

INFECTIEZIEKTEN BULLETIN

INHOUD

- 135** **Waterpokkeninfectie in een kinderziekenhuis**
C.M. Verduin, L.M. Kortbeek, L. Gerards, A.M. van Loon, A. Fleer
- 139** **Het ontstaan van een cholera-epidemie verklaard op moleculair niveau**
E.M. Bik, F.R. Mooi
- 142** **Kort nieuws**
- Vaccinatie tegen waterpokken (en gordelroos)
P. de Vries, J.T. Poolman
 - Zonlicht en hogere luchtweginfecties: argumenten voor een epidemiologische studie
W. Goettsch, M.W. Borgdorff, J. Garssen, H. van Loveren
- 147** **Commentaar**
- Reactie op 'Aanbod van vaccinatie aan 16-jarigen: doelmatig of contra-productief'
- 148** **Berichten LCI / IGZ / RIVM**
- Kinkhoest
 - Reorganisatie Ministerie van VWS
- 150** **Registratie-overzichten**
- IGZ 4-weken overzicht
 - Laboratorium Surveillance Infectieziekten
 - Virologische Laboratoria



Hoofredactie

Dr. M.J.W. Sprenger, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)

Mw. A.A. Warris-Versteegen, Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ)

Redactie

Dr. J.F.P. Schellekens, namens het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)

J.E. van Steenberghe, arts, namens de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziekten (LCI)

Dr. M. Peeters, namens de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)

W. Schop, namens de Vereniging voor sociaal verpleegkundigen

J.W. Mouton, namens de Vereniging voor Infectieziekten

A. Bosman, arts, namens de GGD's

Redactiesecretaris

Mw. drs. M.I. Esveld, Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie (RIVM)

e-mail: cieme@rivm.nl

Redactiesecretariaat

Mw. R.M.O.M. Seidell-Wouters, Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie (RIVM)

Postbus 1, 3720 BA Bilthoven

tel: 030 - 274 36 79

fax: 030 - 274 44 09

Het Infectieziekten Bulletin op Internet

http://info.rivm.nl/Sector 2/CIE/bulletin/home_bul.html

Inzending van kopij

Het Infectieziekten Bulletin ontvangt graag kopij uit de kring van zijn lezers. Auteurs wordt verzocht rekening te houden met de volgende richtlijnen:

Artikelen dienen beknopt, helder en ter zake te zijn en geschreven volgens de voorkeurspelling. Houd de titel bondig en vermijd te lange zinnen. Bij literatuurverwijzingen wordt gebruik gemaakt van nummering in de tekst. De literatuurlijst wordt toegevoegd aan het eind van het manuscript en bevat volgens het Vancouver-systeem voor elke verwijzing achtereenvolgens: nummer, namen en voorletters, de volledige titel van het artikel, de naam van het tijdschrift (volgens officiële afkorting), het jaartal, het jaargangnummer (bij tijdschriften die niet doorgenummerd zijn het desbetreffende tijdschriftnummer) en de eerste en laatste bladzijde van het artikel. Bij meer dan zes auteurs volgt na de derde 'et al.'. 1 Bij boeken dient tevens de plaats van uitgave, de uitgever en indien van toepassing de (eind)redactie, vermeld te worden.²

Oorspronkelijk onderzoek dient bij voorkeur te worden gestructureerd in de paragrafen inleiding, methoden, resultaten en beschouwing. Geef een Nederlandse en Engelse samenvatting. Bij een case-report dient men zich zoveel mogelijk te beperken tot relevante informatie. Het artikel dient inzicht te geven in de aanleiding van een actie, de aanpak, en wie erbij waren betrokken. Het moet duidelijk zijn in welk kader het beschreven praktijkgeval moet worden geplaatst en wat de relevantie ervan is.

De redactie kan een manuscript ter beoordeling voorleggen aan externe adviseurs. Graag een diskette met de tekst meezenden onder vermelding van het gebruikte tekstverwerkingsprogramma.

Uitgebreide richtlijnen zijn op het redactiesecretariaat verkrijgbaar. Tevens is het secretariaat graag beschikbaar voor meer informatie en advies.

Literatuurvoorbeelden

- 1) Rümke HC, Oostvogel PM, Veer M van der, Steenis G van, Loon AM van. Poliomyelitis in Nederland, 1979-1991: immuniteit en blootstelling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 1380-6.
- 2) Hattum J van, Gast GC de. Virale hepatitis. In: Furth R, Geus A de, Hoepelman AIM, Meer JWM van der, Verhoef J, red. *Leerboek infectieziekten*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum bv, 1992:269-273.

ISSN-nummer: 0925-711X

Layout: Marga van Oostrom, Studio RIVM

Ontwerp: Petra Esveld

Productie: Drukkerij Rink en van Setten

ARTIKELEN

Waterpokken infectie in een kinderziekenhuis

C.M. Verduin¹⁾, L.M. Kortbeek²⁾, L. Gerards³⁾, A.M. van Loon¹⁾, A. Fleer³⁾

Inleiding

De ziekte waterpokken is in het algemeen een onschuldig verlopende kinderziekte, veroorzaakt door een primaire infectie met het varicella zoster virus (VZV). De ziekte komt vooral voor bij jonge kinderen (leeftijd 4-10 jaar)¹, en is zeer besmettelijk^{1,2}. Zo is in een gezin waarvan een van de kinderen waterpokken heeft de kans op besmetting van een tweede (gevoelig) kind groter dan 80 %. Voor bepaalde groepen patiënten kan een waterpokken infectie zeer ernstig, soms zelfs levensbedreigend zijn. Introductie van het virus in een (kinder)ziekenhuis, met name als het afdelingen met patiënten met verminderde weerstand betreft, kan daarom ernstige gevolgen hebben. Wij beschrijven hier de gevolgen in een kinderziekenhuis, als een van de personeelsleden de ziekte waterpokken oploopt.

Microbiologie

Waterpokken worden veroorzaakt door het varicella zoster virus (VZV). VZV behoort tot de groep der herpesvirussen en deelt daarmee de eigenschap dat het na de primaire infectie latent aanwezig blijft in het lichaam, waarbij het VZV persisteert in de zenuwcellen van de sensibele ganglia. Na jaren kan het virus weer actief worden en herpes zoster (gordelroos) veroorzaken. De ziekte waterpokken zal men gewoonlijk slechts eenmaal doormaken, terwijl herpes zoster in een aantal gevallen meerdere keren kan voorkomen. Waterpokken kunnen het hele jaar door optreden, maar er is een duidelijke piek in de winter en het

Abstract

Chickenpox is the primary infection caused by Varicella zoster virus. Usually chickenpox is a benign disease, but sometimes the infection can be more severe and even fatal. Especially neonates and immunocompromised children are at risk, but also adults without a history of chickenpox can develop complicated chickenpox. Chickenpox is an extremely contagious disease and epidemics are common.

In 1994 one of the X-ray technicians of the Wilhelmina Childrens hospital of Utrecht developed chickenpox. Many children were exposed. Measures were taken to prevent spread of the virus and to identify susceptible children and hospital staff at risk. In this paper we describe the measures taken to prevent nosocomial transmission. In addition the management of immunocompromised children exposed to chickenpox is discussed. Recommendations regarding the management of nosocomial chickenpox are given. *Inf Bull* 1996;7(7):135-138

vroege voorjaar. De incubatietijd bedraagt 7 tot 21 dagen (gemiddeld 11-14 dagen), maar kan bij immuungecompromiteerde patiënten korter zijn².

De ziekte waterpokken heeft een kenmerkend klinisch beeld met blaasjes. Vaak worden de blaasjes voorafgegaan door een prodromaal stadium met als symptomen koorts, algemene malaise, en tekenen van een bovenste luchtweginfectie. Hierna ontwikkelt zich een huiduitslag, met kleine bultjes die overgaan in blaasjes, beginnend op het hoofd of op de romp. De blaasjes hebben een rode hof en jeuken vaak hevig. Vaak is er in dit stadium koorts. De blaasjes verdwijnen na een aantal (3-5) dagen (bij immuungecompromiteerden vaak langer) en drogen in, waarbij korstjes worden gevormd.

Bij ongeveer 5% van de patiënten treden er complicaties op. Meestal betreft het secundaire bacteriële infecties, soms meningoencefalitis en pneumonie. De besmettelijke periode loopt van 3-4 dagen voor het verschijnen van de blaasjes tot na het indrogen van het laatste blaasje.

De besmettelijkheid is zeer hoog en verloopt aero-geen (druppelinfectie) in het prodromale stadium en

- 1) Academisch Ziekenhuis Utrecht, Eijkman-Winkler Instituut. C.M. Verduin, arts assistent medische microbiologie, dr.A.M. van Loon, viroloog
- 2) Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en Screening, RIVM Bilthoven. Mw. drs. L.M. Kortbeek, medisch microbioloog
- 3) Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht. Dr.L. Gerards, kinderarts/neonataloge, dr. A.Fleer, medisch microbioloog

tijdens de ziekte. Ook de heldere vloeistof in de blaasjes is besmettelijk. Ouders of verzorgers weten vaak heel goed of hun kind waterpokken heeft doorgemaakt. Bij een positief antwoord op deze vraag mag men er vanuit gaan dat het kind antistoffen heeft en dus beschermd is tegen het opnieuw krijgen van een infectie^{2,3}. Een bevestiging door middel van serologisch onderzoek (IgG-antistoffen) is dan dus niet nodig. Ongeveer 98% van de jong volwassenen in Nederland heeft waterpokken doorgemaakt¹. In andere landen kan dit percentage heel anders zijn. Zo heeft in Engeland slechts zo'n 80-85% van de jong volwassenen de ziekte doorgemaakt⁴. Ook in ontwikkelingslanden ligt het percentage immune volwassenen veel lager (in sommige Afrikaanse landen slechts 60-70%)⁵.

In tegenstelling tot het gebruikelijke onschuldige beloop bij (gezonde) kinderen, zijn er bepaalde groepen patiënten die een verhoogd risico lopen op een ernstig verlopende infectie met VZV. Zo verloopt de ziekte bij gezonde volwassenen vaak veel ernstiger dan bij kinderen⁶. Een beruchte complicatie hierbij is de longontsteking veroorzaakt door het virus⁷. Kinderen (maar ook volwassenen^{2,8}) met immunestoornissen (m.n. cellulaire immuniteitsstoornissen) vormen een risicogroep voor een zeer ernstig verlopende waterpokken, met een aanzienlijke mortaliteit (afhankelijk van onderliggende ziekte: 7-14%)^{2,9}. Specifiek te noemen groepen zijn hierbij: de kinderen met een leukemie², kinderen met maligniteiten⁹, kinderen die worden behandeld met hoge dosis immunosuppressiva (bijvoorbeeld na orgaantransplantatie of bij auto-immuunziekten) en pasgeborenen¹⁰, met name na verticale transmissie van moeder op kind (mortaliteit $\pm 30\%$)^{2,10,11}. Ook de premature pasgeborenen vormen een risicogroep¹², onder andere vanwege de lage, dan wel afwezige concentraties maternale antistoffen.

De aanwezigheid van antistoffen (IgG) tegen het virus biedt bescherming, ook transplacentair verkregen antistoffen bij pasgeborenen. Of kinderen met CARA, die worden behandeld met (inhalatie) corticosteroiden tot deze risicogroep behoren, blijft een punt van discussie^{13,14}.

Waterpokken in het Wilhelmina kinderziekenhuis

Het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht is een Academisch ziekenhuis, gespecialiseerd in de zorg van ernstig zieke kinderen. Het ziekenhuis heeft 174 bedden, en er werken meer dan 1200 personen.

Een röntgenlaborante voelde zich al een aantal dagen niet lekker en had daarbij klachten van een bovenste luchtweginfectie. Op vrijdagavond ontdekte zij enkele blaasjes op haar romp. Op zaterdag waren er

vele blaasjes aanwezig en de in consult geroepen huisarts stelde de diagnose waterpokken. Deze diagnose werd enkele dagen later serologisch bevestigd. Nog diezelfde dag belde zij haar afdeling en meldde haar ziekte.

Pas op maandagochtend bereikte dit bericht de microbiologen en infectiologen en werd de eerste actie ondernomen. De röntgenlaborante had de week voor haar ziekte normaal gewerkt, had bovendien een aantal malen avonddienst gedaan, en was op vrijwel alle afdelingen van het ziekenhuis geweest. Er was niet meer te achterhalen met welke kinderen zij contact had gehad. Gezien de hoge besmettelijkheid, ook al in de periode voorafgaande aan de blaasjes, moest het gehele ziekenhuis als mogelijk besmet worden beschouwd; dit gold niet alleen voor de opgenomen patiëntjes maar ook voor eventueel seronegatief personeel.

