieproces ondeugdelijk geweest. Veel onderzoek is gedaan naar de effectiviteit van pasteurisatie op de overleving van *M.a.p.* Door de moeilijke uittitratie en de moeilijke kweekbaarheid van de bacterie zijn hierbij ook wisselende resultaten verkregen, onafhankelijk van de vraag of (levende) *M.a.p.* nu wel of niet de ziekte van Crohn kan veroorzaken.

### Conclusie

Op dit moment is paratuberculose vooral een ziekte die economische schade bij (melk)veehouderijen veroorzaakt. Een verband met de ziekte van Crohn is niet bewezen, maar ook niet geheel uitgesloten. Om alleen te focussen op het drinken van melk is te voorbarig. Het aantonen van een mogelijk verband tussen een infectieus agens bij een zich pas later ontwikkelende chronische aandoening vereist misschien een nieuw te ontwikkelen conceptueel denken.

**M. Langelaar, J. van der Giessen**, beiden RIVM-MGB  
en **D. van Soolingen**, RIVM-LIS, e-mail:  
merel.langelaar@rivm.nl.

### Literatuur

1. Review of the evidence for a possible link between Crohn's disease and exposure to *Mycobacterium avium* ssp. *Paratuberculosis*. Herrewegh A, Roholl P, Overduin P, Giessen J van der, Soolingen D van. RIVM-rapportnummer:



**BINKI-studie****Onderzoek transmissieroutes van kinkhoest naar zuigelingen**

**C**onform het Gezondheidsraadadvies onderzoekt het RIVM de transmissieroutes van kinkhoest naar zuigelingen. Het primaire doel van deze studie is om de belangrijkste besmettingsbron(nen) voor ongevaccineerde zuigelingen vast te stellen. Inzicht in de transmissieroutes van kinkhoest kan helpen bij het bepalen van de meest doelmatige (booster)vaccinatiestrategie.

Ondanks een hoge vaccinatiegraad is kinkhoest nog altijd endemisch in Nederland, met om de paar jaar epidemische verheffingen. Vaccinatie biedt weliswaar bescherming tegen ernstige ziekte, maar geeft geen levenslange bescherming tegen infectie. Zuigelingen van 0-6 maanden met kinkhoest hebben vaak een ernstig ziekteverloop, omdat ze nog niet (volledig) door vaccinatie beschermd zijn.

De Gezondheidsraad adviseerde in haar rapport van 2004 om onderzoek te doen naar de besmettingsbronnen van kinkhoest bij zeer jonge zuigelingen. Conform dit advies heeft het RIVM de BINKI-studie (Baby's geïNfecteerd met Kinkhoest) opgezet. In deze studie proberen we vast te stellen door wie jonge zuigelingen geïnficeerd raken. Op die manier kan de meest effectieve vaccinatiestrategie bepaald worden om deze jonge zuigelingen (indirect) te beschermen tegen kinkhoest. Bovendien bieden de onderzoeksgegevens inzicht in het vóórkomen en het beloop van kinkhoest bij gezinsleden van een geïnficeerde zuigeling. Daarnaast onderzoeken we de cellulaire immuniteit bij kinkhoest en de rol van genetische factoren bij het beloop van de ziekte. Beiden resulteren in de verbetering van de preventie en de behandeling van kinkhoest.

De studie zal maximaal 3 jaar duren, afhankelijk van het aantal gemelde zuigelingen. Het onderzoek is goedgekeurd door de Medisch Ethische Commissie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU).

**Opzet studie**

De studie richt zich op zuigelingen met kinkhoest en hun gezinsleden in Nederland. Aan alle kinderartsen is gevraagd de onderzoeksverpleegkundige van het RIVM te melden wanneer ze bij een zuigeling van 0-6 maanden de diagnose kinkhoest hebben gesteld (bevestigd door middel van kweek, PCR, of serologie). Om bij zoveel mogelijk gezinnen met geïnficeerde zuigelingen de bron te achterhalen, zijn daarnaast ook laboratoria gevraagd positieve kinkhoestdiagnostiek bij een zuigeling te melden. Ook zijn de GGD'en geïnformeerd over de studie en worden de wettelijke meldingen in de gaten gehouden

**Ervaring van de onderzoeksverpleegkundige tijdens de huisbezoeken**

Sinds februari loopt de studie naar de transmissie van kinkhoest bij zuigelingen in de leeftijd van 0 tot en met 6 maanden: de BINKI-studie. Inmiddels doen er dankzij de actieve meldingen van arts-microbiologen, kinderartsen en GGD'en 18 zuigelingen en hun gezinsleden mee aan de studie.

De reacties van de ouders zijn over het algemeen positief. De ervaring met een ernstig zieke zuigeling, soms slechts een paar weken oud, motiveert ouders om met dit onderzoek mee te doen. De ouders vinden het prettig om tijdens de huisbezoeken hun verhaal te vertellen. Er is blijkbaar bij de bevolking weinig bekend over het veelvuldig vóórkomen van kinkhoest en wat de consequenties van deze ziekte voor jonge zuigelingen kunnen zijn.

Het eerste huisbezoek in Rotterdam was spannend. Er komt nogal wat bij kijken: het afnemen van enkele buizen bloed, een wang- en een nasofarynxwat en daarnaast bij iedere deelnemer een vragenlijst. Het is elke keer weer leuk om te zien hoe verschillend kinderen reageren. Bij het ene gezin zijn de broertjes en zusjes van de zuigeling heel nieuwsgierig en vinden het afnemen van bloed "heel stoer". In het andere gezin verschuilt het kind zich achter de moeder en is er meer nodig om het kind gerust te stellen. Het afnemen van de nasofarynxwat wordt als meest vervelend ervaren en wordt soms door mensen geweigerd. Bloedafname blijkt achteraf voor de meeste mensen juist mee te vallen.

Heeft u vragen of opmerkingen over studie, dan kunt u de onderzoeksverpleegkundige bereiken op telefoonnummer 030-274 4166 of per e-mail: [anneke.westerhof@rivm.nl](mailto:anneke.westerhof@rivm.nl).



Als de ouders aan de arts aangeven dat ze geen bezwaar hebben gebeld te worden in verband met de studie, neemt de onderzoeksverpleegkundige contact op met de familie en brengt zo spoedig mogelijk - eventueel in samenwerking

met de GGD - een huisbezoek aan het gezin.

Tijdens dit huisbezoek wordt bij alle deelnemende gezinsleden een vragenlijst met vragen over onder andere (hoest)klachten en tijdstip van begin van klachten, vaccinatiestatus, antibioticagebruik en blootstellingrisico (bijvoorbeeld crèchebezoek) afgenomen. Ten behoeve van laboratoriumdiagnostiek wordt bij iedere deelnemer een nasofarynx- en wangwat bemonsterd en wordt er een buis

bloed afgenomen. Deze worden door kweek, PCR en serologie getest op de (recente) aanwezigheid van een kinkhoestinfectie. Op grond van de anamnese, laboratoriumdiagnostiek en casusdefinities wordt bepaald welk gezinslid de meest waarschijnlijk bron is geweest van de kinkhoest bij de zuigeling.

Indien de gezinsleden daartoe bereid zijn wordt extra bloed afgenomen voor het onderzoeken van de werking van cellulaire immuniteit tegen kinkhoest. Bovendien wordt toestemming gevraagd een extra wangschrapsel af te nemen, om de rol van genetische factoren bij het beloop van de ziekte te bestuderen.

**S.C. de Greeff**, epidemioloog, CIE-RIVM, **A. Westerhof**, onderzoeksverpleegkundige, CIE-RIVM, **C. Wijkmans**, arts-infectieziekten, GGD Hart voor Brabant en **F. Mooi**, projectleider Kinkhoestproject RIVM-LTR.

---

## INTERVIEW

---



### Dirk van den Bosch, GGD-arts bij GGD Hart voor Brabant, neemt afscheid In 20 jaar is veel veranderd

**O**p 1 juni jl. stopte Dirk van den Bosch als GGD-arts. Hij werkte bijna 20 jaar bij de GGD in Tilburg, nu GGD Hart voor Brabant. In die jaren veranderde er veel. We spraken over zijn GGD-tijd.

Op 1 september 1986 begon Dirk bij de toenmalige GGD Midden-Brabant, een middelgrote GGD in Tilburg. Als een echte allrounder werkte hij binnen de verschillende teams van de afdeling algemene gezondheidszorg, namelijk infectieziektebestrijding, soa, reizigersadviesing en sociaal medische adviesing. Ook werkte hij als medische milieukundige en forensisch geneeskundige. De laatste jaren was Dirk vooral betrokken bij het soa-spreekuur en de reizigersadviesing en gaf hij, samen met een manager, leiding aan 16 verpleegkundigen.

Vanaf het begin van zijn GGD-tijd heeft Dirk een aantal opleidingen gevolgd om zich verder te bekwamen in het taakveld van de GGD. Zo volgde hij de opleiding tot sociaal-geneeskundige waarbij hij een aantal managementvakken kon schrappen om zich daarvoor in de plaats meer inhoudelijk te verdiepen. Hij kreeg samen met Jim van Steenberghe privécollega van prof. dr. J. Huisman. Deze

opleidingsvariant diende als model voor een door Jim van Steenberghe opgezette, landelijke opleiding infectieziektebestrijding. Dirk profiteert in zijn functie als arts reizigerszorg nog dagelijks van zijn toen verworven infectieziektenkennis.

#### Veranderingen

In de 20 jaar dat Dirk bij de GGD werkt zag hij veel veranderen. Door kleine GGD'en samen te voegen werd de bestrijding minder versnipperd. En de GGD'en zijn, mede dankzij de komst van protocollen en draaiboeken, geprofessionaliseerd in hun werkwijze. Hij werkte nog niet zolang bij de GGD toen zich een kleine TBC-epidemie voordeed in Tilburg. In een discotheek werden tuberculinetestjes bij bezoekers uitgevoerd om tuberculosebesmette personen te vinden. Voor het goed uitvoeren van een tuberculinetest moet de tuberculinevloeistof net in huid



**Dirk van den Bosch neemt afscheid van de GGD**

aangebracht worden met behulp van een naald. Dat vereist enige ervaring en handigheid. 'Ik had nog nooit een dergelijke test uitgevoerd en natuurlijk mislukten de eerste paar testen. Maar na enkele mislukte pogingen kreeg ik het in de vingers. Nu kan dat natuurlijk niet meer zo en zou ervaren personeel worden ingezet', zegt hij lachend. Het is een mooi voorbeeld van hoe zijn werk in de loop van de tijd is veranderd. Ook zijn taak als arts veranderde. Hij ging zich minder bezighouden met de infectieziektebestrijding en zich richten op de reizigersadviesing.

De belangrijkste aanleiding voor alle veranderingen in de infectieziektebestrijding was volgens Dirk zonder enige twijfel de polio-epidemie in 1992. Een epidemie waar hij ook als arts mee te maken kreeg in de regio en die hij dan ook niet gauw zal vergeten. Elke dag werd het beleid veranderd en vooral de grote bezorgdheid onder de bevolking is hem bijgebleven. Tijdens de epidemie gaf hij dan ook heel veel voorlichting. Een hectische periode. 'Je moet op alle vragen antwoord geven, alleen dan kun je de zorgen bij de mensen wegnemen', aldus Dirk. Samen met Omroep Brabant maakt hij een live radio-uitzending waarin luisteraars konden bellen met vragen die hij, tussen de plaatjes door, beantwoordde. Het bleek een succes, want 'na een uur uitzending waren de meeste vragen wel ongeveer aan bod gekomen', aldus Dirk.

Zijn interesse voor patiënten loopt als een rode draad door zijn medische carrière. Zo werkte hij voor zijn GGD-periode als huisarts in Eindhoven, maar koos uiteindelijk toch voor een baan waarin hij wat meer afstand van zijn patiënten kon nemen. Zijn betrokkenheid heeft echter niets aan sterkte ingeboet. 'Jaren geleden overleed een jongen ongeveer zo oud als mijn eigen zoon aan de gevolgen van een meningokokkenmeningitis. Die knaap zat weliswaar op een andere scholengemeenschap dan mijn zoon, toch voelde ik me niet alleen als arts, maar ook als ouder erg betrokken bij de hele situatie.'

## Verskillende functies

Vanuit zijn functie als GGD-arts heeft hij diverse functies bekleed in het land. Hij nam deel aan het zogenaamde Bijkerk-overleg en haar opvolger, het Landelijk Overleg Infectieziektebestrijding (LOI), dat wordt gevormd door onder andere artsen-infectieziektebestrijding van GGD'en. Het LOI maakt aan de hand van de actuele stand van de wetenschap protocollen met uniforme afspraken over de bestrijding. Als ik hem vraag wat zijn bijdragen waren moet hij glimlachen. 'Binnen onze GGD hadden we al langer protocollen op regionale schaal. De landelijke protocollen kwamen pas later, dus eigenlijk liepen we een beetje voor. Dat gold ook voor de reizigersadviesing.' Ook zat hij in een werkgroep van het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR) voor het opstellen van uniform reizigersadvies, de redactieraad van het Infectieziekten Bulletin en de redactieraad van de protocollen infectieziekten van de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding (LCI).

Bij al dat werk buiten de GGD vroeg hij zich af of datgene wat werd opgeschreven uitvoerbaar was in de praktijk. Hij zegt daarover: 'Je kunt het helemaal uitdenken achter je bureau en dan toch tot de ontdekking komen dat het in de praktijk niet goed uit te voeren is. Ik vind het dan ook heel belangrijk dat evidence-based richtlijnen goed aansluiten op de praktijk van alledag, daar moeten we heel goed op letten!' Enkele jaren geleden schreef hij nog een artikel voor het Infectieziekten Bulletin naar aanleiding van enkele kinkhoestgevallen op een kinderdagverblijf. Het geadviseerde bestrijdingsbeleid in het protocol luidde toen dat iedereen rond een kinkhoestgeval profylactisch met antibiotica moet worden behandeld. 'Dit bleek niet uitvoerbaar en dan kun je het beter achterwege laten', aldus Dirk.

## Goede naam

Iets waar Dirk zich de afgelopen jaren veel mee bezig heeft gehouden is om zijn kennis over te brengen op de verpleegkundigen uit zijn team. Hij vindt het van cruciaal belang dat een goede professional een brede theoretische basiskennis heeft. 'Als je daarvoor zorgt, kun je niet alleen burgers van goede adviezen voorzien, maar ben je ook een sterke, betrouwbare gesprekspartner voor huisartsen en medisch-microbiologen in de regio. Op basis van je expertise en inhoudelijke kennis bouw je als GGD een goede naam op.' En wat gaat hij doen nu hij de kans kreeg om vervroegd met pensioen te gaan? Dirk glimlacht: 'Ik ben net opa geworden, en ik heb genoeg andere leuke dingen te doen'. We zullen deze gewaardeerde collega missen.

