

# INFECTIEZIEKTEN | *Bulletin*

NUMMER 10 OKTOBER 2006

JAARGANG 17

## Een selectie van de onderwerpen

- Zijn allergie en astma de keerzijde van de infectieziektebestrijding?
- Pneumokokkenvaccinatie en onderzoek naar mogelijke effecten
- Influenza B-uitbraak op een school voor voortgezet onderwijs
- Trends in gastro-enteritis
- Nieuw project voor optimale doorverwijzing van patiënten met chronische hepatitis B

**rivm**

Rijksinstituut  
voor Volksgezondheid  
en Milieu

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 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**

Hoofdredactie	<b>Mw. W.L.M. Ruijs</b> , Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM (helma.ruijs@rivm.nl)
Eindredactie	<b>P. Bijkerk</b> , Centrum Infectieziektebestrijding, 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 Infectieziektebestrijding, 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>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>H.C. Rümke</b> , namens de Interfacultaire Werkgroep Pediatrische Infectiologie (rumke@vaxinostics.com) <b>Mw. A. Rietveld</b> , namens het Landelijk Overleg Infectieziektebestrijding van de GGD's (a.rietveld@ggdhvb.nl) <b>Mw. T.D. Baayen</b> , namens de Vereniging voor sociaal verpleegkundigen (dbaayen@gggd.amsterdam.nl) <b>Mw. A. Suijkerbuijk</b> , namens het Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, Clb, RIVM (awm.suijkerbuijk@rivm.nl) <b>W. Luytjes</b> , namens het Nederlands Vaccin Instituut (willem.luytjes@nvi-vaccin.nl) <b>J.H. Richardus</b> , namens afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC (j.richardus@erasmusmc.nl) <b>B. Wilbrink</b> , namens het Laboratorium voor Infectieziektediagnostiek en Screening, Clb, RIVM (berry.wilbrink@rivm.nl) <b>Mw. J. Rahamat</b> , namens het Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, Clb, RIVM (janette.rahamat@rivm.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 5 oktober 2006.

### Binnenland

#### **Manenrob met *Mycobacterium pinnipedii*-infectie**

In een Nederlandse dierentuin is begin september een manenrob (een soort zeeleeuw) overleden aan tuberculose met als waarschijnlijke verwekker *Mycobacterium pinnipedii*. Deze manenrob was al sinds november 2005 ziek. Er waren geen gezondheidsrisico's voor de bezoekers van de dierentuin. Uit voorzorg werd een aantal medewerkers van de dierentuin getest op tuberculose, evenals een groot aantal dieren die in de omgeving van de manenrobben verbleven. Drie medewerkers hadden een positieve Mantouxreactie; zij worden behandeld met medicijnen. Er wordt nog nader onderzoek gedaan om vast te stellen of er nog meer infecties onder personeel zijn (Bron: VWA).

#### **Een hond met *Echinococcus multilocularis***

Voor de tweede maal is in Nederland een hond gezien met alveolaire echinococcose. De hond is de afgelopen jaren vaak op vakantie geweest in de voor Europa bekende gebieden (Zwitserland/Oostenrijk/Oost-Frankrijk en de Belgische Ardennen) en heeft zeer waarschijnlijk hier de infectie opgelopen. Honden zijn praktisch altijd eindgastheer van *Echinococcus multilocularis* (volwassen wormen niet zichtbaar met het blote oog in de dunne darm) indien ze geïnfecteerd raken en maar zelden tussengastheer. Sporadisch zijn dit soort honden beschreven en dan nog met name in hoogendemische gebieden, zoals genoemd hierboven. In feite zijn de afwijkingen en pathologie dan hetzelfde als bij de mens, maar het is niet uit te sluiten dat deze honden ook eindgastheer zijn (geweest) met mogelijke ei-uitscheiding in de directe omgeving van de mens. Ook de mens kan tussengastheer zijn na orale opname van de eieren van de parasiet en dan heet de ziekte alveolaire echinococcose. De meest voorkomende eindgastheer in Europa is de vos. Ook in Nederland komt deze parasiet voor en is de afgelopen 10 jaar in toenemende frequentie

aangetroffen bij vossen in de grensgebieden met Duitsland en België (Oost-Groningen en Zuid-Limburg). Gezien de lange incubatietijd is het raadzaam opletten te zijn op mogelijke autochtoon opgelopen gevallen van deze parasiet bij mens en dier. Alveolaire echinococcose is een ernstige parasitaire zoönose bij de mens en daarom leiden dit soort signalen ook tot maatregelen gericht op preventie van de mens (Bron:RIVM).

### Buitenland

#### **Toename van poliomyelitis in Ethiopië en Somalië**

Het aantal patiënten met poliomyelitis in voorheen polio-vrije landen als Somalië en Ethiopië, is verder toegenomen. Somalië telt dit jaar 31 patiënten met poliomyelitis (tegen 2 in 2005 in dezelfde periode). In Ethiopië bedraagt het aantal tot nu toe in 2006 14 (16 in 2005). Ook in Kenia is, in een kamp voor vluchtelingen uit Somalië, 1 patiënt met poliomyelitis gemeld. Kenia is sinds 1984 poliovrij. De landen in de Hoorn van Afrika hebben de bestrijding van polio geïntensiveerd en gestroomlijnd. Somalië, Ethiopië en Kenia hebben tussen 9 en 12 september een gemeenschappelijke vaccinatiecampagne gehouden onder kinderen tot 5 jaar. Nigeria heeft dit jaar al 836 poliopatiënten gemeld (in 2005 451), vooral in de noordelijke staten.

Ook buiten Afrika zijn haarden van polio. De onveilige situatie in het zuiden van Afghanistan heeft geleid tot een polio-uitbraak in 2006 (tot nu 26 gevallen, tegen 4 in dezelfde periode in 2005). Ook in India, vooral in de staat Uttar Pradesh, is er sprake van een toename in het aantal poliopatiënten (in 2006 323 gevallen, tegen 30 in 2005). Vanuit Uttar Pradesh bestaat kans op verdere verspreiding van poliovirus naar andere staten in India. Bangladesh, dat sinds 2000 geen polio meer had, heeft dit jaar 13 poliopatiënten gemeld (Bron: WHO).

#### **Toename van legionellose in het Verenigd Koninkrijk**

In het Verenigd Koninkrijk was een toename van het aantal *Legionella*-infecties met een eerste ziekte dag in augustus. Tot 6 oktober zijn 131 patiënten gemeld tegen 66 patiënten in 2005. De infecties zijn vooral in het binnenland opgelopen, terwijl doorgaans de toename in augustus wordt toegeschreven aan een vakantie in het buitenland. Het betreft kleine clusters verspreid over het land. Er zijn geen aanwijzingen voor een gemeenschappelijke bron; mogelijk spelen een verhoogde alertheid en snelle testmethodes een rol in deze toename. De Health Protection Agency onderzoekt de toename (Bron: Eurosurveillance Weekly).

### **Salmonella Hadar in Duitsland gerelateerd aan kalkoenproducten**

In Duitsland was een verheffing van het aantal *Salmonella* Hadar-patiënten. In totaal waren 113 patiënten bij deze verheffing betrokken. Er zijn voedselisolaten onderzocht. Dit onderzoek wijst sterk naar besmette kalkoenproducten als bron. Ook in Denemarken werd *Salmonella* Hadar in kalkoenproducten uit Duitsland gevonden. In Nederland is geen verhoging van het aantal patiënten met deze *Salmonella* geconstateerd (Bron: ECDC).

### **Spinazie als bron bij een outbreak van *E. coli* O157 in de Verenigde Staten**

Verschillende bedrijven in de Verenigde Staten hebben salades met spinazie van de markt gehaald nadat bleek dat deze verontreinigd waren met *E. coli* O157. Verdeeld over 26 staten zijn 199 mensen door deze bacterie geïnfecteerd. Van de 102 patiënten die werden opgenomen in een ziekenhuis, ontwikkelden 31 mensen het hemolytisch uremisch syndroom, 3 personen zijn overleden. Steeds vaker worden uitbraken beschreven veroorzaakt door besmette verse groentes. In Nederland is dat nog niet voorgekomen (Bron: MMWR).

### **Clostridium difficile in België en Oostenrijk**

Sinds juli van dit jaar is *Clostridium difficile* PCR-ribotype 027 gevonden als verwekker van 11 outbreaks in Belgische ziekenhuizen. Ook in Oostenrijk is een *Clostridium difficile* PCR-ribotype 027 gevonden bij een vrouw die al gastro-enteritisklachten had voordat ze werd opgenomen. Het ging om een toerist uit Engeland. De vrouw had in Engeland al een antibioticumkuur gekregen tegen bronchitis (Eurosurveillance Weekly).

### **Uitbraak van tularemie in Zweden**

In Värmland, nabij het meer Vänern (Centraal Zweden), was na de zomer een uitbraak van tularemie. Dit jaar werden in deze regio 90 patiënten met tularemie gerapporteerd, bij 16 patiënten werd de diagnose in het laboratorium bevestigd. Verspreiding heeft mogelijk plaatsgevonden via muggen of via water. Vlak na de zomer was er een Nederlandse patiënt die tularemie in Zweden heeft opgelopen (Bron: Eurosurveillance Weekly).

### **Hepatitis A-epidemie in Bulgarije**

In Bulgarije is een omvangrijke hepatitis A-epidemie gaande. Vanaf 23 juni tot 25 september zijn 1364 patiënten gerapporteerd; 953 patiënten wonen in de stad Plovdiv. De meeste patiënten wonen in de wijken Stolipinovo en Sheker Mahala. Van deze patiënten behoort 81% tot de Romagemeenschap. Als oorzaak worden gebrekkige hygiëne en sanitaire voorzieningen genoemd. Het Bulgaarse Ministerie van Gezondheid is een vaccinatiecampagne gestart. Lokale autoriteiten hebben maatregelen genomen om de voedselveiligheid en hygiënische omstandigheden te verbeteren (Bron: WHO).

### **Uitbraak van Legionella in Parijs**

Aan het eind van de zomer was er een uitbraak van *Legionella* in het zuiden van Parijs nabij het treinstation Austerlitz. Er werden 26 patiënten met een *Legionella pneumophila* serogroep 1-infectie gedetecteerd. Hun eerste ziektedag bevond zich tussen 28 juli en 2 september 2006. De patiënten waren tussen 21 en 86 jaar oud; 85% was man. Er zijn 2 patiënten overleden. De isolaten van 6 patiënten werden aan de hand van PFGE vergeleken met gevonden stammen van koeltorens uit de omgeving. De isolaten kwamen overeen met stammen uit één van de bemonsterde koeltorens. Deze koeltoren is gesloten. Hierna hebben zich geen nieuwe gevallen meer voorgedaan (Bron: Eurosurveillance Weekly).

### **Nieuwe humane infecties met het aviaire influenza-virus H5N1**

De WHO heeft nieuwe patiënten met een aviaire influenza-virus H5N1-infectie gerapporteerd in Indonesië, Thailand en Egypte. Op 20 oktober is het aantal patiënten in Thailand 25, waarvan 17 patiënten zijn overleden. In Indonesië bedraagt het aantal patiënten 72, waarvan 55 met een fatale afloop. In Egypte is bij een 39-jarige vrouw infectie met aviaire influenza-A-H5N1 vastgesteld. Dit is de eerste patiënt in Egypte sinds mei dit jaar (Bron:WHO).

**A.W.M. Suijkerbuijk**, Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, Clb, RIVM..

## BERICHTEN

## "De korte keten"

## Nieuw project voor optimale doorverwijzing van patiënten met een chronische hepatitis B-infectie

**H**et toepassen van een verwijsrichtlijn voor patiënten met een chronische hepatitis B door GGD Rotterdam e.o. in samenwerking met het Erasmus MC, bleek zeer succesvol. Met het nieuwe project 'De korte keten' wordt de implementatie van deze richtlijn voor chronische hepatitis B-patiënten bij andere GGD'en in Nederland gestimuleerd.

Per jaar worden er in Nederland ongeveer 1800 nieuwe hepatitis B-virusinfecties (HBV) gemeld in het kader van de Infectieziektenwet. Ongeveer 80% hiervan zijn chronische infecties. Chronische HBV-infectie kan succesvol worden behandeld, terwijl tevens de gevolgen van een gevorderde leverziekte opgespoord en behandeld kunnen worden.

Door de organisatie van de zorgketen in Nederland bereikt de therapie de patiënt veelal niet. De GGD Rotterdam e.o. en het Erasmus MC afdeling Maag, Darm en Lever hebben daarom in 1996 een verwijsrichtlijn voor patiënten met chronische HBV opgesteld. Deze richtlijn is onlangs geëvalueerd en verbeteringen rondom deze richtlijn zijn doorgevoerd.

Op 1 april jl. is een nieuw project van het Nationaal Hepatitis Centrum (NHC) gestart dat als doel heeft om bij GGD'en in Nederland met relatief veel HBV-meldingen

(ongeveer 30 per jaar), na inventarisatie van mogelijkheden, de verwijsrichtlijn te implementeren.

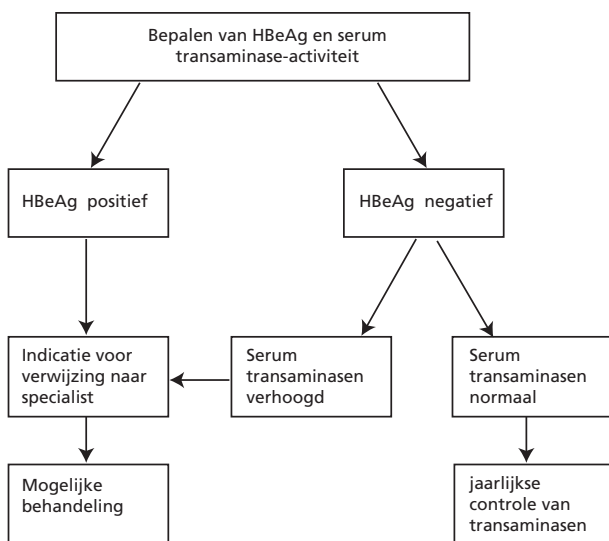
### Grote steden

In Nederland komt chronische hepatitis B weinig voor met een prevalentie van 0,2%. In de stedelijke gebieden ligt de infectieprevalentie aanzienlijk hoger door de aanwezigheid van immigranten uit hoog-endemische gebieden. HBV is een meldingsplichtige ziekte en het aantal HBV-meldingen bij GGD'en van grotere steden kan oplopen tot enkele honderden per jaar.

De infectieprevalentie van chronische HBV-patiënten in Rotterdam is ongeveer 1,8%. Het totale aantal chronische HBV-dragers in Rotterdam wordt geschat tussen de 7.000 en 10.000. Jaarlijks worden er bij de GGD Rotterdam e.o. ongeveer 300 tot 350 nieuwe HBV-patiënten gemeld. Deze GGD besteedt daarom veel tijd aan voorlichting, bron-, contact- en serologisch onderzoek. Ook wordt regelmatig de kwaliteit van het HBV-beleid op deze GGD geëvalueerd en zonodig aangepast.<sup>1,2,3</sup>

### Chronische hepatitis B

Een chronische HBV-infectie wordt onder andere gekenmerkt door blijvende aanwezigheid van het HBs-antigeen (HBsAg). De aanwezigheid van verhoogde leverenzymen wijst op actieve leverziekte. Een chronische HBV-infectie kan in 25 tot 30% van de gevallen, na minimaal 5 en maximaal 25 jaar, leiden tot levercirrose en/of hepatocellulair carcinoom (leverkanker). Behandeling van chronische HBV is mogelijk met recombinant interferon alfa en nucleosiden of nucleotiden analogen. Dit kan bij een deel van de patiënten in een vroeg stadium van de ziekte leiden tot genezing, maar het kan ook resulteren in een sterke reductie of zelfs complete biochemische, virologische en histologische remissie en verbetering van zowel de lever-



**Figuur 1.** Richtlijn voor selectie van chronische hepatitis B-patiënten voor specialistische evaluatie.

conditie als de prognose van de patiënt. Een specialistische behandeling voor chronische HBV is echter maar voor een deel van de patiënten zinvol. Alleen patiënten met een actieve leverziekte komen hiervoor in aanmerking.

### Richtlijn voor doorverwijzing

Veel chronische HBV-patiënten krijgen geen specialistische behandeling. Dit bleek onlangs uit een onderzoek waarin een richtlijn voor doorverwijzing van chronische HBV-patiënten werd geëvalueerd.<sup>1</sup> Deze richtlijn, die al sinds 1996 op de GGD in Rotterdam in samenwerking met het Erasmus MC wordt toegepast, dient om chronische HBV-patiënten die in aanmerking komen voor specialistische evaluatie, al op de GGD te kunnen selecteren. In de richtlijn staat beschreven welke HBV-patiënten in aanmerking komen voor verder specialistisch onderzoek. Dit zijn patiënten met actieve leverziekte, gekenmerkt door aanwezigheid van het HBs-antigeen en verhoogde leverenzymen in het bloed, alsook alle patiënten waarbij een positief HBeAg gevonden is. Zij krijgen het advies om zich te laten behandelen door een specialist.

Patiënten die buiten deze groep vallen krijgen van de GGD het advies gedurende een periode van 3 jaar hun leverfuncties eens per jaar te laten controleren bij de huisarts.

### Evaluatie

Vijf jaar na de introductie is de HBV-richtlijn geëvalueerd en verbeterd. Het bleek dat ongeveer éénderde van de patiënten voor verwijzing in aanmerking kwam. Slechts 39% van deze patiënten kwam bij de specialist. De redenen hiervoor waren divers: incomplete serologie-uitslagen; verkeerd advies ontvangen; de patiënt ging simpelweg niet naar de huisarts; werd niet doorverwezen door de huisarts; of werd wel doorverwezen, maar verzuimde contact met de specialist op te nemen. Opmerkelijk was ook dat van patiënten die geen contact opnamen met een specialist, een significant hoger percentage (44% ten opzicht van 13%) de Nederlandse taal onvoldoende beheerste.