Binnen het ziekenhuis waren een aantal patiëntengroepen die een verhoogd risico zouden lopen op een ernstige infectie, te weten: patiëntjes opgenomen op de neonatale intensive care afdeling (NICU), patiëntjes met immunologische stoornissen waaronder kinderen met leukemiën, kinderen die een niertransplantatie hadden ondergaan, patiënten op de intensive care, en patiëntjes die hoge dosis immunosuppressiva gebruikten. Besloten werd om van deze kinderen zo snel mogelijk na te gaan of zij waterpokken hadden doorgemaakt, en zo niet, of er antistoffen aanwezig waren tegen het virus. Alle risicopatiënten zonder antistoffen tegen het VZV kregen vervolgens het varicella zoster immuunglobuline (VZIG) toegediend. Alle kinderen op de NICU werden geïmmuniseerd, gezien de zeer geringe hoeveelheid VZIG die hiervoor nodig was. Dit VZIG moet zo snel mogelijk maar in ieder geval binnen 96 uur na besmetting worden toegediend. Hoewel VZIG meestal niet in staat is om het ziektebeeld waterpokken te voorkomen, zou het mogelijk wel de ernst van de ziekte kunnen verminderen.

Van alle opgenomen patiënten en van al het personeel dat betrokken was bij de patiëntenzorg werd vervolgens nagegaan of zij waterpokken hadden doorgemaakt. Personeel en patiënten waarvan bij navragen niet te achterhalen was of ze de ziekte hadden doorgemaakt, dan wel zij die anamnestic negatief waren, werden serologisch getest. Uiteindelijk bleken er 8 van de 169 serologisch geteste personeelsleden te zijn zonder antistoffen tegen het virus (4,7%). Van de 45 serologisch geteste patiënten bleek 38% seronegatief.

Personeelsleden, die geen antistoffen bleken te hebben werden naar huis gestuurd, dan wel te werk gesteld bij kinderen die antistoffen tegen het virus hadden. Verder werd voorkomen dat zij contact hadden met kinderen die seronegatief waren. Patiëntjes

die seronegatief waren werden geïsoleerd verpleegd van nieuw opgenomen kinderen. Zo mogelijk werden seronegatieve kinderen ontslagen uit het ziekenhuis. Dit betekende dat op een aantal afdelingen, waaronder de NICU, slechts beperkte opname mogelijk was.

Gezien de incubatietijd was het noodzakelijk om deze maatregelen te handhaven voor een periode van 21 dagen vanaf de laatste werkdag van de röntgenlaborante (indexpatiënt). Uiteindelijk bleek slechts één patiëntje waterpokken te hebben gekregen. Dit meisje was echter niet immuungecompromiteerd, en de ziekte verliep bij haar mild.

Bespreking

Uit bovenstaande casus komen een aantal belangrijke zaken naar voren. Een waterpokkenepidemie is nooit helemaal te voorkomen, maar kennis over de gevolgen en de te nemen maatregelen kunnen een snel en adequaat optreden waarborgen. Personeelsleden zullen, in tegenstelling tot patiënten met waterpokken, over het algemeen veel contacten hebben binnen een ziekenhuis en kunnen veel patiënten en personeelsleden besmetten. Van belang zijn in ieder geval de volgende punten:

1. Kennis van de immunstatus van het personeel

Voor wat betreft waterpokken is het belangrijk om op de hoogte te zijn van de immunstatus van het personeel. Zo mogelijk moet dit bij de aanstellingskeuring worden nagegaan. Overigens geldt dit ook voor andere besmettelijke ziektes, waaronder tuberculose en voor de vaccinatiestatus voor DKTP, HBV etc. Personeel moet worden geïnformeerd over de gevaren van een waterpokken infectie, en de te nemen maatregelen, met name het inlichten van het ziekenhuis (de microbioloog/infectioloog of ziekenhuishygiënist). Het naar huis sturen van seronegatief personeel dat mogelijk besmet is geraakt kan zo tot een minimum worden beperkt. Overigens is contact tussen seronegatief personeel en patiënten met waterpokken, ondanks goede voorlichting, niet altijd te vermijden^{3,4,15}.

2. Kennis van de immunstatus van de opgenomen kinderen.

Zorgvuldig in kaart brengen van de immunstatus van kinderen uit de risicogroepen is eveneens belangrijk. Verder moet van ieder kind dat wordt opgenomen worden nagevraagd of het waterpokken heeft doorgemaakt, en of er contact is geweest met patiënten met waterpokken voor de opname in het ziekenhuis. Bij opname van een pasgeborene is de immunstatus van de moeder van belang.

3. Opstellen en gebruiken van een protocol.

De aanwezigheid van een protocol bespaart veel tijd en geld. Dit is met name van belang als wordt overwogen om VZIG toe te dienen. Van groot belang is dat een afdeling of ziekenhuis de mogelijkheid heeft om kinderen geïsoleerd te verplegen. Het protocol zal richtlijnen moeten bevatten voor zowel patiënten met waterpokken, als voor patiënten met gordelroos.

4. Vaccinatie

Vaccinatie van patiënten uit de risicogroepen en van seronegatief personeel moet worden overwogen. Begin 1995 is het OKA/Merck vaccin geregistreerd in de USA¹⁶. Dit is een levend verzwakt vaccin, waarmee in diverse trials goede resultaten zijn behaald, ook in patiëntengroepen met immuunstoornissen, zoals leukemiepatiënten¹⁷. In de USA zal het vaccin in het normale vaccinatieprogramma worden opgenomen, waarbij met name economische motieven (kosten van verzuim van ouders/verzorgers t.g.v. waterpokken bij kinderen) een belangrijke rol spelen¹⁸. Gezien het milde verloop van waterpokken bij gezonde kinderen, en de onzekerheid over de duur van de bescherming door vaccinatie, is er twijfel over de zin hiervan, en wordt elders geadviseerd om alleen risicopatiënten te vaccineren¹⁹.

5. Snelle melding van infecties

Ieder geval van waterpokken en gordelroos in het ziekenhuis moet direct worden gemeld bij de afdeling ziekenhuishygiëne, zodat maatregelen ter voorkoming van een epidemie kunnen worden genomen.

6. Preventief toedienen van VZIG.

Het toedienen van varicella-zoster immuunglobuline kan het ziektebeeld in gunstige zin beïnvloeden, maar waarschijnlijk niet voorkomen^{12,20}. Het VZIG is alleen voor speciale indicaties verkrijgbaar via de GGD Rotterdam e.o. en de GG en GD te Amsterdam. VZIG wordt gezuiverd uit bloed van donoren met hoge antistoftiters tegen het varicella virus. Het toedienen heeft alleen zin direct na contact, en in ieder geval binnen 96 uur. De indicaties zijn^{5,10}:

- pasgeborenen, waarvan de moeder in de periode van 5 dagen voor tot 3 dagen na de bevalling waterpokken doormaakt.
- kinderen met een immuundeficiëntie die nog geen waterpokken hebben doorgemaakt (geen antistoffen tegen het virus hebben).
- premature pasgeborenen, waarbij twijfel is over de transmissie van antistoffen van moeder naar kind.

7. Preventief gebruik van antivirale middelen.

Er zijn weinig gegevens bekend over het gebruik van antivirale middelen om waterpokken te voorkomen. Acyclovir is het meest gebruikte middel voor de behandeling van ernstige waterpokken infecties. Preventief toegediend oraal acyclovir kan de ernst van de infectie in gezonde kinderen sterk verminderen²¹. Met name toediening in de tweede week van de incubatieperiode heeft een gunstig effect. Een potentieel nadeel van acyclovir ter preventie van waterpokken is dat de immuunrespons tegen het virus wordt geremd, zodat er kans bestaat dat na hernieuwde blootstelling op een later tijdstip, alsnog waterpokken ontstaat. Mogelijk heeft deze verminderde immuunrespons ook gevolgen voor het optreden en de ernst van herpes zoster (gordelroos). Het oraal, dan wel intraveneus toedienen van acyclovir ter preventie van waterpokken zal steeds per geval moeten worden beoordeeld.

Conclusie

Introductie van het varicella zoster virus in een ziekenhuis is niet te voorkomen, en zal in het algemeen gepaard gaan met maatregelen om verdere besmetting, en de ernstige gevolgen hiervan, te voorkomen. De aanwezigheid van een protocol met daarin vastgelegd de te nemen maatregelen is van groot belang om snel en adequaat te kunnen reageren. In ons geval werden de maatregelen laat genomen, zonder dat dat heeft geleid tot ernstige problemen. Dat de uitgebreide maatregelen nuttig en noodzakelijk zijn wordt onderstreept door gevallen beschreven in de literatuur. Achterwege laten van adequate maatregelen heeft al meerdere malen geleid tot langdurige epidemieën en ernstige morbiditeit. Bescherming van de risicopopulatie door vaccinatie verdient aanbeveling, en ook vaccinatie van seronegatief personeel valt te overwegen.

Literatuur

- 1) Weers-Pothoff, G, De Boo, Th M, Willemsse, MJ, et al: Prevalence of antibodies to human herpesviruses in a part of the dutch population. *Proefschrift, Nijmegen*.
- 2) Strauss, SE et al, *Varicella-zoster virus infections; Biology, natural history, treatment, and prevention*. *Ann Intern Med* 1988; 108: 221-237.
- 3) Ivey, FD, Gerner, HM. Adults do get chickenpox. When varicella comes within scratching distance of the hospital, infection control teamwork is far more complex than setting up an isolation room in pediatrics. All susceptible adult contacts must be identified and protected. *American journal of Nursing*, dec. 1987, pg. 1658-59.
- 4) Meurisse V, Miller E, Kensit J. Varicella in maternity units. *Lancet* 1990;335:1100-1101
- 5) Breuer, J, Jeffries, DJ. Control of viral infections in hospitals. *J.hosp.Infect.* 1990; 16: 191-221.
- 6) Hofland, J, Reinders Folmer, SCC: Een gecompliceerde varicella-infectie; *NTVG* 1990;134(20): 1008-1010.
- 7) Schlossberg D, Littman M. Varicella pneumonia. *Arch Intern Med.* 1988;148:1630-1632.
- 8) Morens DM, Bregman DJ, West Cm, et al. An outbreak of varicella-zostervirus infection among cancer patients. *Ann Intern Med* 1980;93:414-419.
- 9) Feldman S, Hughes WT, Daniel CB. Varicella in children with cancer: seventy-seven cases. *Pediatrics* 1975;56:388-397.
- 10) Brunell PA. Varicella in pregnancy, the fetus, and the newborn: problems in management. *J infect Dis* 1992;166(suppl 1):S42-S47.
- 11) Ruijs GJHM, Lankhorst PFC, Fick M, Borstlap R. Waterpokken? Maar... ze kan ieder moment bevallen! *NTVG* 1989;133:2439-2441.
- 12) Patou G, Midgley P, Meurisse EV, Feldman RG: Immunoglobulin prophylaxis for infants exposed to varicella in a neonatal unit. *J Infect* 1990; 20: 207-213.
- 13) Schell DH, Kohl S. Risks of chickenpox in asthmatic children receiving inhalation steroids and therapeutic recommendations. *Ped Infect Dis J* 1993;12:174-175.
- 14) Silk HJ, Guay-Woodford L, Perez-Atayde AR, et al. Fatal varicella in steroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:47-50.
- 15) Menkhaus NA, Lanphear B, Linneman CC. Airborne transmission of varicella-zoster virus in hospitals. *Lancet* 1990;336:1315.
- 16) Chartan, FB. Chickenpox vaccine gets approval in US, *BMJ* 1995; 310: 824
- 17) Gershon, AA, LaRussa, P, Hardy, I, et al. varicella vaccine: the American experience. *J Infect Dis* 1992;166(suppl 1):S63-S68)
- 18) Cimons, M. FDA approves, pediatricians endorse chicken pox vaccine, *ASM news* 1995 ; 61291-293.
- 19) Friedman Ross, I, Lantos, JD. Immunisation against Chickenpox-Better to confine immunisation to those at high risk. *BMJ* 1995; 310: 2-3.
- 20) Chen S-H, Liang D-C. Intravenous immunoglobulin prophylaxis in children with acute leukemia following exposure to varicella. *Ped Hemat Onc.* 1992;9:347-351.
- 21) Suga S, Yoshikawa T, Ozaki T, Asano Y. Effect of oral acyclovir against primary and secondary viraemia in incubation period of varicella. *Arch Dis Pediatr.* 1993;69:639-643.