**P. Bijkerk**, Eindredacteur Infectieziekten Bulletin, e-mail: paul.bijkerk@rivm.nl.

## UIT HET VELD

**Shigella op een school voor gehandicapte kinderen**

**O**p 20 september 2005 kreeg de GGD Rotterdam e.o. een melding binnen van *Shigella sonnei* bij een kindje op een school voor gehandicapte kinderen (mytyschool) in Rotterdam. Na een inventarisatie bleken er meer kinderen met maagdarmlachten op deze school aanwezig te zijn. We hadden te maken met een bijzondere groep patiënten, die om een bijzondere aanpak vroeg.

Nadat de melding van het eerste kind was binnengekomen bij de GGD vond er een inventarisatie plaats met het LCI-protocol als leidraad. Al snel bleek dat, gezien deze patiëntenpopulatie, het LCI-protocol niet onverkort kon worden toegepast. De populatie bestond namelijk uit meervoudig lichamelijk gehandicapte kinderen. Er was bij een deel ook sprake van incontinentie. Dit zou een verhoogd risico op overdracht van de infectie tot gevolg kunnen hebben. De leeftijd varieerde van 3 tot 12 jaar. Alle groepen die gebruik maakten van hetzelfde toilet als het eerst gemelde kind werden gekweekt, ook de personeelsleden die bij bepaalde kinderen meegingen naar het toilet voor hulp. De totale groep die gekweekt moest worden bestond uit 31 kinderen en 25 personeelsleden. Een koerier van de GGD Rotterdam e.o. bracht de fecespotjes van de instelling naar het laboratorium waarmee vooraf afspraken gemaakt waren. In totaal waren er 12 kinderen met diarree waarvan er 4 kinderen positief zijn gekweekt op *Shigella*. Bij geen van de personeelsleden werd *Shigella* gekweekt.

**Maatregelen**

Allereerst werden alle hygiënemaatregelen besproken met het uitvoerende personeel en de directie. De kinderen met een positieve *Shigella*-kweek zijn geweerd van de school. Het bleek al snel dat dit voor veel gezinssituaties tot sociale problemen leidde, gezien de extra zorg die deze kinderen nodig hebben en waarin de ouders veelal niet konden voorzien. In goed overleg met de instelling kon er voor de "positieve" kinderen een apart toilet gebruikt worden. We besloten de kinderen toe te laten op de school indien ze geen diarree meer hadden en gewaarborgd kon worden dat deze kinderen alleen van dit toilet gebruik zouden maken.

Personeel hield toezicht op het uitvoeren van de handenhygiëne.

**Het zwembad**

De instelling maakt gebruik van een therapeutisch zwembad. De besmette kinderen hebben in dit zwembad gezwommen. Naast deze instelling maken ook andere instellingen gebruik van dit zwembad. Omdat onbekend was in hoeverre *Shigella* in dit water zou kunnen overleven is het gebruik van dit zwembad voor één dag gestaakt. Tijdens therapie kan het namelijk voorkomen dat een kind zijn of haar ontlasting in dit water doet vanwege incontinentieklachten. Er is navraag gedaan bij de technische dienst die het bad onderhoudt, bij de LCI en bij een arts-microbioloog. Hieruit kwam naar voren dat er geen sprake kan zijn van besmetting via het zwembad indien alle wettelijke voorschriften voor onderhoud gehandhaafd worden. Dit was het geval bij de instelling. Kinderen die nog *Shigella*-positief waren mochten nog niet zwemmen. Voor de kinderen in het zwembad in de directe omgeving van *Shigella*-positieve feces, kan besmetting via het water namelijk wel plaatsvinden. Voor zeer korte tijd kunnen enkele *Shigella*-bacteriën overleven in het water.

**Verder verloop**

Van alle *Shigella*-positieve kinderen zijn de gezinscontacten eveneens gecontroleerd, in totaal 11 personen. Drie van de 4 gezinnen werden gekweekt door andere GGD'en gezien de woonplaats van de index. De eerste ziekte-dagen van de positieve kinderen zijn weergegeven in de tabel. Patiënt A is uiteindelijk op 02-01-2006 negatief gekweekt

**Tabel**

Patiënt	1e Ziekte-dag	Negatieve gekweekt	Controle kweek No:	Bijzonderheden
A	10-09-2005	02-01-2006	3	Antibioticakuur
B	15-09-2005	02-11-2005	2	Geen
C	15-09-2005	07-10-2005	2	Vader <i>Salmonella</i> Type C.
D	17-09-2005	03-10-2005	2	Geen

(3<sup>e</sup> controleweek) na een antibioticumkuur; Patiënt B op 02-11-2005 (2<sup>e</sup> controleweek); Patiënt C op 07-10-2005 (2<sup>e</sup> controleweek); Patiënt D op 03-10-2005 (2<sup>e</sup> controleweek). Patiënt C had een oma uit Suriname op visite tot 25-09-2005. Na terugkeer in Suriname ontwikkelde deze vrouw diarree met koorts. Een diagnose is niet bekend. De vader binnen dit gezin bleek als toevalsbevinding een positieve kweek op *Salmonella* type C te hebben. Bij geen van de patiënten was er een aanwijzing in de anamnese die de bron zou kunnen identificeren.

### Conclusie

Bij de bestrijding van infectieziekten is het noodzakelijk om maatwerk te leveren. Indien het LCI-protocol geheel gevolgd zou worden, zouden kinderen geweerd moeten worden totdat er 2 negatieve kweken waren afgenomen. Aangezien dit sociaal gezien zeer moeilijk was, is in overleg besloten de kinderen toch naar school te laten gaan onder

strengere hygiënemaatregelen. Het bleek dat met deze maatregelen er geen verdere verspreiding in de instelling heeft plaatsgevonden. Naast wering van school zou een apart toilet voor positieve kinderen in bepaalde situaties een mogelijkheid kunnen zijn. In welke situaties dat mogelijk is zou uitgezocht kunnen worden, zodat dit eventueel kan worden opgenomen in het LCI-protocol.

Aangezien er geen kennis was over besmettelijkheid via zwembadwater is uit voorzorg het gebruik hiervan voor één dag gestaakt. Besmettingsgevaar via het zwembad lijkt echter alleen aannemelijk te zijn bij kinderen in de directe omgeving van een kind met *Shigella* dat de ontlasting laat lopen in het water. Sluiting van het zwembad zou niet nodig zijn. Er was goede samenwerking met de instelling en de overige betrokken GGD'en.

H. Visser, M. Stevens, A. Ruseler, H. Götz, O. de Zwart,  
GGD Rotterdam e.o., e-mail: hvisser@ggd.rotterdam.nl.

---

## ARTIKEL EN

---

# Vaccinaties in het eerste levensjaar en gerapporteerde allergische aandoeningen bij kinderen van 8-12 jaar

Dr R.M.D. Bernsen, epidemioloog-statisticus<sup>1,2</sup>, Prof dr J.C. de Jongste<sup>3</sup>, Prof dr B.W. Koes<sup>1</sup>, Drs H.A. Aardoom<sup>4</sup>, Dr J.C. van der Wouden<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Afdeling Huisartsgeneeskunde, Erasmus MC

<sup>2</sup> Department of Community Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences – United Arab Emirates University, Al Ain, United Arab Emirates

<sup>3</sup> Afdeling Kindergeneeskunde, onderafdeling Kinderlongziekten, Erasmus MC– Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam

<sup>4</sup> GGD “Zuid-Holland Zuid”, Dordrecht.

E-mail: rmdbernsen@gmail.com

**O**nderzoek naar de relatie tussen de difterie-kinkhoest-tetanus (DKT)-vaccinatie en astma en allergie laat geen eenduidige conclusie zien. Mogelijk worden de resultaten van studies beïnvloed door het feit, dat gevaccineerde en ongevacceerde groepen niet goed vergelijkbaar zijn. De reden waarom een kind niet gevaccineerd wordt, wordt in deze studies nooit beschreven, terwijl deze mogelijk gerelateerd is aan de gezondheidstoestand van het kind. Verder is nog weinig onderzoek gedaan naar de relatie tussen de *Haemophilus influenzae* type b (Hib)-vaccinatie en astma en allergie, omdat deze vaccinatie pas recent werd toegevoegd aan het bestaande vaccinatieprogramma. In dit artikel presenteren we een cross-sectionele studie naar de relatie tussen de difterie-tetanus-kinkhoest-poliomyelitis (DKTP)-vaccinatie in het eerste levensjaar en gerapporteerde allergische aandoeningen op de leeftijd van 8-12 jaar. Deze studie werd uitgevoerd in een groep van 1875 kinderen uit reformatorische gezinnen in Nederland. Vaccinatiestatus, symptomen van astma, hooikoorts, eczeem en voedselallergie en mogelijk versturende factoren werden gemeten door middel van vragenlijsten. In de DKTP-gevaccineerde groep werden kinderen die wel en kinderen die niet de Hib-vaccinatie hadden ontvangen met elkaar vergeleken. Er bleken geen klinisch of statistisch belangrijke verschillen tussen wel en niet-gevaccineerde groepen voor wat betreft het vóórkomen van astma, hooikoorts, eczeem en voedselallergie. De DKTP-vaccinatie en de Hib-vaccinatie, toegediend in het 1e levensjaar, vergroten het risico op allergische aandoeningen bij Nederlandse kinderen van 8-12 jaar niet.



Allergische aandoeningen (zoals astma, hooikoorts en eczeem) komen sinds de tweede helft van de vorige eeuw steeds meer voor. Er is veel onderzoek gedaan naar de oorzaken van deze toename en naar risicofactoren voor allergische aandoeningen in het algemeen. Het lijkt erop, dat elementen van de westerse levenswijze, zoals verbeterde hygiëne en een daardoor verminderde blootstelling aan ziektekiemen, gerelateerd zijn aan het toegenomen risico op deze ziekten. De mogelijke rol hierin van vaccinaties is het onderwerp geweest van veel epidemiologische studies en is nog steeds een heikel discussiepunt. Voor- en tegenstanders debatteren in de wetenschappelijke literatuur, in de media en bijvoorbeeld op websites van groepen die een "natuurlijke" leefwijze voorstaan, waarbij kinderziekten worden gezien als noodzakelijk voor een natuurlijke rijping van het immuunsysteem. Deze zou door onnatuurlijke ingrepen als vaccinaties worden vertraagd of zelfs verhinderd. Daartegenover staat de overheid die beducht is voor uitbraken van besmettelijke ziekten die een gevaar vormen voor de volksgezondheid. Het blijkt moeilijk om een objectief standpunt in te nemen, vooral gezien het feit dat wetenschappelijk onderzoek op dit terrein voornamelijk bestaat uit observatiestudies. Daar komt nog bij, dat de beschikbare studies naar de relatie tussen de DKTP-vaccinatie en allergie niet eensluidend zijn in hun conclusies. Een recente systematische review<sup>1</sup> concludeerde dat vaccinaties op de kinderleeftijd geen allergische aandoeningen veroorzaken. Deze conclusie is voor de DKTP echter niet onomstreden,<sup>2</sup> voornamelijk omdat èn de beschikbare studies niet eensluidend zijn in hun conclusies èn in geen van deze studies de redenen van niet vaccineren zijn beschreven. Wanneer de reden om niet te vaccineren gerelateerd zou zijn aan de gezondheid van het kind, zou er sprake zijn van zogenaamde "confounding by indication", wat tot vertekende resultaten kan leiden. Ideaal zou zijn om een gerandomiseerd onderzoek te doen, waarbij het lot bepaalt wie wel en wie niet gevaccineerd wordt, maar dat is om ethische redenen niet uitvoerbaar.

In de reformatorische bevolkingsgroep laat een aanzienlijk deel van de ouders hun kinderen niet vaccineren om geloofsredenen. Onderzoek in deze groep is "second best" na een gerandomiseerd onderzoek, omdat de reden om een kind niet te vaccineren meestal niet gezondheidgerelateerd is. In Nederland behoort ongeveer 6% van de bevolking tot de reformatorische gemeenschap. Wij hebben een cross-sectioneelonderzoek uitgevoerd in deze reformatorische groep om na te gaan of er een relatie bestaat tussen de DKTP-vaccinatie en allergische aandoeningen. Bovendien hebben wij, omdat naar de meer recent ingevoerde Hib-vaccinatie en allergie nog niet veel onderzoek gedaan is,<sup>3,4,5</sup> in de DKTP-gevaccineerde groep de kinderen die de Hib wel hebben ontvangen en kinderen die de Hib niet hebben ontvangen met elkaar vergeleken wat betreft het vóórko-

men van allergische aandoeningen.

Het doel van de studie was om vast te stellen of er een verband is tussen de DKTP-vaccinatie en de Hib-vaccinatie enerzijds en allergische aandoeningen anderzijds.

## Methode

### Opzet van het onderzoek

Dit is een cross-sectionele studie naar de relatie tussen de DKTP-vaccinatie en allergische aandoeningen en de Hib-vaccinatie en allergische aandoeningen. Onder "allergische aandoeningen" verstaan wij in dit artikel astma, hooikoorts, eczeem en voedselallergie.

De studie is goedgekeurd door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en alle deelnemers gaven schriftelijke toestemming ('informed consent') voor deelname aan het onderzoek. De studie werd gefinancierd door de afdeling Huisartsgeneeskunde van het Erasmus MC te Rotterdam. De firma AstraZeneca leverde verdovende pleisters (zie verder), maar had geen rol in de opzet van de studie of in de verzameling, analyse en interpretatie van de gegevens, noch in het schrijven van de artikelen en het besluit deze in te dienen voor publicatie.

### Studiepopulatie

De reformatorische groep in Nederland behoort tot de protestantse kerken en vormt een subgroep binnen het protestantisme. Deze bevolkingsgroep woont vooral in een strook die zich uitstrekt van het zuidwesten naar het oosten van Nederland. Kinderen van deze groep bezoeken reformatorische scholen. Een aanzienlijk deel van deze groep wijst vaccinaties af om religieuze redenen; in 1995 werd dit aandeel geschat op tweederde,<sup>6</sup> maar in de jaarverslagen van de Jeugdgezondheidszorg wordt gerapporteerd dat er een gestage toename is van het aantal ouders dat er toe overgaat hun kinderen te laten vaccineren.

De opzet van de studie was cross-sectioneel. Met behulp van vragenlijsten onderzochten wij in een groep kinderen uit groep 5 t/m 8 van de basisschool (8 t/m 12 jaar, geboortejaren 1990 t/m 1996) of er een relatie was tussen de DKTP-vaccinatie en symptomen van astma, hooikoorts, eczeem of voedselallergie.

