

Diagnostisch algoritme Overwegingen met betrekking tot luchtweginfecties

**Een handleiding voor het inzetten van
diagnostiek bij uitbraken van luchtweginfecties**

September 2011

Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding
RIVM - Centrum Infectieziektebestrijding
Postbus 1, Interne postbak 13
3720 BA Bilthoven

T 030 2747000
F 030 274 4455

lci@rivm.nl
www.rivm.nl/Thema_s/Infectieziekten

Inhoudsopgave

Inleiding	1
1. Wat is een respiratoire uitbraak?	2
2. Respiratoir algoritme voor diagnostiek tijdens uitbraken	4
3. Achtergrondinformatie over voorkomen en uitbraken van respiratoire pathogenen	9
3.1 Voorkomen van respiratoire infecties in Nederland	9
3.2 Relevante veroorzakers van respiratoire uitbraken	10
3.2.1 Virussen	10
3.2.2 Bacteriën	11
3.3 Leeftijdsverdeling voor infectieuze respiratoire aandoeningen	12
3.4 Seizoensgebondenheid van respiratoire pathogenen	12
3.5 Specifieke blootstelling aanleiding voor uitbraak	13
3.6 Respiratoire uitbraken in kinderdagverblijven	14
4. Literatuur	15

Inleiding

Deze handleiding is bedoeld om specifieke diagnostiek te kunnen bepalen bij respiratoire uitbraken. In hoofdstuk 1 wordt beschreven wanneer een uitbraak aanleiding kan zijn tot nader onderzoek naar de oorzaak. In hoofdstuk 2 kan met behulp van bepaalde indicatoren van de uitbraak gekeken worden naar de meest geschikte diagnostiek. Afhankelijk van de uitbraak kan deze diagnostiek ook stapsgewijs worden ingezet. Tot slot volgt achtergrondinformatie over het voorkomen van respiratoire pathogenen en oorzaken van uitbraken.

Auteurs: Jan van der Have, Mariken van der Lubben, met medewerking van Rene Benne, Alje van Dam, Rianne van Gageldonk, Marion Koopmans en Ed Kuijper.

1. Wat is een respiratoire uitbraak?

Luchtweginfecties kunnen een groot aantal ziektegevallen veroorzaken door snelle verspreiding van mens op mens of doordat een groot aantal personen is blootgesteld aan een gemeenschappelijke bron, zoals bij legionellose. Zowel voor de veelal kwetsbare bewoners van instellingen als voor kleine kinderen met dagopvang kan een intercurrente luchtweginfectie ernstige gevolgen hebben. (Drin99, Hui08, Denn86, Flem87, Ande88, Pete90, Hurw91, Louh95, Costa96, Kvær00, McCut01) Uitbraken van ernstige luchtweginfecties buiten deze twee risicogroepen in de algemene populatie zijn in Nederland zeldzaam.

De belangrijkste vraag bij een luchtweginfectie-uitbraak voor de GGD – in relatie tot een algoritme – is waarom men in bepaalde situaties diagnostiek wil doen. Het algemene doel is bekend: het adequaat onderzoeken van een uitbraak van luchtweginfecties en het daarmee identificeren van de verwekker. Hierdoor zijn gerichte bestrijdingsmaatregelen mogelijk. Daarnaast kan het wegnemen van onrust een reden zijn om onderzoek te doen. Bedenk daarbij dat het belangrijk is om individuele diagnostiek te onderscheiden van diagnostiek bij een uitbraak.

De inhoudelijke reden voor inzet van diagnostiek is dat er met snelle opsporing van de ziekte veroorzakende bacterie of virus op de veroorzaker gerichte maatregelen kunnen worden genomen: hygiënemaatregelen en wering of behandeling. Dit ter voorkoming van (nieuwe) ziektegevallen, ziekenhuisopnames en mortaliteit.

Wanneer is er vanuit de GGD-praktijk behoefte aan diagnostiek?

1. Bij grote clusters van luchtweginfecties bij personen met verhoogd risico (ouderen, jonge kinderen).
2. Bij clusters waarbij opvallend ernstige klachten gezien worden (bijvoorbeeld meerdere gevallen van pneumonie) waarbij mogelijk bronopsporing nodig is (legionella, Q-koorts, *Chlamydomphila psittaci*, aviaire influenza).
3. Bij overweging tot inzet van antivirale therapie, bijvoorbeeld bij een aangekondigde mismatch tussen het huidige influenzavaccin en circulerende stammen.
4. Voor bronsanering, waarbij er sprake is van bestrijdingsmogelijkheden (denk aan zoönosen).

De eerste stappen

Stap 1. Start met beantwoorden van de volgende vraag: Is het een uitbraak?

Er zijn geen criteria om de vraag "Is het een uitbraak?" te beantwoorden. Centraal staat of er sprake is van één en hetzelfde ziektebeeld bij de zieken en of dit vaker voorkomt dan gebruikelijk in de betreffende instelling. Omdat veel luchtweginfecties seizoensgebonden voorkomen, zullen de meeste meldingen van explosies gedaan worden in het winterseizoen. Hieraan moet men denken bij het beoordelen van de 'ongewoonheid' van het signaal. Een explosie van luchtweginfecties in het zomerseizoen beoordeelt men anders dan dezelfde melding in het winterseizoen.

De volgende vragen zijn van belang:

- Zijn er meer gevallen of ernstigere gevallen dan in een vergelijkbare periode in voorgaande jaren?
- Past de uitbraak in een landelijke toename van luchtweginfecties? Of bij het voorkomen van specifiek pathogeen?
- Is het influenzaseizoen al begonnen? Is het RSV-seizoen begonnen?
- Bij welke leeftijdscategorie vindt de uitbraak plaats?
- Is er sprake van een uitbraak in een instelling of open populatie?

- Is er sprake van mens-op-mensverspreiding, of gaat het mogelijk om een gemeenschappelijke bron?
- Gaat het om een opvallende groep? Bijvoorbeeld alleen jongvolwassenen, alleen mensen die blootgesteld zijn aan vogels, aan vee, et cetera.