Het ontstaan van een cholera epidemie verklaard op moleculair niveau

E.M. Bik¹⁾ en F.R. Mooi¹⁾

Samenvatting

Tot voor kort werd alleen *Vibrio cholerae* serotype O1 als veroorzaker van epidemische cholera gezien. Sinds 1992 heerst er echter in Zuidoost Azië een grote cholera uitbraak die veroorzaakt wordt door een non-O1 *V. cholerae* stam, met het serotype O139. De nieuwe epidemische *V. cholerae* stam, O139 Bengal genoemd, blijkt zeer verwant te zijn aan de veroorzaker van de huidige cholera pandemie, *V. cholerae* O1 El Tor. Moleculaire studies hebben aannemelijk gemaakt dat de O139 stam is ontstaan door overdracht van DNA (*otn* genaamd), dat kodeert voor het O139 antigeen, van een non-O1 *V. cholerae* stam naar de El Tor stam. Het *otn* DNA wordt niet alleen in de O139 stam aangetroffen, maar ook in andere non-O1 stammen. De opname van het *otn* DNA, heeft de antigene structuur van de El Tor stam veranderd, waardoor de stam een selectief voordeel heeft in gebieden zoals Zuidoost Azië waar cholera endemisch is, en de bevolking een natuurlijke immuniteit heeft opgebouwd tegen *V. cholerae* O1. Door DNA fingerprints van *V. cholerae* stammen met elkaar te vergelijken, konden we een tweede voorbeeld van genuitwisseling tussen een epidemische O1 en een non-O1 stam traceren. Deze stam, met serotype O37, blijkt in 1968 een grote cholera-achtige uitbraak in Sudan te hebben veroorzaakt. Deze observaties illustreren het adaptatie vermogen van pathogenen, en onderstrepen het belang van voortdurende surveillance. *Inf Bull* 1996;7(7):139-142.

Abstract

Only *Vibrio cholerae* strains of serotype O1 were known to cause cholera epidemics, while non-O1 strains were associated with sporadic cases of cholera. Thus it was unexpected that the recent cholera epidemic in South-East Asia was caused by a *V. cholerae* non-O1 strain with the serotype O139. Molecular studies have indicated that the O139 strain arose from a strain closely related to the causative agent of the present cholera pandemic, *V. cholerae* O1 El Tor, by acquisition of novel DNA designated *otn*. The *otn* DNA was inserted into, and replaced part of, the O1-antigen gene cluster of the recipient strain. Further, this DNA was also found in two non-O1 *V. cholerae* strains with serotypes O69 and O141. Taken together, these observations suggest that the O139 strain arose by horizontal gene transfer between a non-O1 strain and an O1 El Tor strain. The acquired DNA has altered the antigenic properties of the recipient O1 strain, providing a selective advantage in a region where cholera is endemic and a large part of the population has acquired natural immunity to O1 strains. This single genetic event may have caused the current cholera epidemic in South-East Asia. By comparing DNA fingerprints of *V. cholerae* strains, we traced a second example of gene exchange between an epidemic O1 and a non-O1 strain. This strain, of serotype O37, caused a large cholera-like outbreak in Sudan in 1968. These observations illustrate the adaptability of pathogens, and underline the importance of continuous surveillance.

Inf Bull 1996;7(7):139-142.

Inleiding

Cholera is een levensbedreigende infectieziekte, die in endemische vorm in India en Bangladesh voorkomt en zich in epidemische vorm kan verspreiden in gebieden met slechte hygiënische voorzieningen. Symptomen van cholera zijn hevige diarree (karakte-

ristieke rijstwater ontlasting) en braken. Door het snelle verlies van water en zouten kan de patiënt binnen enkele uren aan uitdroging overlijden. De mortaliteit van onbehandelde gevallen is 50%, maar door het toedienen van een orale rehydratie oplossing of een infuus, kan dit cijfer tot 1% worden teruggebracht.

Cholera wordt veroorzaakt door *Vibrio cholerae*, een gram-negatieve bacterie die van nature voorkomt in brak tot zout water, soms geassocieerd met plankton, maar die ook de humane dunne darm kan koloniseren. De symptomen van cholera worden veroorzaakt door het choleratoxine, dat cellen in de dunne darm

1) Laboratorium voor Infectieziektenonderzoek, RIVM, Bilthoven. Mw.dr. E.M. Bik, moleculair bioloog, Dr. F.R. Mooi, moleculair bioloog.

aanzet tot het uitscheiden van ionen en water, leidend tot heftige diarree¹. Van *V. cholerae* zijn meer dan 140 serotypen bekend, welke onderling verschillen in het type O-antigeen op het lipopolysaccharide (LPS). Sinds de ontdekking van de cholera bacterie in 1883 door Robert Koch zijn er drie cholera pandemieën geregistreerd, welke allemaal veroorzaakt werden door *V. cholerae* serotype O1. De *V. cholerae* O1 serogroep kan onderverdeeld worden in twee biotypes, het klassieke en het El Tor biotype, die verschillen in bepaalde biochemische eigenschappen. De huidige cholera pandemie, die in 1961 in Indonesië begon, wordt veroorzaakt door het El Tor biotype, terwijl de twee pandemieën die daaraan vooraf gingen, door het klassieke biotype werden veroorzaakt. De verwekkers van eerdere cholera pandemieën (vóór 1881) zijn nooit geïsoleerd, maar het werd algemeen aangenomen dat deze pandemieën ook veroorzaakt zijn door *V. cholerae* stammen van het serotype O1.

V. cholerae serotypes, die niet agglutineren met O1-antiserum, worden vaak collectief de "non-O1" groep genoemd. Non-O1 *V. cholerae* serotypes werden tot voor kort verondersteld niet in staat te zijn tot het veroorzaken van epidemische cholera, hoewel de non-O1 *V. cholerae* bacteriën soms kleine uitbraken of geïsoleerde gevallen van (meestal milde) gastroenteritis kunnen veroorzaken. Sommige non-O1 stammen produceren ook het cholera toxine, en infectie met zo'n stam kan leiden tot ernstige, cholera-achtige verschijnselen, maar nooit in de epidemische vorm die zo karakteristiek is voor cholera. De meerderheid van de non-O1 stammen is waarschijnlijk niet humaan pathogeen¹.

Een nieuwe epidemische cholera stam

Omdat tot voor kort alleen *V. cholerae* serotype O1 als verwekker van epidemische cholera werd gezien, was het onverwacht dat eind 1992 een grote cholera-epidemie uitbrak in India en Bangladesh die veroorzaakt werd door een non-O1 *V. cholerae* stam met het nieuwe serotype O139². De O139 stam, die al snel de bijnaam Bengal kreeg, naar het gebied waar hij voor het eerst werd geïsoleerd, verspreidde zich snel over Zuidoost Azië, en veroorzaakte in korte tijd meer dan honderdduizend cholera gevallen en honderden doden. Daarnaast is de O139 stam geïsoleerd uit reizigers in de Verenigde Staten, Europa, Singapore en Hong Kong. Dit illustreert hoe snel infectieziekten zich over de wereld kunnen verspreiden. De O139 stam verdrong al snel het O1 serotype als de meest voorkomende veroorzaker van cholera in Zuidoost Azië. De klinische symptomen die de O139 stam veroorzaakt, zijn niet te onderscheiden van cholera ver-

oorzaakt door het O1 serotype. De O139 stam produceert dan ook dezelfde virulentie factoren als O1 stammen, waaronder cholera toxine². Toch zijn er enkele belangrijke verschillen tussen de twee epidemische serotypes. Ten eerste is het O-antigeen van het O139 LPS korter en van een andere suikersamenstelling dan dat van een O1 stam. Daarnaast heeft O139 Bengal, in tegenstelling tot O1 stammen, een kapsel³. Dit is niet geheel onverwacht, omdat non-O1 *V. cholerae* stammen vaak gekapseld zijn. Het is bekend dat het bezit van een kapsel de bacterie beschermt tegen bactericide activiteit van serum. Inmiddels zijn er twee gevallen van septicemia beschreven, waarbij O139 uit het bloed van patiënt geïsoleerd werd^{4,5}.

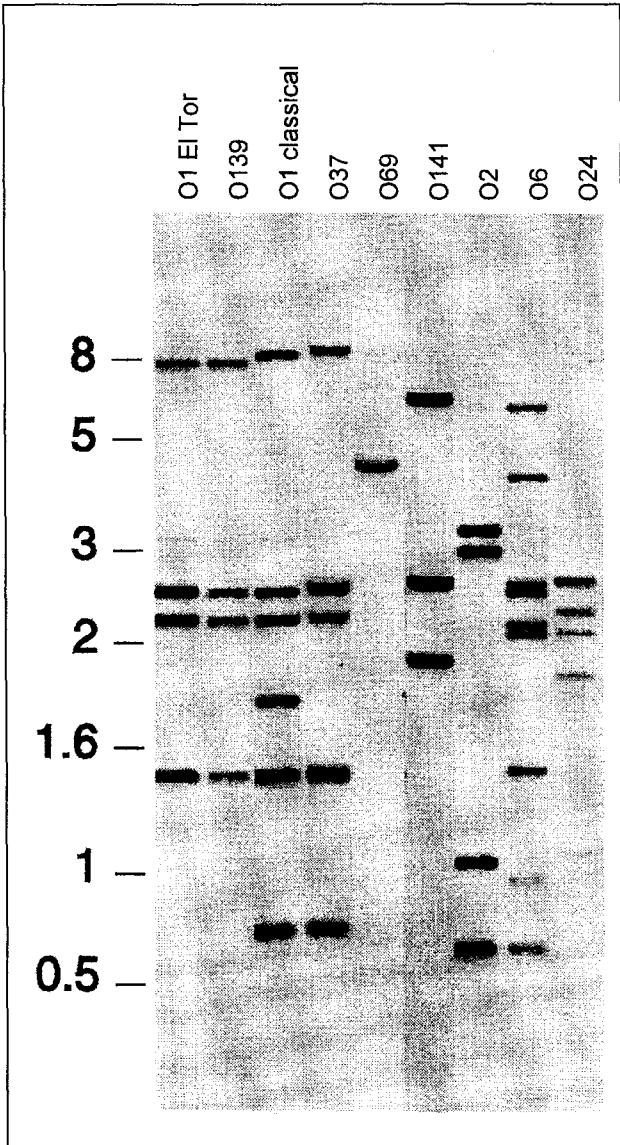
Het ontstaan van O139 Bengal

Het plotselinge opduiken van de nieuwe epidemische *V. cholerae* stam deed de vraag rijzen hoe dit nieuwe serotype is ontstaan. Er werden twee alternatieve hypothesen opgesteld. De O139 stam kon van origine een non-O1 *V. cholerae* stam zijn, die in het bezit gekomen is van virulentie genen van het O1 serotype, waardoor hij een epidemisch fenotype heeft gekregen. Een alternatieve verklaring was, dat de O139 stam ontstaan is uit een epidemische O1 stam door verandering van het O-antigeen. Met verschillende typeringsmethoden, zoals multilocus enzym elektroforese, ribotypering en DNA fingerprinting, werd aangetoond dat de O139 stam zeer nauw verwant is met O1 isolaten, zodat de tweede hypothese de meest waarschijnlijke is².

Onlangs werd op ons laboratorium een repetitief DNA element, IS1004 genaamd, geïsoleerd, waarmee genetische verwantschappen van *V. cholerae* stammen bepaald kunnen worden door DNA fingerprinting⁶. De IS1004 fingerprints van klassieke en El Tor *V. cholerae* O1 isolaten lijken op elkaar, maar de beide biotypes kunnen toch van elkaar onderscheiden worden (figuur 1). Non-O1/non-O139 *V. cholerae* isolaten vertonen zeer uiteenlopende patronen, die compleet anders zijn dan de patronen van epidemische O1 stammen. De DNA fingerprint van O139 Bengal isolaten lijkt het meest op die van het El Tor biotype. Met deze DNA fingerprintingstechniek is het dus mogelijk om *V. cholerae* isolaten te onderscheiden in epidemische (O1, O139) en niet-epidemische stammen.