We vroegen toestemming van de directeurs van reformatorische scholen om in groep 5 t/m 8 brieven, gericht aan de ouders, met informatie over het onderzoek en een vragenlijst uit te delen. In de meeste gevallen was de brief mede ondertekend door het hoofd van de afdeling Jeugdgezondheidszorg van de GGD waar de school onder valt. We gingen door met het benaderen van scholen totdat volgens onze schatting voldoende ingevulde vragenlijsten zouden worden teruggestuurd. Van de 55 scholen die we benaderden weigerden er 17 (31%) deelname, voornamelijk omdat de directeur en/of het bestuur van mening waren

dat het onderwerp “vaccinaties” te gevoelig zou liggen bij de ouders. In de periode herfst 2003 -voorjaar 2004 werden in totaal 4480 brieven verspreid.

**Dataverzameling**

In de brief werd gevraagd of 1 van de ouders (bij voorkeur de moeder) de vragenlijst wilde invullen. Ook werd aangegeven dat bij het invullen de vaccinatiekaart van het kind nodig zou zijn. Er werd schriftelijke toestemming gevraagd voor deelname aan de studie, voor het opvragen van gegevens van de entadministraties, voor bloedafname in een kleine groep (voor het controleren van gegevens) en voor het opslaan van gegevens. Wanneer ouders geen toestemming gaven voor het opvragen van gegevens en voor bloedafname, konden ze toch de vragenlijst invullen.

De vragenlijst bevatte vragen over huidige symptomen en het “ooit gehad” hebben van astma, hooikoorts, eczeem (Nederlandse vertaling van de ISAAC-vragenlijst),<sup>7,8</sup> door een dokter vastgestelde voedselallergie, RVP-vaccinaties, BCG- en influenzavaccinatie, geslacht, blootstelling aan roken (prenataal, gedurende het eerste levensjaar en nu), geboortedatum, gegevens over zwangerschap en geboortegewicht, plaats in de kinderrij, postcode, geboortejahr van de moeder, allergische aandoeningen bij ouders, broers en zussen, gezinssamenstelling, opleiding ouders en gezinsinkomen, woonomgeving (gedurende het 1e levensjaar en nu), crèchebezoek, borstvoeding, voeding gedurende de afgelopen maand, hoeveelheid lichaamsbeweging, huidige lichaamslengte en gewicht en of het kind mazelen, bof, rodehond of kinkhoest had doorgemaakt.

**Verificatie vaccinatiestatus**

Uit de groep (gerapporteerd) ongevaccineerde kinderen van wie de ouders toestemming gaven voor bloedafname (70,3 %) selecteerden we een groep van 80 kinderen door middel van loting. Twee onderzoekassistenten bezochten de scholen om bij deze kinderen bloed af te nemen. Er werden verdovende pleisters (EMLA®, AstraZeneca, Zoetermeer) gebruikt. De bloedmonsters werden bewaard bij -20° C tot zij werden getest op tetanustoxoïd IgG en difterie IgG-antistoffen. De volgende EIA-kits zijn gebruikt: RIDASCREEN® Tetanustest en RIDASCREEN® Diphtheriatest (beide R-Biopharm, Duitsland). Kinderen met titers van minimaal 0,6 IU/ml (tetanus) respectievelijk 1,0 IU/ml (difterie) werden, conform de richtlijnen van de fabrikant, beschouwd als toch gevaccineerd met DKTP. Deze kinderen zullen we hierna als “beschermd” betitelen. Bovendien vroegen wij bij de Provinciale Entadministraties de entgegevens op van 120 door loting uit de hele groep geselecteerde kinderen waarvan de ouders hiervoor toestemming hadden gegeven.

**Het Rijksvaccinatieprogramma (RVP)**

Kinderen ontvangen in hun eerste levensjaar 4 cocktails van het DKTP- en Hib-vaccin. Op de leeftijd van 14 maanden krijgen ze een bof-mazelen-rodehond (BMR)-vaccinatie en een meningokokken C-vaccinatie. Als kinderen 4 jaar oud zijn, krijgen ze een DTP plus acellulair kinkhoestvaccin en op 9-jarige leeftijd een DTP- en BMR-vaccinatie. Omdat de Hib in 1993 werd ingevoerd, kreeg een deel van onze studiepopulatie deze prik niet aangeboden. Iets dergelijks gold voor de meningokokken C-vaccinatie: deze werd pas in 2003 ingevoerd en onze hele studiepopulatie ontving (voorzover de ouders de vaccinatie accepteerden) deze vaccinatie op of na het 7e levensjaar.

**Tabel 1. Mogelijk versturende factoren in de relatie tussen vaccinaties en allergie opgenomen in dit onderzoek**

---

Geboorteseizoen
Plaats in de kinderrij
Geslacht
Zwangerschapsduur
Geboortegewicht
Leeftijd van de moeder bij de geboorte
Blootgesteld aan roken (prenataal, gedurende het 1e levensjaar en nu)
Borstvoeding gedurende 4 maanden of langer
Huisvesting in het 1e levensjaar (platteland op een veeboerderij/platteland anders/stad)
Huisdieren (met vacht of veren ja/nee) gedurende het 1e levensjaar en nu
Crèchebezoek beginnend op of voor de leeftijd van 6 maanden (ja/nee)
Huidige leeftijd
Allergie ouders en/of broers/zussen
Hoogste opleiding van de ouders
Gezinsinkomen
Niveau verstedelijking huidige woonplaats (5 niveau's)
Woont op een veeboerderij (ja/nee)
Aantal kinderen in het gezin
Schimmelplekken in de slaapkamer van het kind in het afgelopen jaar
Frequente (meer dan 5 dagen/week) consumptie van fruit (ja/nee)
(rouwe of gekookte) groente (ja/nee)
anti-oxidanten (ja/nee)
volle zuivelproducten (ja/nee)
volkoren brood (ja/nee)
Frequente (minstens 1x per week) consumptie van vis
Frequente lichaamsbeweging (schoolgym tenminste 1x per week en spelletjes met lichaamsbeweging gedurende tenminste 1/2 uur per dag en òf lid zijn van een sportclub òf van en naar school lopen of fietsen gedurende tenminste 1 uur per dag)
Body mass index

---

### Groepsgrootte

Uitgaande van het vóórkomen van allergie bij 10% van de kinderen in de groep met de minste allergie en een absoluut verschil in vóórkomen van 5% tussen de (voor DKTP) gevaccineerde groep en de niet-gevaccineerde groep, berekenden we dat minimaal 1770 ingevulde vragenlijsten nodig waren.

### Statistische analyse

De relatie tussen de DKTP-vaccinatie (respectievelijk de Hib-vaccinatie) en allergische aandoeningen hebben wij geanalyseerd met behulp van logistische regressie. Analyses werden uitgevoerd in univariate en multivariate modellen. In de multivariate modellen werd rekening gehouden met een aantal mogelijk versturende variabelen (confounders). Deze variabelen staan in tabel 1. Een variabele werd opgenomen in het multivariate model als opname de univariate puntschatter tenminste 10% veranderde.<sup>9</sup> Alle analyses werden herhaald in een multilevelmodel.

In de ISAAC-vragenlijst wordt zowel naar symptomen gevraagd als naar ziekten en of deze ziekten door een arts zijn vastgesteld. Omdat de medische consumptie waarschijnlijk verschilt tussen gezinnen van ongevacineerde en gezinnen van gevaccineerde kinderen, zijn wij bij het toetsen van de verschillen tussen de DKTP-ongevaccineerde en de DKTP-gevaccineerde groep uitgegaan van symptomen en ziekten zoals door de ouders gemeld. Bij het toetsen van de verschillen tussen de Hib-ongevaccineerde en de Hib-gevaccineerde groep speelde deze andere medische consumptie waarschijnlijk geen, of een heel ondergeschikte rol (immers, al deze kinderen waren wel DKTP-gevaccineerd). Daarom zijn wij bij deze analyse uitgegaan van de meer objectieve maat van ziekte door een arts vastgesteld.

### Mogelijke selectiebias

Selectiebias betekent een vertekend beeld dat kan ontstaan als een relatief klein deel van de aangeschreven deelnemers wil deelnemen en er bovendien sprake is van selectieve deelname, bijvoorbeeld als juist gevaccineerde en allergische kinderen vaker meedoen dan de overige kinderen. In dat geval zou men observeren, dat er een verband is tussen vaccineren en allergie, terwijl dat verband er in de oorspronkelijke populatie niet is. We moeten dus onderzoeken of er selectiebias is. Een eerste mogelijkheid is om te kijken of de gevaccineerde groep en de ongevacineerde groep in dezelfde mate deelgenomen hebben. Als dat zo is, weten we dat er geen selectiebias is. Als dat niet zo is, weten we nog niet zeker of er wél selectiebias is. Per school hebben we aan de overkoepelende GGD gevraagd wat de vaccinatiegraad voor DKTP was en we hebben deze cijfers vergeleken met de vaccinatiegraad per school van onze respondenten. Bovendien hebben we de totale vaccinatiegraad van

onze respondenten vergeleken met de vaccinatiegraad van de totaal benaderde populatie.

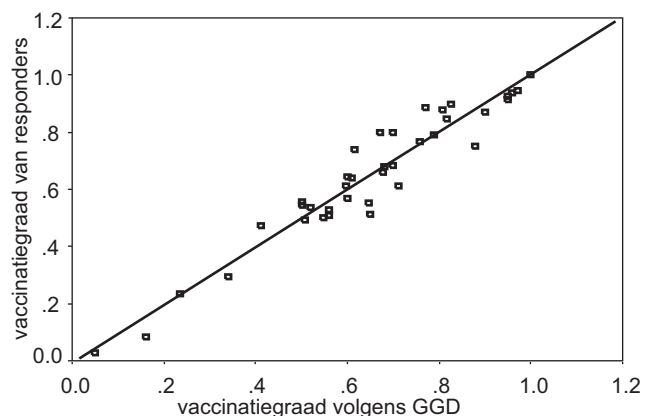
Als tweede controle op selectiebias hebben we gekeken of bij scholen met een hoge respons het verschil in allergie tussen de ongevacineerde groep en de gevaccineerde groep anders was dan bij scholen met een lage respons, met andere woorden of er een trend was voor het verschil tussen de groepen als functie van de respons.

## Resultaten

### DKTP-vaccinatie en allergische ziekten

Van de 4480 uitgedeelde vragenlijsten werden er 1875 (41,9 %) ingevuld geretourneerd. Drie vragenlijsten werden geëxcludeerd, omdat de vraag over de DKTP-vaccinatie niet was ingevuld. Van de overige 1872 kinderen hadden er 671 (35,8 %) in het eerste levensjaar geen DKTP-vaccinatie ontvangen. Van de overige 1201 gevaccineerde kinderen hadden er 21 (1,7 %) in het eerste levensjaar niet alle 4 DKTP-vaccinaties ontvangen. Van het totaal rapporteerden 873 (46,6 %) ooit enige vorm van een allergische aandoening te hebben gehad. De kenmerken van de 1872 kinderen staan per groep (ongevaccineerd en gevaccineerd) in tabel 2.

Tabel 3 laat het vóórkomen van de verschillende allergische aandoeningen in beide groepen zien. Op het eerste gezicht lijkt het alsof de gevaccineerde kinderen wat meer allergie hebben, maar dit verschil verdween geheel nadat wij rekening hadden gehouden met de kenmerken uit tabel 1. Vooral het kenmerk "gezinsgrootte" speelde hierbij een belangrijke rol. In de ongevacineerde groep was de gemiddelde gezinsomvang groter dan in de gevaccineerde groep, terwijl in grote gezinnen (in het algemeen en ook in deze studie) minder allergie voorkomt dan in kleinere gezinnen. Corrigeren voor deze "versturende" factoren had tot resultaat dat een schijnbaar bestaand verschil tussen gevaccineerde en ongevacineerde kinderen verdween.



**Figuur 1. Vaccinatiegraad in de 38 deelnemende scholen.** De doorgetrokken lijn is de lijn  $y=x$  (identiteitslijn).

**Tabel 2. Kenmerken van de studiepopulatie (N=1872) per DKTP-status**

		Ongevaccineerd <sup>1</sup> N=671 %	Gevaccineerd <sup>1</sup> N=1201 *
Geslacht	Man	52,5	50,3
	Vrouw	47,5	49,7
Leeftijd (jaren)	< 10	44,0	42,2
	>= 10	55,7	57,4
	Onbekend	0,3	0,4
Allergie ouders en/of broers/zussen	Ja	61,3	65,5
	Nee	38,6	34,0
	Onbekend	0,1	0,5
Hoogst genoten opleiding van de ouders	Basisschool	0,4	0,4
	MAVO/LBO	34,1	23,8
	MBO	28,5	29,2
	HAVO/VWO	10,1	15,0
	HBO/WO	26,5	31,1
	Onbekend	0,3	0,4
Aantal kinderen in het gezin	1	0,7	1,2
	2	1,8	15,2
	3	9,2	30,1
	4	22,5	22,6
	5+	65,6	30,8
	Onbekend	0,1	0,2
	Kinkhoest doorgemaakt <sup>2</sup>	Ja	42,2
Nee		57,8	91,1
Bof doorgemaakt <sup>2</sup>	Ja	7,3	2,9
	Nee	92,7	97,1
Mazelen doorgemaakt <sup>2</sup>	Ja	86,1	18,4
	Nee	13,9	81,6
Rodehond doorgemaakt <sup>2</sup>	Ja	22,2	6,5
	Nee	77,8	93,5
Hib-vaccinatie 1 <sup>e</sup> jaar	Ja	0,0	54,3
	Nee	99,6	34,8
	Onbekend	0,4	10,9
Kinkhoest deel van D(K)TP 1 <sup>e</sup> jaar? (alleen voor gevaccineerden)	Ja		90,1
	Nee		3,8
	Onbekend		6,1
BMR op 14 maanden?	Ja	0,1	89,7
	Nee	99,6	8,4
	Onbekend	0,3	1,9

1 Ongevaccineerd betekent: geen DKTP ontvangen in het 1e levensjaar; gevaccineerd betekent: ten minste één DKTP ontvangen in het 1e levensjaar. Van drie deelnemers was de DKTP-status onbekend.

