

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25363>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

- ¹³ Reynolds HY. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of cellular and immunologic changes with clinical phases of disease. *Lung* 1988;166:189-208.
- ¹⁴ Baur X, Behr J, Dewair M, Ehret W, Fruhmann G, Vogelmeier C, et al. Humidifier lung and humidifier fever. *Lung* 1988;166:113-24.
- ¹⁵ Schatz M, Patterson R. Hypersensitivity pneumonitis - general considerations. *Clin Rev Allergy* 1983;1:451-67.
- ¹⁶ Raymenants E, Demedts M, Nemery B. Bronchoalveolar lavage findings in a patient with the organic dust toxic syndrome. *Thorax* 1990;45:713-4.

- ¹⁷ Kremer AM, Pal TM, Monchy JGR de, Kauffman HF, Vries K de. Precipitating antibodies and positive skin tests in workers exposed to airborne antigens from a contaminated humidification system. *Int Arch Occup Environ Health* 1989;61:547-53.
- ¹⁸ Teeuw KB, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Verhoef J. Micro-organismen in de lucht en het 'sick building'-syndroom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:1132-5.

Aanvaard op 21 januari 1997

Commentaren

Bescherming tegen difterie

J.A.A.HOOGKAMP-KORSTANJE

Eind 1993 heeft de toenmalig staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur de Gezondheidsraad gevraagd een rapport uit te brengen inzake difterie. De Geneeskundig Hoofdinspecteur van de Volksgezondheid heeft daarop een commissie gevormd, die zich over de volgende vragen heeft gebogen:

- Is de Nederlandse bevolking van diverse leeftijdscategorieën voldoende of onvoldoende beschermd tegen difterie?
- Zijn er in de Nederlandse bevolking groepen aan te wijzen die bij een eventuele import van difterie een verhoogd risico zouden lopen en is nader onderzoek bij deze groepen noodzakelijk?
- Welke additionele maatregelen acht u nodig om de bevolking afdoende tegen difterie te beschermen?

EPIDEMIOLOGIE EN KLINIEK

De achtergrond van deze vragen vormde de verontrustende waarneming van een toename van epidemische difterie in de staten van de voormalige Sovjet-Unie. Die begon in 1990 in de Russische Federatie en breidde zich uit, tot in 1995, naar alle landen van de voormalige Sovjet-Unie, inclusief de Baltische staten en Polen; 90% van alle difteriegevallen die wereldwijd voorkwamen, werd waargenomen in dit deel van de wereld. Cijfers van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) geven aan dat het aantal gerapporteerde gevallen van 3000-5000 in 1990 naar meer dan 50.000 in 1995 steeg. Daarbij moet men nog rekening houden met onderrapportage. Het lijkt er overigens op, dat er na 1995 een daling kan worden waargenomen. Deze incidentie is vergelijkbaar met of zelfs hoger dan die welke wij vóór de Tweede Wereldoorlog in geheel Europa konden waarnemen. De commissie gaat in haar rapport uitgebreid in op de incidentie in diverse landen van West-Europa, Oost-Europa en in de rest van de wereld.

In endemische gebieden is difterie (huiddifterie en keeldifterie) in het algemeen een kinderziekte die vaak mild verloopt. Vooral bij ouderen ziet men het ernstiger verloop van de keeldifterie met een hoge letaliteit. Dit is ook de ervaring bij de huidige epidemie in Oost-Europa. Vanaf het begin van de jaren negentig is de vraag actueel geweest waarom in Oost-Europa een epidemie van een dergelijke omvang kon uitbreken. Diverse theorieën zijn daarbij ontwikkeld. Onduidelijke epidemiologische gegevens over vaccinatiegraad, morbiditeit, letaliteit en het foudroyante klinische verloop bij sommige patiënten werkten diverse speculaties in de hand. Sommige Russische onderzoekers hebben gesuggereerd dat men te maken had met een virulentere variant van *Corynebacterium diphtheriae*. Zeker is dat wij hier in het algemeen te maken hebben met *C. diphtheriae* biovar *gravis*, de stam die het difterietoxine maakt dat het ernstige ziektebeeld teweegbrengt. Zoals de commissie ook memoreert, kan dit toxine leiden tot myocarditis, hetgeen de voornaamste oorzaak is van sterfte door difterie. Was vroeger de letaliteit in de West-Europese landen vóór de vaccinatie 5-10%, in de landen van het Gemenebest van Onafhankelijke Staten is de letaliteit minder dan 5%, waarschijnlijk door een adequate behandeling en vroegtijdige herkenning van de daar epidemische ziekte.