Stap 2. Verzamel aanvullende gegevens

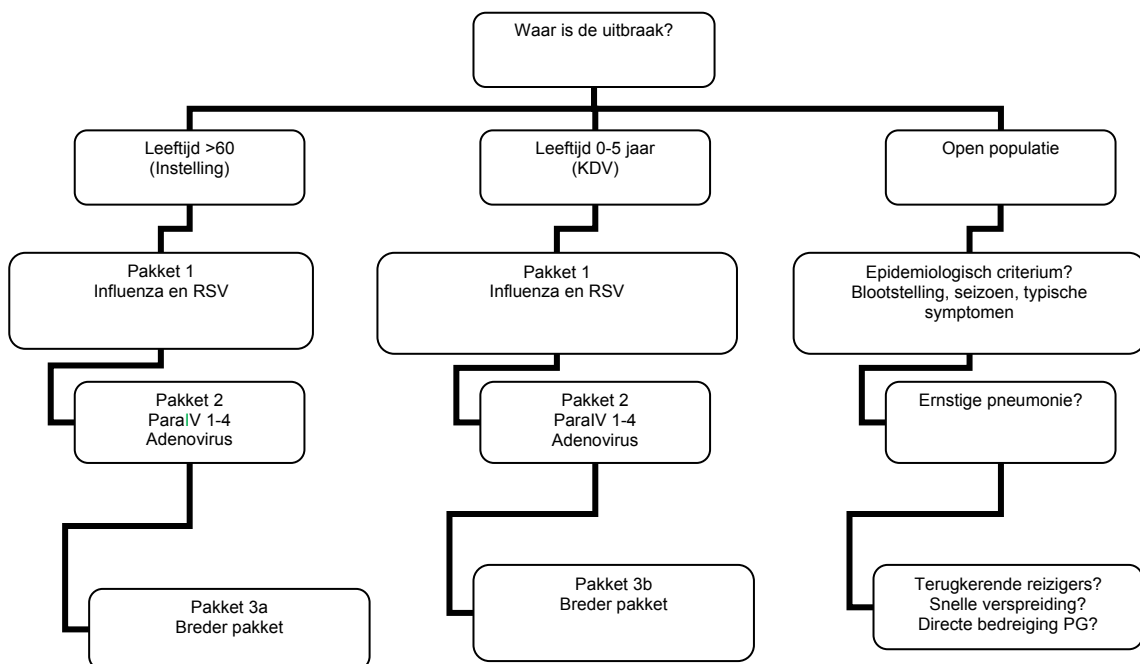
- Vraag de instelling een overzicht te maken van de volgende gegevens:
 - Welke afdelingen zijn er en hoeveel bewoners verblijven op deze afdelingen?
 - Welke functies heeft de instelling (verzorging, onderwijs, dagbehandeling)?
 - Welke groep(en) bewoners/gebruikers heeft de instelling?
 - Wat is het beleid ten aanzien van influenzavaccinatie voor bewoners en medewerkers?
 - Hoeveel medewerkers zijn er, met welke discipline?
 - Welke in- en externe contacten worden onderhouden?
- Ga na welke diagnose is gesteld bij patiënten die al in een ziekenhuis zijn opgenomen of zich door een andere arts dan de instellingsarts hebben laten onderzoeken.
- Informeer in overleg met personeelszaken naar zieke medewerkers.
 - Informeer of er regionaal (bij omliggende GGD'en, streeklaboratoria et cetera) of nationaal (bij de LCI of het RIVM, bij het Nationaal Influenza Centrum) aanwijzingen zijn voor een bepaalde verwekker of epidemie.
 - Informeer of er al behandeling ingezet is.

Voor de verdere stappen wordt verwezen naar het LCI-draaiboek: 'Uitbraken van luchtweginfecties in instellingen'.

2. Respiratoir algoritme voor diagnostiek tijdens uitbraken

Voor het bepalen van de noodzakelijke diagnostiek bij respiratoire uitbraken, waarvan het wenselijk is dat de oorzaak achterhaald wordt, wordt eerst bepaald om welke leeftijdsgroep het gaat, in welke setting, en of er specifieke epidemiologische criteria of omstandigheden zijn.

Als dit bepaald is kan vervolgens in verschillende stappen diagnostiek ingezet worden. Afhankelijk van de ernst van de situatie kan dit tegelijkertijd of sequentieel gedaan worden. In alle gevallen geldt dat bij zeer ernstige symptomen en snelle verspreiding direct contact moet worden opgenomen met een arts-microbioloog en/of het RIVM voor een gericht plan van aanpak. Alleen pathogenen die aangemerkt kunnen worden als etiologisch agens worden genoemd in het algoritme. Er kan altijd sprake zijn van een nieuw pathogeen. Daarnaast zijn er virussen, zoals het rhinovirus, die ook in gezonde mensen zeer frequent voorkomen en daarom niet genoemd worden.



Figuur 1. Stroomschema voor bepalen setting van de uitbraak

Na het vaststellen van de setting kan met behulp van Tabel 1 bepaald worden welke pakketten diagnostiek in welke volgorde gedaan kunnen worden. Overleg voor het aanvragen van diagnostiek met de arts-microbioloog over de exacte inhoud van de pakketten. Door omstandigheden kan het diagnostische pakket afwijken van de pakketten zoals vermeld in Tabel 1.

Tabel 1. Het bepalen van diagnostische pakketten per uitbraak

Uitbraak	Pathogenen en testen
<p>Verzorgingshuizen/verpleeghuizen Leeftijdscategorie > 60 jaar</p> <p>Drie opeenvolgende pakketten diagnostiek</p>	<p>Pakket 1 Influenza A en B (sneltest) RSV (antigeentest/sneltest)</p> <p>Pakket 2 Para-influenza 1-4 (PCR) Adenovirus indien geassocieerd met keratoconjunctivitis (antigeentest)</p> <p>Pakket 3 Breder pakket virussen en bacteriën Coronavirus Enterovirus hMPV</p> <p>Bacteriële verwekkers Atypische verwekkers (PCR keelwat/sputum en serologie) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i></p> <p>Bacteriële pneumonie <i>S. pneumoniae</i> (grampreparaat en kweek sputum) <i>Legionella pneumophila</i> (sneltest urine (eerste keuze), kweek sputum, PCR sputum en serologie)</p>
<p>Kinderdagverblijven Leeftijdscategorie 0-5 jaar</p> <p>Drie opeenvolgende pakketten diagnostiek</p>	<p>Pakket 1 Influenza A en B (sneltest) RSV (antigeentest/sneltest)</p> <p>Pakket 2 Para-influenza 1-4 (PCR) Adenovirus indien geassocieerd met keratoconjunctivitis (antigeentest)</p> <p>Pakket 3b Breder pakket virussen en bacteriën Coronavirus Enterovirus hMPV</p> <p>Bacteriële verwekkers Atypische verwekkers (PCR keelwat/sputum en serologie) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i></p> <p>Bacteriële pneumonie <i>S. pneumoniae</i> (grampreparaat en kweek sputum)</p>

Open populatie Bepaal in verschillende stappen de aard van uitbraak en bepaal specifieke diagnostiek		
Stap 1: Is er sprake van een specifiek epidemiologisch criterium?	Ja, blootstelling aan vogels	<i>Chlamydophila psittaci</i> (PCR) <i>Coxiella burnetii</i> (PCR) Influenza A(H5N1) indien in Europa/Nederland (PCR)
	Ja, blootstelling aan vee	<i>Coxiella burnetii</i> (PCR) Zelden <i>Chlamydophila psittaci</i> (PCR keelwat, serologie)
	Ja, seizoensgebonden uitbraak (komt er op dit moment influenza voor in Nederland?)	Influenza A en B (sneltest)
	Ja, blaffende hoest, (langdurig?, typische symptomen?)	<i>Bordetella pertussis</i> (kweek/PCR keelwat, serologie)
	Ja, het betreft een (zorg)instelling	Pakket 2 en 3a/b (KDV/verpleeghuis) evt. in overleg
Stap 2: Is er sprake van ernstige pneumonie?	Ernstige pneumonie inclusief ziekenhuisopnames, mogelijk met verpleging op intensive care. Bronbesmetting mogelijk	<i>Legionella pneumophila</i> urinesneltest (type 1) Sputumkweek en serologie
Stap 3: Is er een relatie met terugkerende reizigers?	Ja, zorg dan voor een zeer nauwkeurige anamnese over bezochte landen (liefst inclusief regio) en intensiteit contact dieren	Overleg met infectioloog of medisch microbioloog over gerichte diagnostiek
Stap 4: Zeer ernstige uitbraak? Ernstige pneumonie? Snelle verspreiding?	Ja, uitbraak met ernstige respiratoire klachten, pneumonie Snelle verspreiding onder mensen	Overleg met infectioloog of medisch microbioloog Direct kweek inzetten om agens te identificeren Denk aan hantavirus, SARS et cetera Bij viruskweek vervoeren in virustransport-medium

Verpleeghuizen

Pneumonieën zijn een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij verpleeghuisbewoners. Onderliggende aandoeningen zoals COPD en CVA, en de vaak hoge leeftijd van deze bewoners, vormen significante risicofactoren voor de individuele verpleeghuisbewoner. De meest voorkomende (bacteriële) verwekkers bij de oudere patiënt zijn pneumokokken (*S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* en gramnegatieve bacteriën. (Loeb03) Uitbraken van pneumonieën door bacteriële verwekkers zijn vooral beschreven met *S. pneumoniae* en *Chlamydophila pneumoniae*. (Davi04, Loeb02) Uitbraken met *L. pneumophila* worden zelden beschreven in de groep van verpleeghuisbewoners. *Mycoplasma pneumoniae* en *C. pneumoniae* worden vaak in een adem genoemd als verwekkers van atypische pneumonie.