2 Door ouders gerapporteerd.

**Tabel 3. Het vóórkomen van allergische aandoeningen voor DKTP-ongevaccineerde en DKTP-gevaccineerde kinderen.**

	DKTP-ongevaccineerden (N=671) %	DKTP-gevaccineerden (N=1201) %
Astma <sup>1</sup>	12,4	15,2
Hooikoorts <sup>1</sup>	16,2	17,9
Eczeem <sup>1</sup>	31,1	34,2
Voedselallergie <sup>1</sup>	6,3	7,9
Eén van deze allergische aandoeningen <sup>1</sup>	42,9	48,7

1 Ooit de ziekte gehad of symptomen in de afgelopen 12 maanden.

Tabel 4. Kenmerken van de DKTP-gevaccineerde deelpopulatie (N=1201) per Hib-status.

		Ongevaccineerd <sup>1</sup> % N=418	Gevaccineerd <sup>1</sup> % N=652	Vaccinatiestatus onbekend % N=131
Geslacht	Man	49,3	50,3	53,4
	Vrouw	50,7	49,7	46,6
Geboortejaar	1990/1991	16,8	2,0	14,5
	1992	46,4	7,4	35,9
	1993	22,7	26,9	20,6
	1994	10,5	40,4	21,4
	1995/1996	3,6	23,2	7,6
	Onbekend	0,0	0,1	0,0
Allergie ouders en/of broers/zussen	Ja	69,6	62,5	64,9
	Nee	30,1	36,8	35,1
	Onbekend	0,2	0,7	0,0
Hoogst genoten opleiding van de ouders	Basisschool	0,5	0,4	0,0
	MAVO/LBO	24,6	22,2	28,2
	MBO	27,5	31,1	23,7
	HAVO/VWO	15,1	14,9	16,0
	HBO/WO	32,1	31,0	31,3
	Onbekend	0,2	0,4	0,8
Aantal kinderen in het gezin	1	0,2	1,8	1,5
	2	8,9	18,5	14,5
	3	25,8	33,8	23,7
	4	24,2	21,6	26,0
	5+	40,7	24,1	34,4
	Onbekend	0,2	0,1	0,0
Kinkhoest doorgemaakt <sup>2</sup>	Ja	8,4	10,1	4,6
	Nee	91,6	89,9	95,4
Bof doorgemaakt <sup>2</sup>	Ja	5,0	1,8	1,5
	Nee	95,0	-	-
Mazelen doorgemaakt <sup>2</sup>	Ja	26,6	12,7	20,6
	Nee	-	-	-
Rodehond doorgemaakt <sup>2</sup>	Ja	7,7	5,2	9,2
	Nee	-	-	-
Kinkhoest deel van D(K)TP 1 <sup>e</sup> jaar?	Ja	89,2	91,9	84,0
	Nee	6,0	2,5	3,8
	Onbekend	4,8	5,7	12,2
BMR op 14 maanden?	Ja	80,6	95,1	88,5
	Nee	17,7	3,2	5,3
	Onbekend	1,7	1,7	6,1

1 Ongevaccineerd betekent: geen Hib-vaccinatie in het 1e levensjaar; gevaccineerd betekent: tenminste één Hib-vaccinatie in het 1e levensjaar.

2 Door ouders gerapporteerd.

### Validatie vaccinatiestatus

Van de 80 kinderen die volgens de rapportage van de ouders in het eerste levensjaar geen DKTP-vaccinatie hadden ontvangen en bij wie testen voor tetanustoxoïd IgG en difterie IgG-antistoffen werden gedaan, bleken 6 kinderen voor tetanus beschermd te zijn. Vier van deze kinderen gaven in de vragenlijst aan ooit een tetanusprik te hebben ontvangen na een ongeval. Op grond van deze resultaten kan getwijfeld worden aan de vaccinatiestatus van 2 van de 80 "ongevaccineerde" kinderen (2,5 %).

Verder vroegen we bij de Provinciale Entadministraties de gegevens op van 120 kinderen. Drie kinderen waren in de

administraties niet te vinden. Van de overige 117 kinderen stemden bij 107 kinderen (91,5 %) de gegevens exact overeen met de rapportage van de ouders: in 4 gevallen was er twijfel over de kinkhoestcomponent, in 5 gevallen over de Hib-vaccinatie en in slechts 1 geval over de DKTP-vaccinatie.

### Selectiebias

We hebben per school de vaccinatiegraad volgens de GGD vergeleken met de vaccinatiegraad van de deelnemende kinderen. De resultaten voor de 38 scholen staan in figuur 1. Het gemiddelde verschil is 0,1% (standaarddeviatie 6,4%). Omgerekend voor de gehele benaderde groep van

**Tabel 5. Het vóórkomen van door een arts vastgestelde allergische aandoeningen voor Hib-ongevaccineerde kinderen, Hib-gevaccineerde kinderen en kinderen van wie de Hib-status onbekend is.**

	Hib-ongevaccineerden (N=418) %	Hib-gevaccineerden (N=652) %	Hib-status onbekend (N=131) %
Astma	13,6	11,0	7,8
Hooikoorts	6,3	5,1	5,4
Eczeem	22,8	23,5	18,6
Voedselallergie	9,8	7,3	5,4
Eén van deze allergische aandoeningen	35,7	33,9	28,6

4480 kinderen was de vaccinatiegraad 63,8%, terwijl de vaccinatiegraad van de 1872 deelnemers 63,1% was.

Onze tweede strategie om selectiebias op te sporen was om te kijken of per school het verschil in allergieprevalentie tussen de groepen (ongevaccineerd en gevaccineerd) samenhang met de respons. Er bleek nauwelijks sprake te zijn van een trend, en voorzover er een trend was, was dat een trend waarbij het verschil tussen de groepen kleiner was in de scholen met hogere respons. Dat betekent dat, als er al sprake zou zijn van selectiebias, het “werkelijke” verschil nog kleiner is dan het verschil dat we nu waargenomen hebben.

**Hib-vaccinatie en allergische ziekten**

Van de 1201 kinderen waarbij de ouders rapporteerden dat ze in het eerste levensjaar de DKTP-vaccinatie hadden ontvangen, rapporteerden er 1070 (89,1%) of zij ook de Hib-vaccinatie hadden ontvangen. Van deze 1070 kinderen meldden er 652 (60,9%) dat zij minstens 1 Hib-vaccinatie hadden ontvangen. Van deze 652 rapporteerden er 45 (6,9%) dat zij voor Hib onvolledig waren gevaccineerd. Kenmerken van de 1201 kinderen staan, uitgesplitst naar vaccinatiestatus, in tabel 4.

Tabel 5 laat het vóórkomen van de verschillende allergische aandoeningen (door een arts vastgesteld) in beide groepen zien. Ook hier zijn de verschillen minimaal, ook als rekening wordt gehouden met de kenmerken uit tabel 1.

De resultaten samengevat in dit artikel zijn uitgebreider beschreven in 2 artikelen: het eerste, met de titel “Diphtheria tetanus pertussis poliomyelitis vaccination and reported atopic disorders in 8-12 year old children”, is gepubliceerd in het tijdschrift *Vaccine* (Vaccine 24(12):2035-2042). Het tweede, over de Hib-vaccinatie, met de titel ‘Haemophilus influenzae type b vaccination and reported atopic disorders in 8-12-year-old children’, is gepubliceerd in het tijdschrift *Pediatric Pulmonology* (Pediatr. Pulmonol. 41(5):463-469).

**Discussie**

Onze studie laat geen relatie zien tussen de DKTP-vaccinatie in het eerste levensjaar en symptomen van allergie op de leeftijd van 8-12 jaar en ondersteunt daarmee de conclusie van de review van Koppen et al.<sup>1</sup> Dit is de eerste studie die deze relatie onderzoekt in een populatie waarin het afzien van vaccinaties waarschijnlijk vrijwel uitsluitend op principiële gronden plaatsvindt en niet is ingegeven door (zorgen over) de gezondheid van het kind. Voor een groot aantal kenmerken is nagegaan of de groepen verschillen en hier is in de analyse rekening mee gehouden. Deze opzet is de best mogelijke als een gerandomiseerd onderzoek niet haalbaar is.

Bijna alle kinderen die geen DKTP ontvingen, waren compleet ongevaccineerd. Daarom zal onze conclusie ook gelden voor de andere reguliere vaccinaties uit het RVP (zoals de BMR), en voor de additieven in deze vaccins. Sommige kenmerken die wij hebben gevraagd in de vragenlijst, kunnen worden beschouwd als intermediaire variabelen. Dit betekent dat zij liggen op het causale pad van de relatie die wordt bestudeerd. Doorgemaakte kinkhoest, bof, mazelen en rodehond kunnen we als zulke intermediaire variabelen beschouwen. We hebben dan ook besloten deze variabelen niet in het model op te nemen, ook al omdat diagnose van deze ziekten waarschijnlijker is in de ongevaccineerde groep.

We vonden geen significante relatie tussen de Hib-vaccinatie en allergische aandoeningen. De studiepopulatie in deze deelstudie was een homogene groep kinderen uit groepen 5-8 van de basisschool, allen behorend tot dezelfde religieuze groep en allen DKTP-gevaccineerd. De voornaamste reden dat kinderen in deze deelstudie niet waren gevaccineerd voor Hib was, dat Hib pas in 1993 in het RVP werd geïntroduceerd. Dit betekent, dat waarschijnlijk alleen leeftijd een versturende factor was. Hiervoor hebben we dan ook gecorrigeerd. Echter, een belangrijk deel van de Hib-ongevaccineerden bleek ook niet tegen BMR gevaccineerd. Dit suggereert dat bij de ouders van deze kinderen toch principieel bezwaar bestond. Dat de DKTP-vaccinatie wel

geaccepteerd was zou kunnen komen door angst voor ernstige infectieziekten.

## Beperkingen van de studie

### Opzet

De opzet van de studie was cross-sectioneel. Dat betekent dat een aantal variabelen retrospectief (terugkijkend) werd gevraagd. Dit gold echter in deze studie alleen voor verstoringe variabelen die betrekking hebben op de zwangerschap en het eerste levensjaar, niet voor vaccinaties, aangezien deze worden geregistreerd op het moment van vaccinatie. Alle ouders hebben een overzicht met ontvangen vaccinaties. Hen werd gevraagd deze te raadplegen bij het invullen van de vragenlijst.

### Verificatie van de vaccinatiestatus

In de 2 steekproeven bleek dat er slechts geringe misclassificatie was, zodat we concluderen dat de risicofactor (vaccinaties) goed werd gerapporteerd.

### Respons

Deze was slechts 42%. Er lijkt echter geen sprake te zijn van selectiebias. Wij hebben dat op 2 manieren vastgesteld: 1) het verschil tussen de vaccinatiegraad van de benaderde groep en de deelnemende groep was minder dan 1%, waaruit blijkt dat er geen selectie op vaccinatiestatus had plaatsgevonden; 2) er bleek slechts een zwak verband tussen respons per school en verschil in allergieprevalentie. Als we ervan uitgaan dat dat zwakke verband een echt verband is (dus dat er toch een lichte bias is), zou het werkelijke verschil kleiner uitvallen dan wat we gevonden hebben. Dat versterkt dus onze conclusie dat er geen verschil is in allergieprevalentie tussen de wel en niet-gevaccineerde groepen.

### Externe validiteit

De studie werd uitgevoerd in een tamelijk homogene bevolkingsgroep, met een gemeenschappelijke culturele achtergrond en afkomstig uit hetzelfde deel van Nederland. Dat is een sterk aspect van het design, maar tegelijkertijd kan men zich afvragen of deze uitkomsten mogen worden gegeneraliseerd naar de Nederlandse populatie. Ons inziens is er geen reden om aan te nemen, dat de groep die wij hebben bestudeerd biologisch zodanig afwijkt van de rest van de Nederlandse bevolking, dat vaccinaties een afwijkende invloed op allergie zouden hebben. Een extra argument hiervoor is, dat de door ons gevonden prevalentie voor allergische aan-

doeningen overeenkomt met die in de algemene Nederlandse populatie.<sup>10</sup>

### Implicaties voor de praktijk

De resultaten van deze studie kunnen door de arts van het consultatiebureau worden gebruikt als argument in een gesprek met ouders die denken dat vaccinaties slecht zijn voor de gezondheid en de ontwikkeling van het immuunsysteem van hun kind.

### Conclusies

De DKTP-vaccinatie en de Hib-vaccinatie, toegediend in het eerste levensjaar, vergroten niet het risico op allergische aandoeningen bij Nederlandse kinderen van 8-12 jaar.

### Dankbetuiging

Wij bedanken de volgende mensen en instellingen voor hun medewerking: de scholen voor hun inzet, de kinderen en de ouders voor het invullen van de vragenlijsten en het geven van bloed, Kris Sieradzan voor het maken en scannen van de vragenlijsten, Metthilde Bos-Koster en Toke Mulder-van Kempen (Erasmus MC Rotterdam, Afd. Huisartsgeneeskunde) voor het afnemen van de bloedmonsters, Paul van der Heijden (Erasmus MC Rotterdam, Afd. Klinische Chemie) voor het uitvoeren van de RASTen, Alewijn Ott (Erasmus MC Rotterdam, Afdeling Medische Microbiologie) voor de bepalingen van de difterie- en tetanusantistoffen, Marlies Luijten (Erasmus MC Rotterdam, Afd. Huisartsgeneeskunde), Barend Nagelkerke en Tom Nagelkerke voor praktische ondersteuning, de afdelingen Jeugdgezondheidszorg van de volgende GGD'en voor het beschikbaar maken van vaccinatiepercentages per school en voor het mede-ondertekenen van de uitnodigingsbrieven: GGD Midden-Holland, GGD Noordwest-Veluwe, GGD Regio Stedendriehoek, GGD Rotterdam e.o., GGD Zeeland, GGD Zuidhollandse Eilanden, GGD Zuid-Holland West, GGD Zuid-Holland Zuid, de volgende Provinciale Entadministraties voor het beschikbaar stellen van vaccinatiegegevens: Stichting Provinciale Entadministratie Gelderland, Afdeling Entadministratie, GGD Rotterdam e.o., AstraZeneca Ltd. Voor het beschikbaar stellen van de EMLA® verdovende pleisters.

### Literatuur

1. Koppen S, De Groot R, Neijens HJ, Nagelkerke N, Van Eden W, Rumke HC. No epidemiological evidence for infant vaccinations to cause allergic disease. *Vaccine* 2004;22:3375-85.
2. Bernsen RM, van de Wouden JC. Re: No epidemiological evidence for infant vaccinations to cause allergic disease. Letter to the Editor. *Vaccine* 2005;23:1427.