VACCINATIE EN IMMUNITEIT

Sinds 1993 zijn diverse campagnes gestart, onder andere door de WHO, om meer inzicht te krijgen in de epidemie in Oost-Europa. Daarbij bleek dat vooral de lage vaccinatiegraad onder de bevolking, zowel onder de kinderen als onder de ouderen, als voornaamste oorzaak voor het uitbreken van de epidemie moest worden aangewezen. In het rapport van de commissie worden diverse artikelen aangehaald, waarin getallen van vaccinatiegraad onder de Oost-Europese bevolking worden aangegeven. Zo zou 78% van de jonge Moskouse kinderen tegen difterie zijn ingeënt en 50% of minder van de volwassenen in sommige staten. Redenen voor deze

Academisch Ziekenhuis, afd. Medische Microbiologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Mw.prof.dr.J.A.A.Hoogkamp-Korstanje, medisch microbioloog.

geringe vaccinatiestaat zouden vooral de matige medewerking van de ouders zijn, die, bevreesd voor besmetting met virussen of wantrouwend ten opzichte van de kwaliteit van het vaccin, hun kinderen niet laten inenten. Men moet echter zeer voorzichtig zijn met dergelijke getallen. Ze zijn meestal gestoeld op de registratie van officiële instanties en niet op daadwerkelijke gegevens naar het vóórkomen van circulerende antistoffen. In vele Russische en Baltische staten bestaat de mogelijkheid zich 'op papier' te laten registreren, hetgeen betekent dat ouders een vaccinatiebewijs kunnen kopen en dat kinderen daarna als gevaccineerd worden ingeschreven zonder dat vaccinatie heeft plaatsgevonden. Men moet er dus rekening mee houden dat de actuele vaccinatiegraad aanzienlijk lager kan liggen.

Het verschil in incidentie in diverse landen is vooral toe te schrijven aan het verschil in begindatum van de epidemie. Verder lijken de epidemieën in de landen na het begin hetzelfde verloop te hebben. Dit verloop wordt nu evenwel beïnvloed door succesvolle maatregelen en vaccinatiecampagnes.

Immuniteit tegen difterie verkrijgt men door infectie of door vaccinatie. Om de immuniteit te behouden, neemt men aan dat circulatie van de bacterie noodzakelijk is. Deze circulatie vindt in West-Europa eigenlijk niet meer plaats. Dit valt af te leiden uit een daling van de antistoftiter bij gevaccineerde personen, zoals waargenomen in diverse Europese landen.

De huidige vaccinatiegraad in Nederland is niet goed bekend. De commissie vermoedt dat een deel van de bevolking (eenderde) onvoldoende beschermd is tegen difterie en eenderde partieel beschermd. Dergelijke conclusies heeft men getrokken uit steekproeven genomen in het begin van de jaren tachtig; deze getallen komen goed overeen met de cijfers voor Engeland. Het is evenwel denkbaar dat de vaccinatiegraad lager is dan de commissie vermoedt, omdat in de afgelopen 10-15 jaar geen actief beleid ten aanzien van difterievaccinatie is ondernomen en degenen die toen, in 1980, nog maar partieel beschermd waren, nu mogelijk onbeschermd zijn. De twijfels over de immuniteit onder de bevolking ontlokt de commissie waarschijnlijk de uitspraak om toch een haalbaarheidsonderzoek naar kosteneffectiviteit te laten verrichten inzake het periodiek vaccineren van alle volwassenen, eventueel te verdelen in bepaalde leeftijdsklassen met een periodiciteit van 10 of 15 jaar. Mogelijk onderschreven niet alle leden van de commissie deze adviezen, want in de uiteindelijke beantwoording van de vragen stelt de commissie dat zij algemene revaccinatie van personen van middelbare en oudere leeftijd niet aangewezen acht.