Het O-antigeen genen cluster van *V. cholerae* O139 Bengal

Uit ons onderzoek, en dat van anderen, bleek dat O139 Bengal vermoedelijk ontstaan is uit een *V. cholerae* O1 El Tor stam. In *V. cholerae* O1 stammen wordt de



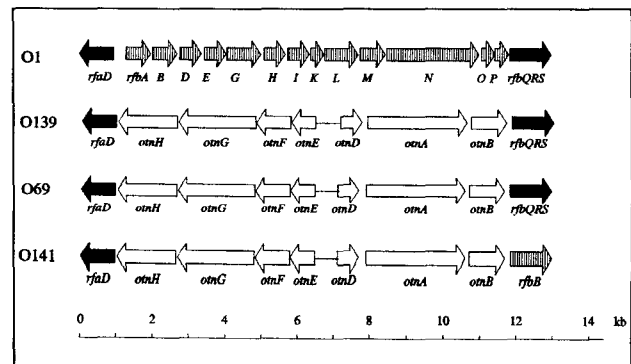
Figuur 1. DNA fingerprints van *V. cholerae* stammen. Chromosomaal DNA werd geknipt met *Hpa*II, waarna de fragmenten gescheiden werden door gelelectroforese en overgebracht op een membraan. Het membraan werd geïncubeerd met een gelabelde probe die reageert met IS1004 bevattende fragmenten. De serotypes van de stammen zijn boven de lanen aangegeven. De getallen links geven de grootte van marker DNAs weer (in kb).

synthese van het O1 antigeen bepaald door het *rfb* genen cluster, een 20-kb groot chromosomaal DNA gebied⁷. Omdat O139 Bengal geen O1-antigeen maakt, was het interessant om te kijken of het *rfb* gebied al dan niet aanwezig was in de nieuwe epidemische stam. Uit ons onderzoek bleek dat de O139 Bengal stam het grootste deel van het *rfb* genen cluster mist, terwijl daarvoor in de plaats nieuw DNA (*otn*, voor one-three-nine) gekomen is^{8,9} (figuur 2). Door constructie van knock-out mutanten konden we aantonen dat het *otn* DNA betrokken is bij de synthese van

het O139-antigeen. Behalve in de O139 Bengal stam blijkt het *otn* DNA ook in een aantal andere non-O1 stammen voor te komen, nl. de serotypes O69 en O141. Hoewel het *otn* DNA van O139, O141 en O69 een identieke genetische organisatie heeft (Fig. 2), vertonen deze stammen geheel verschillende IS1004 patronen, en zijn dus niet aan elkaar verwant (Fig. 1). Deze observaties suggereren dat het *otn* DNA vanuit een non-O1 stam overgedragen is naar een *V. cholerae* serotype O1 stam. Het *otn* DNA is vermoedelijk door middel van homologe recombinatie tussen donor en acceptor DNA op de plaats van het oorspronkelijke O1 *rfb* genen cluster terecht gekomen. Door sequence analyse hebben wij één van de twee recombinatie plaatsen vast kunnen stellen, die gelegen is in het *rfaD* gen (Fig. 2). Dit gen codeert voor de synthese van de LPS-core, en is aanwezig in vermoedelijk alle *V. cholerae* stammen⁹. De DNA regio die is overgedragen bij het ontstaan van O139 Bengal, en die verantwoordelijk is voor de synthese van het O139-antigeen, is waarschijnlijk veel groter dan het door ons geanalyseerde *otn* DNA, en strekt zich rechts daarvan uit.

Uit een vergelijking van IS1004 DNA fingerprints van een groot aantal *V. cholerae* stammen van diverse serotypes bleek dat uitwisseling van de genen coderend voor de synthese van het O-antigeen regelmatig voorkomt bij *V. cholerae*. Er werden stammen gevonden met identieke fingerprints maar een verschillend serotype, en omgekeerd, stammen met een verschillend fingerprint patroon maar eenzelfde serotype⁶. Interessant is dat we stuiten op een tweede voorbeeld van een non-O1 stam met een DNA fingerprint patroon karakteristiek voor epidemische stammen (Fig. 1). Deze cholera-toxine producerende stam, met serotype O37, bleek in 1968 in Sudan een grote uitbraak van cholera-achtige verschijnselen te hebben veroorzaakt¹⁰. De O37 stam is destijds geklassificeerd als een

Figuur 2. Vergelijking van chromosomale gebieden uit verschillende *V. cholerae* stammen die betrokken zijn bij de synthese van celwand polysacchariden. Links staan de serotypes van de onderzochte stammen vermeld. De pijlen geven de positie en oriëntatie van de genen weer.



'non- cholera vibrio' op basis van serotypering. Uit onze DNA fingerprint analyse blijkt echter dat deze stam ontstaan is uit een *V. cholerae* O1 van het klassieke biotype (Fig. 1), en dus wel degelijk een echte cholera stam is. Het is niet onwaarschijnlijk dat er vaker non-O1 stammen ontstaan met epidemische potentie. Het hangt of van de lokale situatie of deze potentie gerealiseerd wordt. Zo werd bij de epidemie in Sudan de besmettingsbron, een waterput, al snel gevonden en geëlimineerd.

Implicaties voor cholera epidemiologie en vaccin ontwikkeling

Dat het O139 serotype ontstaan is in de Bengaalse regio, mag geen toeval heten. Immers, door zijn afwijkende O-antigeen, heeft de O139 stam een selectief voordeel in gebieden zoals Zuidoost Azië waar cholera endemisch is, en de bevolking een natuurlijke immuniteit heeft opgebouwd tegen *V. cholerae* O1. Uit epidemiologische studies, maar ook uit dierexperimenten, blijkt dat immuniteit tegen *V. cholerae* O1 niet beschermt tegen infectie met de O139 stam². Uiteraard heeft dit ook consequenties voor de ontwikkeling van cholera vaccins die nu, naast een O1, ook een O139 component zullen moeten bevatten.

Nu blijkt dat epidemische cholera niet alleen door *V. cholerae* serotype O1 kan worden veroorzaakt, staat het allerminst vast dat cholera-epidemieën van voor 1881 door O1 stammen zijn veroorzaakt. Omdat de verwekker van oudere cholera-uitbraken nooit is geïsoleerd, zal dit ook wel nooit opgehelderd worden. Van meer belang is, dat er ook in de toekomst nieuwe epidemische serotypen kunnen ontstaan. Zulke 'sprongen' in de evolutie van pathogene micro-organismen kunnen tijdig opgemerkt worden met een

goede surveillance, waarbij bijvoorbeeld genotypische methoden zoals DNA fingerprinting gebruikt dienen te worden.

Literatuur

- 1) Kaper JB, Morris JG Jr, en Levine MM. Cholera. *Clinical Microbiology Reviews* 1995, 8:48-86.
- 2) Morris JG Jr. *Vibrio cholerae* O139 Bengal: emergence of a new epidemic strain of cholera. *Infectious Agents and Disease* 1995, 4:41-46.
- 3) Weintraub A, Widmalm G, Jansson PE, Jansson M, Hyltenby K, en Albert MJ. *Vibrio cholerae* O139 Bengal possesses a capsular polysaccharide which may confer increased virulence. *Microbial Pathogenesis* 1994, 16:235-241.
- 4) Jesudason MV, Cherian AM, en John TJ. Blood stream invasion by *Vibrio cholerae* O139. *The Lancet* 1993, 342:431.
- 5) Khan AM, Albert MJ, Sarker SA, Bhatthacharya MK, en Azad AK. Septicemia due to *Vibrio cholerae* O139 Bengal. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* 1995, 22:4.
- 6) Bik EM, Gouw RD en Mooi FR. DNA fingerprinting of *Vibrio cholerae* strains with a novel insertion sequence element: a tool to identify epidemic strains. *Journal of Clinical Microbiology*, 1996, 34:1453-61.
- 7) Stroehner UH, Karageorgos LE, Morona R, en Manning PA. Serotype conversion in *Vibrio cholerae* O1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89:2566-2570.
- 8) Bik EM, Bunschoten AE, Gouw RD en Mooi FR. Genesis of the novel epidemic *Vibrio cholerae* O139 strain: evidence for horizontal transfer of genes involved in polysaccharide synthesis. *EMBO Journal* 1995, 14:209-216.
- 9) Bik EM, Bunschoten AE, Chang ACY, Willems RJL en Mooi FR. Genetic and functional analysis of the otn DNA essential for cell wall polysaccharide synthesis in *Vibrio cholerae* O139. *Molecular Microbiology* 1996, 20: 799-811.
- 10) WHO report. Outbreak of gastro-enteritis by non agglutinable (NAG) vibrios. *Weekly Epidemic Rec* 1969, 44:1.

KORT NIEUWS

Vaccinatie tegen waterpokken (en gordelroos)

P. de Vries¹⁾, J.T. Poolman¹⁾

Inleiding

Vanwege het succes van vaccinatie tegen kinderziekten, is waterpokken nu de meest voorkomende in-

- 1) Laboratorium voor Vaccinontwikkeling en immuniteitsMechanismen, RIVM Bilthoven. Mw.Dr.Ir. P. de Vries, immunoloog en Dr. J.T. Poolman, vaccinoloog

fectieziekte bij kinderen. Complicaties ten gevolge van waterpokken doen zich in beperkte mate voor in vergelijking tot andere infectieziekten bij kinderen. Encephalitis, pneumonie en bacteriële superinfecties zijn de schaars voorkomende complicaties, hoewel door de grote aantallen geïnfecteerden niet verwaarloosbaar. Echter, bij immunodeficiënte individuen (b.v. gedurende behandeling met steroïden) zijn de

complicaties zeer frequent, hoewel antivirale therapie (acyclovir) de meest ernstige systemische infectieziekten redelijk kan behandelen.

Waterpokken is zeer besmettelijk, te vergelijken met kinkhoest en mazelen. *Herpesvirus varicellae* of Varicella-zoster virus (VZV) is behalve de verwekker van waterpokken, tevens veroorzaker van gordelroos door reactivatie van het latente virus op latere leeftijd.

Vaccinontwikkeling

In de jaren 70 werd in Japan de Oka virusstam geïsoleerd en geattenuëerd door passage over cavia en humane cellijnen. Studies bij duizenden kinderen in Japan en de VS demonstreerde de inductie van humorale en cellulair immuniteit. Antistoffen persisten voor tenminste acht jaar en T-cel immuniteit voor ruim zes jaar. Hoewel 98% van de gevaccineerde kinderen beschermd zijn tegen de ernstige vorm van de ziekte, is slechts 70-85% beschermt tegen de mildere vorm van waterpokken in een periode van tien jaar na een eenmalige vaccinatie. (De effectiviteit was 100% in het eerste jaar na vaccinatie) De effectiviteit van het vaccin bij seroconverterende leukemische kinderen is vergelijkbaar met die van gezonde kinderen. Een tweede vaccinatie is nodig bij leukemische kinderen en volwassenen om een $\pm 95\%$ seroconversiegraad te bereiken.

Vaccindoorbraken zijn bijna altijd mild van aard. Bijwerkingen bij gezonde kinderen beperken zich tot een milde vorm van een varicella-uitslag in $\pm 7\%$ van de gevaccineerden. Het vaccinvirus kan bij hoge uitzondering hieruit worden gekweekt. Bij leukemische kinderen ligt het aantal varicella-uitslag bijwerkingen rond de 50%; bij een boostervaccinatie is dit beduidend minder. De bijwerkingen veroorzaakt door vaccinvirus (soms terug te kweken) zijn goed te behandelen met acyclovir. Een boostervaccinatie na 4-6 jaar bij gezonde kinderen heeft een duidelijk gunstig effect op de seropositiviteit terwijl de bijwerkingen zoals huiduitslag terugliepen naar 1%. Er zijn geen contactgevallen bekend, wel is er bij minder dan 1% van de contacten een seroconversie waarneembaar.

Het vóórkomen en voorkómen van gordelroos bij gevaccineerde gezonde kinderen is moeilijk vast te stellen vanwege de geringe incidentie. In gevaccineerde leukemische kinderen is de incidentie van gordelroos 25% ten opzichte van gordelroos na een wild-type infectie. Gordelroos bij leukemische kinderen is geassocieerd met vaccingerelateerde huiduitslag dan wel vaccindoorbraak van wild-type varicella. De incidentie van gordelroos bij gezonde kinderen na enige tijd en na vaccinatie lijkt vooralsnog lager dan bij niet gevaccineerden.

Vaccintoepassing

Op 17 maart 1995 heeft de Food and Drug Administration het geattenuëerde varicella vaccin toegelaten voor gebruik. De aanbevelingen van het Committee on Infectious Diseases zijn om het vaccin algemeen toe te passen bij kinderen van 12 maanden tot 13 jaar via een eenmalige vaccinatie.

Speciale aanbeveling voor kinderen met acute leukemie zijn opgesteld, in relatie tot remissie en lymfocyten aantallen. Na het dertiende levensjaar bij afwezigheid van een varicella historie wordt een tweemaalig vaccinatieschema geadviseerd. Een en ander is onderbouwd met een kosten-baten analyse. De bezwaren van inductie van gordelroos door vaccinatie en versnelde verlies van immuniteit bij gevaccineerden lijken vooralsnog niet reëel.