M. pneumoniae-infecties zijn sterk leeftijdsafhankelijk. De piek van het aantal infecties ligt bij de jongvolwassen leeftijd. De verwekker van een bacteriële pneumonie kan worden aangetoond met een grampreparaat en een kweek van sputummonster. *L. pneumophila* is vaak moeilijk te herkennen in een grampreparaat, maar kan wel worden gekweekt uit sputum. Hiervoor zijn selectieve voedingsbodems nodig die routinematig niet voor sputummonsters worden ingezet zonder dat er een verdenking op een legionellainfectie is. Men dient echter te bedenken dat verpleeghuisbewoners vaak niet of slecht ophoesten, waardoor de kwaliteit van het sputum slecht is en het onderzoek minder betrouwbaar wordt. Ophoesten is bij *L. pneumophila*-verdenking voor alle leeftijdsgroepen moeilijk. Een urinesneltest kan gebruikt worden in onderzoek, maar hiermee kan alleen type 1 worden aangetoond. Voor het aantonen van *C. pneumoniae*- en *M. pneumoniae*-infecties is een PCR op een keeluitstrijk of sputummonster de test van keuze, aangevuld met serologisch onderzoek van bij voorkeur gepaarde serummonsters. De combinatie van beiden is het meest gevoelig. Men dient ermee rekening te houden dat de antistofrespons tegen *C. pneumoniae* traag is en er vaak pas 3-4 weken na de eerste ziektedag significante titerstijgingen aantoonbaar zijn. Dit geldt ook voor *L. pneumophila*; hierbij kan een antistofrespons pas 4-6 weken na de eerste ziektedag aantoonbaar zijn. De serologie beperkt zich meestal tot enkele serotypen. De legionella-antigeensneltest toont alleen serotype 1 aan.

In verpleeghuizen en verzorgingshuizen spelen virologisch voornamelijk het influenzavirus en het RSV een grote rol. (Elli08) Dit is echter in Nederland niet goed onderzocht. Deze twee virussen zullen dus vroegtijdig in overweging moeten worden genomen bij uitbraken in verpleeg- en verzorgingshuizen, zeker als deze virussen 'heersen'.

Daarnaast worden ook regelmatig para-influenzavirussen gezien. Dit virus kan daarom in tweede instantie onderzocht worden. Bij het voorkomen van een respiratoire uitbraak in combinatie met keratoconjunctivitis lijkt adenovirus het meest waarschijnlijk.

Kinderdagverblijven

Bacteriële infecties van de bovenste luchtwegen worden bij jonge kinderen (0-5 jaar) vooral veroorzaakt door hemolytische streptokokken groep A (faryngitis en tonsillitis) en pneumokokken (otitis media). In 2006 is pneumokokkenvaccinatie in het RVP opgenomen. Sindsdien komen er minder infecties met pneumokokken voor bij kinderen tot 2 jaar. (Melk07) Sinds het invoeren van de vaccinatie tegen *Haemophilus influenzae* type B komen infecties hiermee slechts weinig voor. De mate waarin pneumonieën met *Mycoplasma pneumoniae* en *Chlamydia pneumoniae* voorkomen varieert met de leeftijd en de studie. (McCra00) Kinkhoest (*Bordetella pertussis*) is vooral een probleem bij kinderen in de leeftijd van 0-6 maanden. Zij zijn nog niet of onvolledig gevaccineerd. De groep van 6 maanden tot 5 jaar is, indien volledig gevaccineerd, juist goed beschermd tegen kinkhoest. Was kinkhoest voor het vaccinatieperiode vooral een ziekte van jonge kinderen, nu is kinkhoest juist een infectie die voorkomt boven de leeftijd van 5 jaar. (Bamb08, Sing06) De PCR op *B. pertussis* van een nasofarynxuitstrijk is in het algemeen gevoeliger dan de kweek. Toch is het zinvol om vooral in de acute fase van de ziekte te kweken om zo *B. pertussis*-stammen voor epidemiologisch onderzoek te verkrijgen. Bij de serologie dient men ermee rekening te houden dat vaccinatie met het acellulaire kinkhoestvaccin interfereert met de gebruikte serologische testen. Een 1-punts IgG-bepaling is tot ongeveer een jaar na de laatste vaccinatie met acellulair kinkhoestvaccin onbetrouwbaar voor het vaststellen van een recente infectie. Verder is de antistofrespons bij jonge kinderen traag: tot 8 weken bij kinderen jonger dan 1 jaar en tot 6 weken bij kinderen van 1 tot 5 jaar. Om na te gaan in hoeverre uitbraken met bovengenoemde micro-organismen in kinderdagverblijven zijn beschreven is in PubMed gezocht op de volgende zoekcriteria: 'outbreak day care center' en 'outbreak nursery'. Beide zoekacties leverden geen relevante publicaties op. Wel is er een enkel case report gevonden over een uitbraak van tuberculose in een kinderdagverblijf, maar dat betreft informatie uit een hoogendemische gebied.

Virologisch is over kinderdagverblijven weinig bekend, zeker in Nederland. Influenza en RSV komen zeer regelmatig voor bij kleine kinderen en dienen daarom snel onderzocht te worden. Het vergroten van kennis over uitbraken in kinderdagverblijven kan een argument zijn om vaker diagnostiek te doen.

Open populatie

Wanneer er sprake is van een cluster van (bacteriële) respiratoire infecties in de open populatie is er altijd sprake van een bron in de omgeving. Denk aan vee en vogels bij infecties met Q-koorts en psittacose en aan openbare douches en dergelijke bij legionellose. De verwekkers van community acquired pneumonie zijn vooral pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* en *Chlamydia pneumoniae*. Community acquired pneumonieën door *Stafylococcus aureus* en *Klebsiella pneumoniae* komen zelden voor. Voor verspreiding van deze verwekkers is nauw onderling contact van enige duur nodig en dat is in de open populatie niet aan de orde. Daarom is onderzoek naar deze verwekkers in het kader van clusters van respiratoire infecties in de open populatie achterwege gelaten. Kinkhoest is echter een zeer besmettelijke ziekte, die gemakkelijk door aanhoesten wordt overgedragen. Een infectie met *Bordetella pertussis* geeft een langdurige immuniteit (7-20 jaar). De effectiviteit van *B. pertussis* vaccinatie is 80-90% en de duur van de immuniteit 4-12 jaar. Zowel na vaccinatie als na natuurlijke infecties kunnen infecties en herinfecties met *B. pertussis* optreden. Zowel in Nederland als wereldwijd is er de laatste jaren een toename van kinkhoestuitbraken. Bij langdurige hoestklachten (> 1 week) dient er ook diagnostiek op kinkhoest plaats te vinden. *B. pertussis* is na het catarrale stadium vrijwel nooit meer te kweken. Vaak wordt dit stadium niet herkend of is afwezig. De PCR is veel gevoeliger en kan ook enkele weken na het begin van de klachten nog positief zijn. Voor een open populatie is influenza een belangrijke ziekteveroorzaker; bij ernstige infecties is het te overwegen om ook virussen zoals het adenovirus serotype 14 bij de diagnostiek te betrekken.

3. Achtergrondinformatie over voorkomen en uitbraken van respiratoire pathogenen

3.1 Voorkomen van respiratoire infecties in Nederland

Allereerst is er gekeken naar het voorkomen van verschillende respiratoire pathogenen in Nederland. Deze frequentieverdeling is gemaakt op basis van verschillende studies en registratiesystemen.

