

NVKP DOSSIERS:

MENINGITIS (HIB, MENINGOKOK, PNEUMOKOK)

INHOUD

Inleiding.....	2
Ziektebeeld.....	2
Symptomen	3
Besmetting	4
Behandeling.....	5
Complicaties.....	5
Vaccinatie.....	6
Vaccinatiegevolgen	6
Risicogroepen.....	7
Wist u dat...?	7
Samenvatting	8
Zie ook:	8
Bronnen.....	9

DISCLAIMER: Hoewel de NVKP elk dossier met de grootst mogelijke zorgvuldigheid heeft geformuleerd, stelt de NVKP zich niet aansprakelijk voor eventuele onjuistheden die staan vermeld. Er kunnen geen rechten worden ontleend aan de informatie in dit dossier.

Gebruik van de teksten is toegestaan, mits de bron, de NVKP, wordt vermeld. De NVKP neemt geen verantwoordelijkheid voor de consequenties van het gebruik van de geboden informatie.

Alleen dankzij uw steun kunnen wij ook in de toekomst u van deze informatie blijven voorzien. Meldt u aan, word nu lid.

INLEIDING

Meningitis is de wetenschappelijke naam voor hersenvliesontsteking. Deze ziekte komt in diverse vormen voor: van onschuldig tot zeer gevaarlijk. De onschuldigere vormen worden doorgaans door virussen veroorzaakt; bacteriële meningitis is doorgaans een veel gevaarlijker vorm. Er zijn nu vaccins tegen drie bacteriële vormen van hersenvliesontsteking: HIB, meningokok C en pneumokok opgenomen in het Rijksvaccinatie programma. Deze bacteriën komen overigens van nature voor in de neus- keelholte bij 15-35% van de mensen, zonder dat deze mensen ziek worden.

Haemophilus Influenzae type B (HIB), de toevoeging *Influenzae* heeft overigens niets te maken met griep die we ook wel influenza noemen. Type b is een subsoort van de Haemophilus influenzae. Voor het eerst werd de bacterie geïsoleerd in 1892. Vanaf 1942-1968 ontstond een spectaculaire toename (399%) van HIB-infecties, waarbij opviel dat het aantal gevallen onder baby's van beneden drie maanden sinds 1942 niet toenam.¹ Dat zou betekenen dat DKT-vaccinaties de reden kunnen zijn van deze toename van HIB-infecties. Ook Burgmeijer² vermeldt dat voor de invoering van de HIB-vaccinatie, HIB-ziekten het meest voorkwamen in de periode van vier maanden tot 4 jaar met een piek van zes tot twaalf maanden. De vaccinatie tegen HIB is sinds 1993 opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Die tegen Meningokok C sinds 2002 en tegen de Pneumokok sinds 2008.

ZIEKTEBEELD

Er zijn zo'n 28 verschillende bacteriële verwekkers van hersenvliesontsteking. De drie waar nu tegen gevaccineerd wordt, veroorzaken *samen* met de meningokok B (waartegen nog geen vaccin bestaat) het merendeel van de ziektegevallen.

De bacterie Haemophilus influenzae type b kan diverse ernstige ziekten veroorzaken, waarvan meningitis er slechts één is. Deze is vooral bij kleine kinderen de boosdoener. Epiglottitis (een ontsteking van het strotklepje) betrof 20% van de HIB-infecties (meestal bij kinderen boven de 2,5 jr). Osteomyelitis, artritis 5%, cellulitis en sepsis 7% zijn eveneens ernstige ziektegevallen die door de HIB-bacterie kunnen worden veroorzaakt.³ Ook wordt HIB geassocieerd met pericarditis en longontsteking.⁴ Het ziektebeeld van de verschillende veroorzakers van hersenvliesontsteking komt sterk overeen.