(RE)VACCINATIE

Slechts bepaalde risicogroepen zouden eventueel in aanmerking komen voor revaccinatie. De commissie definieert er 5 (personen die reizen naar endemische gebieden, personen die beroepshalve in contact komen met inreizenden uit die gebieden, religieuze groeperingen met veel niet-gevaccineerde leden, zwervenden en dak- en thuislozen, en personen die professioneel bij de laat-

sten betrokken zijn). Hier zijn enige aantekeningen te maken. Het is zonder meer duidelijk dat personen die reizen naar endemische gebieden, vanwege toerisme of werk, risico kunnen lopen door contact met een difteriepatiënt. Eveneens zijn personen die beroepshalve in nauw contact komen met inreizenden uit endemische gebieden mogelijk risicodragend. Aanbeveling tot vaccinatie van deze groepen lijkt logisch. Het is niet ondenkbaar dat velen van hen zich daarvan bewust zijn en hun vaccinatiestatus waarschijnlijk op peil hebben. Besmetting met difterie via deze contacten is tot nu toe nooit gemeld in West-Europa. De commissie noemt ook religieuze groeperingen met veel niet-gevaccineerde leden een risicogroep. Bekijkt men de Nederlandse vaccinatiegraad, dan verschillen deze groeperingen nauwelijks van 5.000.000 andere Nederlanders (eenderde onbeschermd). Deze religieuze groeperingen lopen niet meer risico dan andere onbeschermden. Waarom zwervenden en dak- en thuislozen risicogroepen zijn, is mij om dezelfde reden onduidelijk. Als vaccinatiegraad de beslissende factor is voor een eventueel uitbreken van difterie bij contact, verschillen ook zij niet van vele andere Nederlanders. Integendeel, eventuele circulatie van *C. diphtheriae* via dragers zou mogelijk weleens juist in deze groepen actueel kunnen zijn. Onderzoek naar antistoftiters en dragerschap onder de genoemde risicogroepen is op zich informatief, maar de implicaties ervan worden niet uitgewerkt door de commissie. Eventuele aanbevelingen voor die groeperingen zullen mijns inziens door informatie over die titers ook niet veranderen.

Men gaat ervanuit dat revaccinatie volgens richtlijnen van de Centers for Disease Control (Atlanta, Ga., VS) en volgens algemene internationale inzichten elke 10 jaar moet geschieden. In Nederland is elke 15 jaar de vuistregel, volgens advies van de Inspectie. De commissie meent terecht dat deze termijn bijgesteld moet worden tot 10 jaar.

De WHO beveelt feitelijk aan alleen diegenen te revaccineren, die nauw contact hebben gehad met een difteriepatiënt (indexgeval), alsmede hun huisgenoten. Daarbij wordt een termijn van 5 jaar als grens van revaccinatie aangehouden en iedereen die niet volledig geïmmuniseerd is of van wie de immunestatus onbekend is, zou dan een primovaccinatie moeten krijgen.

Voor het nemen van preventieve maatregelen verwijst de commissie naar het draaiboek van de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Dit behandelt vooral de procedure rond een indexgeval, een patiënt met difterie. Het geeft instructies over isolatie, behandeling en verwerking van anamnestiche en epidemiologische gegevens. Het gaat echter niet in op de vraag hoe de bevolking evt. met additionele maatregelen te beschermen. In een open land als Nederland lijkt het ook niet goed mogelijk andere maatregelen te nemen dan het opbouwen en instandhouden van een goede vaccinatiestatus en het beletten van een eventuele import van een difteriegeval.

KNOWHOW IN NEDERLAND

Aan het eind van het rapport stelt de commissie dat ze bezorgd is over de vermindering van de Nederlandse mi-

crobiologische en klinische ervaring op het gebied van difterie. Een dergelijke bezorgdheid is invoelbaar, maar de veronderstelling is niet onderbouwd. Mede door de algemene pers en de alertheid van reizenden naar endemische gebieden zal de Nederlandse arts misschien zelfs eerder te vaak aan difterie denken dan te weinig, maar ook dit is een veronderstelling. De medisch microbiologen in Nederland blijken geen moeite te hebben met isolatie en identificatie van *C. diphtheriae*. Nog vóór de epidemie, in 1990, was 98% van alle medische microbiologische laboratoria in staat adequaat *Corynebacterium* te kweken; in 1994 was dat 95%. Bij dit op peil houden van de juiste kennis speelt de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Microbiologie een belangrijke rol. Uiteraard moet duidelijk zijn waar men vaccin, antidifterie-immuunglobuline en eventueel antidifterieserum kan betrekken. Goede informatie hierover, kleine voorraadvorming en centralisatie kunnen de efficiency bij het uitbreken van difterie ten goede komen. Het opbouwen van een voorraad antibiotica voor profylaxe en therapie lijkt mij niet nodig. De aanbevolen antibiotica zitten in elk normaal arsenaal en zijn volop te verkrijgen in Nederland.