In de studie, gepubliceerd door de SWAB (Scho05), is gekeken naar thuis opgelopen longontsteking op zowel verpleegafdelingen als IC'-afdelingen in ziekenhuizen. In de surveillance van respiratoire virussen bij 'peilstation-artsen' in Nederland, uitgevoerd door het NIVEL, het RIVM en het EMC, wordt gekeken naar het voorkomen van respiratoire virussen in de eerstelijnsgezondheidszorg. In de ARI-EL-studie (Acute Respiratoire Infecties in de Eerste Lijn, Gage05) is in 2000-2003 gekeken naar het voorkomen van respiratoire bacteriën en virussen in de eerstelijnsgezondheidszorg, in zowel patiënten met als zonder acute luchtwegklachten (cases en controles). In de virologische weekstaten worden virussen die zijn gevonden in de medisch microbiologisch laboratoria gerapporteerd.

Tabel 2. Voorkomen van respiratoire pathogenen volgens verschillende studies en surveillance

pathoogeen	SWAB (%) CAP		NIVEL (%)		ARI-EL (%)			Virologische weekstaten
	IC	Verpleegafdeling	ILI	ARI	ILI	ARI	Controle	Aantallen
Adenovirus			1.9	0.8	0	3.2	0	956
Coronavirus			1.9	1.9	3	8	5.5	108
Enterovirus			4.8	4.2	1.2	3.2	2.2	*
hMPV*			0	2	2.4	1.6	0	73
Influenza A		9	22.4	7.6	42	4.5	0.6	288
Influenza B			0.6	0	8.4	3.5	0	141
PIV 1-4**			0.6	0.4	0	4.5	0	242
Rhinovirus			18.6	23.5	30	25	11	566
RSV			3.8	4.9	1.8	4.8	0.6	1443
<i>M. pneumoniae</i>		9	1.9	1.1	2.4	2.9	0.4	545
<i>C. pneumoniae</i>		4	0	0	1.2	0.8	4.6	32
β -hemolytische streptokokken					14.7		4.6	ND
<i>S. pneumoniae</i>	35	32			1.3		1.5	ND
<i>Haemophilus influenzae</i>	11	7			2.3		1.0	ND
<i>Haemophilus para-influenzae</i>					0.6		0.8	ND
<i>Moraxella catarrhalis</i>	-	1.5			1.5		0.6	ND
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	2.8			4.1		6	ND
<i>Legionella</i> spp.	5	3.6					ND?	ND
Enterobacteriën	11	1					ND?	ND

*) humaan MetaPneumoVirus

***) Para-InfluenzaVirus 1-4

3.2 Relevante veroorzakers van respiratoire uitbraken

3.2.1 Virussen

Adenovirussen

Uitbraken van adenovirussen zijn gezien in open populaties en zorginstellingen. (Loui08) Adenovirus serotype 14 kan zeer ernstige infecties in gezonde mensen veroorzaken. (Loui08, CDC07) Ook is er een uitbraak gezien van adenovirus serotype 35, als veroorzaker van pneumonie op een psychiatrische afdeling, bij zowel patiënten als personeel. (Sanc97) Adenovirus is ook bekend als veroorzaker van uitbraken onder militairen (vooral serotype 4). (Metz07) en in immuno-incompetente personen. (Fox07) Adenovirusinfecties komen regelmatig voor bij kinderen. (Edw85) Adenovirussen kunnen ook uitbraken in verpleeghuizen veroorzaken, maar zijn dan vaak geassocieerd met keratoconjunctivitis. (Pied02, Sendra04, Domí07, Schra06)

Aviaire influenza

Uitbraken onder pluimvee en vogels in het wild. In Nederland en andere West-Europese landen is nauwelijks of geen mens-op-menstransmissie. (Bric07, Kort08) Uitbraken onder mensen kunnen voorkomen wanneer zij tegelijkertijd aan zieke vogels zijn blootgesteld, zoals in het geval van pluimveehouders of ruimers.

Vaak wordt een hoge mortaliteit onder pluimvee gezien. (Perd05) Bij deze hoge mortaliteit is daarom extra alertheid voor klachten bij mensen die contact hebben met besmette dieren noodzaak. Uitbraken zijn mogelijk in alle leeftijdsgroepen, maar zijn het meest waarschijnlijk onder ruimers, pluimveehouders etc. (Orti07)

Coronavirussen

Humane coronavirussen (hCor), met uitzondering van SARS, veroorzaken lage luchtweginfecties en verkoudheden. hCor type NL-63 veroorzaakt het grootste risico in kleine kinderen en ouderen, de frequentie van infecties wisselt per jaar en seizoen. (Carm07) Type HKU1, komt het meest voor in kinderen (< 2 jaar), in het najaar en de winter. (Carm07) SARS komt voor in een open populatie en infecteert alle leeftijdsgroepen. Het virus veroorzaakt een atypische longontsteking, maar is recent niet meer gevonden. (Jame07) Het verloop van de ziekte is minder ernstig in kinderen en jong volwassenen in vergelijking met ouderen. (Stoc07)

Enterovirussen

Enterovirus kan ernstige pneumonie veroorzaken in jonge kinderen. (Carm07)

Humane influenza

Seizoensafhankelijke uitbraken van influenza in kinderdagverblijven (0-4 jaar), scholen (4-15), verzorgingshuizen (> 60 jaar) en open community. Ouderen en (jonge) kinderen hebben grootste kans op complicaties. (Dias07) Of er griep in Nederland is: www.eiss.org, www.nivel.nl

Para-influenzavirussen

Para-influenzavirus (PIV) kan uitbraken geven in verpleeghuizen. (Grave00) Dit virus is de vierde op rij in veroorzakers respiratoire uitbraken. (Fox07) PIV 3 lijkt een belangrijke rol te spelen in uitbraken immuno-incompetente patiënten. (Fox07) PIV 4 is ook mogelijk een belangrijke oorzaak van uitbraken. (Fox07) Ook is er een uitbraak gerapporteerd van PIV 3 in het winterseizoen in kinderen in Izmir (Güle07) en in verpleeghuizen (pneumonie met ernstige complicatie)s. (Todd00) PIV 1 kan een onderliggende oorzaak zijn van pneumokokkenpneumonie in verzorgingshuizen. (Fior98) In een pilot verpleeghuisstudie uitgevoerd door het RIVM werd ook regelmatig PIV gezien. In 2007 werd ook in de open populatie regelmatig PIV gevonden. Het is onduidelijk of PIV ook uitbraken kan veroorzaken in kinderdagverblijven of in de open populatie.

Respiratoir syncytieel virus (RSV)

RSV geeft seizoensgebonden uitbraken. Voor uitbraken van RSV zie www.eiss.org. RSV geeft vooral problemen in kleine kinderen, vooral kinderen jonger dan 6 maanden. (Temp07) Er is geen literatuur te vinden over uitbraken in kinderdagverblijven. Kinderen die naar een kinderdagverblijf gaan, lopen wel een groter risico op een besmetting met RSV, maar ook minder grote opvangmogelijkheden (4-5 kinderen) vergroten het risico. (Simo03) In verzorgingshuizen en verpleeghuizen is RSV een belangrijke veroorzaker van uitbraken onder ouderen. (Grav00, Oste90, Sorv84, Fals05, Fals92, Yama98)

3.2.2 Bacteriën***Bordetella pertussis***

Een moeilijk kweekbare bacterie die in een aantal serotypen is onder te verdelen. De serotypen ondergaan continu kleine veranderingen die de verworven immuniteit van de patiënten kunnen omzeilen. Naast de typische presentatie van kinkhoest, kunnen bij wat oudere kinderen en bij volwassenen atypische presentaties voorkomen, zoals hardnekkig hoesten dat de nachtrust verstoort. Bij uitbraken spelen symptomatische patiënten een belangrijke rol en is de betekenis van asymptomatische dragers voor de verspreiding van de bacterie onduidelijk.