Meningitis is een ontsteking van de vliezen rond de hersenen en of het ruggenmerg. De ziekte moet niet worden verward met encefalitis, waarbij de hersenen zelf zijn ontstoken. In de volksmond wordt meningitis ook wel 'nekkrimp' genoemd. Omdat in de media met 'nekkrimp' bijna altijd de meningokokken-meningitis wordt bedoeld geeft deze benaming 'nekkrimp' veel verwarring en ongerustheid bij de ouders. Er zijn namelijk verschillende oorzaken van meningitis en niet elke vorm is even bedreigend. Hersenvliesontsteking kan ook door virussen worden veroorzaakt: dan is het verloop meestal veel milder. Medici pleiten er dan ook voor de naam 'nekkrimp' niet meer te gebruiken, maar te vervangen door meningokokkenziekte. (zie: artikel Algemeen Dagblad , Diagnose 29-1- 99: *Nekkramp of meningokokkenziekte*)

De HIB-meningitis doet zich vooral voor bij kinderen tot vijf jaar, met de grootste kans tussen de zes en twaalf maanden. Na de leeftijd van vijf jaar is vooral de meningokok, en tegenwoordig de pneumokok de boosdoener.

SYMPTOMEN

Er is bij meningitis een grote variatie van symptomen. Het stellen van de diagnose is moeilijk, omdat de meeste symptomen erg lijken op een zware griep. Soms wordt de ontsteking voorafgegaan door een middenoorontsteking. Zolang de bacterie zich rustig houdt in de keelholte is er niets aan de hand. De gastheer zal zelfs weerstand tegen het beestje opbouwen. Om redenen die de wetenschap nog niet kent, slaagt de bacterie er soms in door het slijmvlies van de keelholte heen te dringen. Als dit gebeurt, zijn er twee mogelijkheden:

In het eerste geval wordt de groei van de bacterie in het bloed door aanwezige antistoffen enigszins geremd. De bacterie zoekt een veilig heenkomen en 'verstopt' zich in de hersenvloeistof. Het afweersysteem kan daar minder goed bij en binnen 18 tot 36 uur ontwikkelt zich dan een hersenvliesontsteking.

PUNTBLOEDINKJES

De tweede, veel bedreigender vorm van meningitis treedt op als de bacterie zich meteen in het bloed gaat vermenigvuldigen. Meestal gaat het dan om de meningokok. Er ontstaat dan een bloedvergiftiging of sepsis. Dit is een zeer ernstige situatie. De bacterie maakt allerlei gifstoffen die een veelheid aan lichaamsfuncties verstoren. Zo activeren ze de bloedstolling, waardoor overal in het lichaam bloedstolseltjes ontstaan, de zogeheten Diffuse Intravasale Stolling (DIS). Tegelijk ontstaat ook juist een neiging tot bloeden doordat de stoffen die verantwoordelijk zijn voor gezonde bloedstolling opraken. Al na 6 tot 12 uur, dus sneller dan bij de ontsteking van het hersenvlies, ontstaan in de huid hierdoor kleine puntbloedinkjes (petechiën), die in het begin op speldenprikken lijken, maar snel in aantal toenemen en er uitzien als blauw-paarse vlekjes. Ze kunnen uitgroeien van blauwe plekken tot ernstig aangetaste huid. Kenmerkend voor deze vlekjes is, dat ze niet zijn weg te drukken (dus *niet* wit worden) als men er bijv. met een glas op drukt.

SNELLE OMSLAG

Het meest kenmerkende van sepsis is de snelle omslag: het kind kan een uur tevoren nog vrolijk aan het spelen zijn, wordt plotseling ziek, met hoge koorts, sufheid en soms braken. Het is van levensbelang dat een kind met deze verschijnselen acuut op de intensive care wordt opgenomen. Bij 20 tot 40% van deze kinderen is de ziekte al te ver voortgeschreden en komen ze te overlijden ondanks optimale zorg.

Bij baby's en jonge kinderen zijn symptomen van meningitis minder duidelijk en moet men letten op koorts, in combinatie met koude handen of voeten, spugen, voedselweigering, huilen op hoge toon, afkeer van oppakken en met hem bezig zijn (bijvoorbeeld het verwisselen van een luier), achteroverbuigen van het hoofd, een starende apathische blik, vlekkelig bleekrode huid (in sommige gevallen paarsblauwe vlekjes), een verlaagd bewustzijn, stuipen en niet meer zelfstandig kunnen blijven zitten.

Bij volwassenen en oudere kinderen kunnen de symptomen afzonderlijk of in combinaties optreden: overgeven, hoge koorts, ernstige hoofdpijn, nekstijfheid (patiënt kan de kin niet op de borst krijgen), lichtschuwheid, sufheid, stuipen en pijn in gewrichten.

