





## SAMENVATTING

**Hoofdstuk 1** is een algemene inleiding op dit proefschrift. Luchtweginfecties zijn veel voorkomende aandoeningen, die door een groot aantal verschillende virussen en bacteriën veroorzaakt kunnen worden. Een plotselinge en onverwachte toename van het aantal personen met een bepaalde luchtweginfectie wordt een uitbraak genoemd. Dergelijke uitbraken, die gepaard gaan met veel ziekte en sterfte, kunnen een groot probleem voor de volksgezondheid betekenen. Het is belangrijk deze uitbraken vroeg op te sporen zodat de juiste bestrijdingsmaatregelen, om verdere verspreiding van de infecties in de bevolking te beperken, getroffen kunnen worden.

Het Nederlandse influenza surveillance systeem is opgezet om continu zicht te hebben op (plotselinge) veranderingen in het vóórkomen en de eigenschappen van zowel luchtweginfecties als ziekteverwekkers. Deze surveillance wordt uitgevoerd in een netwerk van huisartspraktijken en verpleeghuizen. Helaas geeft het bestaande systeem geen zicht op het vóórkomen van ziekteverwekkers in mensen zonder luchtwegklachten. Bovendien is de surveillance in het huisartsennetwerk beperkt tot influenza-achtige ziektebeelden, terwijl ook longontsteking een veel voorkomende luchtwegaandoening is.

In dit proefschrift hebben we onderzocht hoe het bestaande surveillance systeem uitgebreid kan worden, met als doel de gerichte bestrijding van luchtweginfecties in Nederland te ondersteunen. Bovendien hebben we gekeken naar de kwaliteit van het systeem tijdens de influenza pandemie in 2009.

## ETIOLOGIE

In Nederland bezoeken jaarlijks circa 900.000 personen hun huisarts vanwege luchtwegklachten. Een patiënt-controle onderzoek naar het vóórkomen van acute luchtweginfecties in huisartspatiënten, zoals beschreven in **hoofdstuk 2**, liet zien dat het merendeel van deze infecties door een virus veroorzaakt wordt. Het rhinovirus is de meest voorkomende ziekteverwekker, zowel bij patiënten die hun huisarts bezoeken vanwege luchtwegklachten, als bij patiënten zonder luchtwegklachten, die hun huisarts om een andere reden bezoeken. Mensen bij wie een ziekteverwekker aangetoond wordt, zonder dat zij luchtwegklachten hebben, zijn mogelijk een verwaarloosde bron van besmetting.

**Hoofdstuk 3** beschrijft de waarde van virale moleculaire diagnostiek op sputum bij het vaststellen van de oorzaak van longontsteking. Wanneer het bij een uitbraak nodig is bestrijdingsmaatregelen te treffen, is het belangrijk te weten wat de ziekteverwekker is. In dat geval kan moleculaire diagnostiek op sputum een nuttige aanvulling op de gebruikelijke diagnostiek zijn.

## EPIDEMIOLOGIE

Het vaststellen van associaties tussen (omgevings)risicofactoren en het ontstaan van luchtweginfecties, wordt bemoeilijkt door de grote heterogeniteit zowel van de bevolking als van de ziekteverwekkers die luchtweginfecties veroorzaken. In een patiënt-controle onderzoek in huisartspatiënten kwam alleen blootstelling aan personen met luchtwegklachten naar voren als risicofactor voor het hebben van een luchtweginfectie (**hoofdstuk 4**). Omdat deze blootstelling vrijwel niet te voorkomen is, is bewustmaking op het nut van goede hygiëne belangrijk om de transmissie van luchtweginfecties in de algemene bevolking te beperken.

Een retrospectieve studie naar trends in de incidentie van longontsteking in de huisartspraktijk en van ziekenhuisopnames en sterfte ten gevolge van pneumonie, zoals beschreven in **hoofdstuk 5**, geeft aan dat de ziektelast van longontsteking in de Nederlandse bevolking aanzienlijk toegenomen is in de periode van 1997 tot 2007. Deze toenemende trend was het meest duidelijk in de huisartspraktijk. De meeste studies naar de ziektelast van longontsteking zijn echter beperkt tot in het ziekenhuis opgenomen patiënten, waardoor de toenemende last voor de volksgezondheid mogelijk onderschat wordt.