Chlamydophila psittaci

Uitbraken in vogels, bijvoorbeeld voliërevogels, kanaries, papegaaien en duiven. (Geen05) Besmetting bij de mens kan optreden door intensief contact met vogels. Uitbraken komen voor wanneer mensen tegelijkertijd blootgesteld worden aan uitscheidende besmette vogels, bijvoorbeeld tijdens een vogelshow. (Koen07, Gaed08, Mats08) Voor zover bekend is er geen leeftijdsspecifieke verdeling.

Coxiella burnetii

C. burnetii is een zoönose voorkomend in onder andere schapen, geiten en koeien. (Gril07, Marr03) Uitbraken in mensen komen voor bij blootstelling aan een gemeenschappelijke bron. *C. burnetii* is erg besmettelijk en persistent, er is dus geen direct contact met vee nodig. Mens-op-menstransmissie is niet beschreven. (Marr03) Een besmetting met *C. burnetii* blijft in kinderen vaak onopgemerkt, verloopt vaak asymptomatisch en wordt daardoor niet vaak getest. Volwassenen (met name mannen) en ouderen zijn susceptibel. (Marri03, Raou06, Terhe07)

Legionella pneumophila

Een moeilijk kweekbare bacterie die in vrijlevende amoeben in een waterige omgeving voorkomt en via aerosolen clusters of uitbraken van pneumonieën kan geven. Deze clusters en uitbraken kunnen zich in zorginstellingen, sauna's, hotels of sportcomplexen voordoen, maar ook in de gemeenschap als grote hoeveelheden zich via de lucht kunnen verspreiden uit bijvoorbeeld koeltorens of whirlpools. Ook worden in het buitenland sporadisch andere species dan *L. pneumophila* gevonden bij clusters of uitbraken. (Boer02, Hoek06, Prav10)

Streptococcus pneumonia

Gekapselde bacteriën, alleen pathogeen voor mensen en geassocieerd met luchtweginfecties, conjunctivitis, otitis en meningitis. Vaccinatie met kapselpolysacchariden beschermt tegen invasieve infecties met de meest voorkomende typen. Clusters van pneumokokkeninfecties in zorginstellingen komen voor, maar echte uitbraken zijn in Nederland niet beschreven. In de literatuur worden uitbraken in scholen, kinderdagverblijven, verpleeghuizen, militaire rekruten en de gemeenschap gerapporteerd.

Streptococcus pyogenes

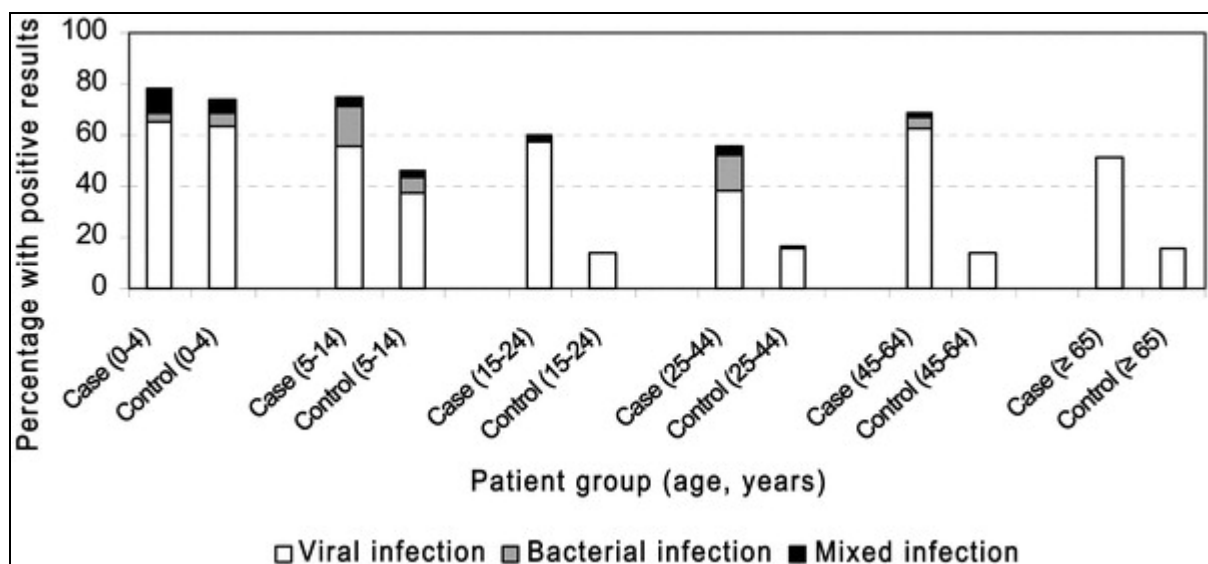
B-hemolytische streptokokken die behoren tot Lancefield groep A en zijn onder te verdelen in meerdere subtypen. De bacterie kan tijdelijk als commensaal bij mensen in de nasofarynx aanwezig zijn (draggers).

Sommige streptokok-subtypen zijn in staat toxinen te vormen waardoor het 'streptokokken toxisch shock syndroom' kan ontstaan als de afweer van de patiënten tegen de toxinen onvoldoende is. Ook kunnen sommige subtypen aanleiding geven tot immunologische complicaties in de vorm van nierfunctiestoornissen en acuut reuma.

3.3 Leeftijdsverdeling voor infectieuze respiratoire aandoeningen

Uit de ARI-EL studie (Gage05) blijkt dat in mensen van alle leeftijdscategorieën met respiratoire klachten voornamelijk virussen werden gevonden. In jonge kinderen komen infecties met zowel een bacterie als een virus vaker voor dan in andere leeftijdscategorieën (figuur 2 en Gage05) Bij virussen is te zien dat RSV relatief vaker gevonden wordt in kinderen, influenzavirus vaker in volwassenen en para-influenza ongeveer even vaak in kinderen en volwassenen (Tabel 3 en Pol07).

Adenovirus kan uitbraken veroorzaken in open populaties. Dit is onder meer beschreven in Taiwan. (Chan08) Op kinderafdelingen in ziekenhuizen worden adenovirusuitbraken sporadisch gezien. (Jame07) Daarnaast is in onder meer de Verenigde Staten een virulent serotype beschreven (Serotype 14) dat in alle leeftijden ernstige klachten kan veroorzaken en ook in jong-volwassenen ernstig kan verlopen. (CDC07)



Figuur 2. Voorkomen van respiratoire virussen en bacteriën in verschillende leeftijdscategorieën (bron: ARI-EL studie)

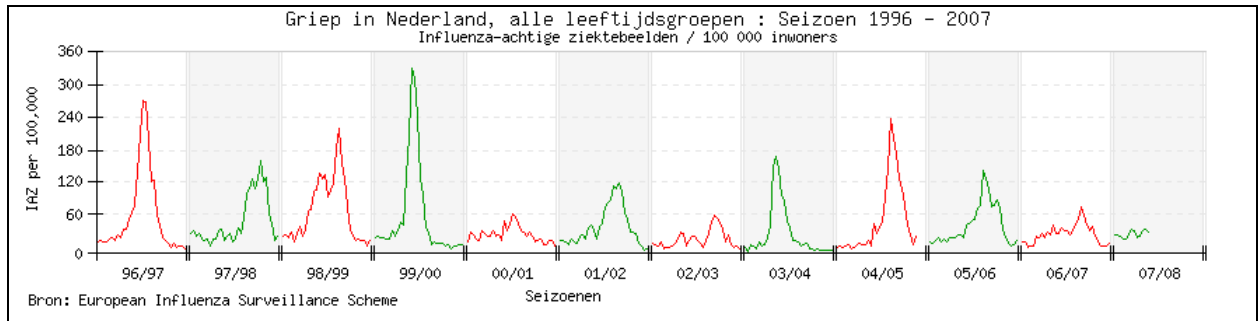
Tabel 3. Leeftijdsdistributie voor verschillende respiratoire virussen (bron: Van de Pol et al. 2007)