### Vernieuwingen

Naar aanleiding van bovengenoemd onderzoek zijn 6 vernieuwingen in het verwijstraject geïmplementeerd. Deze

waren vooral gericht op een zo optimaal mogelijke informatieoverdracht aan de patiënt. De mondelinge voorlichting wordt daarom ondersteund door een informatiebrief voor de patiënt waarin de mogelijke gevolgen van HBV en behandeling worden toegelicht. Deze brief, verkrijgbaar in verschillende talen, vergroot de kennis van de patiënt over zijn chronische HBV-status en daarmee mogelijk ook de motivatie voor een verdere analyse. Ten tweede werden de Rotterdamse huisartsen beter geïnformeerd over de verwijzingsprocedure en behandelingsmogelijkheden van HBV. Deze informatie staat vermeld in de uitslagbrief van de GGD aan de huisarts. Bovendien werden huisartsen extra geïnformeerd via een bijscholingscursus. Ten slotte is een stappenplan opgesteld ter verduidelijking van de verschillende aspecten van de HBV-procedure bij de GGD. Hierdoor is vooral het beslissen van wel of niet opnemen van al bekende patiënten in het verwijstraject vereenvoudigd.

Een aanzienlijke winst kan worden geboekt door het verkorten van de duur van het verwijzingstraject. Dit kan bijvoorbeeld door het invoeren van de mogelijkheid dat de arts-infectieziekten van de GGD de HBV-patiënt direct naar de specialist kan doorverwijzen, uiteraard met instemming en akkoordverklaring van de huisarts.

### Implementatie

Deze vernieuwingen in het HBV-beleid op de Rotterdamse GGD e.o. bleken effect te hebben; 76% van de patiënten die voor specialistische evaluatie in aanmerking kwamen ging naar de specialist ten opzichte van 39% vóór de invoering van de vernieuwingen. Een groot deel van de patiënten die werden aangemeld bij de GGD werd geïdentificeerd door de zwangerschapscreening en had in de meeste gevallen op het moment van diagnose nog geen HBV-gerelateerde klachten. Doordat de richtlijn al bij de GGD wordt toegepast, kunnen patiënten met een actieve chronische HBV-infectie in een vroeg stadium, voordat er serieuze klachten optreden, worden geselecteerd. Bovendien wordt door deze voorselectie door de GGD, een aanzienlijke hoeveelheid energie en hoge kosten voor specialistische zorg worden bespaard.

Met het project 'de korte keten' wordt het toepassen van deze richtlijn op GGD'en gestimuleerd zodat de voor behandeling in aanmerking komende patiënten ook daadwerkelijk de specialist bereiken.

**M.C. Mostert**, projectleider, Nationaal Hepatitis Centrum (NHC), Amersfoort, gedetacheerd bij GGD Rotterdam e.o. **J.H. Richardus**, arts-epidemioloog, Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam en GGD Rotterdam e.o. **P. van Leeuwen**, coördinator, (NHC), Amersfoort. en **R.A. de Man**, maag, darm-en lever-arts, Erasmus MC, Rotterdam.

Meer informatie: **Mw. dr. M.C. Mostert**, projectleider project "korte keten", Nationaal Hepatitis Centrum, mostertm@ggd.rotterdam.nl of **dr. R.A. de Man**, MDL-arts, Erasmus MC, r.deman@erasmusmc.nl.

#### Literatuur

1. Mostert MC, Richardus JH, de Man RA. Referral of chronic hepatitis B patients from primary to specialist care: making a simple guideline work. *J Hepatol* 2004;41:1026-1030.
2. Pars LL, Wolfers MEG, de Zwart O., Brug J., de Man R.A., Richardus JH. Towards an evidence-based guideline for counseling of chronic hepatitis B virus infected patients. Submitted.
3. Pars LL. Handleiding voor counseling van chronische hepatitis B-virusdragers. *Infectieziekten Bulletin* 17: 5; 169-171.



## Tekort aan influenzavaccins: welke medisch-wetenschappelijke kennis is beschikbaar om prioriteiten te stellen?

**M**ochten er problemen zijn in de productie van influenzavaccins, dan kan de beschikbaarheid van influenzavaccins beperkter zijn dan de vraag. In dit bericht wordt een overzicht van wetenschappelijke kennis gegeven die gebruikt kan worden bij het kiezen van doelgroepen voor vaccinatie in tijden van schaarste.

Het huidige Nederlandse vaccinatiebeleid tegen influenza heeft als prioriteit het verminderen van ziektelast bij kwetsbare groeperingen. Het risico op ernstige morbiditeit geassocieerd met influenza neemt toe met de leeftijd en de daarmee samenhangende cellulaire en humorale immunodysregulatie en met toename van het aantal mensen met een predisponerende chronische ziekte. Kwetsbaarheid is derhalve gedefinieerd op basis van gespecificeerde medische indicaties en op basis van leeftijd (in Nederland: 65-plussers). Deze kwetsbaarheid uit zich in een vergroot risico op ernstige morbiditeit en mortaliteit na een infectie met het influenzavirus.

### Huidige doelgroepen

Door de Gezondheidsraad<sup>6</sup> zijn in 1998 3 categorieën onderscheiden die voor vaccinatie in aanmerking komen: a) een dringende aanbeveling voor mensen met een medische indicatie zoals afwijkingen en functiestoornissen van luchtwegen en longen; chronische stoornis van de hartfunctie, diabetes mellitus, chronische nierinsufficiëntie, b) een aanbeveling voor mensen die een beenmergtransplantatie hebben ondergaan, personen geïnfecteerd met HIV, kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar die langdurig salicylaten gebruiken, verstandelijk

gehandicapten in intramurale voorzieningen en personen van 65 jaar en ouder, c) ter overwegingen bij (overige) personen met verminderde weerstand tegen infecties, en bij verpleeghuisbewoners die niet vallen onder de hiervoor genoemde categorieën.

Deze totale hoogrisicogroep omvat ongeveer 3,8 miljoen mensen. Voor een kwart van deze populatie is zowel een medische als een leeftijdsindicatie aanwezig. De meeste personen die behoren tot deze groepen vallen onder de verantwoordelijkheid van het Nationaal Programma Grieppreventie en worden via de huisarts voor vaccinatie opgeroepen. Belangrijke uitzondering hierop zijn de verpleeghuisbewoners. Voor hen moeten verpleeghuizen zelf vaccins bestellen. De meeste van de verpleeghuisbewoners hebben zowel een medische als een leeftijdsindicatie.

Op basis van onderzoek onder risicogroepen die door huisartsen gevaccineerd worden (dus de meesten, maar niet verpleeghuisbewoners), blijkt dat de dekkinggraad in deze groeperingen in Nederland al jaren rond de 75% ligt, hoger onder 65-plussers (met name indien ook een medische indicatie aanwezig is), lager onder de hoogrisicogroep op basis van medische indicatie jonger dan 65 jaar.<sup>12</sup> Onder verpleeghuisbewoners is de dekking rond de 90%.<sup>15</sup>

Los van deze door de overheid gedefinieerde doelgroep, wordt in Nederland influenzavaccinatie op particuliere basis, en dus niet via het Nationale Programma Grieppreventie, ingezet voor het verminderen van transmissie naar risicogroepen. Dit betreft vooral zorgverleners in verpleeghuizen (zie NVVA- en LCI-protocol) waar een constante hoogrisico populatie woont. De dekkingsgraad bij zorgpersoneel lijkt rond de 10-20% te liggen.<sup>15</sup> Ook in andere zorginstellingen wordt soms vaccinatie aangeboden.

Tot slot is er een derde heterogene restgroep die zich op particuliere basis (deels via Arbo-diensten) voor influenzavaccinatie zou kunnen melden, zonder verhoogd risico op ernstige morbiditeit en mortaliteit en zonder verhoogd risico op transmissie naar een kwetsbare groep. Hierbij kunnen verwachtingen met betrekking tot kosteneffectiviteit, voorzorg voor zichzelf of (kwetsbare) anderen, pandemie dreiging, service voor werknemers, conformeren aan alternatieve indicatiestelling in andere landen en mogelijke indirecte effecten een rol spelen.

## Wetenschappelijke literatuur over effectiviteit van vaccinatie

### Algemeen

De effectiviteit van vaccinatie kan worden vastgesteld door 1 (en liefst meerdere) gerandomiseerde klinische trial met voldoende deelnemers uit te voeren, waaruit, door het aantal infecties bij degenen met en zonder vaccinatie met elkaar te vergelijken, een betrouwbare en precieze schatting van de effectiviteit komt. Herhaaldelijk is aangetoond dat observationele en ecologische studies naar vaccineffectiviteit, ziektelast of (over)sterfte, kunnen leiden tot een significante overschatting van effectiviteit door diverse bronnen van bias. Dit levert geen betrouwbare schatting van vaccineffectiviteit op.<sup>8,16</sup>

### Effectiviteit onder huidige doelgroepen

In 2005 is een Cochrane systematisch review over de effectiviteit van influenzavaccinatie onder 65-plussers met en zonder medische risicofactoren verschenen. Hierbij werd een onderscheid gemaakt tussen ouderen die in een tehuis wonen en zelfstandig wonende ouderen.<sup>9</sup> Hierbij werden 64 studies betrokken, waarvan 5 randomised controlled trials (RCTs). Van de trials werden 2 van de in totaal 5 (oude) trials als 'high quality' beoordeeld,<sup>5,17</sup> net als 12 van de 59 niet-gerandomiseerde studies.

Deze review concludeerde dat voor ouderen die in een tehuis woonden, vaccinatie niet effectief tegen influenza was, maar indien er een goede vaccinmatch was wel tegen influenza-achtig ziektebeeld (IAZ), pneumonieopname en sterfte (zowel algemeen als sterfte specifiek gerelateerd aan

pneumonie en influenza). De groep ouderen in een tehuis kan als een proxy worden beschouwd voor de groep ouderen met co-morbiditeit, dus met een dubbele indicatie.

Voor zelfstandig wonende ouderen werd geen effect gevonden van vaccinatie op verminderen van influenza, IAZ of pneumonie. Bij een goede match tussen vaccin en circulerende stammen verminderde vaccinatie voor deze groep ouderen wel het risico op opname voor pneumonie en influenza en op algemene sterfte. Deze groep kan als proxy worden beschouwd voor ouderen met alleen een leeftijdsindicatie.

In 2005 is een Nederlandse case-controlstudie verschenen naar de klinische effectiviteit van vaccinatie bij mensen met alleen een medische indicatie,<sup>7</sup> die concludeerde dat vaccinatie effectief was in het reduceren van eerstelijns consultaties, ziekenhuisopnames en sterfte. Influenza en IAZ waren geen gemeten eindpunt.

Een Nederlandse trial naar de effectiviteit van influenzavaccinatie bij kinderen met astma, concludeerde dat vaccinatie niet leidde tot een afname in frequentie, ernst of duur van exacerbaties.<sup>1</sup> Een systematische Cochrane review, gebaseerd op voornoemde trial, kwam tot dezelfde conclusie.<sup>3</sup> Astma is de meest frequente medische indicatie voor personen onder de 18 die in aanmerking komen voor influenzavaccinatie.<sup>11</sup>

### Effectiviteit van vaccinatie van medewerkers ter preventie van influenza onder bewoners van verpleeghuizen

In 2006 is een Cochrane systematisch review verschenen over de effectiviteit van influenzavaccinatie van zorgverleners in verpleeg- en verzorghuizen op het verminderen van morbiditeit bij bewoners.<sup>18</sup> Er zijn in feite maar 2 RCT hierover gepubliceerd, beiden in Glasgow in de jaren 90.<sup>2,14</sup>

De voorzichtige conclusie (wegens beperkte kwaliteit van de weinige beschikbare data) was dat influenza vaccinatie van zorgverleners geen significant effect had op het voorkómen van influenza bij bewoners/patiënten. Ook was er geen effect op het voorkómen van pneumonie. Wel was er een indirect effect doordat influenzavaccinatie van zorgverleners geassocieerd was met verminderde sterfte aan zowel pneumonie als gehele mortaliteit.

Vanwege indirecte effecten en biologische plausibiliteit wordt door diverse landen vaccinatie van zorgverleners aanbevolen.

### Effectiviteit onder gezonde volwassenen

Een recent Cochrane review concludeerde dat vaccinatie van gezonde volwassenen wel effectief was maar gemiddeld tot minder dan een halve dag afname van ziekteverzuim leidde. De beperkte klinische effectiviteit en verminderde ziekteduur rechtvaardigden volgens de



auteurs niet het aanbevelen van vaccinatie aan gezonde volwassenen.<sup>4</sup>

Voor gezonde kinderen concludeerde een ander Cochrane review dat de effectiviteit van geïnactiveerde vaccinatie bij kinderen tot 2 jaar gelijk was aan placebo. Effectiviteit werd wel gemeten bij oudere kinderen, hoewel geen effect gevonden werd met betrekking tot ernstige morbiditeit (met het voorbehoud dat statistische power ontbrak voor deze analyse).<sup>10</sup>

## Conclusie

Er is relatief weinig informatie van goede kwaliteit uit RCTs over de effectiviteit van influenzavaccinatie in de huidige doelgroepen. Het doen van goed onderzoek naar de incidentie en RCTs in die doelgroepen is op ethische gronden moeilijk vanwege de aangetoonde indirecte effecten en biologische plausibiliteit. Uit de beschikbare gegevens kan geconcludeerd worden dat een significant direct

effect op de incidentie van influenza vooral gevonden wordt bij gezonde kinderen en volwassenen, maar bij hen is de ziektelast relatief gering. Bij ouderen en andere groepen met een verhoogd risico op complicaties wordt een direct effect op influenza in het algemeen óf niet gevonden, óf niet als uitkomst beoordeeld. Het beoordelen van de indirecte effecten van vaccinatie, zoals vermindering van ziekenhuisopnames of mortaliteit vraagt nadere studie. Bij het stellen van prioriteit binnen de doelgroepen kan zowel de robuustheid van beschikbare literatuurgegevens als de gevonden effectiviteit een rol spelen.

**M. van der Sande**, RIVM-CIb, e-mail: marianne.van.der.sande@rivm.nl, met dank aan: J. van Steenberghe, J. Wieringa, A. Lock, I. Looijmans-van den Akker, R. Coutinho.

## Literatuur

1. Bueving HJ, Bernsen RM, de Jongste JC, et al. Influenza vaccination in children with asthma: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:488-93
2. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:93-97
3. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004
4. Demichelli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in health adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005
5. Edmonson WP, Riotherberg R, White PW, Gwaltney JM. A comparison of subcutaneous, nasal, and combined influenza vaccination II: protection against natural challenge. *Am J Epidemiol* 1971;93:480-86
6. Gezondheidsraad. Commissie Vaccinatie tegen influenza. Vaccinatie tegen influenza seizoen 1998-1999. Rijswijk: Gezondheidsraad 1998; publicatie 1998/17.
7. Hak E, Buskens E, van Essen GA et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions. *Arch Intern Med* 2005;165:274-280.
8. Hak E, Verheij ThJM, Grobbee DE, Nichol KL, Hoes AW. Confounding by indication in non-experimental evaluation of vaccine effectiveness: the example of prevention of influenza complications. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:951-55
9. Jefferson T, Smith S, Demichelli V, Hamden A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005;365:773-80
10. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demichelli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* 2005;366:1165-74
11. Kroes ME. Nationaal programma grieppreventie: het succes van de griepvaccinatie. 2003.
12. Kroneman MA, van Essen GA, Tacken MA, Paget WJ, Verheij R. Does a population survey provide reliable influenza vaccine uptake rates among high-risk groups? A case-study of The Netherlands. *Vaccine* 2004;22:2163-70
13. Nichol KL, Mendelman P. Influence of clinical case definitions with differing levels of sensitivity and specificity on estimates of the relative and absolute health benefits of influenza vaccination among healthy working adults and implications for economic analyses. *Virus Res* 2004;103:3-8
14. Potter J, Stott DJ, Roberts MA et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis* 1997;175:1-6
15. van der Sande MAB, Ruijs WJM, Meier A, Cools HJM, van der Plas SM. Use of oseltamivir in Dutch nursing homes in the season 2004-2005. *Vaccine* 2006;24: in press.
16. Simonson L, Reichert TA, Viboud C, Blackwelder WC, Taylor RJ, Miller MA. Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. *Arch Intern Med* 2005;165:265-72
17. Stuart WH, Dull HB, Newton LH, McQueen JL, Schiff ER. Evaluation of monovalent influenza vaccine in a retirement community during the epidemic of 1965-1966. *JAMA* 1969;209:232-38.
18. Thomas RE, Jefferson TO, Rivetti D. Influenza vaccination for health-care workers who work with elderly people in institutions: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006;6:273-79

## UIT HET VELD

## Influenza B-uitbraak op een school voor voortgezet onderwijs



**B**egin februari werd de GGD Zeeland benaderd door een provinciale krant die meldde dat ‘honderden leerlingen’ van een scholengemeenschap voor voortgezet onderwijs ziek thuisbleven. De GGD stelde een onderzoek in.

Na verificatie en een eerste klachteninventarisatie bij de leiding van de scholengemeenschap bleken veel leerlingen zich ziek gemeld te hebben met klachten als keelpijn, hoesten, neusverkoudheid, koorts en spierpijn. De leerlingen zouden ongeveer 2 tot 3 dagen ziek thuisblijven. Voor de leiding van de scholengemeenschap was er tot dan toe geen aanleiding geweest om de GGD in te schakelen. Als instelling valt deze scholengemeenschap niet onder artikel 7 van de Infectieziektenwet.

De betreffende scholengemeenschap heeft 2 locaties. Op locatie A bleven bijna 300 van de 850 leerlingen thuis (35%) (zie figuur 1), op locatie B zou het gaan om 110 van 500 leerlingen (22%). Het aantal ziekmeldingen lag hoger dan normaal voor de tijd van het jaar.