3. Mommers M, Weishoff-Houben M, Swaen GM, Creemers H, Freund H, Dott W, van Schayck CP: Infant immunization and the occurrence of atopic disease in Dutch and German children: a nested case-control study. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:329-34.
4. Laubereau B, Grote V, Holscher G, Holscher B, Frye C, Wichmann HE, Heinrich J: Vaccination against Haemophilus influenzae type B and atopy in east German schoolchildren. *Eur J Med Res* 2002;7:387-92.
5. DeStefano F, Gu D, Kramarz P, Truman BI, Iademarco MF, Mullooly JP, Jackson LA, Davis RL, Black SB, Shinefield HR, Marcy SM, Ward JI, Chen RT: Vaccine Safety Datalink Research Group. Childhood vaccinations and risk of asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:498-504.
6. Conyn-Van Spaendonck MA, de Melker HE, Abbink F, Elzinga-Gholizadea N, Kimman TG, van Loon T. Immunity to poliomyelitis in The Netherlands. *Am J Epidemiol* 2001;153:207-14.
7. Asher MI, Keil U, Anderson HR et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483-91.
8. Anyo G, Brunekreef B, de Meer G, Aarts F, Janssen NA, van Vliet P. Early, current and past pet ownership: associations with sensitization, bronchial responsiveness and allergic symptoms in school children. *Clin Exp Allergy* 2002;32:361-6.
9. Rothman K. *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998: 256-7.
10. Van de Ven MO, van den Eijnden JJ, Engels RC. Prevalentie van astma, hooikoorts en eczeem bij Nederlandse vroeg-adolescenten. *TSG* 2005;83: 135-44.



## Epidemiologische trends in cryptokokkose

### De *Cryptococcus gattii*-uitbraak in Canada

F. Hagen en T. Boekhout<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centraal Bureau voor Schimmelmelcultures, Uppsalalaan 8, 3584 CT Utrecht, e-mail: boekhout@cbs.knaw.nl

**C**ryptokokkose is, indien onbehandeld, een fatale ziekte die in Nederland hoofdzakelijk veroorzaakt wordt door de gist *Cryptococcus neoformans* en soms door *Cryptococcus gattii*. Een belangrijk verschil tussen beide soorten is dat *C. gattii* voornamelijk immunocompetente individuen infecteert, terwijl *C. neoformans* een voorkeur heeft voor immunodeficiënte personen. Daarnaast wordt *C. gattii* hoofdzakelijk aangetroffen in tropische en subtropische regio's, terwijl *C. neoformans* wereldwijd voorkomt. Het verspreidingspatroon van *C. gattii* is recentelijk echter ingrijpend gewijzigd door een uitbraak op Vancouver Island (British Columbia, Canada) waar een gematigd zeeklimaat heerst. Epidemiologisch onderzoek heeft aangetoond dat deze cryptokokkose-uitbraak werd veroorzaakt door een zeldzaam genotype van *C. gattii*. Voor deze uitbraak waren hiervan slechts enkele isolaten bekend. Echter, gedurende het afgelopen decennium worden stammen van dit genotype frequenter geïsoleerd, vooral in Zuid-Amerika. Het aantal *C. neoformans*-infecties in Nederland in HIV/Aidspatiënten vertoont een dalende trend, mede door de introductie van de HAART-therapie. Maar artsen en microbiologen dienen nu ook alert te zijn op infecties met *C. gattii* bij (immunocompetente) personen die recentelijk Vancouver Island en het vaste land van British Columbia (Canada) hebben bezocht.

Cryptokokkose is de meest voorkomende levensbedreigende systemische schimmelinfectie bij HIV-geïnfecteerde mensen.<sup>7,24</sup> De meest voorkomende klinische manifestatie, gedissemineerde meningo-encefalitis, kent een fatale afloop indien behandeling met antimycotica achterwege blijft. Schattingen van UNAIDS/WHO laten zien dat in Afrika, voornamelijk ten zuiden van de Sahara (www.who.int/hiv/; data 2002), meer dan 28 miljoen men-

sen met het Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV) zijn geïnfecteerd. Infectie met *C. neoformans* vormt voor deze HIV-geïnfecteerde populatie een aanzienlijk gezondheidsrisico. Tussen 1989 en 1998 is in Zuid-Afrika de incidentie van cryptokokkose verzesvoudigd, en in verreweg de meeste gevallen betreft het hier HIV-geïnfecteerden.<sup>20</sup> In de provincie Gauteng (Zuid-Afrika, 9 miljoen inwoners) bedraagt de incidentie van *Cryptococcus*-infecties 13,8 per

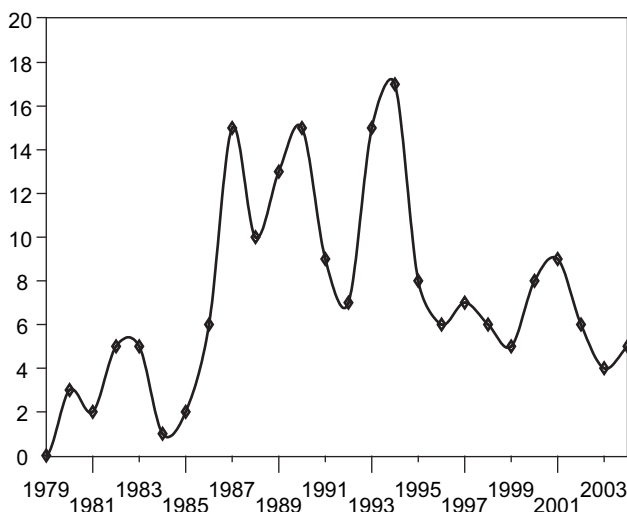


100.000 inwoners, 18 per 100.000 inwoners boven de 15 jaar oud, en maar liefst 3.117 per 100.000 HIV-geïnfecteerde inwoners. Deze laatste categorie betreft voornamelijk (98%) jonge, zwarte Zuid-Afrikanen,<sup>20</sup> waarmee cryptokokkose in Afrika kan worden opgevat als een armoedege-relateerde infectieziekte, waarvoor, helaas, vanuit de politiek weinig belangstelling bestaat. Cynisch is dat behandeling goed mogelijk is, maar wegens financieel-economische ontwikkelingen en gebrek aan politieke wil achterwege blijft.

dit is de eerste uitbraak waarbij zowel  
mensen en dieren op grote schaal werden  
geïnfecteerd

### Cryptokokkose in Nederland

In het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam wordt een collectie van *C. neoformans*-isolaten bewaard afkomstig van diverse Nederlandse klinische centra, die een periode bestrijkt van 1977 tot heden. In totaal zijn 193 isolaten getypeerd. De meeste isolaten waren afkomstig uit hersenvocht (77%), en in mindere mate uit bloed (15%) en overig lichaamsmateriaal (8%), zoals long- en botweefsel. De incidentie van cryptokokkose vertoonde een duidelijke stijging met de opmars van het HIV-virus in het begin van de jaren tachtig van de vorige eeuw, maar na de introductie van de HAART-therapie is een duidelijke afname van het aantal *Cryptococcus*-infecties zichtbaar (figuur 1).<sup>25</sup> De grote meer-

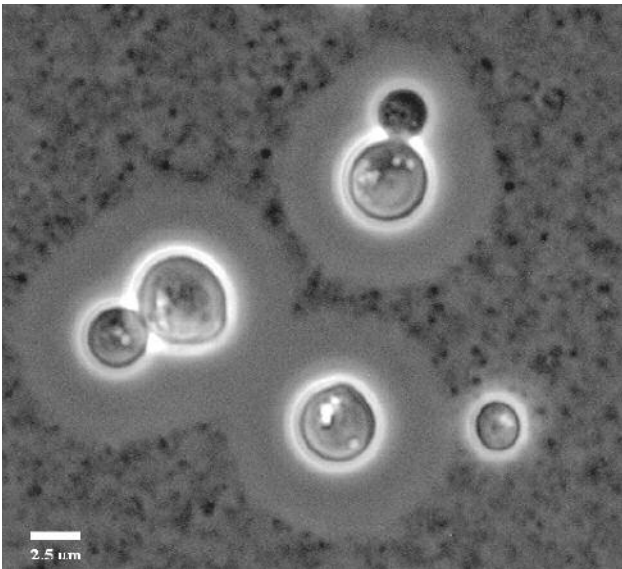


**Figuur 1.** De ontwikkeling van cryptokokkose in Nederland gedurende de periode 1979 tot 2004. Het grootste aantal isolaten ( $n = 99$ ) was afkomstig van HIV-geïnfecteerden, 35 isolaten waren afkomstig uit immuungecompromitteerde patiënten, 17 van immunocompetente patiënten en 42 hadden een onbekende klinische herkomst.

derheid van isolaten ( $n = 153$ ) was afkomstig van mannen en 39 van vrouwen. De incidentie van cryptokokkose varieerde bij vrouwen gedurende de onderzochte periode tussen 0 en 4 gevallen per jaar, met een gemiddelde van 1,56 per jaar. Bij mannen vertoonde de incidentie een sterke stijging tot 16 gevallen per jaar in 1994, met een gemiddelde van 6,1 per jaar. De hoogste aantallen kwamen voor in Amsterdam ( $n = 77$ ), Nijmegen ( $n = 12$ ), Rotterdam ( $n = 9$ ) en Utrecht ( $n = 13$ ).

*Cryptococcus neoformans* en *C. gattii* zijn facultatieve mens- en dierpathogene gisten met een kapsel (zie figuur 2). Isolaten van *C. neoformans* kunnen worden geïsoleerd uit een grote verscheidenheid aan habitats, zoals vogeluitwerpselen en guano (meststof bestaande uit de verdroogde mest en overblijfselen van zeevogels, die op onbewoonde eilanden en klippen in de loop der eeuwen tot dikke lagen is opeengehoopt), insecten, bomen, lucht en gefermenteerde vruchtensappen.<sup>5,13</sup> Waarschijnlijk is de primaire ecologische niche van de soort gerelateerd aan bomen,<sup>8,17</sup> hoewel dat in Europa nog niet is vastgesteld. Hier is vooral het voorkomen van de gist in vogeluitwerpselen belangrijk, omdat deze een bron van besmetting kunnen zijn.<sup>13,16,22</sup>

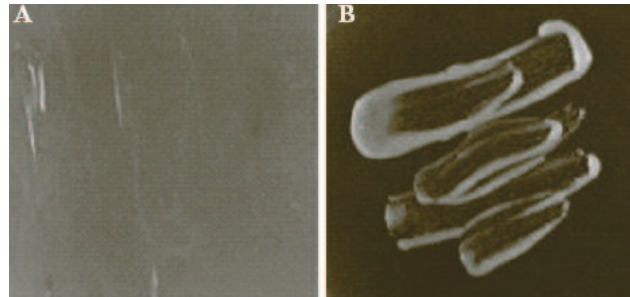
Gedurende de laatste jaren is duidelijk geworden dat *C. neoformans* in feite een soortencomplex betreft, waarvan de verschillende varianten behoren tot verschillende soorten, genotypen en serotypen. Door middel van DNA-fingerprinting met behulp van PCR en AFLP ('Amplified fragment length polymorphism')-analyse van een wereldwijd verzamelde collectie van isolaten is aangetoond dat er tenminste 10 genotypen in het complex voorkomen.<sup>1,3,4,21</sup> Een aantal van deze genotypen verschilt ook in klinische manifestatie. Genotypering en sequentieanalyse van een aantal genen en het ribosomale DNA hebben ertoe geleid dat *C. neoformans* var. *gattii* nu als een aparte soort, *C. gattii*, wordt opgevat.<sup>3,14</sup> Mogelijk behoren ook de serotype D (= *C. neoformans* var. *neoformans*) en de serotype A-stammen (= *C. neoformans* var. *grubii*) tot aparte soorten. Een extra bijzonderheid is het voorkomen van hybriden tussen serotype A- en D- isolaten, de zogenaamde AD-hybriden, die klinisch vooral in Zuid-Europa van belang zijn.<sup>6</sup> Dergelijke hybriden komen ook voor tussen *C. gattii* en *C. neoformans*.<sup>4</sup> Een belangrijke ontwikkeling is dat het genoom van 2 serotype D-stammen is opgehelderd,<sup>18</sup> en dat er momenteel wordt gewerkt aan de genomanalyse van een serotype A-stam en van enkele varianten van *C. gattii*. Tevens worden methoden ontwikkeld om de virulentie en genoomvariatie te onderzoeken.



**Figuur 2.** Microscopische opname van *Cryptococcus gattii* (CBS 883) cellen, negatief gekleurd met behulp van Oost-Indische inkt waardoor het extracellulaire kapsel duidelijk zichtbaar is.

### Vancouver Island uitbraak

Sinds 1999 is de incidentie van cryptokokkose op Vancouver Island, gelegen voor de westkust van Canada (zie kaart), sterk gestegen van 8,5 tot 37 gevallen per miljoen inwoners per jaar.<sup>11,12</sup> Alle geïnfecteerde individuen waren immunocompetent en woonden op het eiland of hadden dit kort tevoren bezocht. In de meeste gevallen (72%) betrof het een infectie van de longen, en bij slechts 26% werd een aantasting van het centrale zenuwstelsel geconstateerd. De patiënten varieerden in leeftijd van 11 tot 87 jaar, met een gemiddelde van bijna 60 jaar<sup>12</sup> met een incubatietijd tussen de 61 en 328 dagen.<sup>19</sup> Achtenvijftig procent was mannelijk, en de meerderheid (bijna 95%) blank, de overige Aziatisch. Naast mensen werden ook grote aantallen (>200) geïnfecteerde dieren aangetroffen, waaronder katten, honden, fretten, maar ook dolfijnen. Deze laatste spoelden dood aan op stranden op, of in de buurt van Vancouver Island. Dit is de eerste uitbraak waarbij zowel mensen en dieren op grote schaal werden geïnfecteerd door cryptokokken. Opmerkelijk is dat vrijwel alle ziektegevallen van mensen en dieren zich voordeden op het Zuidoostelijk gelegen deel van het eiland en wel in een speciale ecologische zone, de zogenoemde 'Coastal Douglas Fir' (CDF) biogeoklimatologische zone. Uitgebreide bemonstering van de lucht, grond, maar ook directe bemonstering van diverse bomen die voorkomen in deze CDF-zone, waaronder de aardbezieboom (= *Arbutus* spp.), els, eik, ceder, Douglas spar, en andere soorten, heeft aangetoond dat de gist op grote schaal voorkomt op bomen. Ook kon de gist worden aangetoond in de bovenste 10 cm van de aarde en in de lucht nabij



**Figuur 3.** Canavanine-glycine-broomthymolblauw (CGB) medium is een gebruikelijke methode om *Cryptococcus neoformans* (A; negatief) te onderscheiden van *Cryptococcus gattii* (B; positief).<sup>15</sup> *C. gattii* is, in tegenstelling tot *C. neoformans*, resistent tegen L-canavanine en is daardoor in staat om glycine te assimileren waardoor de kleur van het medium omslaat van lichtgroen naar blauw. Verdere differentiatie in beide *Cryptococcus*-soorten is alleen mogelijk met serotypering en moleculaire technieken. (Deze foto's kunt u in kleur bekijken op onze website [www.infectieziektenbulletin.nl](http://www.infectieziektenbulletin.nl))

besmette bomen. De diepere grondlagen waren echter negatief. De bemonsterde *Eucalyptus*-bomen, een belangrijke bron van *C. gattii*-infectie in Australië, waren echter negatief.<sup>2</sup> Inmiddels is vastgesteld dat de gist zich ook op het Canadese vasteland heeft gevestigd en dus mogelijk zijn areaal uitgebreid (K. Bartlett, persoonlijke mededeling).