	RSV	Influenza A en B	Para-influenza 1, 2, 3	Adenovirus
Kinderen (n=181)	25%	10%	4.4%	9.3%
Volwassenen (n=86)	11.6%	21%	2.3%	1.1%

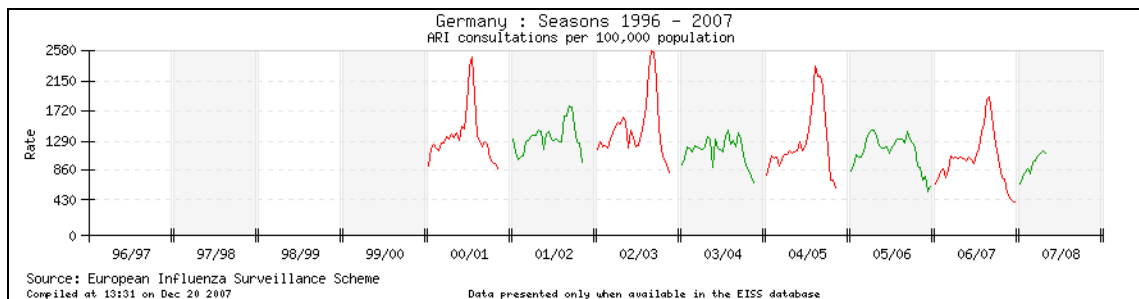
3.4 Seizoensgebondenheid van respiratoire pathogenen

Influenzavirussen zijn duidelijk seizoensgebonden en komen in Nederland nauwelijks voor buiten het influenzaseizoen. Het exacte tijdstip van de jaarlijkse influenza-uitbraak verschilt per jaar (figuur 3). RS-virussen komen het meeste voor in het najaar (winter). In landen waar

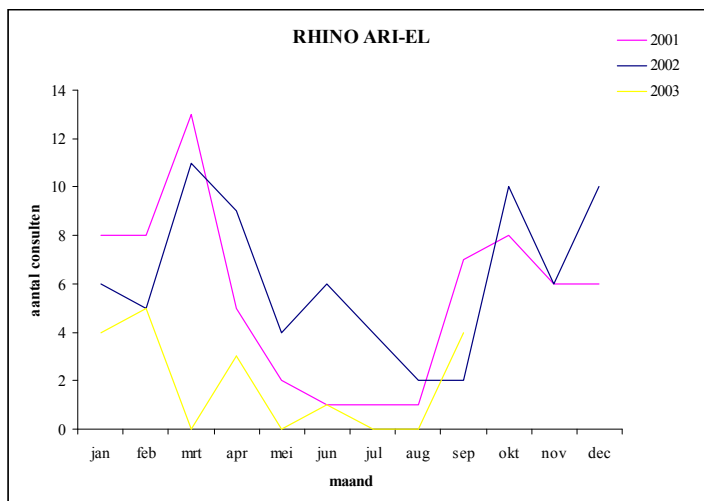
in de surveillance niet alleen ILI maar ook ARI wordt gerapporteerd, is vaak ook een RSV-piek te zien voorafgaand aan de influenzapijk (www.eiss.org en figuur 4). In Nederland is geen RSV-piek te zien omdat alleen naar ILI wordt gekeken, terwijl dit in Duitsland, waar wel ARI wordt gerapporteerd, wel te zien is. Uit de NIVEL studie en uit de virologische weekstaten blijkt dat rhinovirussen meestal pieken in het najaar (figuur 5).



Figuur 3. Voorkomen van influenza in Nederland (Bron: NIVEL)



Figuur 4. Voorkomen van ARI in Duitsland (Bron: NIVEL)



Figuur 5. Voorkomen van rhinovirussen (bron: ARI-EL studie)

3.5 Specifieke blootstelling aanleiding voor uitbraak

Chlamydophila psittaci en *Coxiella burnetii* kunnen een atypische longontsteking veroorzaken. (Cunh06) Luchtweginfecties inclusief pneumonie ontstaan tot enkele weken na blootstelling aan besmette dieren of uitwerpselen van besmette dieren. Aviaire influenza kan na blootstelling aan pluimvee ontstaan (Bric07, Orti07, Korte08), dus als er een duidelijke epidemiologische link is moet dit ook worden meegenomen in de diagnostiek.

Een uitbraak van Q-koorts in het voorjaar van 2007 heeft geleid tot tientallen zieke mensen met een atypische longontsteking. (Kara07) In het najaar van 2007 was er een uitbraak van psittacose: na bezoek aan een vogelshow in Weurt kregen 23 mensen luchtwegklachten.

Hiervan moesten 9 personen worden opgenomen in een ziekenhuis. De klachten ontstonden 2 weken na blootstelling. (Koen07) Alle bezoekers van de vogelshow zijn serologisch onderzocht.

In 2003 werden ruim 80 mensen besmet met influenza A(H7N7) nadat dit virus een epidemie veroorzaakte onder pluimvee in de Gelderse Vallei. De meeste patiënten waren ruimers, maar ook contacten van ruimers, die zelf niet met besmette dieren in aanraking waren geweest, zijn geïnfecteerd. (Du Ry03)

3.6 Respiratoire uitbraken in kinderdagverblijven

Bij een uitbraak van *Chlamydomphila pneumoniae* in een kinderdagverblijf in de periode april tot en met december kan de ziektelast oplopen tot pieken waarbij 24% van de kinderen ziek wordt. Deze epidemieachtige prevalentie kan een aanwijzing zijn voor de mogelijkheid van uitbraken. (Schmi02) Gedurende het hele jaar worden veel respiratoire pathogenen gezien in kinderdagverblijven. (March01)

Tabel 4. Overzicht gevonden pathogenen bij respiratoire aandoeningen (Marchisio *et al.*, 2001)

Carrier status	Number (%) of children (total = 1580)		
	Autumn	Spring	p value
Carriers of one or more pathogens	309 (19.5)	375 (23.7)	0.004
<i>S. pneumoniae</i>	60 (3.8)	75 (4.7)	0.23
<i>H. influenzae</i>	206 (13.0)	288 (18.2)	<0.0001
<i>M. catarrhalis</i>	71 (4.5)	82 (5.2)	0.40
Carriers of one pathogen	281 (17.8)	310 (19.6)	0.20
<i>S. pneumoniae</i>	47 (2.9)	39 (2.5)	0.44
<i>H. influenzae</i>	185 (11.7)	228 (14.4)	0.02
<i>M. catarrhalis</i>	49 (3.1)	43 (2.7)	0.59
Carriers of two pathogens	28 (1.8)	60 (3.8)	0.0008
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	6 (0.3)	26 (1.6)	0.0007
<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	7 (0.4)	5 (0.3)	0.77
<i>H. influenzae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	15 (0.9)	29 (1.8)	0.04
Carriers of three pathogens	0	5 (0.3)	0.06

Er is een redelijk aantal studies gedaan naar het risico van verblijf in een kinderdagverblijf. Dit is mogelijk geassocieerd met verschillende respiratoire infecties. In deze studies is echter niet gekeken naar de organismen die de uitbraken veroorzaken. In een studie van 16 jaar in een kinderdagverblijf is gekeken naar respiratoire pathogenen en is diagnostiek uitgevoerd (BRON). Met een virusweek werden RSV, para-influenzavirussen, influenzavirussen, adeno- en rhinovirussen aangetoond in respiratoire monsters.

Als men bij uitbraken in kinderdagverblijven gebruikmaakt van dit algoritme kan meer duidelijkheid ontstaan over relevante verwekkers in Nederland.