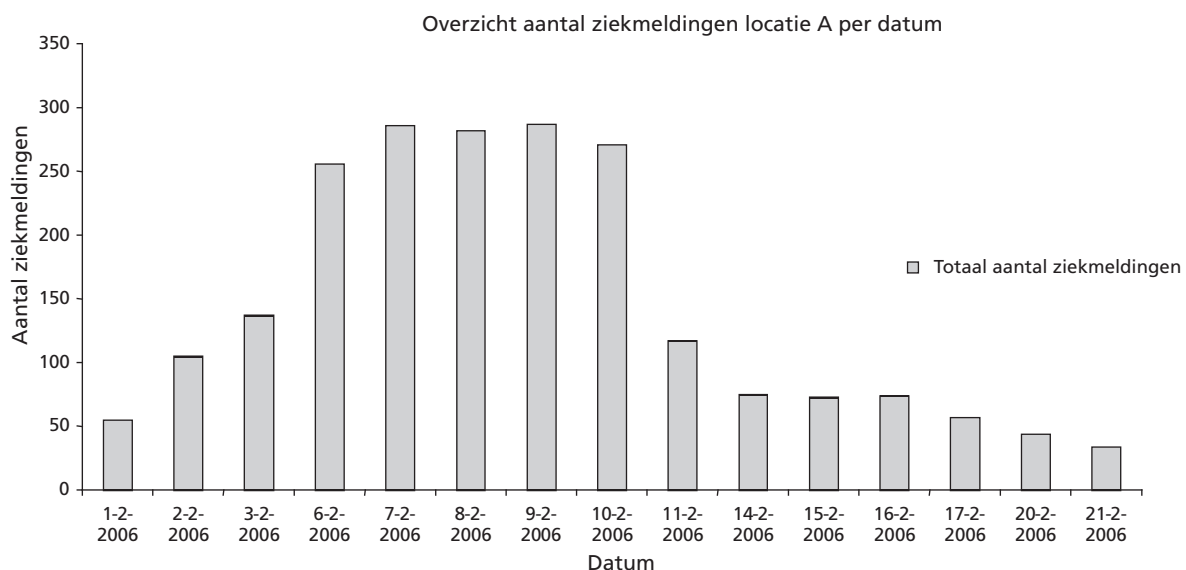
Gezien de relatief korte ziekte duur en de geringe klinische influenza-activiteit op landelijk niveau ten tijde van de uitbraak (zie figuur 2) werd in eerste instantie vooral rekening gehouden met andere verwekkers dan influenza, zoals rhino- en coronavirussen. Om influenza uit te sluiten werd contact opgenomen met het Laboratorium voor virologie

van het Erasmus MC. In de regio Rotterdam bleek recent een soortgelijke uitbraak te hebben gespeeld, waarbij influenza B was aangetoond.

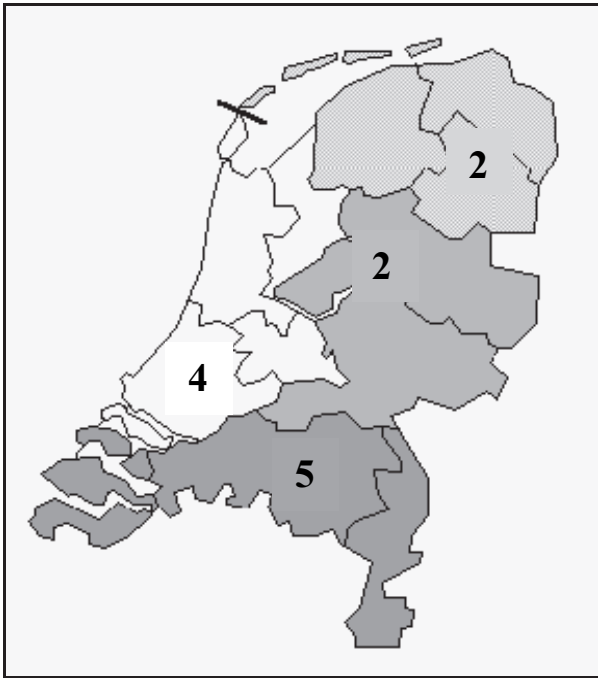
### Onderzoek

In overleg met de schoolleiding werd afgesproken dat (virale) keelkweken zouden worden afgenomen bij 10 zieke leerlingen om een verwekker aan te tonen. De keelkweken werden vervolgens via het Laboratorium voor medische microbiologie te Goes verstuurd naar het Erasmus MC in Rotterdam. Bij de betreffende zieke leerlingen werd tevens een vragenlijst afgenomen. Via de school werd een informatiebrief verspreid onder leerlingen, docenten en ouders.

Uit de vragenlijsten die tijdens de huisbezoeken werden afgenomen, bleek dat de voornaamste klachten bestonden uit hoesten (100%), hoofdpijn (100%), keelpijn (100%), koude rillingen (100%), neusverkoudheid (90%), koorts (80%), misselijkheid (80%), spierpijn (60%), nekpijn (60%)



Figuur 1. Overzicht aantal ziekmeldingen



**Figuur 2. Tot medio februari 2006 beschikbare informatie over landelijke aantallen registraties van Influenza-achtige Ziektebeelden (IAZ) per 10000 inwoners per regio (Bron: NIVEL)**

en conjunctivitis (40%). Bij 1 persoon was door de huisarts een longontsteking geconstateerd. De gemiddelde ziekte-duur bleek langer dan in eerste instantie was aangegeven door de schoolleiding, namelijk 6-10 dagen. In veel gezinnen waren meerdere personen met ziekteverschijnselen, voornamelijk kinderen in de puberleefstijd.

In 7 van de 10 afgenomen keelmonsters werd influenza B aangetoond. Testen op humaan metapneumovirus, RSV, rhinovirus en coronavirus bleven negatief.

Uit berichtgeving in de media bleek dat veel meer scholen voor voortgezet onderwijs in Zeeland te maken hadden met een hoger percentage ziekmeldingen dan in voorgaande jaren. Hierover is de GGD Zeeland nog door 1 andere school actief geraadpleegd voor nader advies.

## Conclusies

GGD Zeeland kwam via een signaal van de media op het spoor van een grote uitbraak van influenza B. Opvallend was de hoge attack rate, oplopend tot 35% van de schoolpopulatie. Verklaring hiervoor zou kunnen zijn, dat zich lang geen circulatie van influenza B heeft voorgedaan. Ten aanzien hiervan heeft echter geen nader onderzoek plaatsgevonden.

Door het ontbreken van een meldingsplicht ex artikel 7 van de Infectieziektenwet voor scholen voor voortgezet onderwijs kunnen influenza-uitbraken binnen deze instellingen lang onopgemerkt blijven. Dit gegeven houdt ook een risico in voor ongemerkte verspreiding van een nieuw humaan influenzavirus, zeker zolang een nieuw influenzavirus nog niet valt onder de meldingsplicht ex artikelen 2 en 4 van de Infectieziektenwet.

De landelijke influenzasurveillance op basis van patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld (geregistreerd door huisartsenpeilstations) levert slechts een beperkt zicht op de lokale actuele influenza-activiteit en is daarom geen toepasbaar instrument bij uitbraakonderzoek. Omgekeerd zou uitbraaksurveillance wel een nuttige aanvulling kunnen zijn op de landelijke surveillance die vanuit de eerste lijn plaatsvindt. Dit laatste vooral tijdens perioden van lage incidentie en/of bij relatief milde klinische verschijnselen, waarbij patiënten niet snel geneigd zijn hun huisarts te raadplegen.

**E. van Dijk**, stafarts infectieziekten, GGD Zeeland, e-mail: [evert.vandijk@ggdzeeland.nl](mailto:evert.vandijk@ggdzeeland.nl) en **H. van Hooijdonk**, sociaal-verpleegkundige infectieziekten, e-mail: [heidi.vanhooydonk@ggdzeeland.nl](mailto:heidi.vanhooydonk@ggdzeeland.nl).

## Een harde les uit de praktijk



**O**p 12 april 2005 wordt bij de GGD Amsterdam een patiënt gemeld met een *Salmonella* Typhi-infectie. Uit de anamnese blijkt dat de man begin april ziek geworden was met koorts en waterdunne diarree en in eerste instantie thuis oraal behandeld werd met ciprofloxacine.

Omdat het niet het gewenste resultaat gaf en de klachten verergerden werd hij opgenomen en kreeg hij, toen *Salmonella* Typhi uit het bloed werd gekweekt, voor 10 dagen amoxicilline per infuus. De patiënt was niet recent in het buitenland geweest, werkte als HLO-stagiair in een academisch ziekenhuis in Amsterdam en had een bijbaantje als koerier bij een restaurant waar hij alleen met ingepakt voedsel in aanraking kwam. Hij had begin april het laatst gewerkt als koerier.

Na de antibioticabehandeling werd de patiënt ontslagen en werden afspraken gemaakt voor nacontroles door de GGD. Ook werd afgesproken dat hij als koerier mocht werken, mits hij niet direct met voedsel in aanraking zou komen.

Uit het eerste ontlastingsmonster dat hij begin mei inlevert, wordt *Salmonella* Typhi gekweekt. De patiënt blijkt inmiddels wederom klachten van koorts en diarree te hebben, dit keer met bloed en slijm bijmenging en heeft zichzelf al bij zijn behandelaar gemeld. Opnieuw vindt ziekenhuisopname plaats met antibioticabehandeling per infuus gedurende 10 dagen.

Begin juni, 2 weken na de laatste antibiotica, levert de patiënt 2 keer ontlasting in met een dag ertussen. Uit beide monsters wordt *Salmonella* Typhi gekweekt. De pa-

tiënt is echter klachtenvrij. In overleg met de behandelaar wordt besloten niet opnieuw antibiotica te geven maar te kweken met tussenpozen van een week. De afspraak dat de patiënt mag werken, mits hij niet met voedsel in aanraking komt, blijft ondertussen van kracht. Wonder boven wonder is het eerstvolgende fecesmonster negatief en dat blijft zo tot en met het 3<sup>e</sup> monster. Uiteindelijk kan eind juni het patiëntendossier worden afgesloten.

Bij navraag bij het laboratorium waar de patiënt stage liep, blijkt dat hij zonder toestemming foto's van kweekplaten van *Salmonella* Typhi had gemaakt en dat hij mogelijk vergeten was zijn handen te wassen na deze handeling. De stagiair heeft zijn les in de praktijk wel geleerd en de GGD krijgt weer eens bevestigd dat het fecescontroleprotocol bij *Salmonella* Typhi heel belangrijk is.

**A. Tolsma**, GGD Amsterdam, e-mail:  
atolsma@ggd.amsterdam.nl.

Dit bericht verscheen eerder in het Jaarverslag 2005 van de Afdeling Algemene Infectieziekten van de GGD Amsterdam.

## ARTIKEL EN

## De hygiënehypothese – zijn allergie en astma de keerzijde van de infectieziektebestrijding?

H.E. Schram-Bijkerk<sup>1</sup>

**S**amenvatting: Allergie en astma komen in de Westerse wereld steeds vaker voor, vooral bij kinderen. De zogenaamde hygiënehypothese stelt dat we te schoon leven, waardoor het immuunsysteem van kinderen te weinig wordt geprikkeld. De PARSIFAL-studie was een epidemiologische studie die werd uitgevoerd in 5 Europese landen onder 15.000 kinderen uit boerenfamilies en families met een antroposofische leefstijl. Deze studie had tot doel te onderzoeken welke factoren beschermend werken tegen allergie en astma. Uit het onderzoek blijkt dat boerenkinderen ongeveer de helft minder kans op allergische aandoeningen hebben dan kinderen die wel op het platteland, maar niet op een boerderij wonen. Boerenkinderen staan bloot aan hogere niveaus van bacterie- en schimmelcomponenten. Concentraties hiervan zijn 3-maal hoger in huisstof van boerderijen dan in andere huizen. In stallen zijn de concentraties zelfs 21-maal hoger. Andere factoren die een rol spelen zijn het drinken van ongepasteuriseerde melk en of de moeder tijdens de zwangerschap op de boerderij werkte. Vrije School kinderen hebben gemiddeld 25% minder kans op allergische aandoeningen dan kinderen van andere scholen in dezelfde omgeving. Vrije School kinderen slikken over het algemeen minder vaak antibiotica of pijnstillers op jonge leeftijd. Dit hing samen met een lagere kans op allergie en astma. Toch konden deze factoren niet helemaal verklaren waardoor Vrije School kinderen een lagere kans op allergische aandoeningen hebben.

<sup>1</sup> Centrum voor Milieu-Gezondheid Onderzoek, RIVM-MGO, e-mail: dieneke.schram@rivm.nl.

In februari promoveerde D. Schram-Bijkerk op een onderzoek in het kader van de hygiënehypothese bij de Universiteit Utrecht. Haar onderzoek was onderdeel van 'PARSIFAL' (Prevention of Allergy – Risk factors for Sensitization In children related to Farming and Anthroposophic Lifestyle) - een epidemiologische studie in 5 Europese landen (Oostenrijk, Zwitserland, Zweden, Duitsland en Nederland) onder 15.000 kinderen uit boerenfamilies en families met een antroposofische leefstijl.

Allergie en astma komen steeds vaker voor, vooral bij kinderen,<sup>1-3</sup> al zijn er recente aanwijzingen dat de aantallen nu stabiliseren na jarenlange stijgingen.<sup>4</sup> De zogenaamde 'hygiënehypothese' stelt dat deze toename te wijten is aan bepaalde medische interventies, zoals vaccinaties en antibioticumgebruik, en de lagere blootstelling aan bacteriën. Door deze kenmerken van onze Westerse leefstijl wordt, volgens de hypothese, het immuunsysteem van kinderen te weinig geprikkeld. Dit zou leiden tot overgevoelige reacties op onschadelijke stoffen, zoals pollen of allergenen van huisstofmijten. Het onderzoek in het proefschrift beschrijft vooral epidemiologische studies waarop de hypothese gebaseerd is. Dit artikel geeft een samenvatting van de hygiënehypothese en van de resultaten van het



onderzoek. Tevens wordt de immunologische basis van de hygiënehypothese kort geschetst.

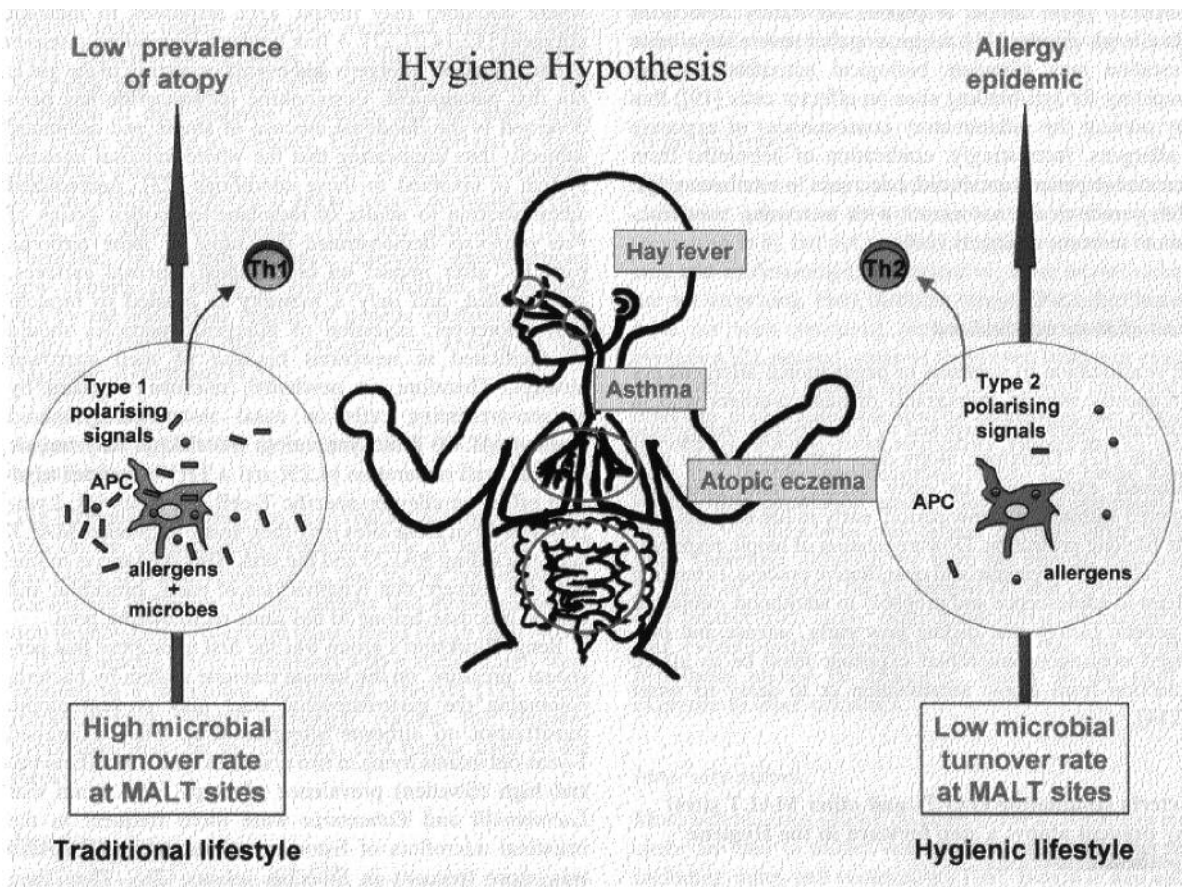
**Immunologie**

De immunologische basis van de hygiënehypothese staat nog steeds volop ter discussie, maar het idee is dat een lage blootstelling aan micro-organismen een verstoring van de balans tussen 2 typen T helper (Th)-cellen veroorzaakt: Th 1- en Th 2-cellen. Kinderen worden geboren met een sterke Th 2-respons, maar ontwikkelen hun Th 1-respons onder invloed van blootstelling aan ziekteverwekkende en andere omgevingsfactoren. Een lagere blootstelling aan deze factoren zou de ‘omschakeling’ van het immuunsysteem dus kunnen belemmeren, waardoor de Th 2-respons blijft overheersen (zie figuur 1). Het is bekend dat Th 2-cellen een belangrijke rol spelen bij de allergische immuunrespons, doordat ze B-cellen stimuleren om IgE te produceren. Een recentere verklaring is dat regulerende T cellen, die zowel de Th 1 als de Th 2-respons remmen, afnemen bij een lage blootstelling aan micro-organismen. Zowel de Th 1 als de Th 2-respons wordt mogelijk (over)gestimuleerd bij een tekort aan regulerende T-cellen. Dit zou verklaren waardoor ook sommige Th 1-gere-

lateerde ziektes, zoals diabetes, zijn gestegen de laatste decennia. Waarschijnlijk spelen beide mechanismen (verminderde omschakeling naar Th 1 en minder regulerende T cellen) een rol.<sup>5</sup>