**Hoofdstuk 6** beschrijft een patiënt-controle onderzoek tijdens de influenza pandemie in 2009 met als doel zowel het identificeren van patiëntkarakteristieken en risicofactoren voor het doormaken van een symptomatische influenza A(H1N1)2009 virusinfectie, als het verkrijgen van inzicht in de transmissie van het influenza virus. Het arbeidsintensieve ontwerp van dit onderzoek heeft geleid tot een beperkte inclusie van zowel patiënten als controles. Toch waren de resultaten van dit onderzoek een nuttige aanvulling op die van studies gericht op individuele patiënten. Dergelijke patiënt-controle onderzoeken zijn dan ook belangrijk voor het vaststellen van bestrijdingsmaatregelen en voor communicatie met de bevolking en de media.

## IMPACT

**Hoofdstuk 7** betreft een onderzoek waarin de epidemiologie van pandemische influenza in huisartspatiënten met een influenza-achtig ziektebeeld en in patiënten opgenomen in het ziekenhuis vanwege een laboratorium-bevestigde influenza A(H1N1)2009 infectie, gerelateerd wordt aan de epidemiologie van seizoens-influenza. In dit onderzoek hebben we gebruik gemaakt de doorlopende surveillance in het huisartsenennetwerk en een recent opgestarte surveillance in een verpleeghuisnetwerk. In beide netwerken wordt gekeken naar het vóórkomen van influenza-achtige ziektebeelden en influenza virussen. De absolute incidentie van pandemische influenza was het hoogst in kinderen jonger dan 5 jaar. Het onderzoek toonde echter aan dat de relatieve impact van pandemische influenza vergeleken met seizoens-influenza het meest zichtbaar was in gezonde kinderen van 5 tot 14 jaar oud.

Een retrospectieve analyse van alle gemelde sterfgevallen in Nederland waarbij sprake was van een laboratorium-bevestigde influenza A(H1N1)2009 virusinfectie, zowel in het pandemische seizoen 2009-2010 als in het opvolgende influenzaseizoen 2010-2011, staat beschreven in **hoofdstuk 8**. Qua sterfte lijkt het influenzaseizoen 2010-2011 op het pandemische seizoen met een piek in sterfte in de jongste leeftijdsgroepen. Tegelijk is er echter ook sprake van een duidelijke verschuiving van de sterfte naar hogere leeftijden ( $\geq 75$  jaar), zoals bij reguliere seizoens-influenza gezien wordt.

In **hoofdstuk 9** worden de resultaten van de voorgaande hoofdstukken bediscussieerd en bekijken we hoe deze de bestaande surveillance in Nederland kunnen verbeteren. Al vele jaren levert de influenza surveillance robuuste longitudinale data over influenza-achtige ziektebeelden en influenza virussen in de Nederlandse bevolking. Een geïntegreerde pneumonie surveillance in dezelfde populatie van huisartspatiënten zal de kracht van deze surveillance vergroten. Dit is belangrijk voor het begrijpen van de impact van zowel uitbraken als reguliere seizoenstrends op de volksgezondheid. De influenza pandemie in 2009 liet zien dat er behoefte is aan een surveillance van ernstige luchtweginfecties, om de ernst van een uitbraak te kunnen vaststellen en controleren.

Daarnaast kunnen doelgerichte en goed opgezette patiënt-controle onderzoeken voorzien in aanvullende informatie over belangrijke epidemiologische, virologische en klinische kenmerken die nodig zijn voor zowel beleid als communicatie. Echter,

tijdens een uitbraak zijn dergelijke, vaak arbeidsintensieve, studies lastig uit te voeren. Tijdens toekomstige pandemieën zou het samenvoegen van data van zowel patiënten als contacten uit verschillende landen de benodigde gegevensverzameling in relatief korte tijd mogelijk kunnen maken.

## SAMENVATTING