In het begin wordt het VZV-vaccin als los produkt toegepast. Een combinatie met het BMR-vaccin ligt voor de hand, hetgeen de toepassing aanmerkelijk zal vereenvoudigen. De aangetoonde werkzaamheid en veiligheid van het VZV-vaccin maakt ook een bezinning in Nederland gewenst. Ten einde een gedegen Nederlandse besluitvorming rond een VZV vaccin mogelijk te maken, is het opstellen van een zorgvuldige kosten-baten analyse voor de Nederlandse situatie gewenst. Speciale aandacht hierbij verdienen de verschillende risico-groepen.

Literatuur

- 1) Plotkin S. Vaccines for Varicella-Zoster virus and cytomegalovirus. *Recent progress. Science* 1994;265: 1383-1385
- 2) Lieu TA, Cochi SL, Black SB et al. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US Children *JAMA* 1994;271: 375-381
- 3) Gershon AA, La Russa P, Hardy I et al. Varicella Vaccine: the American Experience. *J.Infect.Dis.* 1992;166, S63-S68
- 4) Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the use of live attenuated Varicella vaccine. *Pediatrics* 1995;95: 791-796
- 5) Clements DA, Armstrong CB, Ursano AM et al. Over five-year follow-up of Oka/Merck varicella vaccine recipients in 465 infants and adolescents. *Pediatr. Infect.Dis.J* 1995;14: 874-879
- 6) Watson B, Rothstein E, Bernstein H et al. Safety and cellular and humoral immune responses of a booster dose of varicella vaccine 6 years after primary immunization. *J.Infect. Dis.* 1995;172: 217-219
- 7) Tkahashi M, Ihetani T, Sasada K et al. Immunization of the elderly and patients with collagen vascular diseases with live varicella vaccine and use of varicella skin antigen. *J.Infect.Dis.* 1992;166, S58-S62.

Zonlicht en hogere luchtweginfecties: argumenten voor een epidemiologische studie

W. Goettsch^{1,2}, M.W. Borgdorff¹, J. Garssen², H. van Loveren²

Inleiding

Tegenwoordig worden in het westen steeds meer mensen blootgesteld aan grote hoeveelheden ultraviolette straling (UV)¹. Veranderde gedragspatronen zijn hiervoor verantwoordelijk; voornamelijk voor cosmetische doeleinden stelt men zich bloot aan omvangrijke hoeveelheden zon- en kunstmatig UV-licht. Door de afname van de ozonlaag wordt de toename in UV-blootstelling ten gevolge van deze veranderde gedragspatronen nog eens extra geaccentueerd. Afgezien van een aantal gunstige gevolgen van UV-straling zoals de noodzakelijke vitamine D vorming en de mogelijk psychologische positieve effecten heeft UV-straling een aantal negatieve effecten op de humane gezondheid.

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat UV-straling een risicofactor kan zijn voor het krijgen van verschillende huidcarcinomen^{2,3} waarschijnlijk ook melanomen⁴ en oogaandoeningen^{5,6}. Ook zijn er, zij het zwakke epidemiologische aanwijzingen, dat zonlicht lokaal een ongunstig effect kan hebben op het voorkomen en de mate van ernst van huidinfecties zoals herpes labialis (koortslip)^{7,8}, HPV-infectie (wratten)⁹ en lepra¹⁰.

Experimentele studies in mens en dier geven aan dat door UV veroorzaakte immuunsuppressie, d.w.z. onderdrukking van bepaalde componenten van het afweersysteem, een belangrijke rol speelt bij het krijgen van huidtumoren en huidinfecties^{11,12,13}. Opvallend is dat deze immuunsuppressie niet alleen beperkt blijft tot de bestraalde huid (systemische immuunsuppressie)^{14,15}. De activiteit van verschillende delen van de afweersysteem, met name van T-helper cellen en Natural Killer (NK) cellen in het bloed en in de milt van mens en dier is verminderd na expositie aan UV-straling^{14,15}. In dierexperimentele studies werd aangetoond dat de door kleine hoeveelheden UV-straling veroorzaakte systemische immuunsuppressie kan leiden tot een verminderde weerstand tegen systemi-

sche infecties zoals veroorzaakt door Cytomegalovirus¹⁶, *Listeria*¹⁷ en *Trichinella spiralis*¹⁸. Deze studies geven aan dat UV-blootstelling de weerstand tegen de drie verschillende infecties kan onderdrukken; de immuunsuppressie lijkt derhalve niet micro-organisme specifiek. Daarnaast blijkt dat UV-blootstelling vooral de duur en ernst van de al optredende infectie negatief beïnvloedt^{16,17,18}. Het grootste effect op de immunrespons wordt veroorzaakt door UV-blootstelling vlak voor of in het begin van de infectie. Immunologische testen geven aan dat blootstelling vlak voor de initiatie van de cellulaire immunrespons de maximale immuunsuppressie genereert^{16,17,18}.

Epidemiologisch onderzoek naar de gevolgen van de door UV veroorzaakte immuunsuppressie voor het voorkomen van infecties is in de algemene bevolking tot nu toe nog niet uitgevoerd. Relaties tussen immuunsuppressie en het voorkomen van infectieziekten zijn wel onderzocht in populaties die om andere redenen een sterk verzwakte afweersysteem hebben.

Transplantatiepatiënten die immuunsuppressieve therapie ondergaan, ontwikkelen voornamelijk extra (opportunistische) infecties van de huid, de bovenste luchtwegen, de urineweg en het maagdarmkanaal¹⁹. Bij deze patiënten is dit gerelateerd aan een verminderde activiteit van het cellulaire immuunsysteem, met name activiteit van NK cellen en CD4+ T helper cellen^{20,21}.

AIDS-patiënten van wie het immuunsysteem is onderdrukt door infectie met het HIV-virus, ontwikkelen ook verschillende opportunistische infecties. Vroege symptomen van HIV-infectie zijn orale- en huidinfecties, late symptomen van de ziekte zijn opportunistische maagdarm- en luchtweginfecties²². Bij AIDS-patiënten blijkt de CD4+ count, een maat voor de hoeveelheid T-helper lymfocyten, een goede indicator voor de progressie van de ziekte te zijn²³. Een sterk verminderde CD4+ count is geassocieerd met het optreden van de eerder genoemde opportunistische infecties²³.

Ook populaties die op een of andere manier door milieufactoren een meestal milde immuunsuppressie hebben opgelopen kunnen vatbaarder zijn voor bepaalde infecties. Een voorbeeld is het "Toxic Oil Syndrome", waarbij Taiwanese blootgesteld werden aan rijstolie die verontreinigd was met polychloorbifeny-

1) Centrum voor Infectieziekten en Epidemiologie, RIVM, Bilthoven. Dr. W. Goettsch, milieu-toxicoloog, epidemioloog in opleiding; dr. M.W. Borgdorff, arts-epidemioloog

2) Laboratorium voor Pathologie en Immunobiologie, RIVM, Bilthoven. Dr. J. Garssen, immunotoxicoloog; dr. H. van Loveren, immunotoxicoloog.

len (PCB's) en aanverwante stoffen. Een verhoogd voorkomen van hogere luchtweginfecties, gerelateerd aan een verminderd functioneren van vooral het cellulair immuunsysteem, werd aangetoond in deze populatie²⁴. Een ander voorbeeld is de blootstelling aan tetrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD) bij werknemers na een ongeluk in een BASF trichlorofenol eenheid²⁵. Ook daar werden naast allerlei huidaandoeningen en zenuwaandoeningen vooral veel luchtweginfecties geconstateerd, die waarschijnlijk gerelateerd waren aan een verminderde immunrespons in deze werknemers.

Uit een aantal gegevens blijkt dat de incidentie van hogere luchtweginfecties samenhangen met allerlei risicofactoren. Zo blijken psychologische stress, roken en alcohol consumptie een duidelijke invloed te hebben op de incidentie van verkoudheden in experimenteel aan verschillende virale veroorzakers van verkoudheid blootgestelde vrijwilligers^{26,27}. Intense fysieke activiteit blijkt ook een risicofactor te zijn voor het krijgen van het luchtweginfecties²⁸. Immunologische studies bij proefpersonen voor, tijdens en na zware inspanning geven aan dat de hoeveelheid en activiteit van lymfoïde cellen waaronder de NK activiteit na de inspanning duidelijk zijn afgenomen²⁹.

Opzet tot epidemiologisch onderzoek

Uit voorgaande blijkt dat een relatie tussen immuunsuppressie en een verhoogd optreden van infecties in de (normale) populatie na blootstelling aan verschillende chemische en biologische agentia mogelijk is. Er zijn daarom redenen om aan te nemen dat blootstelling aan zonlicht op een dergelijke manier

ook een effect op de incidentie en/of duur of ernst van bepaalde infectieziekten kan hebben. Het is zinvol om drie redenen om een verkennende studie naar de relatie tussen blootstelling aan zonlicht en het voorkomen van hogere luchtweginfecties op te zetten. Ten eerste blijken milieufactoren, die de immunrespons verminderen, risicofactoren voor het krijgen van luchtweginfecties te zijn. Ten tweede speelt de NK activiteit een belangrijke rol bij de weerstand tegen hogere luchtweginfecties, en de NK activiteit is duidelijk onderdrukt na blootstelling aan UV-straling. Ten derde komen luchtweginfecties veel voor zodat mogelijke effecten van UV-straling op het voorkomen van potentieel belangrijk zijn voor de volksgezondheid. Een probleem bij een studie naar de effecten van UV-straling op het voorkomen van de luchtweginfecties is dat deze infecties vooral in het voorjaar, najaar en winter voorkomen³⁰; het geeft aan dat in deze studie voor andere belangrijke risicofactoren zoals besmettingsgraad, vochtigheid en temperatuur zorgvuldig gecorrigeerd moet worden.

Een voor de hand liggende benadering om een associatie vast te stellen tussen UV-straling en het voorkomen van hogere luchtweginfecties is een patiëntcontrole onderzoek (tabel 1). De blootstelling aan UV-straling kan worden bepaald met behulp van vragenlijsten; voor de acute effecten van UV op het immuunsysteem is niet nodig om tot meer dan 1 maand voor de ziekte terug te vragen. Mogelijke recall bias is in deze studie kleiner dan in UV en huidkanker studies waar de UV-belasting vaak tot aan de geboorte moet worden teruggevraagd³¹. De gegevens over blootstelling aan zonlicht kunnen met de UV-gegevens van

Tabel 1. Studieopzet patiënt-controle onderzoek UV-straling en luchtweginfecties

populatie	- patiënten met luchtweginfectie versus huisarts controles (niet-infectie ziekte gerelateerde klachten)
infectieziekten	- luchtweginfecties (verkoudheid, influenza)
variabelen	- infectieziekte (eerste ziektedag, ernst en duur van infectie) - zonlicht expositie (intensiteit, duur, oppervlakte en plaats van huid die bestraald wordt) - andere risicofactoren zoals besmettingsgraad, temperatuur, vochtigheid, gebruik van medicijnen, stress en roken
bron¹	- huisartsenpeilstations (EMGO, Rotterdam, Nijmegen) - lopende onderzoeken in het buitenland
duur	- afhankelijk van aantal hogere luchtweginfecties - afhankelijk van seizoen ²
voordelen³	- geen grote populatie nodig - relatief makkelijk aan te haken bij ander onderzoek - naast zon expositie kunnen ook andere risicofactoren geanalyseerd worden
nadelen³	- expositie zonlicht achteraf bepaald (recall bias).

¹ Mogelijke bronnen van patiënten

² Sommige luchtweginfecties komen in bepaalde seizoenen meer voor dan in andere seizoenen

³ Ten opzichte van een cohortstudie

het RIVM worden omgerekend naar effectieve blootstelling aan UV-straling. In een pilotexperiment wordt deze enquête vergeleken met een persoonlijke dagboek waarin de proefpersonen dagelijks gedurende een maand hun blootstelling aan zon en andere UV-bronnen moeten noteren.

Dit patiënt-controle onderzoek kan een eerste stap zijn om de gevolgen van een toegenomen UV-blootstelling door veranderde gedragspatronen enerzijds en een verminderde ozonlaag anderzijds voor de volksgezondheid in de gezonde populatie, in het bijzonder voor de infectieziekten, epidemiologisch vast te stellen. Daarnaast zullen ook de gevolgen van hoge zon blootstelling voor de aanwezigheid van infectieziekten in reeds immuungecompromiteerde patiënten (bv. AIDS-patiënten, niertransplantatiepatiënten) nader worden onderzocht.