**Epidemiologie**

De hygiënehypothese werd gelanceerd in 1989, toen de epidemioloog Strachan een omgekeerd verband observeerde tussen het aantal kinderen in een gezin en de kans op hooikoorts. Hij suggereerde dat kleinere gezinnen en de toegenomen hygiëne de kans op kruisbesmetting binnen gezinnen verlagen en dat het minder vaak doormaken van infecties de kans op allergische aandoeningen vergroot.<sup>6</sup> Sindsdien hebben vele andere studies de relatie tussen het aantal kinderen in een gezin en de kans op allergische aandoeningen bevestigd. Daarnaast lieten een aantal studies zien dat het verblijf van kinderen op kinderdagverblijven, dat mogelijk ook iets zegt over de kans op kruisbesmetting, de kans op allergische aandoeningen verlaagt. Een studie waarin kinderen in voormalig West- en Oost-Duitsland met elkaar werden vergeleken droeg ook bij aan de hygiënehypothese. In tegenstelling tot wat men verwachtte op basis van gegevens over luchtverontreiniging, bleken



Figuur 1. De hygiene-hypothese: de ‘traditionele leefstijl’, met voldoende blootstelling aan micro-organismen, waardoor de Th1-respons gestimuleerd wordt (links) versus de Westerse leefstijl, waarin de lage blootstelling aan micro-organismen leidt tot allergie. (APC=antigen presenting cell. MALT = mucosa associated lymphoid tissue) Uit: Matricardi, 2000.<sup>24</sup>

kinderen in Oost-Duitsland minder kans op allergische aandoeningen te hebben dan kinderen in West-Duitsland. De Westerse leefstijl met kleinere families en andere voedingsgewoonten werd toen als mogelijke verklaring genoemd voor dit verschil.<sup>7</sup>

Het bleek echter een stuk moeilijker om een direct verband aan te tonen tussen het doormaken van een infectie en de kans op allergische aandoeningen; de literatuur is op dit gebied tegenstrijdig. In een studie onder ruim 1.000 Duitse kinderen, die vanaf de geboorte tot hun 7<sup>e</sup> jaar gevolgd werden, werd bijvoorbeeld een beschermend effect tegen astma gevonden van virale infecties op jonge leeftijd, vooral verkoudheden en herpesvirusinfecties,<sup>8</sup> terwijl andere studies juist geen verband vonden.<sup>9, 10</sup> Redenen voor de tegenstrijdigheid van deze bevindingen zijn waarschijnlijk dat 'infecties' niet altijd op dezelfde manier gemeten zijn (vragenlijsten of klinische metingen), dat verschillende infecties verschillende effecten kunnen hebben en het moment van de infectie, namelijk vóór of na het ontwikkelen van allergische klachten.<sup>11</sup> Een mogelijke verklaring voor de sterke verbanden die zijn gevonden tussen fecaal-orale infecties, zoals hepatitis A-virusinfecties, en allergische aandoeningen<sup>12-14</sup> is dat deze ziekten zich verspreiden onder weinig hygienische omstandigheden. De markers van de infectie zeggen in dat geval niet alleen iets over de blootstelling aan dat bepaalde pathogeen, maar zijn ook een indicator van blootstelling aan micro-organismen in het algemeen. Overigens is ook geopperd dat wormen bescherming kunnen bieden tegen allergie: in landen als Gabon en Indonesië bleken kinderen die een worminfectie hadden doorgemaakt minder kans op allergie te hebben.<sup>15</sup> Recent is ook dichterbij, in het oosten van Duitsland, een omgekeerd verband gevonden tussen worminfecties en eczeem en allergie, vooral tegen huisstofmijt.<sup>16</sup> Er is gesuggereerd dat worminfecties de regulerende T-cellen stimuleren, en daarmee de allergische respons remmen.

Niet alleen infecties, maar ook blootstelling aan niet-ziekteverwekkende bacteriën beschermen mogelijk tegen allergische aandoeningen. Interessant in dat kader zijn de studies die een lagere kans op allergie en astma hebben aangetoond onder kinderen die opgroeien op de boerderij, in vergelijking met kinderen die op het platteland, maar niet op een boerderij wonen.<sup>17-20</sup> Al in 1873 noemde een arts hooikoorts een 'aristocratische ziekte', omdat hij het veel minder zag onder boeren.<sup>21</sup> Deze studies waren aanleiding voor de PARSIFAL-studie, waarin boerenkinderen in 5 Europese landen (Oostenrijk, Zwitserland, Duitsland, Nederland en Zweden) onderzocht werden.

### PARSIFAL-studie

De PARSIFAL-studie had ten doel om te kijken welke factoren op de boerderij beschermend werkten tegen allergie



**Boerenkinderen hebben ongeveer de helft minder kans op allergische aandoeningen.**

en astma bij kinderen. In de eerdere epidemiologische studies leek vooral het contact met landbouwhuisdieren een beschermend effect te hebben. Daarom werden voor de PARSIFAL-studie kinderen van veehouderijbedrijven geselecteerd. Deze bedrijven verschilden sterk per land: van kleine, gemengde bedrijven in de Zwitserse bergen tot intensieve veehouderijen in Brabant. Uit andere studies was al bekend dat in stallen hoge concentraties bacterie- en schimmelproducten voorkomen, mogelijk speelden die componenten dus een rol. We verzamelden huis- en stalstof op de boerderijen en in de huizen van controlekinderen om deze hypothese te toetsen. De stofmonsters werden vervolgens op het laboratorium van de Universiteit Utrecht onderzocht op de hoeveelheden bacterie- en schimmelcomponenten, waaronder endotoxine, een celwandbestanddeel van gramnegatieve bacteriën, waarvan bekend is dat het immuno-modulatoire eigenschappen heeft.

Binnen de PARSIFAL-studie is niet alleen naar boerenkinderen, maar ook naar kinderen uit families met een antroposofische leefstijl gekeken. De antroposofische leer (in het Grieks: wijsheid over de mens) is gebaseerd op de ideeën van Rudolf Steiner, en worden toegepast in het onderwijs (Vrije Scholen), in de geneeskunde, in de kunst, de architectuur en de landbouw (bio-dynamische landbouw). Antroposofische artsen zijn terughoudend met het voorschrijven van antibiotica en pijnstillers. Ouders zijn vaak terughoudend om kinderen te laten vaccineren. Uit een studie in Zweden bleek dat kinderen van Vrije Scholen, die vaak ouders met een antroposofische leefstijl hebben, minder kans op allergie hadden dan leeftijdsgenootjes

van andere scholen. De PARSIFAL-studie had ten doel om te kijken welke factoren uit deze leefstijl bescherming tegen allergie bieden.

In totaal deden ruim 15.000 kinderen mee aan het vragenlijstonderzoek (ruim 3.000 Nederlandse kinderen). Daarnaast werd bij 4.000 kinderen bloed afgenomen om antistoffen (IgE) tegen inhalatoire allergenen te bepalen.

**Resultaten**

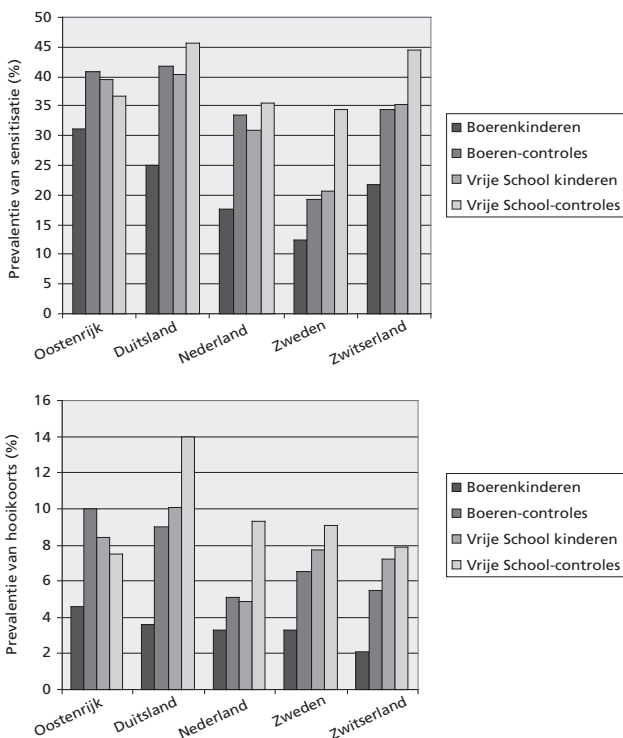
In alle landen van de PARSIFAL-studie, dus ook in Nederland, bleken boerenkinderen ongeveer de helft minder kans op allergische aandoeningen te hebben dan kinderen die op het platteland, maar niet op een boerderij wonen (zie figuur 2). De concentraties van bacterie- en schimmelcomponenten waren tot 3-maal hoger in huisstof van boerderijen dan in het verzamelde huisstof bij de andere kinderen. In stallen waren de concentraties zelfs 21-maal hoger. Het beschermende effect van het wonen op een boerderij kon echter maar voor een klein deel verklaard worden door microbiële componenten in huisstof. Andere factoren die een rol bleken te spelen waren het drinken van ongepasteuriseerde melk en of de moeder tijdens de zwangerschap op de boerderij werkte (mogelijk prenataal effect).<sup>22</sup> Een andere mogelijke verklaring is het ‘healthy-farmer-effect’: boerenkinderen hebben wellicht

minder kans op allergie doordat hun voorouders hun boerenbedrijf opgaven als ze allergische klachten hadden, waardoor alleen ‘gezonde’ boeren overbleven. Binnen het PARSIFAL-onderzoek gaven echter maar heel weinig ouders van plattelandskinderen aan dat (voor)ouders het bedrijf vanwege klachten hadden opgegeven. Misschien kan toekomstig DNA-onderzoek van de verzamelde bloedmonsters meer inzicht geven in hoeverre dit selectie-effect een rol speelt.

De studie liet zien dat kinderen van Vrije Scholen gemiddeld 25% minder kans op allergische aandoeningen hadden dan kinderen van andere scholen in dezelfde omgeving. In tegenstelling tot de resultaten onder de boerenkinderen, bleken de verschillen met controlekinderen echter niet zo consistent over de 5 verschillende landen (zie figuur 2). De Vrije School-kinderen hadden over het algemeen minder vaak antibiotica of pijnstillers op jonge leeftijd gehad, wat samenhang met een lagere kans op allergie en astma. Bovendien leek het achterwege laten van BMR-vaccinatie de kans op hooikoorts wat te verlagen.<sup>23</sup> Toch konden deze factoren niet helemaal verklaren waardoor Vrije School-kinderen een lagere kans op allergische aandoeningen hebben, mogelijk spelen andere voedingsgewoonten ook een rol.

**Conclusie**

Concluderend kan gesteld worden dat er nog veel onderzoeksvragen liggen op het gebied van de hygiënehypothese. Hoewel er overtuigend veel studies zijn die aantonen dat het opgroeien op een boerderij of in een groot gezin bescherming kan bieden tegen allergische aandoeningen, is nog veel onduidelijk over welke factoren bescherming bieden, en welk mechanisme daaraan ten grondslag ligt. Het is dan ook nog niet goed mogelijk om op basis van de hygiënehypothese preventiemaatregelen te bedenken tegen allergie.



**Figuur 2. Het vóórkomen van hooikoorts en sensitisatie (=IgE in bloed tegen een of meer inhalatoire allergenen) onder boerenkinderen, kinderen van Vrije Scholen en controlekinderen in de PARSIFAL-studie.**

Gebaseerd op de inleiding van het proefschrift ‘Microbial agents, allergens and atopic diseases – the PARSIFAL study’ van Dieneke Schram, Universiteit Utrecht, 2006.  
 Zie <http://igitur-archive.library.uu.nl/dissertations/2006-0217-200216/UUindex.html>



**Literatuur**

1. Burney PG, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. *Bmj* 1990; 300:1306-10.
2. Anderson HR, Butland BK, Strachan DP. Trends in prevalence and severity of childhood asthma. *Bmj* 1994; 308:1600-4.
3. Von Hertzen LC, Haahtela T. Asthma and atopy - the price of affluence? *Allergy* 2004; 59:124-37.
4. van Schayck CP, Smit HA. The prevalence of asthma in children: a reversing trend. *Eur Respir J* 2005; 26:647-50.
5. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology* 2004; 112:352-63.
6. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Bmj* 1989; 299:1259-60.
7. von Mutius E, Martinez FD, Fritzscher C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:358-64.
8. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *Bmj* 2001; 322:390-5.
9. Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998; 53:927-32.
10. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M, et al. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:43-50.
11. Renz H, Herz U. The bidirectional capacity of bacterial antigens to modulate allergy and asthma. *Eur Respir J* 2002; 19:158-71.
12. Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:381-7.
13. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *Bmj* 2000; 320:412-7.
14. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P, et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *Bmj* 1997; 314:999-1003.
15. Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002; 296:490-4.
16. Schafer T, Meyer T, Ring J, Wichmann HE, Heinrich J. Worm infestation and the negative association with eczema (atopic/nonatopic) and allergic sensitization. *Allergy* 2005; 60:1014-20.
17. Alfvén T, Braun-Fahrlander C, Brunekreef B, von Mutius E, Riedler J, Scheynius A, et al. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle - the PARSIFAL study. *Allergy* 2006; 61:414-21.
18. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. *Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. Clin Exp Allergy* 1999; 29:28-34.
19. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:194-200.
20. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:187-93.
21. Blackley HB. Experimental researches on the causes and nature of catarrhus aestivus (hay fever). London: Ballière Tindall and Cox; 1873.
22. Ege M, Bieli C, Frei R, van Strien R, Riedler J, Üblagger E, et al. Prenatal farm exposure activates innate immunity and protects from atopic sensitization in school-age children.
23. Floistrup H, Swartz J, Bergstrom A, Alm JS, Scheynius A, van Hage M, et al. Allergic disease and sensitization in Steiner school children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:59-66.
24. Matricardi PM, Bonini S. High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the Hygiene hypothesis? *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1506-10.



# Pneumokokkenvaccinatie en onderzoek naar mogelijke neveneffecten

E.A.M. Sanders<sup>1</sup>, E. van Gils<sup>1</sup>, E. Hak<sup>2</sup>, R.H. Veenhoven<sup>3</sup> en L. van Alphen<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Afdeling Pediatrische Immunologie, UMC Utrecht, Het Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht, E-mail:

l.sanders@umcutrecht.nl,

<sup>2</sup> Julius Centrum voor Epidemiologie en Patiëntgebonden Onderzoek, UMC Utrecht,

<sup>3</sup> Afdeling Kindergeneeskunde, Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp, <sup>4</sup> Nederlands Vaccinatie Instituut, Bilthoven.

**S**amenvatting: Ondanks de beschikbaarheid van antibiotica zijn infecties met de bacterie *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok) wereldwijd nog altijd een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit. In april 2006 is een 7-valent pneumokokkenconjugaatvaccin toegevoegd aan het Rijksvaccinatieprogramma. Dit vaccin beschermt zuigelingen tegen pneumokokkenziekte door de 7 vaccintypen, maar heeft ook invloed op dragerschap van bacteriën in de neuskeelholte. Het belang van monitoren van de invloed van deze vaccinatie op bacterieel dragerschap in de neuskeelholte wordt toegelicht. Ook wordt het vaccinatieonderzoek MINOES besproken.

Ondanks de beschikbaarheid van antibiotica zijn infecties met de bacterie *Streptococcus pneumoniae*, beter bekend als de pneumokok, wereldwijd een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit. Infecties met de pneumokok kunnen leiden tot 2 typen ziektebeelden: (1) mucosale infecties die zeer frequent voorkomen zoals middenoorontsteking (otitis media) en longontsteking (pneumonie), en (2) meer zeldzame, invasieve infecties als hersenvliesontsteking (meningitis) en bloedvergiftiging (bacteriëmie). Bij de mucosale infecties verspreiden pneumokokken zich vanuit de neuskeelholte via de slijmvliezen naar het middenoor, de paranasale sinussen of de bronchiën en alveoli van de longen. Op de kinderleeftijd spelen pneumokokken een rol bij 20% tot 50% van acute otitis media en bij tenminste 30% van de longontstekingen. Bij invasieve infecties is de pneumokok doorgedrongen in normaal steriele compartimenten van het lichaam. Indien dit de bloedbaan betreft, spreekt men van een ziektebeeld dat bacteriëmie wordt genoemd. Bacteriëmie kan optreden zonder een duidelijk focus maar ook bij een longontsteking of een meningitis.

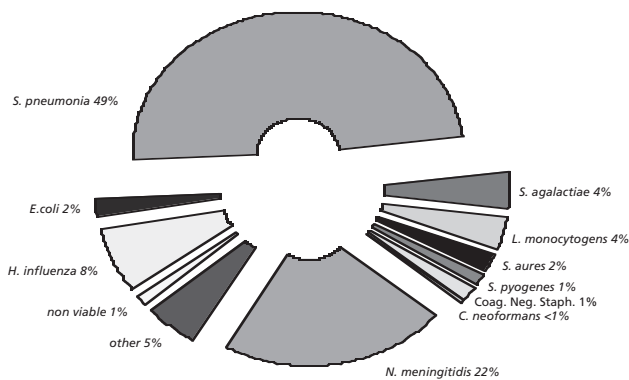
De meest ernstige, maar minst voorkomende invasieve infectie is de pneumokokkenmeningitis, waarvoor vooral kinderen in de leeftijd van 4 tot 12 maanden zeer gevoelig zijn en waaraan 1 op de 5 patiënten overlijdt. Bovendien houdt 20% tot 30% van de kinderen ernstige restverschijnselen over zoals doofheid, epilepsie of mentale retardatie. In Nederland worden bij het Nationaal Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis jaarlijks rond de 80 pneumokokkenstammen ingezonden van kinderen met pneumokokkenmeningitis van 0-4 jaar.<sup>1</sup> Een pneumonie komt naar schatting 100 keer en een middenoorontsteking 1000 keer vaker voor dan een meningitis. Vanwege de grote ziektelast tengevolge van pneumokokkeninfecties wordt aan preventie door vaccinatie in de meeste landen



een hoge prioriteit gegeven. Echter, vele aspecten moeten betrokken worden in de opzet van een nationaal pneumokokkenvaccinatieprogramma om de doelmatigheid hiervan optimaal te laten zijn en blijven.<sup>2</sup>

## Pneumokokkendragerschap

Bij pneumokokkeninfecties is de oorsprong altijd vanuit de neuskeelholte, waar pneumokokken regelmatige passanten zijn. Pneumokokken zijn zeer bekende commensalen in de neuskeelholte en veroorzaken meestal geen infectie. De mens is het natuurlijke reservoir voor pneumokokken en draagt deze over door intensief contact. In de Westerse samenleving zijn vrijwel alle kinderen voor hun tweede verjaardag gekoloniseerd geweest met pneumokokken. Bij de helft van alle kinderen in de leeftijd van 1 tot 3 jaar vindt men pneumokokken bij het maken van een neuskeeluitstrijkje. Op crèches kan dit oplopen tot wel 90%. De pneumokok verblijft enige weken als commensaal in de neuskeelholte van de kinderen. Naarmate kinderen ouder worden en afweer opbouwen, neemt de kolonisatieduur en daarmee het percentage dragers af. Van alle volwassenen draagt 5% tot 15% pneumokokken bij zich. Vooral jonge kinderen dragen daarom in belangrijke mate bij aan het verspreiden van pneumokokken in de bevolking. Volwassenen met jonge kinderen zijn niet alleen



Bron: Nederlands referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis

**Figuur 1. Proportionele verdeling van liquorisolaten van 484 patiënten met bewezen meningitis in 2005.**

vaker gekoloniseerd maar hebben ook een hogere kans op pneumokokken ziekte.<sup>3,4</sup> Overgang van kolonisatie naar ziekte wordt meestal gezien kort na acquisitie van een nieuw en voor de persoon onbekend serotype, of bij masale kolonisatie. Ook treedt het op na een virale luchtweg-infectie of wanneer weerstandsvermindering optreedt.