BESMETTING

De bacteriën die meningitis veroorzaken zijn zeer alledaags en komen bij gezonde mensen in de neus- en keelholte voor. Ze verspreiden zich van persoon tot persoon door hoesten, niezen, omhelzen, neus snuiten etc. Na besmetting kan het twee tot tien dagen duren voor de symptomen optreden. Bij iedereen en op elke leeftijd kan weken- en zelfs maandenlang de ziekteverwekker gevonden worden. Drager zijn helpt om een natuurlijke immuniteit op te bouwen. Slechts in zeldzame omstandigheden (oververmoeidheid, verzwakte afweer) schiet de verdediging van het lichaam tekort en veroorzaken bacteriën meningitis.

Slechts vier op de 400.000 met meningokok C besmette mensen krijgt ernstige symptomen en twee van die vier herstelt volledig.

De verspreiding van meningitis vindt vooral plaats waar veel mensen bij elkaar zijn (kinderdagverblijven, kleedkamers van sportclubs, disco's).

Als iemand meningitis heeft komt het zelden voor dat deze een tweede persoon in zijn omgeving aansteekt. Ter voorkoming van nieuwe gevallen geeft een arts wel eens een antibioticakuur aan gezinsleden van de zieke. Buiten de gezinnen komen uiterst zelden nieuwe besmettingen voor. Er wordt daarom geen antibiotica gegeven en er is ook geen reden om de kinderen thuis te houden.

Op de leeftijd van vier jaar hebben de meeste kinderen voldoende natuurlijke weerstand tegen de meeste veroorzakers van meningitis opgebouwd. Tot en met de leeftijd van drie maanden zijn zuigelingen beschermd door via de placenta verkregen afweerstoffen van de moeder. Borstvoeding verkleint de kans op het krijgen van meningitis.

Sinds de invoering van het Haemophilus influenzae type b-vaccin is het aantal gevallen H.influenzae-meningitis in de leeftijd nul tot vier jaar enorm gedaald. Van 231 gevallen in 1992 tot 7 gevallen in 2009. Over alle leeftijden genomen daalde het aantal van 294 gevallen in '92 naar 32 gevallen in 2009.

Opvallend is wel dat daarvan 65% niet typeerbaar is, wat een bewijs kan zijn van een verschuiving van het Haemophilus influenzae type B naar andere typen, immers meningitisoorten hebben zeer veel subtypes. Pneumokok-meningitis is sinds 1992 spectaculair in aantal toegenomen. In 1992 werden er 465 gevallen genoteerd en in 2009 is het aantal gestegen tot 925. Er is een verdubbeling van gevallen sinds de invoering van de HIB-vaccinatie. De grootste stijging vond plaats tussen 1994 (312 gevallen) en 2003 (1471). De stijging wordt toegeschreven aan het meer voorkomen van pneumokok-meningitis na longontsteking op oudere leeftijd. In 2008 daalt de pneumokok naar 916 en stijgt het jaar erna weer naar 925.

Dat de toevoeging van een vaccinatie aan het RVP een verschuiving en of stijging van type meningitis kan bewerkstelligen kunnen we zien in de diverse tabellen van de jaarrapporten

van het Nederlands Referentie Laboratorium voor bacteriële Meningitis, sinds 1959 tot 2009.

In 1976 werd de mazelenvaccinatie aan het RVP toegevoegd. Er ontstond toen een stijging van minder dan 100 meningitis B gevallen in 1976 naar meer dan 500 gevallen bij de invoering van de Hib in 1993. Sinds 1999 daalt het aantal gevallen van meningokok B voortdurend. Ook nadat in 2002 meningokok C vaccinatie aan het RVP werd toegevoegd ging deze daling door naar 119 gevallen type B in 2009.

Ook daalde het aantal gevallen meningokok type C sterk tot een enkel geval per jaar. Opgemerkt moet worden dat de stijging van gevallen type C waarvoor de vaccinatie werd ingevoerd een incident lijkt te zijn. Sinds 1991 was er al een daling tot 1994. Na de invoering van de Hib vaccinatie was er een lichte stijging met een piek van 105 gevallen in 2000 tot 276 gevallen in 2001. Daarna daalde het aantal gevallen C en in 2005 waren er slechts 4 gevallen. De laatste jaren is het aantal C gevallen stabiel laag gebleven.