De voor de uitbraak verantwoordelijke gist werd met behulp van fenotypische (figuur 3) en moleculaire technieken geïdentificeerd als *Cryptococcus gattii*, die, zoals al vermeld (zie kader), vroeger werd geclassificeerd als een variëteit van *C. neoformans*. *C. gattii* was tot deze uitbraak vooral

### de gist kan na vestiging in Europa tot eenzelfde uitbraak leiden als in Canada

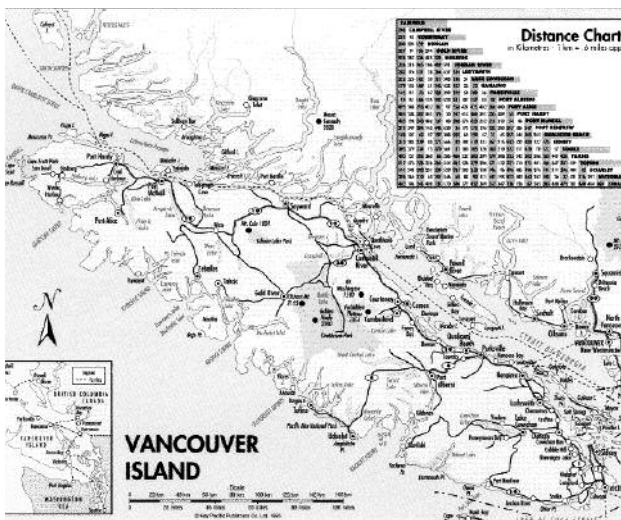
bekend van meer tropische gebieden, zoals grote delen van Zuid-Amerika, Azië, en Australië. Binnen *C. gattii* komen 4 genotypen voor en 1 hiervan, namelijk genotype VGII/AFLP6, bleek verantwoordelijk voor de uitbraak.<sup>3,12,21</sup> Dit genotype werd pas recentelijk onderscheiden en was tot voor kort bekend van een zeer beperkt aantal locaties in Uruguay, Aruba, Californië en Seattle in de staat Washington.<sup>3,21</sup> Dit laatste isolaat, afkomstig uit sputum van een patiënt, werd in het begin van de jaren 70 van de vorige eeuw geïsoleerd, en toont aan dat het zeer waarschijnlijk is dat het genotype VGII/AFLP6 toen al in de omgeving van Vancouver Island aanwezig was, zonder dat dit zich ontwikkelde tot een epidemische uitbraak. PCR-

fingerprinting en AFLP-analyse van uitbraakgerelateerde isolaten afkomstig van mensen, dieren en de natuurlijke omgeving, heeft aangetoond dat de genetische variatie binnen de populatie zeer beperkt is. Met PCR-fingerprinting konden 2 subtypen worden onderscheiden, terwijl AFLP 3 subtypen liet zien. Het overgrote deel behoorde echter tot één enkel type, namelijk genotype VGIIa of AFLP6A.<sup>12</sup> We weten inmiddels dat hetzelfde genotype VGII/AFLP6 ook infecties veroorzaakt in Colombia, Brazilië en delen van Azië en Australië.<sup>1,3,9,21,23</sup> Zeer recentelijk zijn enkele stammen van dit genotype opgedoken in Griekenland (A. Velegraki, F. Hagen & T. Boekhout, ongepubliceerde waarnemingen). Vermoedelijk bestaat er geen epidemiologisch verband tussen de Europese en Canadese isolaten. Wel is het opmerkelijk dat de ‘tropische’ gist *C. gattii* binnen een kort tijdsbestek opduikt in gebieden met een gematigd tot mediterraan klimaat. Het is niet uitgesloten dat de gist, na vestiging in Europa, tot eenzelfde uitbraak kan leiden als in Canada. Een recent voorbeeld is een geval van cryptokokkose bij een Deense toerist die tijdens een vakantie in Canada een week op Vancouver Island verbleef. De *Cryptococcus*-stam geïsoleerd uit deze patiënt, bleek geheel identiek te zijn aan het ‘Vancouver Island AFLP6A’-genotype. Dit geeft aan hoe virulent *C. gattii*-isolaten van dit specifieke genotype kunnen zijn. Artsen en microbiologen dienen hierop alert te zijn.

Over de oorzaak van deze uitbraak bestaat nog veel onduidelijkheid. Vast staat dat de CDF-zone in het Zuidoosten van Vancouver Island een hoge dichtheid heeft van deels zeer kleine (< 1.1 µm) gistcellen, die tot diep in de longen kunnen penetreren en zo een infectie kunnen bewerkstelligen.<sup>12</sup> Waarschijnlijk zijn de infecties van mens en dier het gevolg van deze hoge dichtheid aan infectieuze cellen in de natuurlijke omgeving van Vancouver Island. Rest de vraag waarom deze dichtheid in het recente verleden zo kon toe-

nemen? Ook is nog onduidelijk hoe de uitbraak is begonnen en hoe de waargenomen, zeer beperkte, genetische variatie is ontstaan? Is er een enkele introductie geweest van 1 genotype, waaruit de 3 subtypen zich vervolgens hebben ontwikkeld of zijn de verschillende subtypen gescheiden geïntroduceerd? Gedetailleerd fylogeografisch onderzoek waarbij een groot aantal genetische merkers wordt onderzocht van een representatieve populatie van genotype VGII/AFLP6 afkomstig uit verschillende delen van de wereld moet deze vraag beantwoorden. Verder wijst alles erop dat de uitbraak is veroorzaakt door een bijzonder virulente stam, maar onduidelijk is hoe deze virulentie is ontstaan. Mogelijk is er sprake van een gecompliceerde interactie tussen enerzijds de genetische achtergrond van de gist,<sup>10</sup> en mogelijke opgetreden veranderingen hierin, die hebben geresulteerd in een hoge mate van virulentie, en anderzijds mogelijke veranderingen in het milieu die hebben geleid tot een sterke expansie van de gistpopulatie.

Gezien het recente karakter van de uitbraak ligt het ook voor de hand om hierbij aan klimaatsveranderingen, en meer specifiek de toegenomen temperatuur, gedurende de laatste jaren van de vorige eeuw te denken als oorzaak voor deze expansie. Verder onderzoek zal echter moeten uitwijzen of dit een juiste veronderstelling is of dat er nog andere oorzaken zijn, bijvoorbeeld gerelateerd aan het microklimaat of wijzigingen in het lokale natuurbeheer. Duidelijk is dat er in ieder geval een fascinerend onderzoeksgebied wacht met vele interessante onderzoeksvragen, die alleen met een multifunctioneel team van onderzoekers adequaat beantwoord kunnen worden. Deze uitbraak van *C. gattii* wordt momenteel door diverse onderzoeksgroepen, met verschillende expertises onderzocht, waarbij diverse Noord-Amerikaanse en een Australische en Nederlandse onderzoeksgroep betrokken zijn.



Het artikel verscheen eerder in iets andere vorm in het Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie (NTMM) 13e jaargang, nummer 2, mei 2005 met als titel: ‘*Cryptococcus neoformans* en *Cryptococcus gattii*’.

## Literatuur

1. Barreto de Oliveira, M.T., Boekhout, T., Theelen, B., Hagen, F., Baroni, F.C., Lazera, M., Lengeler, K.B., Heitman, J., Rivera, I.N.G. & Paula, C.R. (2003) *Cryptococcus neoformans* shows a remarkable genotypic diversity in Brazil. *J. Clin. Microbiol.* 42: 1356-1359.
2. Bartlett, K.H. 2005. Canadian *Cryptococcus gattii* – temporary visa or landed immigrant. Abstract S13.1. In: 6th International Conference on *Cryptococcus* and cryptococcosis, June 24-28, Boston, USA, pp. 71-72.
3. Boekhout, T., Theelen, B., Diaz, M., Fell, J.W., Hop, W.C.J., Abeln, E.C.A., Dromer, F. & Meyer, W. (2001) Hybrid genotypes in the pathogenic yeast *Cryptococcus neoformans*. *Microbiology (UK)* 147: 891-907.
4. Bovers, M., Hagen, F., Kuramae, E.E., Diaz, M.R., Spanjaard, L., Dromer, F., Hoogveld, H.L. & Boekhout, T. (2006) Unique hybrids between the fungal pathogens *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* (2006) *FEMS Yeast Res.* 6:599-607.
5. Casadevall, A. & Perfect, J. 1998. *Cryptococcus neoformans*. ASM Press, Washington, D.C., U.S.A., pp. 1-541.
6. Cogliati, M., Esposto, M.C., Clarke, D.L., Wickes, B.L. & Viviani, M.A. 2001. Origin of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* diploid strains. *J. Clin. Microbiol.* 39: 3889-3894.
7. Dupont, B., Crewe Brown, H.H., Westermann, K., Martins, M.D., Rex, J.H., Lortholary, O. & Kauffmann C.A. 2000. Mycoses in AIDS. *Med. Mycol.* 38 Suppl.: 259-267.
8. Ellis, D.H. & Pfeiffer, T.J. 1990. Ecology, life cycle, and infectious propagule of *Cryptococcus neoformans*. *Lancet.* 336: 923-925.
9. Escadón, P., Martínez, M., Sánchez, A., Meyer, W. & Castañeda, E. 2006. Molecular epidemiology of clinical and environmental isolates of the *Cryptococcus neoformans* species complex reveals a high genetic diversity and the presence of the molecular type VGII mating type a in Colombia. *FEMS Yeast Res.* 6:625-635.
10. Fraser, J.A., Giles, S.S., Wenink, E.C., Geunes-Boyer, S.G., Wright, J.R., Diezmann, S., Allen, A., Stajich, J.E., Dietrich, F.S., Perfect, J.R., and Heitman, J. 2005. Same-sex mating and the origin of the Vancouver Island *Cryptococcus gattii* outbreak. *Nature* 437(7063):1360-1364
11. Hoang, L.M., Maguire, J.A., Doyle P., Fyfe M., Roscoe D.L. 2004 *Cryptococcus neoformans* infections at Vancouver Hospital and Health Sciences Centre (1997-2002): epidemiology, microbiology and histopathology *J. Med. Microbiol.* 53(Pt 9):935-940
12. Kidd, S., Hagen, F., Tscharke, R.L., Huynh, M., Bartkett, K.H., Fyfe, M., MacDougall, L., Boekhout, T., Kwon-Chung, J. & Meyer, W. 2004. Molecular epidemiology of the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada) revealed involvement of a rare genotype of *Cryptococcus gattii*. *Proc. Natl. Acad. Sc. U.S.A.* 101: 17258-17263.
13. Kwon-Chung, K.J. (1998) *Filobasidiella* Kwon-Chung. In: *The yeasts, a taxonomic study*, 4th ed. (Kurtzman, C.P. & Fell, J.W., eds). Elsevier Science Publ. Amsterdam, pp. 656-662.
14. Kwon-Chung, K.J., Boekhout, T., Fell, J.W. & Diaz, M. 2002. *Cryptococcus gattii* (Vanbreus. & Takashio) Kwon-Chung & Boekhout comb. nov. (Fungi, Basidiomycota, Hymenomycetes, Tremellomycetoidea) and a proposal to conserve the name *Cryptococcus gattii*. *Taxon* 51: 804-806.
15. Kwon-Chung, K.J., Polacheck, I., and Bennett, J.E. 1982 Improved diagnostic medium for separation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotypes A and D) and *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotypes B and C). *J Clin Microbiol.* 15:535-537.
16. Lagrou, K., Van Eldere, J., Keuleers, S., Hagen, F., Merckx, R., Verhaegen, J., Peetermans, W. & Boekhout, T. 2005. Zoonotic transmission of *Cryptococcus neoformans* from a magpie to an immunocompetent patient. *J. Intern. Med.* 257: 385-388.
17. Lazera, M.S., Pires, F.D., Camillo-Coura, L., Nishikawa, M.M., Bezerra, C.C., Trilles, L. & Wanke, B. 1996. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* in decaying wood forming hollows in living trees. *J. Med. Vet. Mycol.* 34: 127-131.
18. Loftus BJ, Fung E, Roncaglia P, Rowley D, Amedeo P, Bruno D, Vamathevan J, Miranda M, Anderson IJ, Fraser JA, Allen JE, Bosdet IE, Brent MR, Chiu R, Doering TL, Donlin MJ, D'Souza CA, Fox DS, Grinberg V, Fu J, Fukushima M, Haas BJ, Huang JC, Janbon G, Jones SJ, Koo HL, Krzywinski MI, Kwon-Chung JK, Lengeler KB, Maiti R, Marra MA, Marra RE, Mathewson CA, Mitchell TG, Pertea M, Riggs FR, Salzberg SL, Schein JE, Shvartsbeyn A, Shin H, Shumway M, Specht CA, Suh BB, Tenney A, Utterback TR, Wickes BL, Wortman JR, Wye NH, Kronstad JW, Lodge JK, Heitman J, Davis RW, Fraser CM, Hyman RW. 2004. The genome of the basidiomycetous yeast and human pathogen *Cryptococcus neoformans*. *Science*.307: 1321-1324.
19. MacDougall, L. and Fyfe, M. 2006. Emergence of *Cryptococcus gattii* in a novel environment provides clues to its incubation period. *J Clin. Microbiol.* 2006 44:1851-1852.
20. McCarthy, K., Crewe-Brown, H.H., Maloba, M.R.B. & Hajjeh, R. 2003. The burden of cryptococcosis in Gauteng: results of population-based active surveillance: 2002-2003. *Comm. Dis. Surv. Bull. Nov.* 2003:10-12.
21. Meyer, W., Castañeda, A., Jackson, S., Huynh, M., Castañeda, E. & The Ibero-American cryptococcal study group. Molecular typing of IberoAmerican *Cryptococcus neoformans* isolates. *Emerg. Infect. Dis.* 9: 189-195.
22. Nosanchuk, J.D., Shoham, S., Fries, B.C., Shapiro, D.S., Levitz, S.M. & Casadevall, A. 2000. Evidence of zoonotic transmission of *Cryptococcus neoformans* from a pet cockatoo to an immunocompromised patient. *Ann. Intern. Med.* 132: 205-208.
23. Trilles, L., Lazera, M., Wanke, B., Theelen, B. & Boekhout, T. (2003) Genetic characterization of environmental isolates of the *Cryptococcus neoformans* species complex from Brazil. *Med. Mycol.* 41: 383-390.
24. Viviani, M.A., Cogliati, M., Esposto, M.C., Lemmer, K., Tintelnot, K., Valiente, M.F., Swinne, D., Velegriaki, A., Velho, R.; the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Cryptococcosis Working Group. Molecular analysis of 311 *Cryptococcus neoformans* isolates from a 30-month ECMM survey of cryptococcosis in Europe. *FEMS Yeast Res.* 2006 6:614-619.
25. Walenkamp, A.M.E., van Elden, L.J.R., Lipovsky, M.M., Reiss, p., Meis, J.F.G.M., de Marie, S., Dankert, J., Hoepelman, I.M. and the Dutch Cryptococcosis Study Group. Epidemiology of cryptococcosis in the Netherlands: a 12-year survey (1986-1999) and the effect of highly active antiretroviral therapy (HAART). *AIDS* 14: 2787-2788.