### Pneumokokkeninfecties bij jong en oud

Pneumokokkeninfecties treden voornamelijk op bij jonge kinderen onder de 3 tot 5 jaar met een piek rond de leeftijd van 1 jaar. Daarna daalt de incidentie tot 10% tot 25% rond de derde verjaardag. Tussen de 5 en 50 jaar is de incidentie van pneumokokkeninfecties langdurig stabiel laag. Infecties bij volwassenen treden in de helft van alle gevallen op bij mensen met onderliggend lijden zoals chronisch hart- of longlijden, levercirrhosis, suikerziekte of nierfalen of een afweerstoornis als HIV/Aids, na chemotherapie of transplantatie. Na het 50e levensjaar neemt de gevoeligheid voor pneumokokkeninfecties weer toe en na het 70e jaar treedt bacteriëmie weer evenveel op als bij het jonge kind. Veel ouderen overlijden aan een pneumokokken-longontsteking als complicatie bij een ander chronisch lijden, maar ook omgekeerd leiden pneumokokkeninfecties tot ernstige complicaties die de kwaliteit van leven van ouderen ernstig aantasten.

### Pneumokokkenvaccins

Het ontwikkelen van een vaccin tegen pneumokokken wordt gehinderd door een veelvoud aan variatie in het meest dominante antigeen, het polysaccharidekapsel van de bacterie. IgG-antistoffen gericht tegen het kapsel polysaccharide-antigeen beschermen tegen infecties, vooral tegen invasieve infecties als bacteriëmie en meningitis. De pneumokok kent echter vele kapselvarianten ofwel seroty-

pen, met elk een andere polysaccharidesamenstelling. Men onderscheidt bij de mens meer dan 90 verschillende serotypen. Gelukkig is maar een beperkt deel verantwoordelijk voor de meerderheid van alle infecties. In het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin zijn 23 serotypen opgenomen die samen meer dan 90% van alle infecties veroorzaken. Een vaccin op basis van pure polysacchariden werkt echter niet bij de meest kwetsbare groepen van jonge kinderen. Een T-cel onafhankelijk polysaccharide-antigeen induceert pas hogere en langer persisterende IgG-afweerstoffen na het tweede tot derde levensjaar wanneer B-cellen, die bestemd zijn om plasmacel te worden, zijn voorbereid. Hierbij speelt herhaaldelijk contact met bacteriën in de neuskeelholte waarschijnlijk een belangrijke rol. Wanneer men echter aan het polysaccharide-antigeen een eiwit koppelt, lukt het wel om bij heel jonge zuigelingen beschermende IgG-antistoffen te induceren. Door de fysieke koppeling van kapsel polysaccharide en eiwit in de zogenoemde conjugaatvaccins, betreft het vaccin ook T-cellen bij het activeren van de B-cellen en worden al op jonge leeftijd beschermende IgG-antistoffen geproduceerd. Bovendien kunnen de betrokken T-cellen een voorraad B-cellen voorbereiden tot "memory"-cellen, die bij een volgend contact snel kunnen reageren met antistofproductie. Een pneumokokkenconjugaatvaccin (Prevenar®) is in 2000 geregistreerd in de Verenigde Staten en in 2001 in Europa voor jonge kinderen ter preventie van invasieve pneumokokkeninfecties. In dit vaccin zijn 7 kapsel serotypen (type 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F en 23F) gekoppeld aan een difterietoxine-achtig dragereiwit (CRM 197). Deze 7 serotypen samen zijn de eerste 3 levensjaren niet alleen de belangrijkste koloniesanten van de neuskeelholte, maar ook samen verantwoordelijk voor 80% van alle invasieve pneumokokkeninfecties in de Verenigde Staten. In Nederland zijn deze 7 serotypen verantwoordelijk voor 60% van alle gevallen van pneumokokkenmeningitis bij kinderen jonger dan 5 jaar.<sup>1</sup> In april 2006 is pneumokokkenvaccinatie aan het Rijksvaccinatieprogramma voor zuigelingen toegevoegd en wordt gelijktijdig gegeven met de DKTP-Hib-vaccinatie op 2, 3, 4 en 11 maanden.<sup>5</sup>

### Groepsimmunitet

De effectiviteit van conjugaatvaccins tegen pneumokokken op populatieniveau is tweeledig. Naast beschermende IgG-antistoffen bij gevaccineerde kinderen neemt ook het commensaal dragerschap van deze 7 vaccintypen met ongeveer de helft af. Hierdoor worden de vaccintypen minder verspreid in de populatie. In de Verenigde Staten zag men dan ook na de introductie van pneumokokkenconjugaatvaccin in 2000 niet alleen invasieve pneumokokkenziekten door de vaccintypen pneumokokken met vrij-

wel 100% afnemen bij de doelgroep van kinderen onder de 2 jaar, maar ook bij ongevaccineerde kinderen. In de periode 2000-2004 daalde het aantal invasieve infecties bovendien ook met de helft bij de nog ongevaccineerde pasgeborenen tot 90 dagen oud en bij ongevaccineerde jongeren tussen de 5 en 17 jaar ten opzichte van de periode 1998-1999.<sup>6</sup> Het interessante is dat ook bij volwassenen en ouderen in deze periode (2000-2004) een afname van een kwart tot de helft van invasieve ziekte door vaccin serotypen werd waargenomen.<sup>7</sup> Deze zogenaamde indirecte effecten noemt men ook wel “herd-immunity” ofwel “groeps”-immunititeit. In de beschikbare kosteneffectiviteitsberekeningen is de herd-immunity zelfs bepalend voor tweederde van het effect van het vaccin in de populatie.<sup>8</sup> Dankzij verdiscontering van de herd-immunity wordt opname van pneumokokkenconjugaatvaccin in het RVP in Nederland als kosteneffectief beschouwd.<sup>5</sup>

### Veranderingen in de neuskeelflora

Pneumokokken zijn als commensaal in de neuskeelholte onderdeel van een heel diverse populatie bacteriën met complexe onderlinge interacties en dynamiek. Behalve competitie tussen de verschillende bacteriële species, lijkt er ook binnen een species een interactie tussen de verschillende serotypen onderling.<sup>9</sup> Hoewel het conjugaatvaccin dragerschap van de 7 vaccin serotypen laat dalen, verandert het totale pneumokokkendragerschap bij kinderen nauwelijks, omdat niet-vaccintypen tegelijkertijd opkomen.<sup>10,11</sup> Historisch leken niet-vaccintypen pneumokokken minder betrokken bij invasieve pneumokokkenziekte en minder resistent tegen antibiotica. Daarom zijn zij lang beschouwd als meer onschuldige varianten. Echter, sommige niet-vaccin serotypen hebben wel degelijk een hoog invasieve potentie.<sup>12</sup> Enige jaren na de implementatie van pneumokokkenconjugaatvaccin in de VS ziet men dan ook stijging van invasieve ziekten door diverse typen als 15, 33 en 19A.<sup>13-15</sup> In omvang is deze stijging nog gering in vergelijking met de grote afname van invasieve infecties door de vaccin serotypen. Vooral serotype 19A laat echter een jaarlijks progressieve toename zien. De opkomende 19A-stammen zijn bovendien vaak antibioticaresistent en lijken een kapselwitch variant te zijn van oorspronkelijke (antibioticaresistente) bekende vaccintypen als 9V, 6B en 14.<sup>15</sup> Of deze toename van 19A en de transformatie van vaccin serotypen naar niet-vaccin serotypen optreedt onder invloed van vaccinatie is onbekend. Een belangrijk gunstig effect van het conjugaatvaccin was ook het afnemen van antibioticaresistente pneumokokken welke voorheen vooral geassocieerd waren met de 7 vaccintypen. De resistentie neemt echter nu ook toe onder de niet-vaccintypen, waarschijnlijk door meer expositie van koloniserende niet-vaccin typen aan antibiotica en aan de

neuskeelflora waarbij resistentiegenen kunnen worden overgedragen.<sup>14</sup> Hoewel pas enige jaren na grootschalige introductie van het conjugaatvaccin vervanging door niet-vaccin typen bij invasieve pneumokokken infecties opkomt, was dit effect al van meet af aan zichtbaar bij luchtweginfecties. Niet alleen liet vaccinatie bij otitis media een geringere afname van gemiddeld 57% zien van betrokkenheid van de vaccintypen, maar tegelijk een 33% toename van niet-vaccin typen.<sup>15</sup> Het netto effect op otitis media was ook slechts een 6% afname van otitis media episoden. In post-marketing studies in de VS is aangetoond dat niet-vaccintypen als 19A en 6A een relatief groter aandeel in middenoorontstekingen innemen evenals andere bacteriën in de neuskeelholte als *Haemophilus influenzae* en *Moxarella catarrhalis*.<sup>16</sup> Twee Nederlandse studies laten bovendien een potentiële interactie van vaccintypen pneumokokken met *Staphylococcus aureus* zien. In een studie bij kinderen met recidiverende acute otitis media bleek vaccinatie met pneumokokkenconjugaatvaccin het aantal oorontstekingen niet te reduceren, maar bovendien werd een significante toename van *Staphylococcus aureus* in de middenoorvloeistof gevonden.<sup>17</sup> Vervolgens bleek uit een studie bij 3000 jongeren tussen de 1 en 18 jaar een omgekeerde associatie tussen het voorkomen van *Staphylococcus aureus* en vaccintype pneumokokken in de neuskeelholte.<sup>18</sup> Het is daarmee essentieel gebleken de effecten van conjugaatvaccinaties te monitoren op vervanging door niet-vaccintypen pneumokokken en andere pathogene bacteriën in de komende decaden.

### Groepsimmunititeit bij volwassenen nader beschouwd

De bij volwassenen veronderstelde herd-immunity zoals gerapporteerd in de VS is niet onderbouwd door onderzoek naar dragerschap en transmissie in de populatie. Belangrijk is ook dat deze effecten bij volwassenen en ouderen per ziektebeeld verschillen.<sup>7</sup> Het veronderstelde indirecte effect op bacteriemie zonder focus lijkt het grootst. Hiervoor lijkt niet alleen een daling van 70% van het aantal vaccintypen verantwoordelijk, maar ook een 30% daling in niet-vaccintypen. Het effect kan dus niet alleen aan transmissiereductie worden toegeschreven, ook andere factoren als een natuurlijke trend in de tijd, betere griepvaccinatiedekking of mildere virale RSV of influenza-seizoenen kunnen een rol spelen. Bij het ziektebeeld meningitis bij volwassenen wordt de afname van vaccintypen zelfs volledig teniet gedaan door toename van niet-vaccintypen en ook bij de bacteriemie bij longontsteking komen niet-vaccintypen duidelijk op. Een en ander betekent dat indirecte effecten door herd-immunity niet zonder meer mogen worden gegeneraliseerd naar andere landen en tijdsperioden. Bovendien kunnen de directe en

indirecte effecten in Europa en Nederland duidelijk verschillen met die in de Verenigde Staten vanwege een andere frequentie van voorkomen van verschillende serotypen. Een eerste studie naar transmissie van pneumokokken en effecten op het dragerschap bij volwassenen in Alaska is recent gerapporteerd.<sup>4</sup> Na introductie van Prevenar voor zuigelingen, zag men in deze studie zelfs een toename van het totale pneumokokkendragerschap bij volwassenen en tevens een toename van invasieve infecties door niet-vaccintypen. Weliswaar nam bij volwassenen met gevaccineerde kinderen in het gezin het aandeel van de 7 vaccintypen af, maar niet-vaccintypen namen sterker toe. Dit kan echter ook passen bij natuurlijke fluctuatie van serotypen in de tijd. Oorspronkelijke bewoners van Alaska zijn genetisch extreem gevoelig voor infecties met gekapselde bacteriën en dit fenomeen mag niet worden generaliseerd. Maar het onderschrijft het belang van studie naar transmissie en dragerschap bij volwassenen en het te verwachten indirecte effect. In een Nederlandse studie met het acroniem MINOES worden effecten op dragerschap en transmissie bij gevaccineerde zuigelingen en gezinsleden bestudeerd. De data leveren onder andere een basis voor het onderbouwen van eventuele groepsimmunitet en de kosteneffectiviteitsberekeningen.

### Rol van pneumokok en opbouw afweer

Ondanks het doorslaggevende succes van pneumokokkenconjugaatvaccin na de introductie in de VS in 2000 blijven er vragen bestaan over de consequenties van de reductie van de vaccintypen op de neuskeelflora. Niet alleen het potentieel opkomen van andere pathogenen, maar ook het verminderd circuleren van de vaccinstammen zou implicaties kunnen hebben voor de effecten op populatieniveau. Kolonisatie door vaccintypen pneumokokken in de eerste levensjaren speelt mogelijk een rol in de opbouw van de afweer en bovendien in het onderhouden van het immunologisch geheugen op de lange termijn door regelmatig contact.<sup>19, 20</sup> Dit mechanisme zou de reden kunnen zijn van de toename van *Haemophilus influenzae* b (Hib)-infecties bij kinderen onder de 5 jaar in Groot-Brittannië na 1999, 8 jaar na het starten van de Hib-vaccinatie. Bovendien zag men bij een extra Hib boostervaccinatiecampagne in 2003 dat de als zuigeling gevaccineerde peuters van nu een lagere antistofrespons lieten zien in vergelijking met ongevaccineerde leeftijdgenoten in 1993, die toen een eerste vaccin kregen toegediend. In begin 90-er jaren hadden de ongevaccineerde peuters wellicht via de neuskeelholte al herhaald contact gehad met Hib, maar Hib-dragerschap is vrijwel volledig verdwenen na 1992. De peuters van 2003 waren als zuigeling gevaccineerd, maar hadden toch lagere antistoftiters na een boostervaccinatie. Al met al lijkt het behouden van het natuurlijke dragerschap in de

opbouw van de afweer potentieel een belangrijke factor voor de effecten van vaccinatie op de lange termijn in de bevolking.

### Gereduceerd doseringsschema

Het meest ideaal lijkt een vaccin waarbij de samenstelling van de neuskeelflora grotendeels intact blijft, maar ernstige infecties door pneumokokken worden voorkomen. Totdat we beter inzicht hebben in wat voor vaccin dit moet worden, kan het pneumokokkenconjugaatvaccin hierin mogelijk een rol spelen, maar dan zal het doseringsschema moeten worden aangepast. De grootste reductie van de vaccintypen in de neuskeelflora wordt pas gezien na de 4e boostervaccinatie op 11 maanden. Minder vaak vaccineren van zuigelingen en grotere intervallen tussen de vaccinaties beïnvloeden het dragerschap minder.<sup>21</sup> Een belangrijke bescherming tegen invasieve ziekte lijkt echter al aanwezig na 2 vaccinaties. In de oorspronkelijke Amerikaanse registratiestudie voor het pneumokokkenconjugaatvaccin heeft men het standaardschema voor vaccinaties bij zuigelingen toegepast; 3 keer voor de leeftijd 6 maanden gevolgd na een half jaar door een boostervaccinatie rond 12-15 maanden (3+1-schema).<sup>16</sup> Studies met slechts 2 vaccinaties voor de leeftijd 6 maanden met een booster na een half jaar laten echter na de laatste vaccinatie identieke antistoftiters en de functionaliteit van de afweerstoffen zien.<sup>22</sup> Dit maakt aannemelijk dat de opgebouwde afweer en het immunologische geheugen identiek is na 2 in plaats van 3 vaccinaties voor de leeftijd van 6 maanden. Daarnaast zijn er gegevens uit de VS uit de periode 2001-2003, jaren waarin een belangrijk tekort aan pneumokokkenconjugaatvaccin op de markt bestond. Bij het berekenen van de effectiviteit van 2 of 3 vaccinaties bleek in een patiëntcontroleonderzoek dat de effectiviteit nagenoeg even groot was voor 2, (2+1) en (3+1) vaccinaties (94%, 87% en 97%, respectievelijk).<sup>8</sup> Een tweede kleinere studie van Mahon suggereert protectie van 91% voor 4 doses, 77% voor 3 doses en 71% voor 2 doses.<sup>23</sup> Diverse landen als Groot-Brittannië, Zweden, Luxemburg, delen van Canada en Italië zijn inmiddels met een 2+1-schema voor zuigelingen gestart. Gegevens over de bescherming van gevaccineerde zuigelingen en effecten op de kudde-immuniteit in deze landen komen over enige jaren beschikbaar. In Nederland is men in afwachting van verdere onderzoeken gestart met een 3+1-schema in het RVP voor zuigelingen. Tegelijkertijd heeft VWS opdracht gegeven aan het UMC Utrecht om de effecten van minder vaccinatiedoses op de neuskeelflora te bestuderen evenals de potentiële consequenties voor de herd-immunity.