4. Literatuur

Literatuur met vermelding in het diagnostisch algoritme

- Anderson LJ, et al. Day-care center attendance and hospitalization for lower respiratory tract illness. *Pediatrics* 1988;82(3):300-8.
- Bamberger ES, Srugo I. What is new in pertussis? *Eur J Pediatr* 2008;167:133-139.
- Boer den, JW, IJzerman EP, Schellekens J, Lettinga KD, Boshuizen HC, Van Steenberghe JE, Bosman A, Van den Hof S, Van Vliet HA, Peeters MF, Van Ketel RJ, Speelman P, Kool JL, Conyn-Van Spaendonck MA. A large outbreak of Legionnaires' disease at a flower show, the Netherlands, 1999. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:37-43
- Brice GT, Drews SJ, Low DE. Respiratory virus panels for global surveillance of emerging infectious diseases. *J Clin Virol* 2007;40(Suppl 1):S58-60.
- Carman WF, Mahoney JB. The pathogens. *J Clin Virol* 2007; 40(Suppl 1):S5-10.
- CDC. Acute respiratory disease associated with adenovirus serotype 14 – Four states, 2006-2007. *MMWR* 2007; 56(45): 1181-1184.
- Chang S-Y, et al. A community-derived outbreak of adenovirus type 3 in children in Taiwan between 2004 and 2005. *J med Virol* 2008; 80:102-12.
- Costa Fuchs S, Cássia Maynart R de, Ferreira da Costa L, Cardoza A, Schierholt R. Duration of day-care attendance and acute respiratory infection. *Cad Saúde Públ* 1996;12(3):291-6.
- Cunha BA. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl 3):12-24.
- Davis Furman C, Rayner AV, Pelcher Tobin E. Pneumonia in older residents of long-term care facilities. *Am Fam Physician* 2004;70:1495-1500.
- Denny FW, Collier AM, Henderson FW. Acute respiratory infections in day care. *Rev Infect Dis* 1986;8(4):527-531.
- Dias J, Correia AM, Queirós L. Community-acquired pneumonia and influenza hospitalizations in northern Portugal, 2000-2005. *Euro Surveill* 2007;12(7).
- Domínguez-Berjón MF, Hernando-Briogós P, Miguel-Arroyo PJ, Echevarría JE, Casas I. Adenovirus transmission in a nursing home: analysis of an epidemic outbreak of keratoconjunctivitis. *Gerontology* 2007;53(5):250-4.
- Drinka PJ, Gravenstein S, Langer E, Krause P, Shult P. Mortality following isolation of various respiratory viruses in nursing home residents. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(12):812-15.
- Du Ry van Beest Holle M, et al. Vogelpest in Nederland. Virus ook bij mensen. *Infectieziektenbulletin* 2003;14(4):112-16.
- Edwards KM, Thompson J, Paolini J, Wright PF. Adenovirus infections in young children. *Pediatrics* 1985;76(3) 420-4.
- Elliot AJ, Fleming DM. Influenza and respiratory syncytial virus in the elderly. *Expert Rev Vaccines* 2008;7(2):249-58.
- Falsey AR, Treanor JJ, Betts RF, Wals EE. Viral respiratory infections in the institutionalized elderly: clinical and epidemiological findings. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40(2): 115-9.
- Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly adults. *Drugs Aging* 2005;22(7):577-87.
- Fiore AE, et al. Outbreak of pneumonia in a long-term care facility: antecedent human parainfluenza virus 1 infection may predispose to bacterial pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46(9):1112-7.
- Fleming DW, Cochi SL, Hightower AW, Broome CV. Childhood upper respiratory tract infections: to what degree is incidence affected by day-care attendance? *Pediatrics* 1987;79(1):55-60.
- Fox JD. Nucleic acid amplification tests for detection of respiratory viruses. *J Clin Vir* 2007;40(Suppl 1):S15-23.
- Fox JD. Respiratory virus surveillance and outbreak investigation. *Clin Vir* 2007;40(Suppl 1): S24-30.

- Gaede W, et al. Chlamydophila psittaci infections in humans during an outbreak of psittacosis from poultry in Germany. Zoonoses public health 2008;55(4):184-8.
- Gageldonk-Lafeber AB van, Heijen MA, Bartelds AIM, Peters MF, Plas SM van der, Wilbrink B. A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in The Netherlands. CID 2005;41 pp 490-497.
- Geens T, Dewitte A, Boon N, Vanrompay D. Development of a Chlamydophila psittaci species-specific and genotype-specific real-time PCR. Vet Res 2005;36:787-797.
- Gravenstein S, Ambrozaitis A, Schilling M, Radzisauskiene D, Krause P, Drinka P, Shult P, Freund B. Surveillance for respiratory illness in long-term care settings: detection of illness using a prospective research technique. J Am Dir Assoc 2000;1(3):122-8.
- Grilc E, Socan M, Koren N, Ucakar V, Avsic T, Pogacnik M, et al. Outbreak of Q fever among a group of high school students in Slovenia, March-April 2007. Euro Surveill. 2007;12(7):E070719.1.
- Gülen F, et al. Parainfluenza type 3 outbreaks in Izmir children, Turkey. Trop Doct 2007; 37(4):252-4.
- Hoek van den JA, IJzerman EP, Coutinho RA. Legionella outbreak in Amsterdam: a cooling tower as the source. Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150:1808-11.
- Hui DS, et al. Influenza-like illness in residential care homes: a history, and health resource utilisation. Thorax 1998 4 feb E-report.
- Hurwitz ES, Gunn WJ, Pinsky PF, Schonberger LB. Risk of respiratory illness associated with day-care attendance: a nationwide study. Pediatrics 1991;87(1):62-69.
- James L, et al. Outbreak of human adenovirus type 3 infection in a pediatric long-term care facility – Illinois, 2005. CID 2007;45: 416-20.
- Karagiannis I, et al. Q fever outbreak in the Netherlands: a preliminary report. Eurosurveillance. 2007;12 (32).
- Koene R, et al. Local cluster of psittacosis after bird show in the Netherlands, November 2007. Euro Surveill 2007;12(50).
- Korteweg C, Gu J. Pathology, molecular biology, and pathogenesis of Avian Influenza A(H5N1) infection in humans. Am J Path 2008;172(5):1155-70.
- Kværner KJ, Nafstad P, Jaakkola JJK. Upper respiratory morbidity in preschool children. A cross sectional study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:1201-1206.
- LCI. Draaiboek Uitbraken van luchtweginfecties in instellingen (verpleeg- en verzorgingshuizen en instellingen voor mensen met een verstandelijke beperking). Utrecht, 2005.
- Loeb M. Pneumonia in older persons. Clin Infect Dis 2003;37:1335-1339.
- Loeb M, McGeer A, McArthur M, Peeling RW, Petric M Simor AE. Surveillance for outbreaks of respiratory tract infections in nursing homes. CMAJ 2002;162:1133-1137.
- Louhiala PJ, Jaakkola N, Ruotsalainen R, Jaakola JJK. Form of day care and respiratory infections among Finnish children. Am J Public Health 1995;85(8):1109-11.
- Louie JK, Kajon AE, Holodniy M, Guardia-LaBar L, Lee B, Petru AM, Hacker JK, Schnurr DP. Severe pneumonia due to adenovirus serotype 14 : a new respiratory threat? CID 2008; 46(3):421-5.
- Marchisio P, Gironi S, Esposito S, Schito GC, Mannelli S, Principi N. Seasonal variations in nasopharyngeal carriage of respiratory pathogens in healthy Italian children attending day-care centers or schools. J Med Microbiol 2001;50:1095-99.
- Marrie TJ. *Coxiella burnetii* pneumonia. Eur Resp J 2003;21:713-719.
- Matsui T, et al. An outbreak of psittacosis in a bird park in Japan. Epidemiol Infect 2008;136:492-95.
- McCracken G. Diagnosis and management of pneumonia in children. Pediatr Infect Dis J 2000;19:924-928.
- McCutcheon H, Fitzgerald M. The public health problem of acute respiratory illness in childcare. J Clin Nurs 2001;10:305-310.
- Melker HE De, Kramer MA The Immunisation Programme in the Netherlands. Developments in 2007. RIVM Rapport 210021008/2008.