## A B S T R A C T S

**Shigella on a school with disabled children**

On the 20th of September 2005, the Municipal Public Health Service Rotterdam was notified that a child on a school for disabled children was positive for *Shigella sonnei*. After faeces-examination, four children were tested positive. *Shigella* positive children without diarrhoea were allowed to stay at school. Due to strict measurements, there was no further spread of *Shigella*.

**Infant vaccinations and reported allergic disease in 8-12 year old children**

Evidence for the relationship between the diphtheria tetanus pertussis (DTP) vaccination and allergic disorders is inconclusive, because the available studies that constitute the evidence are liable to confounding by indication. Further the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccination was added recently to most existing vaccination programmes and therefore no conclusive data on the relationship with allergic disorders are yet available. Objective of the study was to assess the relationship between vaccinations in the first year of life and reported allergic disorders at primary school age. We conducted a cross sectional study in 1875 children attending Orthodox Reformed (Protestant) primary schools in the Netherlands. The parents returned questionnaires with data on vaccination status, allergic symptoms and lifetime allergic disorders (asthma, hay fever, eczema and food allergy), and possible confounders. In the diphtheria tetanus pertussis (inactivated) poliomyelitis (DTP-IPV) vaccinated group Hib vaccinated and Hib unvaccinated children were compared as to allergic disorders. No clinically or statistically significant differences in the prevalence of asthma, hay fever, eczema and food allergy appeared between vaccinated and unvaccinated groups. The DTP-IPV vaccination and the Hib-vaccination, administered in the first year of life, do not increase the risk of allergic disorders in 8-12 years-old, Dutch children.

**Epidemiological trends in cryptococcosis - The *Cryptococcus gattii* outbreak in Canada**

Cryptococcosis is, when untreated, a fatal disease, which in the Netherlands is mainly caused by the basidiomycetous yeast *Cryptococcus neoformans*, and in more rare cases by *Cryptococcus gattii*. Infections with *C. gattii* occur almost only in immunocompetent individuals, while *C. neoformans* has a predilection for immunodeficient humans. Another major epidemiological difference between both species is the restriction of *C. gattii* to tropical and sub-tropical regions, whereas *C. neoformans* can be found worldwide. However, the distribution pattern of *C. gattii* has dramatically changed by an ongoing outbreak in the temperate climate of Vancouver Island (British Columbia, Canada). Epidemiological research revealed that the outbreak is caused by the rare AFLP genotype 6 (= VGII) of *C. gattii*. Only a few strains of this genotype were known before this outbreak. Since the past decade, however, strains of this genotype are isolated more frequently, especially in South America. In the Netherlands, the number of infections with *C. neoformans* in HIV/AIDS patients shows a decreasing trend, due to the introduction of the HAART therapy. However, clinicians and microbiologists should also be alert for infections caused by *C. gattii* in (immunocompetent) individuals who travelled recently to Vancouver Island and the main land of British Columbia (Canada).



VAN BUREAU LCI

## Draaiboeken

Recent zijn 3 draaiboeken op de website [www.infectieziekten.info](http://www.infectieziekten.info) geplaatst. Het betreft de herziening van de Operationele deeldraaiboeken Influenza. De deeldraaiboeken Influenza deel 1 en deel 2 zijn in mei vastgesteld in het Landelijk Overleg Infectieziektebestrijding (LOI). Aangezien veel professionals zich momenteel voorbereiden op een mogelijke uitbraak van (aviaire) influenza, zijn de conceptversies al eerder op de website geplaatst.

### **Operationeel deeldraaiboek deel 1. Aviaire influenza, gevolgen voor de volksgezondheid**

In het draaiboek worden onder het kopje 'Versiebeheer' alle aanpassingen ten opzichte van de vorige versie systematisch opgesomd.

In de inleiding en in hoofdstuk 2 zijn de meest recente data van de WHO verwerkt. De rol van de arbodienst bij de verstrekking van profylaxe en vaccinatie, behandeling en het houden van toezicht is in deze herziene versie explicieter beschreven.

Er zijn 2 bijlagen over diagnostiek toegevoegd (XIX en XIXa). Deze bijlagen komen overeen met de bijlagen over diagnostiek in Operationeel deeldraaiboek 2. Tenslotte is bijlage XVII 'Voorbeelden van casusdefinities' aangepast.

### **Operationele deeldraaiboek 2. Incidentele introductie nieuw humaan influenzavirus in Nederland**

Het operationele deeldraaiboek 2 is ook herzien. Het draaiboek is van toepassing in zowel fase 3 als fase 4 van de WHO pandemische fasering. Het draaiboek is nu dus ook van toepassing in de situatie van incidentele besmettingen met een epidemiologische link door blootstelling aan pluimvee dat besmet is met hoogpathogeen aviaire influenzavirus.

Het draaiboek is in omvang toegenomen door het toevoegen van de bijsluiterteksten van Tamiflu, waarbij ook de kinderdosering is opgenomen (deze bijlagen XIa, XIb, XIIa en XIIb zijn vanwege technische redenen voorlopig als aparte documenten op de website geplaatst). Een belangrijke verbetering is het overzichtelijke stroomdiagram met de routing van het diagnostische materiaal in de verschillende pandemische faseringen.

Er is nu tevens een werkinstructie beschikbaar voor het afnemen van monstermateriaal en de juiste verpakkingsmethodiek. U kunt deze presentatie vinden onder de rubriek 'Nieuws'/'Aviaire influenza'.

### **Draaiboek Extramuraal procedures bij melding van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob**

Zoals in het maartnummer van het Infectieziekten Bulletin al werd aangekondigd is na het herziene protocol Creutzfeldt-Jakob nu ook het herziene draaiboek 'Extramuraal procedures bij melding van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob' op de website geplaatst. De te volgen procedures zijn verhelderd, er is een bijlage toegevoegd over inschatting van transmissierisico's en een registratieformulier. Het draaiboek werd tegelijk met het protocol vastgesteld in het LOI.

## Verpleegkundige stappenplannen

Onlangs zijn de Verpleegkundige Stappenplannen Infectieziekten (VSI) 'Legionellose', 'Buiktyfus/paratyfus' en 'Hepatitis A' vastgesteld in het Landelijk Overleg Verpleegkundigen Infectieziekten (LOVI) en in hun definitieve versie op de website [www.infectieziekten.info](http://www.infectieziekten.info) geplaatst. Voor de wijzigingen ten opzichte van de conceptversies verwijzen wij u naar de verantwoording van het betreffende stappenplan.

De VSI 'Meningokokken', 'Pertussis', 'Shigella' en de toelichting zijn gewijzigd. Dit omdat de lay-out van de VSI is aangepast op grond van opmerkingen uit de verschillende POI (Provinciaal Overleg Infectieziekten).

Voor Pertussis is naar aanleiding van een LOI-besluit (Landelijk Overleg Infectieziektebestrijding) een wijziging verwerkt onder 2.1 a: onderneem geen actie wanneer de ziektedag langer is dan 6 weken.

Daarnaast zullen er 5 nieuwe VSI-concepten op de website worden geplaatst; 'Hepatitis B-Acuut', 'Hepatitis B-Chronisch', 'Ornithose', 'Leptospirose' en 'Malaria'. U wordt uitgenodigd om de komende 4 maanden via de POI op deze VSI te reageren. Het reactieformulier is door de POI 'te omslachtig' bevonden. Daarom kunnen de Wordbestanden van de concept-VSI worden gebruikt om te reageren.

## Richtlijnen

Onlangs zijn er 2 nieuwe richtlijnen op de website [www.infectieziekten.info](http://www.infectieziekten.info) geplaatst.

### **Draaiboek 'Partnerwaarschuwing bij soa'**

In het LAV-LOI van 2005 is het door Soa Aids Nederland opgestelde draaiboek 'Partnerwaarschuwing bij soa' vastgesteld. Partnerwaarschuwing is het waarschuwen van seksuele contacten van mensen bij wie een soa is vastgesteld.

Aanname hierbij is dat seksuele partners van mensen bij wie een soa is vastgesteld zelf ook geïnfecteerd kunnen zijn, maar (nog) asymptomatisch zijn en daarom geen deskundige raadplegen. Na de waarschuwing bepalen de partners zelf of zij zich al dan niet laten testen en eventueel behandelen.

Partnerwaarschuwing bij soa wordt uitgevoerd door verschillende hulpverleners. Dit draaiboek is vooral geschreven voor sociaal-verpleegkundigen van GGD'en van de afdeling soa-bestrijding, en interessant voor alle disciplines werkzaam op het gebied van soa.

In het draaiboek zijn hoofdstukken gewijd aan:

- De definitie van partnerwaarschuwing
- De doelen :
  - preventie van verspreiding van soa
  - vroegbehandeling om complicaties te voorkomen
  - het voorkomen van herinfecties.
- De verschillende methoden van partnerwaarschuwing;
- De voorwaarden van partnerwaarschuwing;
- Partnerwaarschuwing bij de verschillende soa.

Diverse bijlagen met achtergrondinformatie completeren dit draaiboek.

### **Wegwijzer Regionale soa-bestrijding**

Een tweede richtlijn, ook opgesteld door Soa Aids Nederland en in het LOI van januari 2006 vastgesteld, is de Wegwijzer Regionale soa-bestrijding (Handleiding voor inventarisatie behoefte en aanbod in de regionale soa-bestrijding door GGD'en). Deze richtlijn is de herziening van de 'Wegwijzer' uit 2000 en een hulpmiddel voor GGD'en om zicht te krijgen op de soa-bestrijding in de eigen regio. In deze richtlijn zijn enkele hoofdstukken gewijd aan algemene informatie over (regionale) soa-bestrijding, basistaken van de GGD en aan wet- en regelgeving. Belangrijk onderdeel van deze richtlijn zijn 6 tabellen - onder andere 'Berekenende schatting soa-incidentie' en 'Bestaande zorg en benodigde zorg' - in te vullen door de GGD. Ingevulde tabellen geven zicht op de regionale situatie waarop de GGD de interventies kan afstemmen.

De auteurs van Soa Aids Nederland en overige personen betrokken bij de commentaar rondes op deze draaiboeken, worden nogmaals bedankt voor de geleverde inspanning.

**Bureau LCI**

---

## AANKONDIGINGEN

---

7, 21 september, 5 oktober, 2, 23 november, 7, 21 december 2006. Amsterdam.

**Innoveren en Implementeren van vernieuwingen in de OGZ.** Organisatie NSPOH.  
Informatie [www.nspoh.nl](http://www.nspoh.nl), tel. 020-5664949 of [info@nspoh.nl](mailto:info@nspoh.nl).

Vanaf 14 september 2006. Amsterdam.

**Master of Public Health.** Organisatie NSPOH. Informatie [www.nspoh.nl](http://www.nspoh.nl), tel. 020-5664949 of [info@nspoh.nl](mailto:info@nspoh.nl).

14, 28 september, 12 oktober, 9, 23 november, 7, 21 december 2006. Amsterdam.

**Strategisch opereren in de OGZ, politiek-bestuurlijke context.** Organisatie NSPOH.  
Informatie [www.nspoh.nl](http://www.nspoh.nl), tel. 020-5664949 of [info@nspoh.nl](mailto:info@nspoh.nl).

21 september, 5 oktober, 2, 23 november, 7, 21 december 2006. Amsterdam.

**Leidinggeven en sturen op resultaat in de OGZ - Verbeteren, veranderen of vernieuwen in een professionele setting.** Organisatie NSPOH. Informatie [www.nspoh.nl](http://www.nspoh.nl), tel. 020-5664949 of [info@nspoh.nl](mailto:info@nspoh.nl).

Oktober 2006. Nijmegen.

**Master of Molecular Life Sciences.** Organisatie Hogeschool van Arnhem en Nijmegen.  
Meer informatie [www.hanbiocentre.nl](http://www.hanbiocentre.nl), tel. 024-3531978 of [corina.vandenberg@han.nl](mailto:corina.vandenberg@han.nl).

Juli t/m 29 september 2006. Nijmegen.

**Summer Course Molecular Biology Sciences.** Organisatie Hogeschool van Arnhem en Nijmegen. Meer informatie [www.hanbiocentre.nl](http://www.hanbiocentre.nl), tel. 024-3531978 of [corina.vandenberg@han.nl](mailto:corina.vandenberg@han.nl).

Najaar 2006. Nijmegen.

**Infectious Diseases.** Organisatie Hogeschool van Arnhem en Nijmegen. Meer informatie [www.hanbiocentre.nl](http://www.hanbiocentre.nl), tel. 024-3531978 of [corina.vandenberg@han.nl](mailto:corina.vandenberg@han.nl).

Vanaf 7 november 2006. Amsterdam.

**Immunologie.** Organisatie Hogeschool van Arnhem en Nijmegen. Meer informatie [www.hanbiocentre.nl](http://www.hanbiocentre.nl), tel. 024-3531978 of [corina.vandenberg@han.nl](mailto:corina.vandenberg@han.nl).

Vanaf 16 januari 2007. Amsterdam.

**Immuno hematologie.** Organisatie Hogeschool van Arnhem en Nijmegen. Meer informatie [www.hanbiocentre.nl](http://www.hanbiocentre.nl), tel. 024-3531978 of [corina.vandenberg@han.nl](mailto:corina.vandenberg@han.nl).

Vanaf 5 september. Amsterdam.