Schema 1. Onderzoeksschema MINOES.

pneumokokkenconjugaatvaccin		Groep I	↓	↓					
		Groep II	↓	↓	↓				
		Groep III						↓	
Leeftijd	(mnd)		2	4	6	11	12	18	24
Zuigeling	Vragenlijst	■		■		■	■	■	
	Neuswat	▲		▲		▲	▲	▲	
	Bloedafname					●		●	
Broer / zus	Vragenlijst					■		■	
	Neuswat					▲		▲	
Ouder	Vragenlijst					■		■	
	Neuswat					▲		▲	
	Keelwat					•		•	

### Het MINOES-onderzoek

Het MINOES-vaccinatieonderzoek ([www.onderzoekmino.es.nl](http://www.onderzoekmino.es.nl)) is een Nederlandse, gerandomiseerde en gecontroleerde trial naar de effecten van minder dan 4 doses pneumokokkenconjugaatvaccin op de neuskeelflora, niet alleen bij de gevaccineerde zuigelingen, maar ook bij contacten van de zuigeling zoals ouders en broers en zusjes (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00189020>). In het onderzoek zijn 1000 zuigelingen, geboren tussen 15 mei 2005 en 15 januari 2006 en het gezin geïncubeerd, dus vóór de invoering van Prevenar in het RVP. Aannemend dat een kind na 2 vaccinaties voor 6 maanden beschermd is tegen de meest ernstige ziektebeelden als meningitis door de 7 vaccintypen, krijgt één derde deel 2 vaccinaties op de leeftijd van 2 en 4 maanden, één derde deel 3 vaccinaties op 2, 4 en 11 maanden en één derde deel (controlegroep) 1 vaccinatie op 24 maanden. De kinderen worden vanaf de leeftijd van 2 maanden tot 2 jaar gevolgd op neuskeeldragerschap van pneumokokken maar ook andere belangrijke commensalen (zie schema 1). De transmissie in het gezin

wordt bekeken op de leeftijd van 1 en 2 jaar van de zuigeling wanneer er ook bij een ouder en een broertje of zusje een neuskeeluitstrijkje wordt gemaakt. De opbouw van de afweer wordt bepaald door het meten van antistoffen bij een deel van de zuigelingen op de leeftijd van 1 en 2 jaar. Alle doktersbezoeken voor luchtweginfecties en antibiotica-gebruik worden vastgelegd. Dit onderzoek wordt uitgevoerd door het Universitair Medisch Centrum Utrecht/Wilhelmina Kinderziekenhuis, het Julius Centrum UMCU en het Nederlands Vaccin Instituut (NVI) in samenwerking met het Spaarne ziekenhuis te Hoofddorp, het Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid te Hoofddorp, het RIVM en de entadministraties van Zuid-Holland, Noord-Holland en Utrecht en de consultatiebureaus in de onderzoeksregio's.

Samenvattend is geschetst welke bedreigingen en nieuwe kansen er zijn voor de preventie van pneumokokkenziekten. Het onderzoek MINOES zal hierbij essentiële data opleveren waardoor een vaccinatieschema kan worden gevonden dat ook in de toekomst doelmatig zal blijven.

## Literatuur

- 1 Netherlands Reference Laboratory for Bacterial Meningitis. Yearly report 2004, CIB, AMC.
- 2 Kimman TG, Boot HJ, Berbers GA, Vermeer-de Bondt PE, Ardine de Wit G, de Melker HE. Developing a vaccination evaluation model to support evidence-based decision making on national immunization programs. *Vaccine* 2006 May 29;24(22):4769-78.
- 3 Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000 Mar 9;342(10):681-9.
- 4 Hammitt LL, Bruden DL, Butler JC, et al. Indirect effect of conjugate vaccine on adult carriage of *Streptococcus pneumoniae*: an explanation of trends in invasive pneumococcal disease. *J Infect Dis* 2006 Jun 1;193(11):1487-94.
- 5 Health Council of the Netherlands. Vaccination of infants against pneumococcal infections. The Hague. Health Council of the Netherlands, 2005:publication no.2005/13.
- 6 Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006 Apr 12;295(14):1668-74.
- 7 Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005 Oct 26;294(16):2043-51.
- 8 Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005 Sept 16;54 (36):893.
- 9 Lipsitch M, Dykes JK, Johnson SE, et al. Competition among *Streptococcus pneumoniae* for intranasal colonization in a mouse model. *Vaccine* 2000 Jun 15;18(25):2895-901.
- 10 Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonvalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1999; 180:1171-6
- 11 Veenhoven RH, Bogaert D, Schilder AGM, et al. Nasopharyngeal pneumococcal carriage after combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination in children with a history of recurrent acute otitis media. *Clin Infect Dis* 2004;39(7):911-9.
- 12 Brueggemann AB, Peto TE, Crook DW, Butler JC, Kristinsson KG, Spratt BG. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* in children. *J Infect Dis* 2004 Oct 1;190(7):1203-11.
- 13 Byington CL, Samore MH, Stoddard GJ, et al. Temporal trends of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* among children in the intermountain west: emergence of nonvaccine serogroups. *Clin Infect Dis* 2005 Jul 1;41(1):21-9.
- 14 Kaplan SL, Mason EO, Jr., Wald ER, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004 Mar;113(3 Pt 1):443-9.
- 15 Pai R, Moore MR, Pilishvili T, Gertz RE, Whitney CG, Beall B. Postvaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis* 2005 Dec 1;192(11):1988-95.
- 16 Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006 Apr 6;354(14):1455-63.
- 17 Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001 Feb 8;344(6):403-9.
- 18 Black S, Shinefield H, Baxter R, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:485-9.
- 19 Veenhoven RH, Bogaert D, Uiterwaal CSPM, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide vaccine on recurrent acute otitis media. *The Lancet*, 2003;361:2198-05.
- 20 Bogaert D, van Belkum A, Sluijter M, et al. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet* 2004 Jun 5;363(9424):1871-2.
- 21 Mc Vernon J, Mitchinson NA, Moxon RE. T helper cells and efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccination. *Lancet Infect Dis* 2004;4:40-43.
- 22 Kelly FD, Pollard AJ, Moxon ER. Immunological memory. The role of B-cells in long-term protection against invasive bacterial pathogens. *JAMA* 2005;294:3019-3023.
- 23 Jones VF, Harrison C, Stout GG, Hopkins J. nasopharyngeal colonisation with hepta valent pneumococcal conjugate vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with prolonged vaccine dosing intervals. *Pediatric Infect Disease Journal* 2005 ;24:969-973.
- 24 Goldblatt D, Southern J, Ashton L, et al. Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 2006 Apr;25(4):312-9.
- 25 Mahon BE, Hsu K, Karumuri S, Kaplan SL, Mason EO, Jr., Pelton SI. Effectiveness of abbreviated and delayed 7-valent pneumococcal conjugate vaccine dosing regimens. *Vaccine* 2006 Mar 24;24(14):2514-20.

## Trends in gastro-enteritis van 1996 - 2005

### Toename van ziekenhuisopnames en sterfte: een toenemende rol van virale infecties?

W. van Pelt<sup>a</sup>, D. Notermans<sup>b</sup>, A.W. van de Giessen<sup>c</sup>, D.J. Mevius<sup>d</sup>, H. Vennema<sup>b</sup>, M. Koopmans<sup>b</sup>, L. van Asten<sup>a</sup>, Y.T.H.P. van Duynhoven<sup>a</sup>

<sup>a</sup>) Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie (CIE), RIVM.

<sup>b</sup>) Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en Screening (LIS), RIVM

<sup>c</sup>) Microbiologisch Laboratorium voor Gezondheidsbescherming (MGB), RIVM

<sup>d</sup>) Central Institute for Animal Disease Control (CIDC), Lelystad

<sup>e</sup>) Epidemioloog/biostatisticus, e-mail: w.van.pelt@rivm.nl

**S**amenvatting: In 2005 is het aantal ziekenhuisopnames voor gastro-enteritis voor het derde achtereenvolgende jaar gestegen. Ook sterfte door gastro-enteritis neemt sinds 2002 duidelijk toe. Het ontbreken van een toename in eerstelijnsconsulten, suggereert dat niet zozeer de incidentie van gastro-enteritis in de bevolking toeneemt, maar dat de infecties die optreden een ernstiger beloop kennen en vaker leiden tot ziekenhuisopnames of sterfte. Er zijn aanwijzingen dat de toename van de sterfte door gastro-enteritis, vooral bij de ouderen, verband zou houden met een toegenomen rol van virale infecties. Het totale aantal diagnoses voor *Salmonella* (zowel laboratoriumbevestigd als ziekenhuisopnames) was in 2005 het laagste ooit, ondanks een omvangrijke explosie van *Salmonella* Typhimurium DT104 in het vierde kwartaal. Door deze explosie, en doordat zich in 2005 geen opmerkelijke ei-importgerelateerde *S. Enteritidis*-problemen hebben voorgedaan, was *S. Typhimurium* voor het eerst sinds het begin van de *S. Enteritidis*-epidemie omstreeks 1988, weer het meest frequente serotype. Laboratoriumbevestigde campylobacteriose steeg in 2004 en 2005 weer tot een niveau vergelijkbaar met eind jaren '90. De incidentie van *Campylobacter* in 2005 was voor het eerst meer dan 3-maal zo hoog als voor *Salmonella*.

Evenals in voorgaande jaren wordt voor het afgelopen jaar (2005) de trend in gastro-enteritis (GE) en specifieke verwekkers daarvan beschreven.<sup>1</sup> Dit overzicht is gebaseerd op gegevens van de streeklaboratoria, de laboratoria binnen het ISIS-netwerk, de Virologische Weekstaten van de Werkgroep Klinische Virologie,<sup>2</sup> de wettelijk verplichte meldingen aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg in Osiris en ziekenhuisontslagdiagnoses (PRISMANT) en sterftcijfers (CBS) met een hoofd- of nevendiagnose gerelateerd aan GE.

Voor de explosies van voedselinfecties, consulten van gastro-enteritis bij huisartsen, STEC (Shigatoxineproducerende *Escherichia coli*) O157-diagnoses en resistentieontwikkeling in 2005 wordt verwezen naar de specifieke rapportages.<sup>3, 4, 5, 6, 7, 8</sup> Ziekteelast en gerelateerde kosten zijn recent in kaart gebracht voor rotavirus, norovirus, *Salmonella* en *Campylobacter*.<sup>9, 10</sup>

### Resultaten

Tabel 1 (zie ook figuur 1) toont dat het aantal ziekenhuisopnames tussen 1996 en 2002 op een vast fractie ligt van het aantal geteste feces (wat gezien wordt als een benadering voor het aantal GE-consulten bij huisartsen en specialisten). In 2003, 2004 en 2005 steeg het aantal ziekenhuisopnames tot ruim 30% boven het niveau tussen 1997 en 2002. Het aantal huisartsconsulten ligt in dezelfde orde van grootte als het geschatte aantal geteste feces.<sup>11</sup> Echter, in

tegenstelling tot het aantal ingestuurde feces en het aantal ziekenhuisopnames, namen de huisartsconsulten juist toe tot 2003 en daalde daarna tot 2005 met ongeveer 15% (tabel 1). Dit ondanks het feit dat tussen 2003-2005 voor een groter aandeel gastro-enteritispatiënten diagnostiek werd aangevraagd, met name voor volwassenen.<sup>5</sup>

Het aantal reizigers wat terugkwam met een *Salmonella*- of *Campylobacter*-infectie is de afgelopen jaren vrijwel hetzelfde gebleven. De verandering in de fractie reisgerelateerde gevallen in het totaal, is vooral het gevolg van veranderingen in het aantal endemische infecties (tabel 1).

### Mortaliteit

Op basis van het toepassen van Deense schattingen voor oversterfte<sup>14</sup> zou *Campylobacter* in 2005 verantwoordelijk zijn voor ongeveer 49 (CI<sub>95</sub>:42-64) extra sterfgevallen; *Salmonella* voor 39 (CI<sub>95</sub>:37-43) extra sterfgevallen en *Shigella* voor ongeveer 2 (CI<sub>95</sub>:1-4) extra sterftegevallen (tabel 1).

Gegevens van het CBS over sterfte met als hoofddiagnose gastro-enteritis (ICD10-codes vergelijkbaar met ICD9-codes gebruikt voor de ziekenhuisontslaggegevens) laat zien dat de sterfte door gastro-enteritis sterk toenam na 2001 en sindsdien relatief hoog is (tabel 1 en 2). De gastro-enteritissterfte met een specifieke virale oorzaak is in die periode ook hoger, maar lijkt numeriek slechts een geringe bijdrage te kunnen leveren aan het totaal. Echter, het is denkbaar dat een specifieke virale oorzaak voor



Tabel 1. Trends in de incidentie (/100.000 inwoners) van gastro-enteritisverwekkers uit het LSI-project (*Campylobacter* spp., *Salmonella* spp. en onderzochte feces), de aangifte IGZ (*Shigella* spp.), Virologische Weekstaten (rotavirus), CBS (mortaliteitsregistratie voor GE), PRISMANT (ziekenhuisontslagdiagnoses voor GE) en NIVEL (huisartsconsulten voor GE)<sup>5</sup>. De totale geschatte sterfte per jaar (CI<sub>95</sub>) voor heel Nederland is conform Deense schattingen van de fractie patiënten uit de laboratoriumsurveillance.<sup>12</sup>

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Geschatte sterfte als % van labincidentie
Sterfte GE (CBS)				16,4	17,2	17,5	20,0	22,1	19,6	19,5	
Ziekenhuis GE (Prismant)	127	114	107	112	107	112	92	132	136	<b>147</b>	
Consulten GE (CMR)	600	540	650	710	910	1010	1010	1100	980	<b>940</b>	
Feces onderzocht (LSI)	1279	1271	1227	1214	1160	1105	1062	1076	1039	<b>1078</b>	
<i>Campylobacter</i> spp. (LSI)	46,2	44,8	41,5	38,5	41,8	44,0	40,6	33,2	38,6	<b>43,2</b>	0,7% (0,6%-0,9%)
%reisgerelateerd								11%	9%	<b>7%</b>	
<i>Salmonella</i> spp. (LSI)	29,0	25,7	22,7	21,0	20,0	20,1	15,2	20,7	15,8	<b>13,2</b>	1,8% (1,7%-2,0%)
%reisgerelateerd	5%	5%	7%	8%	9%	8%	8%	7%	12%	<b>13%</b>	
<i>S. Typhimurium</i>	10,1	8,0	6,9	6,7	5,9	6,9	4,9	5,0	4,5	<b>5,2</b>	
DT104% <i>S. Typhimurium</i>	22%	26%	27%	32%	30%	43%	32%	31%	23%	<b>42%</b>	
<i>S. Enteritidis</i>	12,6	11,6	9,7	8,5	9,3	8,6	6,8	11,4	7,5	<b>4,7</b>	
Pt 4% <i>S. Enteritidis</i>	84%	83%	76%	68%	63%	60%	51%	34%	29%	<b>31%</b>	
<i>Shigella</i> spp. (aangifte)	2,3	2,4	2,5	2,3	1,8	2,1	1,5	1,6	2,3	<b>2,5</b>	0,44% (0,2%-1%)
rotavirus (virale wkstaten)	23,6	11,1	18,2	19,1	15,6	17,4	16,4	17,5	15,4	<b>21,3</b>	

gastro-enteritissterfte bij de code “overige” terecht komt. Hierdoor kan de stijging na 2001 waarschijnlijk toch deels door virale gastro-enteritis worden verklaard. Daarnaast is het mogelijk dat door co-existerende luchtweg- en maag-darmklachten, sterfte met een vermoedelijk virale oorzaak als respiratoir worden gecodeerd, terwijl het een gastro-enteritide betrof.

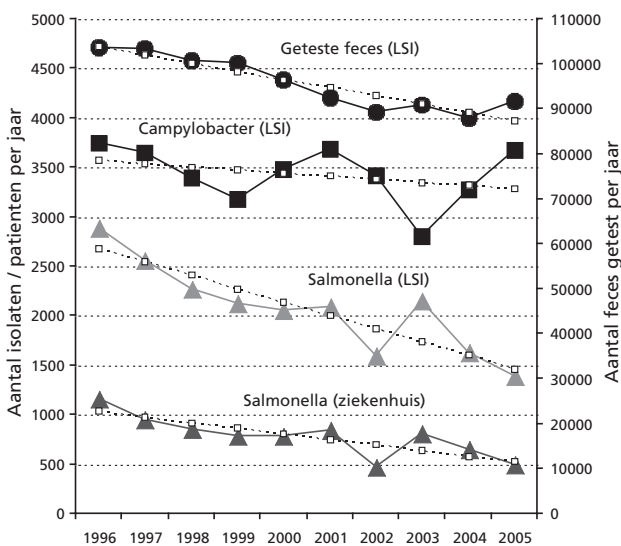
In tabel 2 staat de gemiddelde sterfte per jaar voor de periode 1999-2001 en de periode 2002-2005 met als primaire doodsoorzaak gastro-enteritis, een respiratoire infectie en

het totaal. Ondanks het gegeven dat een doodsoorzaak door een respiratoire infectie en in mindere mate ook door gastro-enteritis goed de seizoensfluctuaties verklaren, verklaart het slechts een klein deel van de totale sterfte, respectievelijk 5-12,5% en 1,5-2,5%. De toename van sterfte door gastro-enteritis in de laatste jaren wordt vooral gezien bij volwassenen, evenals in de ziekenhuisopnames. Een dergelijke toename is niet in de respiratoire sterfte te zien.

**Salmonellose**

In 2005 ligt het aantal ingestuurde *Salmonella*-isolaten opnieuw op een lager niveau, passend in de afnemende trend sinds 1996 (figuur 1). De dalende trend is terug te voeren op een dalende incidentie bij 1 tot 4-jarigen. De sterke dalende trend in de jaren '80 en '90 betrof daarnaast ook de 0-jarigen.