Literatuur

- 1) Slaper H, Eggink GJ. Blootstelling aan ultraviolette straling. Een analyse van een probleemveld. RIVM rapport nr. 249104002. Bilthoven, oktober 1991.
- 2) Scotto J, Fears T, Fraumeni JF. Incidence of non-melanoma skin cancer in the United States. Bethesda: US Dept of Health & Human Services, National Institute of Health, 1981; (pub. nr NIH 82-2933).
- 3) Green A, Battistuta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer* 1990; 46: 256-361.
- 4) Elwood JM, Callagher RP, Hill GB et al. Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melanoma. Western Canada melanoma study. *Br J Med* 1984; 288: 99-102.
- 5) Collman GW, Shore DL, Shy CM, Chechoway H, Luria AS. Sunlight and other risk factors for cataracts: an epidemiologic study. *APJH* 1988; 78: 1459-1462.
- 6) Mohan M, Sperduto RD, Angra SK, Milton RC, et al. The India-US case control study group. India-US case-control study of age related cataracts. *Arch Ophthalmol* 1991; 107: 670-676.
- 7) Shulman JD, Carpenter WM, Lewis DL. The prevalence of recurrent herpes labialis during an army hot weather exercise. *J Public Health Dent* 1992; 52: 198-203.
- 8) Mills J, Hauer L, Gottlieb A, Dromgoole S, Spruance S. Recurrent herpes labialis in skiers. Clinical observations and effect of sunscreen. *Am J Sports Med* 1987; 15: 76-78.
- 9) Bouwes Bavinck JN, Vermeer BJ, Claas FHJ, Ter Schegget J, Van der Woude FJ. Skin cancer and renal transplantation. *J Nephrol* 1994; 7: 261-267.
- 10) Patki AH. Hypothesis: solar ultraviolet radiation and the initial skin lesions of leprosy. *Int J Leprosy* 1991; 492-493.
- 11) Kripke ML. Antigenicity of murine skin tumors induced by ultraviolet light. *J Natl Cancer Inst* 1974; 53: 1333-1336.
- 12) Yoshikawa T, Rae V, Bruins-Slot W, Van den Berg JW, Taylor JR, Streilein JW. Susceptibility to effects of UVB radiation on the induction of contact hypersensitivity as a risk factor for skin cancer in humans. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 530-536.
- 13) Miura S, Kulka M, Smith CC, Imufuku S, Burnett JW, Aurelian L. Cutaneous ultraviolet radiation inhibits Herpes simplex induced lymphoproliferation in latently infected subjects. *Clin Immunol* 1994; 72: 62-69.
- 14) Gilmour JW, Vestey JP, George S, Norval M. Effect of phototherapy and urocanic acid isomers on natural killer cell function. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 169-174.
- 15) Hersey P, Haran G, Hasic E, Edwards A. Alteration of T cell subsets and induction of suppressor T cell activity in normal subjects after exposure to sunlight. *J Immunol* 1983; 31: 171-174.
- 16) Garssen J, Van der Vliet H, De Klerk A, Goettsch W, Dormans JAMA, Bruggeman CA, Osterhaus ADME, Van Loveren H. A rat cytomegalovirus infection model as a tool for immunotoxicity testing. *Eur J Pharmacol* 1995; 292: 223-231.
- 17) Goettsch W, Garssen J, De Klerk A, Herremans MPMT, Dortant P, De Gruijl FR, Van Loveren H. Effects of ultraviolet-B exposure on the resistance to *Listeria monocytogenes* in the rat. *Photochem Photobiol* 1996; 63: 672-679.
- 18) Goettsch W, Garssen J, Deijns A, De Gruijl FR, Van Loveren H. UV-B exposure impairs resistance to infection by *Trichinella spiralis*. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 298-301.
- 19) Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993; 44: 221-236.
- 20) Legendre CM, Guttman RD Yip GH. Natural killer cell subsets in long-term renal allograft recipients. A phenotypic and functional study. *Transplantation* 1986; 42: 347-352.
- 21) Kahan BD. Individualization of cyclosporine therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Transplantation* 1985; 40: 457-476.
- 22) Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987; 36: 3S-15S.
- 23) Centers for Disease Control. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA* 1993; 269: 729-730.
- 24) Chang KJ, Hsieh KH, Lee TP, Tang SY, Tung TC. Immunologic evaluation of patients with polychlorinated biphenyl poisoning: evaluation of delayed-type skin hypersensitive response and its relation to clinical studies. *J Toxicol Environ Health* 1982; 9: 217-221.
- 25) Zober A, Ott MG, Messerer P. Morbidity follow up study of BASF employees exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) after a 1953 chemical reactor incident. *Occup Environ Med* 1994; 51: 479-486.
- 26) Cohen S, Tyrrell DAJ, Smith AP. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N Engl J Med* 1991; 325: 606-612.
- 27) Cohen S, David DAJ, Russell MAH, Jarvis MJ, Smith AP. Smoking, alcohol consumption, and susceptibility to the common cold. *Am J Public Health* 1993; 83: 1277-1283.
- 28) Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW. Infectious episodes in runners before and after roadrace. *J.Sports Med Phys Fitness* 1989; 29: 289-296.
- 29) Hoffman-Goetz L, Pedersen BK. Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunol Tod* 1994; 15: 382-387.

30) NIVEL. Basisrapport. Morbiditeit in de huisartsenpraktijk. Nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartsenpraktijk. NIVEL 1991.

31) Bouwes Bavinck JN, De Boer A, Vermeer BJ, Hartevelt MM, Van der Woude FJ, Claas FHJ, Wolterbeek R, Vandenbroucke JP. Sunlight, keratotic skin lesions and skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 1993;129:242-249.

COMMENTAAR

Reactie op 'Aanbod van vaccinatie aan 16-jarigen: doelmatig of contra-productief'

Met belangstelling hebben wij kennis genomen van de discussiebijdrage van Greaves-Otte e.a. over het aanbod van vaccinatie aan 16-jarigen (*Inf Bull* 1996;7(6):120-121). Vaccinatie met D(K)TP en BMR en tegenwoordig ook Hib is doeltreffend en doelmatig. Dat wil zeggen dat ze effectief zijn en de kosten wegen op tegen de baten. De meeste kinderen en volwassenen krijgen deze ernstige ziekten niet meer.

Wij zijn van mening dat de Rijksoverheid en de GGD's alles in het werk moeten stellen om de vaccinatiegraad zo hoog mogelijk te houden. Zij moeten er naar streven dat alle kinderen voldoende gevaccineerd zijn. Kinderen die niet of onvoldoende gevaccineerd zijn, om welke reden dan ook, moeten door de JGZ-medewerkers gesignaleerd worden. Hen en hun ouders moeten regelmatig de voordelen van de vaccinatie worden voorgehouden. Hiervoor is deskundigheid en vaardigheid nodig. Alleen wijzen op de gevolgen van de te voorkomen ziekten is in deze tijd niet altijd meer voldoende om alle ouders zover te krijgen dat zij akkoord gaan met vaccineren van hun kind. Er is meer voor nodig; inzicht in redenen voor niet vaccineren, empathie en deskundige voorlichting.

Een niet of onvoldoende gevaccineerd kind (later volwassene) loopt het risico een ernstige infectie op te lopen zowel in Nederland ten tijde van een epidemie, als tijdens werk of vakantie in endemische gebieden. Wanneer iemand een dergelijke te voorkomen infectie heeft opgelopen kan hij/zij tevens een gevaar voor zijn/haar omgeving betekenen.

Een van de mogelijkheden om de vaccinatiegraad hoog te houden en om de kans op infectie te verkleinen, is het aanbieden van vaccinatie aan alle niet- of onvoldoende gevaccineerde 16-jarigen. Wij zijn het met

Greaves-Otte e.a. eens dat dit niet beperkt moet blijven tot alleen de gewetensbezwaarden, daar dit stigmatiserend en mogelijk zelfs contra-productief is. Bovendien wordt dan slechts een klein gedeelte van de doelgroep bereikt; diverse onderzoeken hebben aangetoond dat in verreweg de meeste gevallen kinderen onvoldoende gevaccineerd zijn door ziekte, onwetendheid of vergeetachtigheid. Gegevens over de vaccinatiestatus worden verstrekt via de entadministratie, ook al is de registratie niet altijd compleet. De keuze voor de leeftijd van 16 jaar is vooral gebaseerd op het feit dat dit het laatste jaar van de leerplicht is en de 16-jarigen dus op school zitten en nog makkelijk te achterhalen zijn. Hoewel 16-jarigen sinds de invoering van de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO, 1995) zelfstandig beslissingen mogen nemen met betrekking tot medische behandelingen, moet er altijd naar gestreefd worden de ouders hier nauw bij te betrekken.

Het aanbieden van vaccinaties, en dan niet alleen DTP maar ook BMR (met name rode hond) aan alle niet of onvoldoende gevaccineerde 16-jarige moet resulteren in een verhoging van het totaal aantal gevaccineerden. Hoe hoog het rendement van een dergelijke aanpak zal zijn en bij welke subgroepen, dient eerst in een onderzoek te worden vastgesteld, mede met het oog op een kosteneffect afweging van eventuele toekomstige landelijke invoering. Hierbij zal een werkwijze ontwikkeld moeten worden waarbij aandacht besteed wordt aan de voorlichtingsaspecten genoemd door Greaves-Otte e.a.

Dr. R.A. Hirasing, Kinderarts, Jeugdarts

E. Brugman, Psycholoog

*Prof. Dr. S.P. Verloove-Vanhorick, Kinderarts, epidemioloog
TNO-Preventie en Gezondheid, Leiden*

BERICHTEN LCI / IGZ / RIVM

Kinkhoest

Aanleiding

Het secretariaat van de LCI wordt dagelijks geconsulteerd of geïnformeerd over praktische zaken omtrent de infectieziektenbestrijding. De aard van de vragen kunnen gezien worden als een graadmeter van waar de uitvoerders van de infectieziektenbestrijding op dat moment mee bezig zijn. De eerste helft van dit jaar zijn veel vragen gesteld door gevallen van kinkhoest. Het toegenomen aantal vragen kan voortkomen uit:

- verhoogde circulatie van *Bordetella pertussis* en/of *B. parapertussis* in Nederland,
- circulatie van andere (meer virulente) stammen,
- falen van het vaccinatieprogramma,
- verhoogde aandacht bij de behandelaars voor kinkhoest,
- publieke onrust (vaak ingegeven door verhoogde aandacht in de media),
- toegenomen onduidelijkheid bij de bestrijders over de meest wenselijke strategie.

Feiten

Uit de beschikbare cijfers van de IGZ valt op te maken dat er in de eerste helft van dit jaar meer kinkhoest is aangegeven dan gemiddeld in dezelfde periode in de voorgaande vijf jaren (zie tabel 1). Het is bekend dat er sprake is van aanzienlijke onderrapportage bij de aangifte van kinkhoest. Een hoger aantal aangiften in de eerste helft van dit jaar kan een gevolg zijn van een grotere aandacht voor kinkhoest. Een werkelijk toegenomen circulatie is echter zeker niet uitgesloten. Het kan zijn dat er andere stammen circuleren dan tot nu toe gebruikelijk. Navraag bij het RIVM (LIS, Dr.J.F.P. Schellekens) leert dat in de maanden mei en juni meer sera dan gebruikelijk werden aangeboden voor serologische diagnostiek. Het lijkt er bovendien op dat het percentage hoge titers ook gro-

ter is dan gebruikelijk in dit seizoen. Onder de monsters met hoge titers bevindt zich ook materiaal van recent volledig gevaccineerde kinderen. Het is vooralsnog onduidelijk of dit een gevolg is van andere diagnostiek of van een mogelijk falen van het vaccin. Onderstaand daarom enkele opmerkingen over de gewenste interventie bij meldingen van kinkhoest in gezinnen of instellingen (scholen, kinderdagverblijven).

Interventie

Op initiatief van het Landelijk Overleg Infectieziekten (LOI, destijds Bijkerkoverleg) heeft een werkgroep bestaande uit vertegenwoordigers van huisartsen, microbiologen en infectieziektenbestrijders, zich recent gebogen over de meest werkbare definities van kinkhoest en kinkhoest-achtige ziektebeelden (en de daarbij gewenste acties). In die werkgroep is ook aan de orde geweest dat bij de serologische diagnostiek hoge waarden in het eerste serum wellicht al een voldoende sterke indicatie kunnen zijn voor het bestaan van een werkelijke acute infectie met *Bordetella*-species. De bevindingen uit het serosurveillanceproject Pienter zullen de leeftijdsafhankelijke waarden leveren waartegen de individuele bevindingen van kinderen met klachten kunnen worden afgezet. In het najaar van 1996 zal de IGZ de consensus uit deze werkgroep op schrift stellen en een IGZ-bulletin Kinkhoest uitgeven. Tot die tijd valt redelijk te werken met het protocol kinkhoest uit de VDB/GHI-klapper (blz 281-285).