**Bloedbankkunde.** Organisatie Hogeschool van Arnhem en Nijmegen. Meer informatie [www.hanbiocentre.nl](http://www.hanbiocentre.nl), tel. 024-3531978 of [corina.vandenberg@han.nl](mailto:corina.vandenberg@han.nl).

Vanaf 6 maart 2007. Nijmegen.

**GMP voor Bloedbanken.** Organisatie Hogeschool van Arnhem en Nijmegen. Meer informatie [www.hanbiocentre.nl](http://www.hanbiocentre.nl), tel. 024-3531978 of [corina.vandenberg@han.nl](mailto:corina.vandenberg@han.nl).

Vanaf 24 oktober 2006. Nijmegen.

**Medisch Parasitologische Laboratoriumdiagnostiek.** Organisatie Hogeschool van Arnhem en Nijmegen. Meer informatie [www.hanbiocentre.nl](http://www.hanbiocentre.nl), tel. 024-3531978 of [corina.vandenberg@han.nl](mailto:corina.vandenberg@han.nl).

Vanaf 29 september 2006. Nijmegen.

**Klinische Cytologie.** Organisatie Hogeschool van Arnhem en Nijmegen. Meer informatie [www.hanbiocentre.nl](http://www.hanbiocentre.nl), tel. 024-3531978 of [corina.vandenberg@han.nl](mailto:corina.vandenberg@han.nl).

9 november. Nijmegen.

**Toegepaste Bio-informatica.** Organisatie Hogeschool van Arnhem en Nijmegen. Meer informatie [www.hanbiocentre.nl](http://www.hanbiocentre.nl), tel. 024-3531978 of [corina.vandenberg@han.nl](mailto:corina.vandenberg@han.nl).

22 januari 2007. Nijmegen.

**Workshop Laboratoriumdiagnostiek van Malariaparasieten.** Organisatie Hogeschool van Arnhem en Nijmegen. Meer informatie [www.hanbiocentre.nl](http://www.hanbiocentre.nl), tel. 024-3531978 of [corina.vandenberg@han.nl](mailto:corina.vandenberg@han.nl).

Vanaf 17 januari 2007. Nijmegen.

**Laboratoriumdiagnostiek van Malariaparasieten.** Organisatie Hogeschool van Arnhem en Nijmegen. Meer informatie [www.hanbiocentre.nl](http://www.hanbiocentre.nl), tel. 024-3531978 of [corina.vandenberg@han.nl](mailto:corina.vandenberg@han.nl).

Vanaf 9 januari 2007. Nijmegen.

**Laboratoriumdiagnostiek van Schimmels en Gisten.** Organisatie Hogeschool van Arnhem en Nijmegen. Meer informatie [www.hanbiocentre.nl](http://www.hanbiocentre.nl), tel. 024-3531978 of [corina.vandenberg@han.nl](mailto:corina.vandenberg@han.nl).



## REGISTRATIE INFECTIEZIEKTEN

## Meldingen Infectieziektenwet

	Week 09 - 12 totaal	Week 13 - 16 totaal	Week 17 - 20 totaal	Totaal t/m week 20 2006	Totaal t/m week 20 2005
<b>Groep A</b>					
Kinderverlamming	-	-	-	-	-
SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)	-	-	-	-	-
<b>Groep B</b>					
Bacillaire dysenterie	12	14	14	74	109
Botulisme	-	-	-	-	-
Buiktyphus	1	1	-	5	7
Cholera	-	-	-	-	-
Creutzfeldt-Jakob's Disease - Klassiek	2	3	-	9	5
Creutzfeldt-Jakob's Disease - Variant	-	-	-	-	1
Difterie	-	-	-	-	-
Febris recurrens	-	-	-	-	-
Hepatitis A	10	25	23	75	75
Hepatitis B	119	127	146	728	708
Hepatitis C Acuut	2	2	-	9	14
Hepatitis C Acuut en Drager	-	-	-	-	-
Hondsdolheid	-	-	-	-	-
Kinkhoest	250	279	286	1595	2779
Legionellose	9	16	14	64	53
Mazelen	-	-	-	-	-
Meningokokkose	11	23	24	94	132
Paratyphus A	1	2	1	5	2
Paratyphus B	-	-	1	2	4
Paratyphus C	-	-	-	-	-
Pest	-	-	-	-	-
Tuberculose *	-	-	-	-	-
Virale hemorrhagische koorts	-	-	-	-	-
Vlektyphus	-	-	-	-	-
Voedselvergiftiging of voedselinfectie *	-	-	-	-	-
<b>Groep C</b>					
Brucellose	1	-	-	2	-
Enterohemorragische E.coli	-	2	5	11	9
Gele koorts	-	-	-	-	-
Leptospirose	1	-	-	4	4
Malaria	20	22	18	104	128
Miltvuur	-	-	-	-	-
Ornithose/psittacose	4	9	10	36	21
Q-koorts	1	-	2	3	1
Rodehond	-	2	4	6	274
Trichinose	-	-	-	-	-

\* Zie periodiek overzicht.

Contactpersoon: J. Muilwijk, RIVM-CIE, tel: 030-2744127.

## Meldingen virologische ziekteverwekkers

	Week 09 - 12 totaal	Week 13 - 16 totaal	Week 17 - 20 totaal	Totaal t/m week 20 2006	Totaal t/m week 20 2005
Enterovirus	25	19	33	154	139
Adenovirus	103	84	79	476	385
Parechovirus	4	1	3	14	-
Rotavirus	500	381	132	1458	1134
Noro/SRV	17	8	3	64	-
Influenza A virus	109	100	32	276	604
Influenza B virus	64	26	8	136	167
Influenza C virus		5		5	-
Parainfluenza	21	29	20	115	205
RS-virus	93	39	15	1159	921
Rhinovirus	37	58	50	246	144
Mycopl.pneumoniae	63	51	32	308	255
hMPV	12	7	14	66	-
Coronavirus	15	9	-	70	-
Chlamydia psittaci	1	4	5	17	15
Chlamydia pneumoniae	1	8	2	12	-
Chlamydia trachomatis	887	886	832	4398	3745
HIV 1	48	46	62	261	-
HIV 2	-	2	-	4	-
Htlv	-	-	-	-	-
Hepatitis A virus	8	5	9	30	34
Hepatitis B virus	121	106	94	541	427
Hepatitis C virus	65	74	42	301	298
Hepatitis D virus	1	-	1	4	2
Hepatitis E virus	2	-	1	3	4
Bofvirus	1	-	1	3	10
Mazelenvirus	-	-	-	-	2
Rubellavirus	6	-	-	9	20
Parvovirus	32	32	41	160	95
Coxiella burnetti	2	5	1	12	3
Rickettsiae	1	2	2	6	-
Dengue virus	7	4	3	21	6
Hantavirus	-	-	2	2	-
West-Nile Virus	-	-	-	-	-

De weergegeven getallen zijn gebaseerd op de aantallen positieve resultaten zoals gemeld door de leden van de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie. Zonder toestemming van deze werkgroep mogen deze gegevens niet voor andere doeleinden worden gebruikt. Contactpersoon enterovirussen: H. v.d. Avoort, RIVM 030-2742059. Contactpersoon overige virussen: M.J. Veldman, RIVM 030-2742233.

## Meldingen bacteriële ziekteverwekkers in 2005

	Week 1-13 totaal	Week 14-26 totaal	Week 27-39 totaal	Week 40-53 totaal	Totaal t/m week 52 2005	Totaal t/m week 53 2004
<b>Salmonella</b>	<b>200</b>	<b>292</b>	<b>486</b>	<b>416</b>	<b>1394</b>	<b>1596</b>
S. Bovismorbificans	1	1	1	0	3	9
S. Brandenburg	7	10	8	2	27	19
<b>S. Enteritidis, totaal</b>	<b>68</b>	<b>111</b>	<b>210</b>	<b>100</b>	<b>489</b>	<b>739</b>
S. Enteritidis Pt4	37	31	52	31	151	210
S. Enteritidis Pt6	4	24	26	17	71	94
S. Enteritidis Pt21	8	10	43	18	79	131
S. Enteritidis overig	19	46	89	34	188	304
S. Goldcoast	0	0	0	2	2	16
S. Hadar	1	7	6	2	16	15
S. Infantis	8	1	4	6	19	22
S. Livingstone	1	0	3	0	4	8
S. Panama	3	1	1	0	5	9
S. Paratphi B	1	1	2	0	4	11
S. Typhi	0	3	3	8	14	20
<b>S. Thyphimurium, totaal</b>	<b>74</b>	<b>108</b>	<b>141</b>	<b>223</b>	<b>546</b>	<b>454</b>
S. Typhimurium 60	0	0	2	0	2	4
S. Typhimurium 401	2	1	2	7	12	18
S. Typhimurium 506	21	26	39	132	218	88
S. Typhimurium 510	2	9	8	1	20	22
S. Typhimurium overig	49	72	90	83	294	322
S. Virchow	1	2	6	7	16	15
Overige Salmonella	35	47	101	66	249	259
<b>Campylobacter, totaal</b>	<b>626</b>	<b>907</b>	<b>1332</b>	<b>817</b>	<b>3682</b>	<b>3402</b>
<b>Listeria, totaal</b>	<b>13</b>	<b>12</b>	<b>16</b>	<b>15</b>	<b>56</b>	<b>42</b>
<b>Bordetella, totaal</b>	<b>54</b>	<b>62</b>	<b>45</b>	<b>29</b>	<b>190</b>	<b>204</b>
<b>Streptococcus pyogenes</b>	<b>66</b>	<b>55</b>	<b>32</b>	<b>54</b>	<b>207</b>	<b>202</b>
<b>Aantal faeces monsters onderzocht op EHEC</b>	<b>21088</b>	<b>19984</b>	<b>23908</b>	<b>21326</b>	<b>86306</b>	<b>87518</b>

Opmerking: De tabel met de vierweekse totalen staat op de website van het infectieziekten bulletin onder LSI overzichten. (<http://www.rivm.nl/infectieziektenbulletin/rubriek/lsi.html>). Contactpersoon: M.J. Veldman, RIVM 030-2742233.

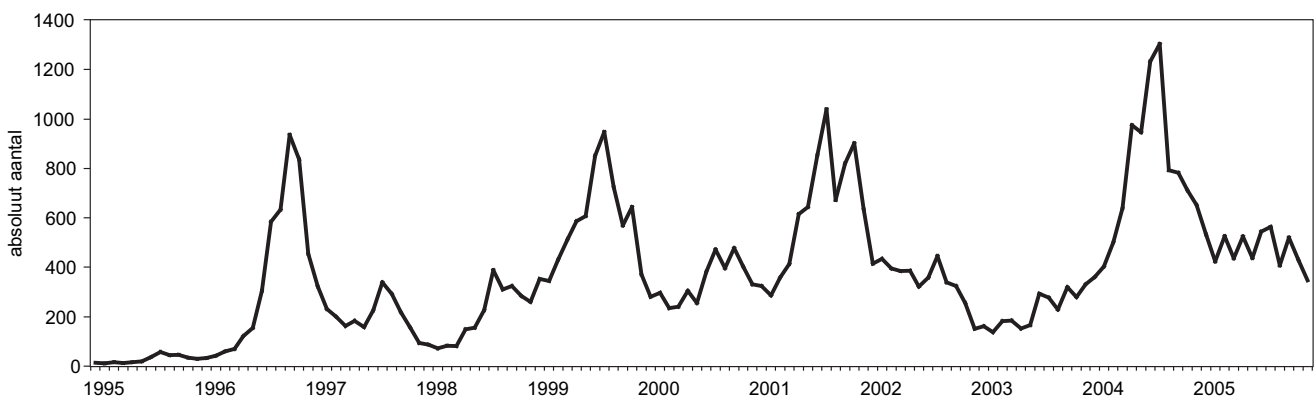
## Stand van zaken kinkhoestsurveillance: afname incidentie in 2005

De figuur laat zien dat de incidentie van kinkhoest in 2005 sterk afgenomen is ten opzichte van 2004. De afgelopen 10 jaar zijn er elke 2 a 3 jaar verheffingen van de incidentie van kinkhoest geweest: in 1996, 1999, 2001 en 2004.

Ten opzichte van voorgaande jaren is met name het aantal adolescenten en volwassenen met kinkhoest toegenomen. Daarentegen is, als gevolg van de boostervaccinatie voor 4-jarigen, het aantal meldingen in de cohorten die voor deze

vaccinatie in aanmerking zijn gekomen, sterk gedaald. Het is nog te vroeg om te bepalen wat het effect is van de overgang op het acellulaire kinkhoestvaccin voor zuigelingen, vanaf januari 2005.

**S.C. de Greeff**, RIVM-CIE, e-mail:  
sabine.de.greeff@rivm.nl.



Figuur. Absoluut aantal wettelijke meldingen van kinkhoest bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) per maand in de periode van 1995 t/m 2005 op basis van eerste ziektedag.

## INHOUD

199	<b>Gesignaleerd</b>
201	<b>Berichten</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vaccinatiestrategieën tegen pandemische influenza</li><li>• Symposium influenza-ecologie en pandemie</li><li>• Een storm in een glas melk: ziekte van Crohn door ziekte van Johnne?</li><li>• Onderzoek transmissieroutes van kinkhoest naar zuigelingen</li></ul>
209	<b>Interview</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dirk van den Bosch, GGD-arts bij GGD Hart voor Brabant, neemt afscheid</li></ul>
211	<b>Uit het veld</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Shigella</i> op een school voor gehandicapte kinderen</li></ul>
212	<b>Artikelen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vaccinaties in het eerste levensjaar en gerapporteerde allergische aandoeningen bij kinderen van 8-12 jaar</li><li>• Epidemiologische trends in cryptokokkose</li></ul>
225	<b>Abstracts</b>
226	<b>Van bureau LCI</b>
227	<b>Aankondigingen</b>
229	<b>Registraties Infectieziekten</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Meldingen Infectieziektenwet (week 17-20)</li><li>• Meldingen virologische ziekteverwekkers (week 17-20)</li><li>• Meldingen bacteriële ziekteverwekkers in 2005</li><li>• Stand van zaken kinkhoestsurveillance: afname incidentie in 2005</li></ul>

### **Nieuwe abonnementen of adreswijzigingen graag doorgeven aan:**

**RIVM** Postbus 1  
3720 BA Bilthoven  
Telefoon: (030) 274 22 62  
Fax: (030) 274 44 12  
E-mail: reprocentrum@rivm.nl

### **Inzending van kopij**

Het Infectieziekten Bulletin ontvangt graag kopij uit de kring van zijn lezers. Auteurs worden verzocht rekening te houden met de richtlijnen die te vinden zijn op [www.infectieziektenbulletin.nl](http://www.infectieziektenbulletin.nl)