De serotypes *S. Enteritidis* en *Typhimurium* vormen al jaren meer dan 75% van alle ingestuurde isolaten (tabel 1). Factoren als reizen, en in 2003 en 2004 vooral ook ei- importen, dragen bij aan het aantal *S. Enteritidis*gevallen (tabel 1). Dit kon in voorgaande jaren goed getraceerd worden naar faagtype en land doordat Na-resistentie (nalidixinezuur, afgekort Na: een quinolon) een goede marker was voor reis- of ei-importgerelateerde infecties.<sup>1</sup> In 2004 en 2005 was 13% van de humane *S. Enteritidis*-isolaten Na-resistent terwijl tot 2005 Na-resistentie niet werd aange- troffen in *S. Enteritidis*-isolaten van Nederlands leghen- nen. Doordat er sinds 2005 ook in Nederland Na-resisten- tie voorkomt bij *S. Enteritidis* onder Nederlandse leghen-



Figuur 1. Aantallen door de streeklaboratoria en ziekenhuizen gerapporteerde gevallen *Salmonella*, *Campylobacter* en het aantal onderzochte feces.

Tabel 2. Gemiddelde sterfte (mortaliteitsregistratie CBS: primaire doodsoorzaken) per jaar per leeftijdsklasse en totaal (tussen haakjes primaire én secundaire doodsoorzaken).

		0-jaar	1-4	5-14	15-34	35-64	64+	Totaal
GE-sterfte (incl. virale)	1999-2001	2	4	2	7	154	1503	1672 (2727)
	2002-2005	2	5	1	10	214	1794	2026 (3247)
Virale GE-sterfte	1999-2001	0	1	0	0	2	29	32 (41)
	2002-2005	1	1	0	1	7	68	77 (96)
Respiratoire sterfte	1999-2001	9	10	10	38	350	6677	7093 (15814)
	2002-2005	9	12	11	35	381	6471	6918 (17079)
Totale sterfte	1999-2001	1062	216	277	2165	23699	112487	139906
	2002-2005	940	201	247	1838	23912	112279	139418

nen (29%), kan deze marker niet meer gebruikt worden om onderscheid te maken tussen hier of in het buitenland opgelopen infecties. Mogelijk is Na-resistentie geïntroduceerd door herbevolking van leghestallen met buitenlands broedgoed na de vogelgrieppepidemie in ons land.

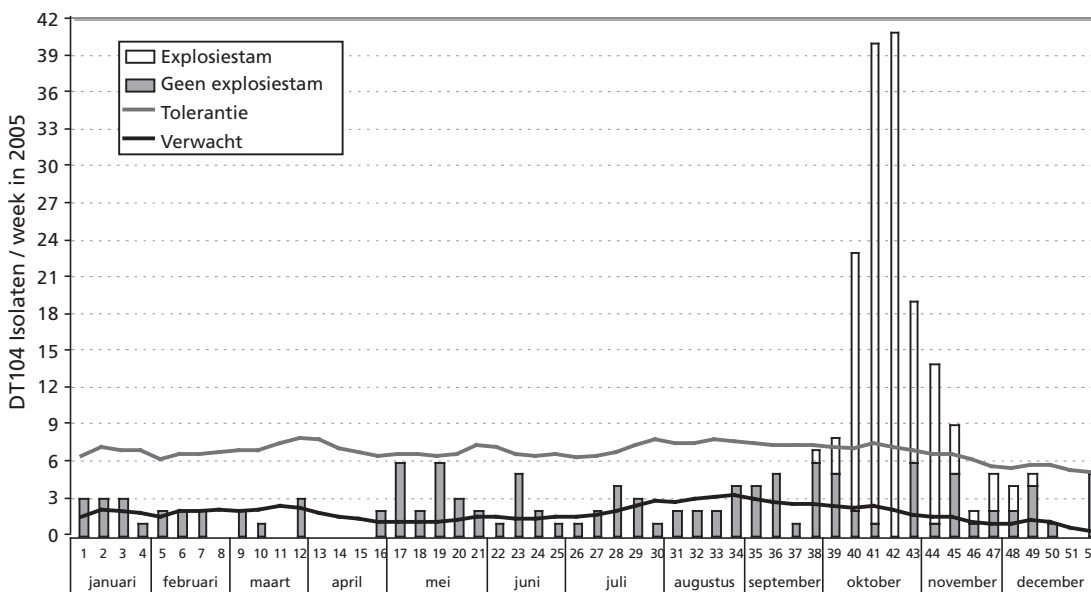
In het patiënt-controleonderzoek CaSa<sup>13</sup> werd aangetoond dat het voornaamste risico voor *S. Enteritidis* (producten met) rauwe eieren zijn. Voor *S. Typhimurium* werden naast consumptie van rauw of onvoldoende gaar vlees, vooral ook infecties vanuit de omgeving geïndiceerd, zoals spelen in de zandbak. Dit laatste was ook de meest uitgesproken risicofactor voor *S. Typhimurium* DT104. Attributieanalyse<sup>13</sup> laat zien dat in 2005 ei naar schatting 30% bijdroeg aan de humane salmonellose (in 2004, 32%); varkensvlees 28% (2004, 24%), rundvlees 10% (12%), kippevlees 16% (16%) en reizen en onbekende bronnen 16% (17%).

Na de explosie van 2001<sup>14</sup> van DT104-infecties en de daarop volgende daling tot medio 2005 vond half september

2005 opnieuw een explosie plaats (tabel 1) die voortduurde tot in december (figuur 2).<sup>15,16</sup> Er werden in die periode 140 tot 160 extra isolaten uit de streeklaboratoria ontvangen. Dit is naar schatting equivalent aan 3300 tot 3800 gevallen van gastro-enteritis in de algemene bevolking en 4 tot 5 sterftegevallen. Het betrof hier een geïmporteerde partij besmet rundvlees uit Italië, wat in rauwe vleesproducten, zoals filet américain, problemen veroorzaakte. Enkele maanden daarvoor veroorzaakten delen van dezelfde partij problemen in Denemarken. In alle gevallen ging het om dezelfde DT104-stam welke met moleculaire typering een unieke fingerprint vertoonde en afweek van eerdere endemische isolaten.

**Campylobacteriose**

In 2005 is het aantal laboratoriumbevestigde *Campylobacter*-infecties opnieuw gestegen en weer op het hoge niveau van eind jaren '90 van de vorige eeuw. Het verloop is echter grillig en kan van jaar tot jaar 10 tot 15%



Figuur 2. Explosie DT104-infecties door rauwe vleesproducten van besmet rundvlees uit Italië.

verschillen (figuur 1, tabel 1). Een opmerkelijk deel van de toename tussen 2002 en 2005 werd gezien bij 0-jarigen waar de incidentie verdubbelde. Tussen 2002 en 2005 betrof 94% van de laboratoriumbevestigde *Campylobacter*-infecties *C. jejuni*, 5% *C. coli*, 0,6% *C. lari* en 0,4% overige species.

De resistentie gerapporteerd door de streeklaboratoria toont een duidelijke voortgaande stijging tegen fluoroquinolonen van 34% in 2002/3, 35% in 2004 naar 37% in 2005. Resistentie voor tetracycline is ruim boven de 20% en de resistentie tegen macroliden (erythromycine) nadert de 2%. Species en een *Campylobacter*-infectie opgelopen in het buitenland, zijn van invloed op het resistentieniveau. Resistentie tegen fluoroquinolonen is aanzienlijk hoger in reisgerelateerde infecties (>50%). Aangezien fluoroquinolonen de eerste keus middelen zijn bij een ernstige gastro-enteritis is dit reden tot zorg bij de behandeling van reisgerelateerde diarree. Ook de stijging van resistentie tegen erythromycine, eerste keus middel bij ernstige campylobacteriose, is een punt van aandacht. Bij *Campylobacter* van in Nederland geproduceerde slachtkuikens werd tot dusverre nooit erythromycineresistentie aangetroffen. Een pilot onderzoek in 2005 toonde echter bij *Campylobacter* van geïmporteerde slachtkuikens 20% erythromycineresistentie aan.

### Shigellose

Na een jarenlang stabiele incidentie van de aangiftes van *Shigella* spp. en een lagere incidentie in de periode 2000-2003 lijkt er sinds 2002 een kentering plaats te vinden, het eerst zichtbaar in een toename van de ziekenhuisopnames in 2003 en een stijging in 2004 in zowel de ziekenhuisopnames als de aangiftes (tabel 1 en 4). In 2005 namen de aangiftes verder toe terwijl de ziekenhuisopnames juist weer afnamen.

De toename in 2004 en 2005 heeft verschillende redenen (tabel 3) en wordt vooral veroorzaakt door een toename in de grote steden, met name Amsterdam en Rotterdam. In Rotterdam wordt dit in 2004 en 2005 verklaard doordat daar naar verhouding veel secundaire infecties in gezinsverband worden aangegeven. In Amsterdam worden rela-

tief veel aangiftes gedaan van reisgerelateerde infecties en in toenemende mate door (homo)seksuele contacten bij mannen van 27-46 jaar. Dit geldt in mindere mate ook voor Den Haag.

Voor kinderen wordt naar verhouding vaker een endemische infectie gerapporteerd ("secundaire" infectie). De endemische infecties zijn in alle leeftijdsgroepen toegenomen, maar vooral bij meisjes en volwassen mannen. Tussen juni en september worden de meeste reisgerelateerde infecties gemeld. Veruit de grootste bijdrage wordt geleverd door reizigers naar Egypte, deze deden zich vooral in het voorseizoen (mei) voor. De rangorde van landen waar de meeste *Shigella*-infecties opgelopen werden was in 2005 redelijk vergelijkbaar met voorgaande jaren (Egypte, Marokko, India, Turkije, Mexico en Indonesië). Dit zijn overigens ook de landen waar de meeste reizigers heen gaan. Ook de species verdeling was in 2005 vergelijkbaar met voorgaande jaren.

### Cryptosporidiosis, giardiasis en amoebiasis

Voor gegevens over de parasitaire verwekkers van gastro-enteritis zijn de ziekenhuisopnames en 14 laboratoria binnen het ISIS-netwerk de enige bronnen. Cryptosporidiosis werd in 39 patiënten gediagnosticeerd in 2005. Ter vergelijking: 26 in 2004, 54 in 2003, 22 in 2002 en 41 in 2001. In 2005 werden 328 gevallen van giardiasis gediagnosticeerd, dit is wederom wat lager dan in voorgaande jaren: 378 gevallen in 2004, 523 in 2003, 499 in 2002 en 455 in 2001. Amoebiasis werd tussen 2001 en 2005 respectievelijk 15, 21, 10, 15 en 14 keer gezien. De leeftijdsdistributie van personen met een *Giardia* of *Cryptosporidium*-infectie was vergelijkbaar met die in voorgaande jaren: vooral jonge kinderen, met name jongens onder de 10 jaar. Een relatie in de trend tussen de laboratoriumbevindingen en ziekenhuisopnames wordt niet gezien.

### Rotavirus

Het aantal positieve bevindingen van rotavirus gemeld door de Werkgroep Klinische Virologie in de Weekstaten was beduidend hoger dan in de jaren daarvoor (tabel 1). In de gastro-enteritis trendrapportage van 2004 werd een schatting gemaakt van de bijdrage van rotavirusinfecties aan de ziekenhuisopnames voor gastro-enteritis.<sup>1</sup> Over alle leeftijden samen ligt de bijdrage op jaarbasis tussen 13% en 23% (in 2005 17,5%), maar kan afhankelijk van jaar en seizoen in bepaalde weken oplopen tot boven de 50%. Volgens dezelfde schattingsmethode is voor de afzonderlijke leeftijden 0, 1, 2, 3, 4 en 5 jaar en ouder het aandeel ziekenhuisopnames geschat om de leeftijds- geslachtsdistributie te kunnen vergelijken met die voor de laboratoriumsurveillance van ISIS. De fractie van de ziekenhuisopnames van 0-jarigen is substantieel lager en die voor ouderen hoger dan in de laboratoriumsurveillance. Maar

**Tabel 3. Achtergrond van aangiftes van ziekte door infecties met *Shigella* spp.**

Aangifte	Reizen	Sek-sueel	Gezin	Groep	Diverse	Totaal
2004	282	9	27	17	37	372
2005	282	19	68	3	41	413

de incidentie van ziekenhuisopnames voor ouderen is net als bij de laboratoriumsurveillance gering.<sup>1</sup>

**Onderzochte rotavirus- en norovirusexposities**

In 2004 en 2005 werden meer rotavirusexposities in instellingen bij het RIVM gemeld dan in de jaren daarvoor. De meldingen betroffen voornamelijk verpleeg- en verzorgingshuizen; in een enkel geval ging het om een cluster in een kinderdagverblijf.

De toename onder ouderen zou reëel kunnen zijn en kunnen samenhangen met een wereldwijde toename van nieuwe types waartegen ouderen geen bescherming hebben opgebouwd.

Ook eind 2005 (seizoen 2005/2006) zijn, weliswaar minder dan in 2004 en in 2003, relatief veel norovirusexposities in verpleeghuizen en ziekenhuizen onderzocht. Het hoog epidemische seizoen 2002-2003 werd in alle Europese landen teruggevonden, de verheffingen van 2004 en 2005 niet.<sup>17, 18</sup> Net als in eerdere hoogepidemische jaren, speelde ook in het seizoen 2005-2006 norovirussen van het genotype GGII.4 een dominante rol.

**Ziekenhuisopnames (hoofd- en nevendiaognoses)**

In 2005 was met 24.000 het aantal opnames voor GE (hoofd + nevendiaognoses, tabel 4) wederom hoger dan de jaren daarvoor. De toename werd vooral veroorzaakt door een stijging voor de zeer algemeen geformuleerde, verwekker-aspecifieke ICD9-codes ‘overige infectieuze’ of ‘virale’ gastro-enteritis en vooral ‘niet-infectieuze gastro-enteritis’. In 2005 steeg de fractie dagopnames verder tot 17%. De stijging betreft vooral de jaren 2003-2005 ten opzichte van de jaren daarvoor.

De leeftijdsdistributie voor de diagnosecategorien (558.9 en 80-93) met de sterkste stijging in 2004, laten in 2005 wederom vooral een toename zien onder de volwassenen 35 jaar en ouder. Bij de opnames voor virale gastro-enteri-

tis (ICD 86) werd juist in jonge kinderen (0-4 jaar) een toename gezien in 2005, voornamelijk in de maanden februari tot en met mei. De toename in 2004 werd vooral gezien in het laatste kwartaal van het jaar. Die voor 2005 vooral in de daarop aansluitende eerste helft van het jaar. In 2003 was de toename gelijkelijk verdeeld over alle seizoenen (en alle leeftijdscategorieën).

**Discussie en conclusies**

In 2005 steeg het aantal ziekenhuisopnames voor gastro-enteritis voor het derde achtereenvolgende jaar. Ook de sterfte door gastro-enteritis is sinds 2002 duidelijk toegenomen. Het ontbreken van een duidelijke toename in consulten in de eerste lijn, suggereert dat niet zozeer de incidentie van gastro-enteritis in de bevolking toeneemt, maar dat de infecties die optreden een ernstiger beloop kennen en vaker leiden tot ziekenhuisopnames en mogelijk vaker tot sterfte. Er zijn aanwijzingen dat de toename van sterfte door gastro-enteritis, vooral bij de ouderen, verband zou kunnen houden met een toegenomen rol van virale infecties.

De toename in ziekenhuisopnames werd wederom vooral gezien voor de zeer algemeen geformuleerde ICD-codes ‘overige infectieuze gastro-enteritis’, en vooral ‘overige niet-infectieuze gastro-enteritis’ en betrof voornamelijk een toename in opnames onder 0- tot 4-jarigen en volwassenen van 35 jaar en ouder. De toename in 2005 werd vooral gezien in de eerste helft van het jaar en toonde een duidelijke toename voor opnames met ICD-code ‘virale gastro-enteritis’ bij 0- tot 4-jarige kinderen, circa 350 extra opnames per jaar t.o.v. 2003. Vermoedelijk speelt rotavirus daarbij een belangrijke rol, wat ook blijkt uit het relatief grote aantal meldingen van rotavirus in de Virologische Weekstaten in die periode. Er is geen directe informatie over wat de sterke verdere stijging van opnames onder vol-

Tabel 4. Aantal ziekenhuisontslagdiagnoses (hoofd- en nevendiaognoses) voor gastro-enteritis, PRISMANT, 1996-2005. De met \* gemerkte percentages betreft diagnoses met de sterkst toegenomen fractie dagopnames.

Hoofd of nevendiaognose	ICD9-codes <sup>7</sup>	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	% dag opname
Salmonellose	20-39	1193	955	855	779	781	848	483	804	656	491	5%
Shigellose	40-49	70	76	77	68	45	56	20	35	46	34	0%
Voedselvergiftiging	50-59	51	55	57	45	69	61	52	74	66	76	5%
Amoebiasis	60-69	72	67	51	45	61	40	39	33	39	29	10%*
Darmziekte protozoën	70-79	214	214	156	133	142	145	98	154	159	128	19%*
Viraal	86	2431	1975	1929	2235	2028	1787	1667	2048	2151	2505	0%
Overige infectieuze GE	80-93	2881	2648	2372	2716	2643	2542	2158	3420	3616	4095	3%
Niet-infectieuze GE	558.9	12941	11968	11466	11923	11504	12651	10399	15108	16045	16779	23%*
Hoofd+nevendiaogn. GE		19707	17795	16845	17813	17137	18000	14818	21524	22663	24000	17%
Alleen hoofddiaogn. GE		13647	12269	11741	12546	12096	12627	10392	15105	15694	17006	21%
Dag-%alle opnames		5.9%	7.4%	8.5%	8.6%	8.8%	10.4%	13.6%	13.1%	15.4%	16.7%	

wassenen 35 jaar en ouder in 2005 veroorzaakt heeft. Wel zijn er indirecte aanwijzingen zoals een toenemend aantal explosies van rotavirus in verpleeg- en verzorgingshuizen vanaf 2004 en een wederom zeer actief norovirusseizoen in 2004-2005 met een relatief groot aantal explosies, waarschijnlijk vooral door directe verspreiding tussen personen. Deze toename van explosies is gerelateerd aan de opkomst van een nieuwe GGII4-variant van het norovirus. Suggestief daarbij is dat tijdens het epidemische norovirusseizoen 2002-2003 in heel Europa ook sterfte door gastro-enteritis bij ouderen extreem hoog was.<sup>19</sup>

Voor *Shigella* heeft de aanpassing van Osiris (webbased tool voor het doen van de aangifte) om een meer volledige aangifte van secundaire gevallen te stimuleren, geresulteerd in de toename van het aantal niet-reisgerelateerde meldingen in 2005. Dat er geen sprake is van een werkelijke toename, uitgezonderd een stijging onder mannen met homoseksuele contacten, blijkt ook uit het feit dat deze stijging niet wordt terug gezien in de ziekenhuisopnames voor *Shigella*.