Het totaal aantal gevallen meningitis daalt licht als we het per 100.000 inwoners berekenen.

BEHANDELING

De behandeling bestaat eerst uit algemeen werkende antibiotica (breed spectrum). Een ruggenprik stelt de definitieve diagnose en laboratoriumonderzoek bepaalt welke bacterie de boosdoener is. Een specifiek antibioticum wordt uitgezocht voor verdere behandeling.

Meer onschuldige meningitis wordt veroorzaakt door virussen in plaats van bacteriën. In het algemeen is deze minder gevaarlijk en is er geen specifieke behandeling voor.

COMPLICATIES

Op lange termijn van hersenvliesontsteking kunnen complicaties optreden:

- vermoeidheid
- steeds terugkerende hoofdpijn
- stoornissen in het korte termijn geheugen
- concentratieproblemen, het vergeten van pas aangeleerde vaardigheden
- driftbuien
- achtergebleven geestelijk gedrag
- epilepsie
- gezichtsstoornissen (scheelzien)
- gehoorstoornissen (doofheid)
- hersenbeschadiging, halfzijdige verlamming
- neurologische gevolgen
- sterfgevallen

Ook bekend zijn stemmingswisselingen, agressiviteit, evenwichtsstoornissen en onhandigheid. Deze verschijnselen kunnen langzaam verdwijnen.

VACCINATIE

De ontwikkeling van het vaccin is zeer moeizaam verlopen. Het zogenoemde ‘pure polysacharide vaccin’ bleek bij toediening aan baby’s beneden de 24 maanden geen antistoffen op te leveren. Daarbij hadden de antistoffen een kort leven. Gekoppeld met een tetanus-toxoïd was de respons aanzienlijk beter.

Haemophilus influenzae type b is sinds 1 april 1993 opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma in het DKTP/HIB vaccin Pediacel. Het vaccin is een polysacharideconjugaat gekoppeld aan een tetanus-toxoïd. Dit vaccin wordt toegediend op de leeftijd van twee, drie, vier en elf maanden. Clemens en Ferreccio toonden in een dubbel blind onderzoek bij 222 kinderen aan dat de antistoffen response van zowel kinkhoest als difterie en tetanus lager waren wanneer simultaan met de HIB gevaccineerd werd.⁵

Samenvattend wordt het kind tegenwoordig in één keer genoodzaakt om vijf toegediende ziekteverwekkers te lijf te gaan, sinds 2008 met een gelijktijdige toediening van het pneumokokken vaccin. De duur van de bescherming is onbekend. Na het vijfde jaar wordt een HIB-vaccinatie niet meer zinvol geacht daar de meeste kinderen op de leeftijd van vier jaar een natuurlijke weerstand hebben opgebouwd. 75% van de HIB-ziektes komen voor bij kinderen beneden de achttien maanden.⁶

Het vaccinatieschema is flexibel. Start men met vaccineren van de HIB na twaalf maanden dan is één prik voldoende om de basis-immunisatie te bereiken. Als men na zes maanden start met de HIB-vaccinatie, kan worden volstaan met twee of drie prikken.⁷ Er gelden alleen minimum intervallen tussen de vaccinaties. (twee of vier weken afhankelijk van dood of levend vaccin). Elke vaccinatie telt, mits het minimum interval is gerespecteerd. Bij kortere intervallen en bij vroege vaccinatie kan revaccinatie nodig zijn. Langere intervallen dan de gangbaar gehanteerde geven een betere immuunrespons met hogere antistoftiters. Hiertegenover staat dat de beoogde immuniteit later wordt bereikt.⁸ Bij frequente revaccinatie met toxoïden (tetanus in deze vaccins) neemt de kans op bijwerkingen toe (hyperimmunisatie-reacties) Het is niet bekend hoe groot deze kans is en het optreden van hyperimmunisatie reacties is daardoor niet voorspelbaar. (Volgens Rümke en Labadie (RIVM) treden deze reacties alleen op bij volwassenen die veel revaccinaties hebben gehad.)⁹ Een voorzichtige conclusie is dat er meer ernstige complicaties en allergieën optreden sinds de HIB aan het vaccinatieschema is toegevoegd. De meningokokken C-vaccinatie (meestal Neisvac) wordt op 14 maanden samen met de BMR gegeven, de pneumokok (Prevenar) samen met de DKTP/HIB op 2, 3, 4 en 11 maanden.