- Metzgar D, Osuna M, Kajon AE, Hawksworth AW, Irvine M, Russell KL. Abrupt emergence of diverse species B adenoviruses at US military recruit training centers. *JID* 2007;196:1465-73.
- Ortiz EJ, Kochel TJ, Capuano AW, Setterquist SF, Gray GC. Avian influenza and poultry workers, Peru, 2006. *Influenza Other Resp Viruses* 2007;1(2):65-69.
- Osterweil D, Norman D. An outbreak of an influenza-like illness in a nursing home. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38(6): 659-62.
- Perdue ML, Swayne DE. Public health risk from avian influenza viruses. *Avian Dis* 2005; 49(3):317-27.
- Petersson C, Håkansson A. A retrospective study of respiratory tract infections among children in different forms of day care. *Scand J Prim Health Care* 1990; 8:119-122.
- Piednoir E, Bureau-Chalot F, Merle C, Gotzamanis A, Wuibout J, Bajolet O. Direct costs associated with a nosocomial outbreak of adenoviral conjunctivitis infection in a long-term care institution. *Am J Infect Control* 2002;30(7):407-10.
- Pol AC van de, et al. Increased detection of respiratory syncytial virus, influenza viruses, parainfluenza viruses, and adenoviruses with Real-Time PCR in samples from patients with respiratory symptoms. *Clin Microbiol* 2007;45(7):2260-2.
- Pravinkumar SJ, Edwards G, Lindsay D, Redmond S, Stirling J, House R, Kerr J, Anderson E, Breen D, Blatchford O, McDonald E, Brown A. A cluster of Legionnaires' disease caused by *Legionella longbeachae* linked to potting compost in Scotland, 2008-2009. *Euro Surveill*. 2010 Feb 25;15(8):19496.
- Raoult D, Marrie TJ, Lege JL. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis* 2005;5:219-26.
- Sanchez MP, Erdman DD, Torok TJ, Freeman CJ, Matyas BT. Outbreak of adenovirus 35 pneumonia among adult residents and staff of a chronic care psychiatric facility. *J Infect Dis* 1997;176(3):760-3.
- Schmidt SM, Müller CE, Mahner B, Wiersbitzky SK. Prevalence, rate of persistence and respiratory tract symptoms of *Chlamydia pneumoniae* infection in 1211 kindergarten and school age children. *Pediatr Infect Dis* 2002; 21(8):758-62.
- Schouten JA, et al. Revised SWAB guidelines for antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia. *Neth J Med* 2005;63(8):323-35.
- Sendra-Gutiérrez JM, Martín-Rios D, Casas I, Sáez P, Tovar A, Morena C. An outbreak of adenovirus type 8 keratoconjunctivitis in a nursing home in Madrid. *Euro surveill* 2004; 9(3): 27-30.
- Simoes EAF. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr* 2003;143:S118-126.
- Singh M, Lingappan K. Whooping cough. The current scene. *Chest* 2006;130:1547-1553.
- Sorvillo FJ, Huie SF, Strassburg MA, Butsumyo A, Shandera WX, Fannin SL. An outbreak of respiratory syncytial virus pneumonia in a nursing home for the elderly. *J Infect* 1984;9(3):252-6.
- Schrauder A, et al. Epidemic conjunctivitis in Germany, 2004. *Euro surveill* 2006;11(7): 185-7.
- Stockman LJ, et al. Severe acute respiratory syndrome in children. *Ped Inf Dis J* 2007; 26(1):68-74.
- Terheggen U, Legat PA. Clinical manifestations of Q fever in adults and children. *Trav Med Inf Dis* 2007;5(3):159-64.
- Todd Faulks J, Drinka PJ, Shult P. A serious outbreak of parainfluenza type 3 on a nursing unit. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(10):1216-8.
- Yamakoshi M, Suzuki K, Nakakita T, Goto N, Nakamura A, Yamada Y. Respiratory viral infections in the elderly in a nursing home. *Kansenshogaku Zasshi* 1998;72(9):876-82.

Overige geraadpleegde literatuur

- Bonmarin I, Poujol I, Levy-Bruhl D. Nosocomial infections and community clusters of pertussis in France, 2000-2005. *Euro Surveill* 2007;12(11).

- Buffington J, et al. Epidemic keratoconjunctivitis in a chronic care facility: risk factors and measures for control. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41(11): 1177-81.
- Chen HL, Chiou SS, Hsiao HP, Ke GM, Lin YC, Lin KH, Jong YJ. Respiratory adenoviral infections in children: a study of hospitalized cases in southern Taiwan in 2001-2002. *J trop Pediatr* 2004; 50(5): 279-84.
- Dijkstra F. *et al.* Jaarrapportage respiratoire infectieziekten 2006/2007. Projectgroep respiratoire infectieziekten. Centrum voor Infectieziektenbestrijding. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Bilthoven. 2007.
- Gageldonk-Lafeber AB van, et al. Risk factors for acute respiratory tract infections in general practitioner patients in The Netherlands: A case-control study. *BMC Infectious Diseases* 2007;7(35).
- Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen. Rapportnr 2003/10. Den Haag. 2003.
- Gezondheidsraad. Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties. Rapportnr. 2005/13. Den Haag. 2005.
- Gillim-Ross L, Subbarao K. Emerging respiratory viruses: Challenges and vaccine strategies. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(4):614-635.
- Ginocchio GC. Detection of respiratory viruses using non-molecular based methods. *J Clin Virol* 2007;40(Suppl.1):S11-14.
- Gupta A, Khaw FM, Stokle EL, George RC, Pebody R, Stansfield RE, Sheppard CL, Slack M, Gorton R, Spencer DA. Outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 1 pneumonia in a United Kingdom school. *BMJ*. 2008 Dec 31;337:a2964. doi: 10.1136/bmj.a296.
- Hansmann Y, Doyle A, Remy V, Jaulhac B, Christmann D, Lesens O, Perrocheau A. An outbreak of Pneumococcal pneumonia among residents of a retirement home in France during October 2003. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 Nov;27(11):1252-4. Epub 2006 Oct 20.
- Luby JP. Pneumonias in adults due to mycoplasma, chlamydiae and viruses. *Am J Med Sci* 1987;291(1):45-64.
- Mandell L.A. Etiologies of acute respiratory tract infections. *CID* 2005;41:503-6.
- Mook P, Joseph C, Gates P, Phin N. Pilot scheme for monitoring sickness absence in schools during the 2006/7 winter in England: can these data be used as a proxy for influenza activity? *Euro surveill* 2007;12(12).
- Romney MG, Hull MW, Gustafson R, Sandhu J, Champagne S, Wong T, Nematallah A, Forsting S, Daly P. Large community outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 5 invasive infection in an impoverished, urban population. *Clin Infect Dis*. 2008;47:768-74.
- Sedgwick J, Joseph C, Chandakumar M, Harrison T, Lee J, Jong B de. Outbreak of respiratory infection on a cruise ship. *Euro surveill* 2007;12(8).
- Tegmark Wisell K, et al. Identification of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) in Sweden. *Euro Surveill* 2007;12(51).
- Templeton KE. Why diagnose respiratory viral infection? *J Clin Virol* 2007;40(Suppl 1):S2-S4.
- Vainio A, Lyytikäinen O, Sihvonen R, Kajjalainen T, Teirilä L, Rantala M, Lehtinen P, Ruuska P, Virolainen A. An outbreak of pneumonia associated with *S. pneumoniae* at a military training facility in Finland in 2006. *APMIS*. 2009;117:488-9.
- Weerasinghe C, Fernandes A, Bagaria J. Pertussis : A cluster of linked cases in the United Kingdom, 2006. *Euro Surveill* 2007;12(9).
- West JV. Acute upper airway infections. *Brit Med Bull* 2002;61:215-30.