Het totale aantal diagnoses voor *Salmonella* was in 2005 het laagste ooit ondanks een omvangrijke explosie van *S. Typhimurium* DT104 in het vierde kwartaal. Deze werd, net als bij de STEC O157-explosie,<sup>6</sup> veroorzaakt door consumptie van rauwe vleesproducten, dit maal door geïmporteerd rundvlees uit Italië. Het onderzoek van deze explosie toonde de meerwaarde van moleculaire diagnostiek in combinatie met traceback. Door deze explosie, en doordat zich in 2005 geen opmerkelijke ei-import gerelateerde *S. Enteritidis* problemen hebben voorgedaan, was *S. Typhimurium* voor het eerst sinds het begin van de *S. Enteritidis*-epidemie omstreeks 1988, weer het meest frequente serotype.

Campylobacteriose nam tijdens en na de vogelpestepidemie in 2003 af, gerelateerd aan een lagere consumptie van kippenvlees, maar steeg in 2004 en 2005 weer tot een niveau vergelijkbaar met eind jaren '90. De incidentie van *Campylobacter* in 2005 was voor het eerst meer dan 3-maal zo hoog als voor *Salmonella*.

## Literatuur

1. Pelt van W, Wannet WJB, Giessen AW van de, Mevius DJ, Koopmans MPG, Duynhoven YTHP van. Trends in gastro-enteritis van 1996 tot en met 2004. Hoogste aantal ziekenhuisopnames sinds 1996, maar afnemende trend van laboratoriumbevestigde salmonellose en campylobacteriose. Infectieziektenbulletin 2005, 16(7): 250 – 256.
2. Brandhof WE van den, Kroes ACM, Bosman A, Peeters MF, Heijnen MLA. IJking virologische weekstaten. Infectieziekten Bulletin 2002 13: 253-260.
3. Doorduyn Y, Broek MJM van den, Duynhoven YTHP van. Registratie van voedselinfecties en -vergiftigingen bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg en de Voedsel en Waren Autoriteit, 2005. RIVM-rapportnr. 330010 004 Bilthoven, 2006
4. De Boer IM, van Duynhoven YTHP. Meldingen van voedselgerelateerde infecties en explosies. Infectieziekten Bulletin 2005;16:377-83.
5. Donker G. Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland 2005, NIVEL, Utrecht, 2006.
6. Doorduyn Y, Jager de CM, Zwaluw WK van der, Friesema IHM, Heuvelink AE, Boer E de, Wannet WJB, Duynhoven YTHP van. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O157 outbreak, The Netherlands, September – October 2005. Eurosurveill monthly 2006; www.eurosurveillance.org
7. Doorduyn Y, Jager de CM, Zwaluw WK van der, Friesema IHM, Heuvelink AE, Boer E de, Wannet WJB, Duynhoven YTHP van. Filet américain oorzaak van eerste landelijke explosie Shiga toxine-producerende *E. coli* O157 infecties. Infectieziekten Bulletin 200;7:288-292.
8. Mevius DJ, Pellicaan C, van Pelt W. eds. MARAN-2005. Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animal in the Netherlands in 2005, www.cidc-ilestad.nl.
9. Mangan MJJ, Van Duynhoven YTHP, W van Pelt, Kemmeren JM, Havelaar AH. Priority setting of foodborne pathogens. Society for veterinary epidemiology and preventive medicine (SVEPM). Annual conference 29-31 March 2006, University of Exeter, Exeter, Devon, UK.
10. Kemmeren JM, Mangan M-JJ, van Duynhoven YTHP, Havelaar AH. Priority setting of food borne pathogens. Disease burden and costs of selected enteric pathogens. RIVM report 330080001/2006.
11. Van den Brandhof WE, Bartelds AIM, Koopmans MPG, Van Duynhoven YTHP. General practitioner practices in requesting laboratory tests for patients with gastro-enteritis in the Netherlands, 2001-2002. BMC Family Practice 2006, 7:56
12. Helms M, Vastrup P, Gerner-Smidt P, Molbak K. Short and long term mortality associated with foodborne bacterial gastrointestinal infections: registry based study. BMJ. 2003 15;326-357.
13. Doorduyn Y, Brandhof WE van den, Duynhoven YTHP van, Wannet WJB, Pelt W van. Risk factors for *Salmonella S. Enteritidis* and *Typhimurium* (DT104 and non-DT104) infections in The Netherlands: predominant roles for raw eggs in *S. Enteritidis* and sandboxes in *Typhimurium* infections. Epidemiol Infect 2006 134: 617-626.
14. Pelt W van, Min J, Veling J, Wit de MAS, Wannet WJB, AW Giessen van de AW, Duynhoven van YTHP. Een explosieve toename in Nederland van multiresistente *Salmonella Typhimurium* DT104 in 2001. Infectieziektenbulletin 2001, 12 (10): 356-361.
15. Kivi M, Pelt van W, Notermans D, Giessen A van de, Wannet W, Bosman A. Large outbreak of *Salmonella Typhimurium* DT104, the Netherlands, September–November 2005. Eurosurveillance 2005, 10(12):051201.

16. Kivi M, Hofhuis A, Notermans D, Wannet WJB, Giessen A van de, Duynhoven YTHP van, Stenvers OFJ, Heck MEOC, Bosman A, Pelt W van. A beef-associated outbreak of *Salmonella* Typhimurium DT104 in the Netherlands September–November 2005 with bearing on national and international policy. *Epidemiology and Infection*, 2006 (accepted).
17. Kroneman A, Vennema H, Duynhoven YTHP van, Duizer E, Koopmans M. High number of norovirus outbreaks associated with a GGII.4 variant in the Netherlands: does this herald a world-wide increase? <http://www.eurosurveillance.org/ew/2004/041223.asp#1>
18. Duizer E, Kroneman A, Vennema H, Duynhoven Y van, Koopmans M. Winter vomiting disease in 2004–2005. Veel uitbraken van gastro-enteritis door norovirus veroorzaakt door een nieuwe GGII.4-variant. *Infectieziekten Bulletin* 2005;16:59–61.
19. Lopman B, Vennema H, Kohli E, Sanchez A, Negredo A, Buesa J, Schreier E, Reacher M, Brown D, Gallimore C, Bottiger B, Svennson L, Hedlund K-O, Thorven M, von Bonsdorff C-H, Maunula L, Poljsak-Prijatelj M, Reuter G, Szűcs G, Melegh B, Duynhoven YTHP van, Koopmans M. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant. *Lancet* 2004;363:682–88.



## ABSTRACTS

### Are asthma and allergic disease related to infectious disease control?

Over the past decades, the prevalence of allergic diseases in childhood has increased considerably, especially in many western industrialized countries. The rising prevalence might be due to changes in allergen exposure, early infections and/or lifestyle factors. The PARSIFAL (Prevention of Allergy - Risk factors for Sensitization In children related to Farming and Anthroposophic Lifestyle) project focussed on two groups of children who have shown a relatively low prevalence of atopic diseases and sensitization: farm children and children of families with an anthroposophic lifestyle. Main objectives of the PARSIFAL study were 1) to investigate whether differences in atopic disease prevalences between farm children or children from anthroposophic families and respective references, as observed previously, could be confirmed in 15,000 children from 5 European countries and 2) to explore factors which might explain the lower prevalence of atopic diseases in these children. The prevalence of atopic disease was up to 50% lower among farm children and up to 25% lower among anthroposophic children compared to reference children. The study showed that microbial agent levels in house dust may partly account for the protective effect of living on a farm to atopy and/or wheeze. Other protective factors were consumption of unpasteurized farm milk and working of the mother on the farm during pregnancy. The protective effect of an anthroposophic lifestyle, as observed in some countries but not in others, could not be explained by microbial agent levels. The lower prevalence of atopic disease appeared to be associated with restricted use of antibiotics and antipyretics.

### Trends in gastro-enteritis in The Netherlands, 1996–2005.

#### Increase of hospital uptakes and death between 2003 and 2005: an increase of the role of viral infections?

Since 2002, both hospital uptakes and death for gastroenteritis (GE) increased substantially in the Netherlands. However, consultations of general practitioners for GE did only slightly increase in 2003 and decreased afterwards. This suggests that not the incidence of GE in the general population increases but the severity of the course of the disease results in an increased hospital uptake and maybe even death. There are some indications that the increased GE mortality, especially in the elderly, might relate to an increased role of viral infections. Salmonellosis (both laboratory confirmed and hospital uptakes), on the other hand, decreased in 2005 to its lowest occurrence ever, in spite of a large outbreak of *Salmonella* Typhimurium DT104 in the last quarter due to contaminated imported beef consumed raw. As no remarkable egg-import related incidents occurred in 2005 the serotype Enteritidis became second after Typhimurium for the first time since the beginning of the Enteritidis epidemic. Laboratory confirmed campylobacteriosis increased in 2004 and again in 2005 reaching the level of its occurrence in the late nineties. In 2005, for the first time, the incidence of *Campylobacter* was over 3 times as high as the incidence of *Salmonella*.

## Pneumococcal conjugate vaccine and monitoring effects

*Streptococcus pneumoniae* infections cause considerable morbidity and mortality despite antibiotic treatment. A heptavalent pneumococcal conjugate vaccine was introduced in the Dutch National Immunisation Program in April 2006. Vaccinations protect infants against pneumococcal disease with the 7 vacci serotypes, but also have impact on bacterial nasopharyngeal carriage. This article addresses the need for monitoring the influence of the vaccine on bacterial nasopharyngeal carriage. Furthermore, the Dutch MINOES trial is discussed.

## Influenza B outbreak in a secondary school

February 2006 the Municipal Healthservice of Zeeland was confronted with an outbreak of influenza type B among secondary schoolpupils. During the outbreak 22-35 % of the pupils stayed at home with influenza-like symptoms. In 7 out of 10 cases influenzavirus type B was isolated. National surveillance of influenza is not representative for the actual local influenza activity and should not be taken into account when researching outbreaks.

---

## AANKONDIGINGEN

---



## Presentatie Landelijke Richtlijn Prikaccidenten

Om de kwaliteit en uniformiteit van de beoordeling van prikaccidenten te bevorderen, heeft het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) - op initiatief van het Landelijk Overleg Infectieziektebestrijding (LOI) - een werkgroep ingesteld die de opdracht had om een Landelijke Richtlijn Prikaccidenten op te stellen. In de werkgroep zijn diverse medische beroepsgroepen vertegenwoordigd die betrokken zijn bij het beoordelen van prikaccidenten.

Aan de hand van de nieuwe Landelijke Richtlijn Prikaccidenten kan op gestructureerde wijze een inschatting worden gemaakt van het risico op besmetting met een hepatitis B, C of HIV-virus door het accident. Afhankelijk van het risico worden al dan niet maatregelen geadviseerd om het slachtoffer tegen infectie te beschermen (postexpositieprofylaxe) of een eventueel opgetreden infectie in een vroeg stadium te onderkennen.

Wij nodigen u van harte uit om de presentatie van de Landelijke Richtlijn Prikaccidenten bij te wonen.

Datum: dinsdag 21 november 2006

Locatie: Vergadercentrum Hoog Brabant te Utrecht.

Programma en aanmelding: zie [www.infectieziekten.info](http://www.infectieziekten.info) onder nieuws/aankondigingen.

## Boerhaave (Na)scholingscursus infectieziekten

Deze cursus is bedoeld voor internisten, medisch microbiologen, kinderartsen, epidemiologen, GGD-artsen en public health werkers of personen die hiervoor in opleiding zijn.

Datum: 8 – 10 maart 2007

Locatie: NH congrescentrum Leeuwenhorst, Noordwijkerhout

Kosten: €800

Meer informatie: [www.boerhaavenet.nl](http://www.boerhaavenet.nl).

## Hogeschool van Arnhem en Nijmegen

Vanaf 7 november. Amsterdam.

**Immunologie.**

Vanaf 13 november. Nijmegen.

**Lectureweek Infectious Diseases.**

Vanaf 9 januari 2007. Nijmegen.

**Laboratoriumdiagnostiek van Schimmels en Gisten.**

Vanaf 16 januari 2007. Amsterdam.

**Immuunhematologie.**

Vanaf 17 januari 2007. Nijmegen.

**Laboratoriumdiagnostiek van Malariaparasieten.**

Vanaf 22 januari 2007. Nijmegen.

**Workshop Laboratoriumdiagnostiek van Malariaparasieten.**

Vanaf 6 maart 2007. Nijmegen.

**GMP voor Bloedbanken.**

Meer informatie over bovenstaande cursussen op: [www.hanbiocentre.nl](http://www.hanbiocentre.nl)

Telefoon: 024-3531978

E-mail: [corina.vandenbergh@han.nl](mailto:corina.vandenbergh@han.nl).



## NSPOH

Vanaf 5 december 2006. Amsterdam.

**Technische hygiënezorg.**

Vanaf 18 januari 2007. Amsterdam.

**Evidence based werken in de public health.**

Vanaf 23 januari 2007. Amsterdam.

**Surveillance in de infectieziektebestrijding.**

Vanaf 6 maart 2007. Amsterdam.

**Outbreak onderzoek.**

Meer informatie over bovenstaande cursussen op: [www.nspoh.nl](http://www.nspoh.nl)

Telefoon: 020-5664949

E-mail: [info@nspoh.nl](mailto:info@nspoh.nl).



**NSPOH**

Netherlands School of  
Public & Occupational Health

## REGISTRATIE INFECTIEZIEKTEN

## Meldingen Infectieziektenwet

	Week 29 - 32 totaal	Week 33 - 36 totaal	Week 37 - 40 totaal	Totaal t/m week 40 2006	Totaal t/m week 40 2005
<b>Groep A</b>					
Kinderverlamming	-	-	-	-	-
SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)	-	-	-	-	-
<b>Groep B</b>					
Bacillaire dysenterie	12	39	35	190	339
Botulisme	1			1	
Buiktyphus	1	1	7	18	19
Cholera			1	1	2
Creutzfeldt-Jakob's Disease - Klassiek	2	1		13	12
Creutzfeldt-Jakob's Disease - Variant	-	-	-	-	1
Difterie	-	-	-	-	-
Febris recurrens					
Hepatitis A	8	30	54	185	162
Hepatitis B	155	132	159	1387	1397
Hepatitis C Acuut	3	7		22	24
Hepatitis C Acuut en Drager	-	-	-	-	-
Hondsdolheid	-	-	-	-	-
Kinkhoest	283	312	416	3197	5219
Legionellose	45	65	76	293	194
Mazelen					2
Meningokokkose	10	9	11	147	205
Paratyphus A	-	4	5	18	7
Paratyphus B	-	1	6	12	8
Paratyphus C	-	-	-	-	1
Pest	-	-	-	-	-
Tuberculose *					
Virale hemorrhagische koorts	-	-	-	-	-
Vlektyphus	-	-	-	-	-
Voedselvergiftiging of voedselinfectie *	-	-	-	-	-
<b>Groep C</b>					
Brucellose	2	1	-	5	2
Enterohemorragische E.coli	1	9	4	29	30
Gele koorts	-	-	-	-	-
Leptospirose	2		2	11	16
Malaria	24	28	20	201	224
Miltvuur					
Ornithose/psittacose	4	6	5	64	35
Q-koorts	2		1	9	4
Rodehond	1	1	1	11	356
Trichinose	-	-	-	-	-

\* Zie periodiek overzicht.

Contactpersoon: S.M. van der Plas, Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, Cib, RIVM, tel: 030-2743180.

## Meldingen virologische ziekteverwekkers

	Week 25 - 28 totaal	Week 29 - 32 totaal	Week 33-36 totaal	Totaal t/m week 36 2006	Totaal t/m week 36 2005
Enterovirus	145	313	133	803	436
Adenovirus	69	75	49	745	595
Parechovirus	9	21	19	70	1
Rotavirus	18	8	14	1537	1245
Noro/SRV	9	5	6	90	31
Influenza A virus			2	282	633
Influenza B virus				137	170
Influenza C virus				5	1
Parainfluenza	32	23	15	215	284
RS-virus	7	1	2	1174	937
Rhinovirus	25	16	30	365	201
Mycopl.pneumoniae	35	14	37	435	439
hMPV				68	
Coronavirus	2	1		74	
Chlamydia psittaci	5	1		26	24
Chlamydia pneumoniae	6	3		23	
Chlamydia trachomatis	673	646	922	7296	6824
HIV 1	37	38	53	415	32
HIV 2				4	1
Htlv					1
Hepatitis A virus	2	5	17	56	55
Hepatitis B virus	91	82	110	895	774
Hepatitis C virus	54	53	62	501	511
Hepatitis D virus	2	.	1	9	5
Hepatitis E virus				3	6
Bofvirus		1	0	4	10
Mazelenvirus	0			1	2
Rubellavirus	3	2	1	19	34
Parvovirus	44	27	20	293	180
Coxiella burnetti	.	1	1	15	7
Rickettsiae	1	4	3	14	2
Dengue virus	2	12	11	46	21
Hantavirus	1		4	11	
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, Laboratorium Infectieziektediagnostiek en Screening, CIb, RIVM 030-2742059. Contactpersoon overige virussen: M.J. Veldman, Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, CIb, RIVM 030-2742233.

## INHOUD

- 343 **Gesignaleerd**
- 345 **Berichten**
- “De korte keten”: Nieuw project voor optimale doorverwijzing van patiënten met een chronische hepatitis B-infectie
  - Tekort aan influenzavaccins: Welke medisch-wetenschappelijke kennis is beschikbaar om prioriteiten te stellen?
- 350 **Uit het veld**
- Influenza B-uitbraak op een school voor voortgezet onderwijs
  - Een harde les uit de praktijk
- 353 **Artikelen**
- De hygiënehypothese - zijn allergie en astma de keerzijde van de infectieziektebestrijding?
  - Pneumokokkenvaccinatie en onderzoek naar mogelijke neveneffecten
  - Trends in gastro-enteritis van 1996-2005
- 370 **Abstracts**
- 371 **Aankondigingen**
- 374 **Registraties Infectieziekten**
- Meldingen Infectieziektenwet (week 29-40)
  - Meldingen virologische ziekteverwekkers (week 25-36)

**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](mailto: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)