Het pneumokokkenvaccin Prevenar zou volgens de fabrikant ook oorontstekingen verminderen, dit geldt alleen voor de serotypes in het vaccin, de vele andere types zorgen ervoor dat Prevenar uiteindelijk tot meer oorontsteking leidt.¹⁰

De ontwikkeling van Prevenar wordt gekenmerkt door de verwevenheid van belangen van onderzoekers met de fabrikant van dit vaccin Wyeth- Lederle.¹¹

VACCINATIEGEVOLGEN

Oplopend in ernst, en in zeldzaamheid:

Nederlandse Vereniging Kritisch Prikken
www.nvkp.nl

- Één tot drie weken na de vaccinatie is er een verhoogde vatbaarheid voor HIB-infectie
- Roodheid, pijn op de plaats van de vaccinatie
- Temperatuurverhoging
- Geïrriteerdheid, slapeloosheid
- Stuipen
- Onophoudelijk huilen (irritatie hersenen en vliezen)
- Diabetes
- Anafylactische (levensbedreigende) shock en andere allergische reacties
- Hersen(vlies)ontsteking
- Stuipen
- Sterfte

In combinatie met de DKTP zijn de vaccinatiegevolgen niet altijd goed te scheiden, kijk voor de gevolgen van de DKTP in de desbetreffende tekst.

RISICOGROEPEN

- Overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van het vaccin.
- Gebleken overgevoeligheid voor een tetanusvaccinatie.
- Korter dan twee weken voor de HIB-vaccinatie met Hepatitis B of ander niet levend vaccin zijn gevaccineerd.
- Korter dan vier weken voor de HIB-vaccinatie een BMR-prik of ander levend vaccin hebben gekregen
- Ook kinderen die de DKTP of DTP *niet* tegelijk met het HIB-vaccin krijgen, hebben een minimaal interval nodig van twee weken.
- Personen met een miltinsufficiëntie (verminderde werking van de milt).
- Acute (infectie-)ziekte of koorts.
- In de incubatietijd verkeren van een (ernstige) infectieziekte.

WIST U DAT...?

- het HIB-vaccin geen bescherming geeft tegen de overige vormen van hersenvliesontsteking?
- van het totaal aantal meningitis-gevallen de Haemophilus influenzae nog maar 4% en daarvan ongeveer een kwart type b is. De meningokok 19% en de pneumokok 53%?
- door onderdrukking van één soort bacterie of virus in de natuur vaak een sterkere ontwikkeling van een ander soort ontstaat?
- een van de zorgwekkendste aspecten van het effect van vaccins is dat ze de gevoeligheid voor een verscheidenheid van infecties verhogen?¹²
- er een absoluut dieptepunt is in het antistoffensysteem op de eerste en derde dag na vaccinatie?¹³
- in een onderzoek in Minnesota is gebleken dat kinderen na de Hib-vaccinatie vijf maal vaker hersenvliesontsteking kregen dan de kinderen die niet waren ingeënt?¹⁴
- uit onderzoek blijkt dat er een relatie bestaat tussen de HIB-vaccinatie enerzijds en het vaker optreden van diabetes en astma anderzijds?¹⁵

- de bijsluiter bij het DKTP-vaccin in 1993 nog vermeldde, dat de DKTP niet gecombineerd diende te worden met de HIB-vaccinatie?
- de Gezondheidsraad vermoedde dat er meer gezondheidsproblemen zouden ontstaan als de DKTP gecombineerd zou worden met de HIB-vaccinatie?
- des te jonger men begint met inenten, des te minder effectief de inenting is, waardoor deze vaker herhaald moet worden?
- tegen de leeftijd dat het HIB-vaccin het beste werkt de gevaarlijkste periode reeds achter de rug is?
- voorafgaande kinkhoestvaccinaties meer gevallen van hersenvliesontsteking veroorzaken in een periode tot acht weken na de prik?¹⁶
- onderzoek aangetoond heeft dat het risico op het krijgen van HIB-infecties afneemt naarmate de periode van borstvoeding langer heeft geduurd? Een significant beschermend effect treedt echter pas op bij borstvoeding gedurende of langer dan drie maanden. De beschermende werking blijkt aan te houden, ook nadat de borstvoeding al is afgebouwd.¹⁷