Het van belang zich te realiseren dat op dit moment na inzending van een monster voor serologische diagnostiek de uitslag 'zeer suspect' kan berusten op een éénmalige hoge titer. Officieel is dit nog niet geaccepteerd als een door het laboratorium bevestigde diagnose.

De activiteiten bij kinkhoest in een gezin alsmede bij een kinkhoest-epidemie op een school zijn beperkt en richten zich op de ouders van niet-geïmmuniseer-

Tabel 1: Aangegeven gevallen van typische en atypische pertussis bij de IGZ

	week 01-24		
	1996	1995	gemiddeld 1991-1994
typische kinkhoest	183	91	104
atypische kinkhoest	7	5	6

de kinderen (principiële of door de leeftijd, zuigelingen en zwangeren die op het punt van bevallen staan in verband met de bescherming van de pasgeborene). Het is van belang hen te informeren over de verschijnselen van de ziekte (bij pasgeborenen specifiek). Ook is het aan te raden bij ziekte van het kind tijdig de huisarts te raadplegen. Huisartsen dienen uiteraard door de GGD van de epidemiologische situatie in de regio op de hoogte gesteld te worden. Bovendien kan aan hen een therapieadvies worden gegeven.

Therapieadvies

Bij de indicering voor therapie speelt het dilemma dat de diagnose pas laat in het verloop van de ziekte wordt overwogen en niet altijd microbiologisch kan worden bevestigd. Het toedienen van antibiotica vier weken na aanvang van de eerste klachten, heeft geen gunstig effect op het verloop van de ziekte. Het is ook niet aannemelijk te maken dat de uitscheiding en verspreiding van *Bordetella* hierdoor afneemt. Behandeling gedurende de eerste drie tot vier weken heeft wel waarde. Wellicht is deze waarde minder voor betrokken patiënt maar het reduceert de uitscheiding. Daardoor is er minder kans op overdracht naar anderen.

Voor de praktijk kunnen we ons baseren op het protocol van de LCI¹ en richtlijnen van de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde (NvVK), sectie Pediatrische Infectieziekten². De adviezen zijn:

- Bij klachten minder dan vier weken een macrolide per os gedurende 14 dagen.
 - Bij klachten die langer dan vier weken bestaan is het uiterst twijfelachtig of antibiotica nog enig effect hebben op gezondheidstoestand of de uitscheiding van *Bordetella*. Antibiotica worden niet geadviseerd.
- Bij nauwe contacten (gezinscontacten en daarmee vergelijkbare contacten op kinderdagverblijven, scholen en instellingen) van niet- en onvolledig geïmmuniseerden (met name zuigelingen, zwangeren op het punt van bevallen) met een bewezen geval van kinkhoest of een epidemiologisch daaraan gekoppeld ziektegeval, zijn macroliden per os voor 14 dagen geïndiceerd. Het is belangrijk steeds zorg te dragen voor het op peil brengen van de vaccinatie-status van alle kinderen in het gezin of de instelling.

Het middel van eerste keuze is erythromycine per os 40mg/kg/24 uur in drie doses (max. 2 gram) gedurende 14 dagen. De werkzaamheid van erythromycine is bekend en effectief. Nieuwe macroliden (Azithromycine, Claritromycine) kennen minder maag-darm bijwerkingen en een langere halfwaardetijd waardoor met minder doseringen per dag kan worden volstaan. Van deze middelen is minder bekend over de werkzaamheid bij luchtweginfecties maar het lijkt een aantrekkelijk alternatief. Helaas zijn voor de grootste groep contacten (kinderen onder de 2 jaar en zwangeren) nog onvoldoende gegevens bekend over de farmacokinetiek en nevenwerkingen om de nieuwe macroliden te kunnen gebruiken voor deze indicaties.

J.v.S.

Literatuur

- 1) *Protocolen infectieziekten. Pertussis - kinkhoest. GHI/VDB, september 1991, blz 281-285*
- 2) *Blauwdruk Pediatrische Antimicrobiële Therapie. Zeist 1995, ISBN 90-71941-34-5.*

Reorganisatie Ministerie van VWS

Als gevolg van een reorganisatie heeft per 1 maart 1996 binnen het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport een aantal interne verschuivingen plaatsgevonden. Voor de infectieziektenbestrijding betekent dit dat de verantwoordelijkheid hiervoor nu is ondergebracht binnen de nieuw gevormde directie Gezondheidsbeleid (GZB).

De directie GZB bestrijkt het hele terrein van de algemene en publieke zorg voor gezondheid en richt zich op de bevordering van de gezondheidstoestand, de bescherming van de burgers tegen gezondheidsrisico's en op de bescherming van hun belangen als consument.

De directie Gezondheidsbeleid bestaat uit vier afdelingen, te weten:

- 1 Gezondheidsbevordering en Ziektepreventie
- 2 Voeding en Veterinair Beleid
- 3 Consumenteneveiligheid en Omgevingsrisico's
- 4 Patiëntenbeleid en Chronische ziekten

De infectieziektenbestrijding behoort tot het beleidsterrein van de afdeling Gezondheidsbevordering en Ziektepreventie. In een gedecentraliseerde struc-

zie verder blz. 155

IGZ 4 - weken overzicht

Aantal aangegeven gevallen van infectieziekten over de periode 20 mei - 16 juni 1996 (week 21 - 24) in Nederland
 Number of notified cases of infectious diseases for the period of 20 May - 16 June 1996 (week 21 - 24) in the Netherlands

	Groningen	Friesland	Drenthe	Overijssel	Flevoland	Geelderland	Utrecht	Noord-Holland	Zuid-Holland	Zeeland	Noord-Brabant	Limburg	Utrecht stad	Amsterdam	Den Haag	Rotterdam
Groep A																
febris typhoidea						1		1	2					1		1
lassakoorts ea vormen van Afrik. vir. haemorrh.																
koorts																
pest/plaque																
poliomyelitis ant.acuta																
rabies																
Groep B																
anthrax																
botulisme																
brucellosis																
cholera																
difterie																
dysenteria bacillaris						2	3	8	4			2		5	1	1
febris recurrens																
gele koorts/yellow fever																
hepatitis A	1							15	15					13	7	6
hepatitis B	1			3				2	7		3	1		2	1	4
legionella pneumonie						2										
lepra																
leptospiroses									1							1
malaria	1					3	1	5	8		4	1		3	1	3
meningitis cer.epidemic								3	3		3	3				
meningokokken sepsis	2	1	1			5	1	1	1	2	3	4				1
morbilli							2	1	2		1	1				
ornithosis/Psittacosis									5							1
paratyfus B																
pertussis				10		8	7	6	6	1	3	2		1	2	
atypische pertussis				2			1									
Q-koorts/Q-fever									1							1
rubella				1				2	4		1			2	1	1
scabies	1			2		2	2	145	35		5				7	25
tetanus																
trichinosis																
tuberculosis				1		6	7	20	2	1	5	2		15		
tularemia																
tyfus exanthematicus																
voedselvergiftiging/ -infectie/foodborn- infections/-poisoning)	1			3		65	1	2			6			2		
Groep C																
gonorrhoea	1			4		9	2	44	19	1	2	5		38	3	15
syfilis. prim./sec.				3		4		3	6		4			3		6
syfilis congenita																
parotitis epidemica								1	1							

Aangegeven gevallen van infectieziekten in Nederland per 4 weken, 1996
 Notified cases of infectious diseases in the Netherlands per 4 weeks, 1996

	week 13 - 16 totaal	week 17 - 20 totaal	week 21 - 24 totaal	cumulatief totaal t/m week 24 1996	cumulatief totaal t/m week 24 1995
Groep A					
febris typhoidea	2	1	4	15	25
lassakoorts ea vormen van Afrik. vir. haemorrh. koorts	-	-	-	-	-
pest/plaque	-	-	-	-	-
poliomyelitis ant.acuta	-	-	-	-	-
rabies	-	-	-	-	-
Groep B					
anthrax	-	-	-	-	-
botulisme	-	-	-	-	-
brucellosis	-	-	-	1	2
cholera	-	-	-	1	5
difterie	-	-	-	-	-
dysenteria bacillaris	11	14	19	104	121
febris recurrens	-	-	-	-	-
gele koorts/yellow fever	-	-	-	-	-
hepatitis A	45	35	32	326	396
hepatitis B	16	12	18	118	116
legionella pneumonie	2	-	2	12	17
lepra	1	-	-	3	14
leptospiroses	1	1	1	6	6
malaria	27	17	23	117	106
meningitis cer.epidemic	19	9	16	107	113
meningokokken sepsis	25	16	21	136	117
morbilli	6	-	7	21	162
ornithosis/Psittacosis	6	6	5	39	36
paratyfus B	-	-	-	1	-
pertussis	15	33	43	183	91
atypische pertussis	-	1	3	7	5
Q-koorts/Q-fever	3	-	1	6	10
rubella	8	4	8	27	11
scabies	69	45	192	652	532
tetanus	-	-	-	-	1
trichinosis	-	-	-	-	-
tuberculosis	34	34	44 ^{*)}	627	773
tularemia	-	-	-	-	-
tyfus exanthematicus	-	-	-	-	-
voedselvergiftiging/ -infectie/foodborn- infections/-poisoning)	12	126	78	348	211
Groep C					
gonorrhoea	73	61	87	468	621
syfilis. prim./sec	10	13	20	96	89
syfilis congenita	-	-	-	-	-
parotitis epidemica	3	4	2	14	18

* aantal gediagnostiseerd in de zesde vierweken van 1996

Overzicht van bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg aangegeven gevallen van infectieziekten over de periode 20 mei t/m 16 juni 1996 (week 21 - 24)

In de afgelopen 4-wekenperiode werden 4 patiënten aangegeven wegens **buktyfus**. Alle patiënten hebben de besmetting in Azië opgedaan, te weten in Indonesië (2), India (1) en Pakistan (1).

Er werden 19 personen met **bacillaire dysenterie** aangegeven. De infecties werden veroorzaakt door *S. sonnei* (13), *S. flexneri* (4) en *S. boydii* (2). In 16 gevallen liep men de besmetting in het buitenland op, namelijk in Afrika (5) en Midden- en Zuid-Amerika (3) en Azië (8).

Van **hepatitis A** werden 32 gevallen gemeld. In 1 geval liep men de besmetting in het buitenland op, te weten Rusland.

Van **hepatitis B** werden 18 gevallen aangegeven. Vijf personen zijn mogelijk besmet via sexueel contact en 1 door intraveneus druggebruik. Eén patiënt is mogelijk besmet tijdens de uitoefening van zijn beroep. Van 11 patiënten is de bron van besmetting onbekend.

Er werden 2 gevallen van **legionellapneumonie** gemeld. De bron van besmetting is onbekend.

Leptospiroses werd bij 1 patiënt gediagnostiseerd. De patiënt is waarschijnlijk besmet in Maleisië, waar hij tijdens een jungle tour contact heeft gehad met oppervlaktewater.

Er werden 23 personen aangegeven wegens **malaria**. De patiënten werden in de volgende gebieden geïnfecteerd: West-Afrika (4 *P. falciparum*, 1 *P. ovale* en 1 *Plasmodium* soort onbekend), Centraal-Afrika, (1 *P. vivax*), Oost-Afrika (5 *P. falciparum* en 1 *P. vivax*), rondreis door diverse Afrikaanse landen (1 *P. falciparum*), en Azië (2 *P. falciparum*, 5 *P. vivax* en 1 *P. ovale*). In 1 geval is het land van besmetting onbekend (1 *P. falciparum*).

Het aantal aangegeven patiënten met **meningococcosis** bedraagt 37, waarvan 21 met een sepsis.

Wegens **mazelen** werden 7 patiënten aangegeven. Twee patiënten waren niet gevaccineerd. De reden van het niet vaccineren was bij 1 patiënt de leeftijd en de andere patiënt is afkomstig uit het buitenland. Van twee patiënten is de vaccinatie-status onbekend.

Er werden 5 gevallen gemeld van **ornithosis/psittacosis**. Van 3 patiënten is bekend dat zij contact met vogels hadden.