CONCLUSIE

Grootschalige acties zijn niet nodig in Nederland. Onderzoek naar immuunstatus en dragerschap lijkt informatief. Voorlichting aan bepaalde risicogroepen wordt aanbevolen. Revaccinatie, indien gewenst, zou tenminste elke 10 jaar moeten plaatsvinden. De voorgestelde maatregelen voor de handelwijze bij een indexgeval zijn adequaat en stoelen op de aanbevelingen van de WHO.

ABSTRACT

Protection against diphtheria. – An epidemic of (lethal) diphtheria emerged a few years ago in the former Soviet Union where the vaccination density was low. In order to prevent an outbreak in the Netherlands after import of diphtheria, the Health Council went into the degree of protection and measures to increase it. At least one-third of the population are protected insufficiently; they have neither been re-vaccinated in time, nor have they built up immunity by circulation of *Corynebacterium* strains. Education and (re-)vaccination of risk groups, such as persons having been in contact with an index patient, would appear to be adequate measures.

Aanvaard op 27 januari 1997

Capita selecta

Micropenis bij kinderen: etiologie, diagnostiek en therapie

G.G.MASSA, V.LANGENHORST, W.OOSTDIJK EN J.M.WIT

De term 'micropenis' duidt op een anatomisch gewoon gevormde, doch te korte penis, waarbij de urethra-opening zich normaal op de top bevindt. Deze afwijking dient onderscheiden te worden van de kleine penis die samengaat met hypospadië of ambigue genitaliën. Hiervoor wordt de naam 'microphallus' gebruikt. Het onmiddellijke klinische belang van het symptoom 'micropenis' is dat het zich kan openbaren als eerste symptoom van panhypopituitarisme, dat, indien niet tijdig behandeld, snel letaal kan verlopen. In dit overzicht bespreken wij na een embryologische en etiologische beschouwing de diagnostische en therapeutische behandeling van micropenis bij kinderen.

NORMALE VORMING EN GROEI VAN DE PENIS

In de foetale ontwikkeling van de penis worden 3 fasen onderscheiden.^{1 2} In de fase van het tuberculum genitale (het embryo meet dan 8 tot 15 mm) verschijnt de fallus als een verdikking in het perineum. De fallische fase

SAMENVATTING

- Men spreekt van micropenis als de gemeten penislengte meer dan 2,5 standaarddeviatie onder het gemiddelde voor de leeftijd ligt, hetgeen bij de à terme pasgeborene overeenkomt met een penislengte van minder dan 2 cm.
- Micropenis is het gevolg van een defect dat ontstaat na de 14e zwangerschapsweek.
- De oorzaak kan hormonaal zijn (hypothalamohypofysair (hypogonadotroop hypogonadisme), testiculair (hypergonadotroop hypogonadisme), eindorgaanresistentie), maar ook iatrogen (medicatie tijdens de zwangerschap). Micropenis komt daarnaast voor als onderdeel van een aantal syndromen.
- Het diagnostisch onderzoek omvat anamnese, lichamelijk onderzoek, specifiek hormonaal onderzoek en eventueel chromosoom- en beeldvormend onderzoek.
- Bij de behandeling van micropenis speelt een proefbehandeling met testosteron een belangrijke rol.

(bij een embryo van 16 tot 38 mm) wordt gekenmerkt door een progressieve vergroting van het tuberculum genitale. Hierbij worden de urethraplooien naar voren getrokken, zodat deze de laterale wanden van de urethragroef vormen, die zich nagenoeg tot op de top van de ontstane fallus uitbreidt. De definitieve fase begint tijdens de 3e maand (het embryo meet dan 45 mm). In de

Academisch Ziekenhuis, vakgroep Kindergeneeskunde, Albinusdreef 2, 2300 RC Leiden.

Dr.G.G.Massa en mw.dr.W.Oostdijk, kinderartsen-endocrinologen; mw.V.Langenhorst, assistent-geneeskundige; prof.dr.J.M.Wit, kinderarts.

Correspondentie-adres: dr.G.G.Massa.