Er werden 3 gevallen van **atypische pertussis** gemeld. Van 2 patiënten is de vaccinatiestatus onbekend en 1 patiënt is om religieuze redenen niet gevaccineerd.

Bij 43 personen werd **pertussis** gediagnostiseerd,

waarvan er 12 niet of onvolledig gevaccineerd waren. De reden van het niet vaccineren betrof bij 5 patiënten de leeftijd, bij 1 patiënt een godsdienstige overtuiging, bij 2 patiënten een medische reden en bij 1 patiënt was er sprake van weigering om principiële redenen. Van 3 patiënten is de reden van het niet vaccineren niet bekend.

Er werden 8 personen met **rubella** aangegeven. Zes patiënten waren niet gevaccineerd. De reden hiervan was bij 4 patiënten de leeftijd, bij 1 patiënt een religieuze overtuiging en 1 patiënt is afkomstig uit het buitenland.

Van **scabies** werden 192 gevallen gemeld, waarvan 1 onder asielzoekers. Er werd één explosie geregistreerd die zich in de tweede helft van 1995 voordeed en die zich destijds vanuit een ziekenhuis in de aangrenzende omgeving uitbreidde. In totaal werd als gevolg van deze explosie bij 144 personen scabies gediagnostiseerd. In de overige gevallen ging het om gezins- en solitaire besmettingen.

Het in de zesde vierwekenperiode van 1996 gediagnostiseerde aantal gevallen van **tuberculose** dat in dezelfde periode bij de IGZ werd geregistreerd bedraagt 44, waarvan 24 bij Nederlanders en 20 bij buitenlanders.

Wegens **voedselvergiftiging/infectie** werden 78 patiënten gemeld. Vier gezinsinfecties deden zich voor met in totaal 10 personen. Twee patiënten zijn werkzaam in de levensmiddelensector. Na een gezamenlijke lunch waaraan 27 personen deelnamen werden 8 personen ziek. Uit een tehuis voor verstandelijk gehandicapten werden 56 bewoners en 1 personeelslid aangegeven, 1 patiënt is overleden. Zij werden mogelijk besmet met een *Clostridium perfringens*. Na een gezamenlijke maaltijd in een restaurant werden 4 personen ziek, slechts 1 persoon werd aangegeven. Zij was besmet met een *Campylobacter jejuni*.

Van **gonorroe** werden 87 gevallen gemeld, waarvan 62 geconstateerd bij mannen en 25 bij vrouwen.

Primaire en secundaire **syfilis** werd vastgesteld bij 11 mannen en 9 vrouwen.

Wegens **parotitis epidemica** werden 2 patiënten aangegeven.

* Conform met de KNCV gemaakte afspraken worden gevallen van tuberculose met ingang van 1996 geregistreerd op *diagnosedatum* in plaats van op datum van binnenkomst van de aangiften bij de IGZ.

Notified cases of infectious diseases registered at the Inspectorate for Health Care, 20 May - 16 June 1996 (week 21 - 24). Summary of the main points

During the past four-weekly period 4 patients have been notified with **typhoid fever**. All patients had acquired the infection in abroad.

For **bacillary dysentery** 19 cases have been notified, caused by *S. sonnei* (13), *S. flexneri* (4) and *S. boydii* (2). Sixteen patients acquired the infection abroad.

Hepatitis A was diagnosed in 32 patients. One of them had acquired the infection abroad.

For **hepatitis B** 18 cases have been reported. Five patients probably had been infected by sexual route, 1 by intravenous drug use and 1 case was related to work. In 11 cases the source of the infection could not be established.

Leptospiroses was diagnosed in one patient. He probably got infected in Malaysia.

For **malaria** 23 cases have been reported. The patients had acquired the infection in the following malarious areas: West Africa (4 *Pl. falciparum*, 1 *Pl. ovale* and 1 *Plasmodium* type unknown), Central Africa (1 *Pl. vivax*), East Africa (5 *Pl. falciparum* and 1 *Pl. vivax*), Africa tour (1 *Pl. falciparum*) and Asia (2 *Pl. falciparum*, 5 *Pl. vivax* and 1 *Pl. ovale*).

In one case the country where the infection was acquired was not mentioned (*Pl. falciparum*).

Thirty-seven patients were notified for **meningococcosis**, 21 of them with septicaemia.

For measles 7 patients have been reported. Four of them had not been immunized.

For **ornithosis** 5 patients have been reported. Three of them had contact with birds.

Three patients had been reported for **atypical pertussis**. None of them had not been immunized.

Pertussis was diagnosed in 43 patients, 12 of them had not been immunized.

Rubella was diagnosed in 8 persons. Six of them had not been immunized.

Tuberculosis was diagnosed in 44 patients, including 20 persons of foreign origin.

Seventy-eight patients were reported for suffering from **food-borne infections**. Four family-outbreaks were reported involving 10 persons. Two patients are food-handlers. Out of a group of 27 persons who had lunch together, 8 persons were taken ill. From a home for the mentally handicapped 56 pupils and one staff member were reported. They were probably infected with a *Clostridium perfringens*. Out of a group of four persons who took ill after sharing a meal in a restaurant only one patient was officially reported. She was infected with a *Campylobacter*.

For **gonorrhoea** 87 cases have been reported; 62 diagnosed in men and 25 in women.

Primary and secondary **syphilis** was diagnosed in 11 males and 9 females.

Mumps was diagnosed in 2 patients.

Overzicht registratie Laboratorium Surveillance Infectieziekten

Bacteriële ziekteverwekkers, week 21 - 24, 1996 <i>Bacterial pathogens, weeks 21 - 24, 1996</i>					
	week 13 - 16 totaal	week 17 - 20 totaal	week 21 - 24 totaal	cumulatief totaal t/m week 24 1996	cumulatief totaal t/m week 24 1995
Salmonella	137	131	262	929	767
S. Agona.....	1.....	0.....	1.....	2.....	8.....
S. Bovismorbificans.....	0.....	3.....	7.....	19.....	30.....
S. Enteritidis.....	46.....	62.....	76.....	321.....	301.....
S. Hadar.....	3.....	1.....	5.....	26.....	23.....
S. Infantis.....	0.....	2.....	2.....	14.....	16.....
S. Livingstone.....	2.....	0.....	0.....	4.....	2.....
S. Panama.....	3.....	0.....	0.....	5.....	11.....
S. Paratyphi A.....	0.....	0.....	0.....	1.....	3.....
S. Paratyphi B.....	0.....	0.....	1.....	1.....	0.....
S. Typhi.....	1.....	1.....	1.....	5.....	14.....
S. Typhimurium.....	54.....	49.....	143.....	419.....	236.....
S. Virchow.....	3.....	0.....	0.....	12.....	27.....
Overige Salmonella.....	24(13) ¹	13(10) ¹	26(16) ¹	100.....	96.....
Shigella	24	16	15	101	102
Shigella boydii.....	0.....	2.....	2.....	8.....	10.....
Shigella dysenteriae.....	0.....	0.....	0.....	2.....	2.....
Shigella flexneri.....	8.....	3.....	5.....	36.....	39.....
Shigella sonnei.....	16.....	10.....	8.....	52.....	50.....
Shigella spp ²	0.....	1.....	0.....	3.....	1.....
Yersinia	13	8	9	48	64
Yersinia enterocolitica.....	13.....	7.....	9.....	45.....	61.....
Yersinia frederiksenii.....	0.....	0.....	0.....	0.....	0.....
Yersinia spp ²	0.....	1.....	0.....	3.....	3.....
Listeria	3	1	2	13	11
Listeria monocytogenes.....	3.....	1.....	2.....	13.....	10.....
Listeria spp ²	0.....	0.....	0.....	0.....	0.....
Legionella	1	1	3	7	6
Legionella pneumophila.....	1.....	1.....	3.....	7.....	6.....
Legionella spp ²	0.....	0.....	0.....	0.....	0.....
Bordetella	4	5	8	26	14
Bordetella pertussis.....	2.....	5.....	8.....	23.....	12.....
Bordetella parapertussis.....	2.....	0.....	0.....	2.....	0.....
Bordetella spp ²	0.....	0.....	0.....	1.....	2.....
Haemophilus influenzae	4	3	4	25	24
Streptococcus pyogenes	478	421	428	2682	2483
normaliter steriel compartiment.....	50.....	35.....	36.....	275.....	205.....
niet steriel compartiment.....	428.....	386.....	392.....	2407.....	2278.....

Bron: Infectieziekten Surveillance Centrum. Dit overzicht bestaat uit:

1. Salmonella, ingestuurd voor typering naar het laboratorium voor Infectieziekten-diagnostiek en Screening van het RIVM door de streeklaboratoria. Dit betreft in principe alleen de eerste isolaties bij de mens.
2. Shigella, Yersinia, Legionella en Bordetella volgens melding van Streeklaboratoria aan het Infectieziekten Surveillance Centrum (ISC) van het RIVM
3. Aantal meldingen van Haemophilus influenzae (uit liquor, bloed, synovia-vocht en beenmergpunctaat) en Streptococcus pyogenes door de Streeklaboratoria aan het Infectieziekten Surveillance Centrum van het RIVM

1 Aantal serotypen / species 2 niet nader geïdentificeerd

Registratie virologische laboratoria

Positieve uitslagen virologische laboratoria, week 21 - 24, 1996

Positive results from laboratoria for virology, weeks 21 - 24, 1996

	week 13 - 16 totaal	week 17 - 20 totaal	week 21 - 24 totaal	cumulatief totaal t/m week 24 1996	cumulatief totaal t/m week 24 1995
Adenovirus	62	36	51	343	374
Bofvirus	1	1	0	5	8
Chlamydia psittaci	10	14	11	76	66
Chlamydia trachomatis	238	229	256	1387	1173
Coxiella burnettii	4	2	3	18	13
Enterovirus	10	13	49	135	200
Hepatitis A-virus	23	14	17	163	187
Hepatitis B-virus	42	58	44	328	255
Influenza A-virus	22	11	0	336	202
Influenza B-virus	46	41	15	140	151
Influenza C-virus	3	1	0	8	7
Mazelenvirus	4	2	2	10	33
Mycopl. pneumoniae	20	31	18	252	304
Parainfluenza	25	17	39	178	155
Parvovirus	5	7	5	28	55
Rhinovirus	7	18	12	65	60
RS-virus	59	8	4	1127	565
Rotavirus	372	139	69	1303	968
R. conorii			1	1	6
Rubellavirus	3	10	3	23	9

De weergegeven getallen zijn gebaseerd op de aantallen positieve resultaten zoals gemeld door de leden van de werkgroep Klinische Virologie. Zonder toestemming van de werkgroep mogen deze gegevens niet voor andere doeleinden gebruikt worden.

Contactpersoon: M.I. Esveld, RIVM 030 - 2743551

vervolg blz. 149

tuur gaat het vooral het scheppen van randvoorwaarden voor een doelmatige en efficiënte infectieziektenbestrijding. Deze randvoorwaarden betreffen een goede structuur voor zowel de bestrijding als voor surveillance en onderzoek, ondersteund door wet- en regelgeving en financiering.

De afgelopen jaren heeft dit o.a. geleid tot het instellen van de Landelijke Coördinatiestructuur voor de Infectieziektenbestrijding, invoering van de vaccinatie tegen *Haemophilus influenzae* type b en het financieel mogelijk maken van grote surveillanceprojecten als het ISIS en het PIENTER-project. Tevens is een voor-

stel gedaan om de Wet Collectieve Preventie Volksgezondheid aan te vullen. Het gaat hierbij om de taak van de gemeente bij de bestrijding van epidemieën en om het creëren van een aanwijzingsbevoegdheid voor de Minister.

Momenteel zijn o.a. standpunten op rapporten van de Gezondheidsraad over Dwang en drang in de tuberculosebestrijding en over Poliomyelitis in voorbereiding. Ook wordt gewerkt aan de integrale herziening van de Wet bestrijding infectieziekten en opsporing ziekteoorzaken.

Mw.ir. G. van 't Bosch, Directie gezondheidsbeleid,
afdeling Gezondheidsbevordering en Ziektepreventie



INFECTIEZIEKTEN

BULLETIN

Het Infectieziekten Bulletin is een uitgave van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieu (RIVM), in samenwerking met de GGD's, de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM), de Vereniging voor Infectieziekten (Vvi) en de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziekten (LCI). 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 -bestrijding. Het Infectieziekten Bulletin wil een forum zijn voor de actualiteit en epidemiologie van infectieziekten.

De verantwoordelijkheid van de artikelen berust bij de auteurs. Overname van artikelen is alleen mogelijk na overleg met het redactiesecretariaat, met bronvermelding en na toestemming van de auteur.