SAMENVATTING

Bacteriële hersenvliesontsteking is weliswaar een zeldzame ziekte, maar door het snelle ernstige verloop is het belangrijk hierop attent te zijn en bij verdenking erop, zo snel mogelijk naar een ziekenhuis te gaan en niet af te wachten. Elke seconde telt hier.

HIB-infecties kwamen echter vóór de HIB-vaccinatie niet voor bij baby's jonger dan vier maanden. Na invoering van vaccinaties in 1942 is het aantal HIB-infecties met bijna 400% toegenomen.

Haemophilus type b infectieziekten komen, na invoering van de HIB-vaccinatie in 1992, zeer weinig meer voor. Daarentegen is het aantal pneumokokken-infecties na invoering van de HIB-vaccinatie spectaculair toegenomen. Langdurig borstvoeding (minimaal drie maanden) geeft goede bescherming tegen HIB-infecties.

Wanneer DKT en HIB tegelijkertijd worden toegediend (simultaanvaccinatie) ontstaat er een lagere antistoffen respons van D, K en T, dan wanneer ze apart worden toegediend.

ZIE OOK:

- Isaac Golden, *Vaccination? A review of risks and alternatives*, 5e druk 1998, National Library Canberra (Australie).
- Osterholm, et all, (1988) '*Lack of efficacy of Haemophilus b polysaccharide vaccine in Minnessota*' Journal of the American Medical Association, 260 (10): 1423-1428.
- Smith, E.W.S., en Haynes, R.E. (1972). '*Changing incidence of Haemophilus influenzae meningitis*' Pediatrics, 50(5):723-727.
- Artikel Algemeen Dagblad , Diagnose 29-1- 99: *Nekkramp of meningokokkenziekte*.

- E. Rouppe van der Voort, *Meningococcal vaccines, A continuous crusade?* 1998, Proefschrift Vrije Universiteit.

BRONNEN

¹ Bjune, G., Holby, E.A., Gronnesby, J.K. et al. (1991) "Effect of outer membrane vesicle vaccine against group b meningococcal disease in Norway" in: *The Lancet*, 338(8775):1093-1096;

Smith, E.W.S., en Hayenes, R.E. (1972). 'Changing incidence of Haemophilus influenzae meningitis' *Pediatrics*, 50(5):723-727

² R. Burgmeijer, N. Bolscher, *Vaccinaties bij kinderen*, 3e herziene druk 1998, Van Gorcum.

³ Idem

⁴ *Pneumokokkeninfecties en pneumokokken vaccinaties*. Boerhaave Commissie RU Leiden '98.

⁵ Clemens J, et al. *Impact of Haemophilus influenza type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine on responses to concurrently administered diphtheria-tetanus-persussis vaccine*. *Jama* 1992, 267; pp673-678.

⁶ *Pneumokokkeninfecties en pneumokokken vaccinaties*. Boerhaave Commissie RU, Leiden 1998

⁷ R. Burgmeijer, N. Bolscher, *Vaccinaties bij kinderen*, 3e herziene druk 1998, Van Gorcum, pagina 137

⁸ R. Burgmeijer, N. Bolscher, *Vaccinaties bij kinderen*, 3e herziene druk 1998, Van Gorcum.

⁹ Idem

¹⁰ *Pneumokokkeninfecties en pneumokokken vaccinaties* Boerhaave Commissie RU, Leiden 1998

¹¹ Michael Horwin, *Prevnar, A Critical Review of a new childhood vaccine*, 2000; <http://whale.to/v/prevnar2.html>
Bevat een goed gedocumenteerde evaluatie.

¹² *Pneumokokkeninfecties en pneumokokken vaccinaties*. Boerhaave Commissie RU Leiden '98.

¹³ Neil Z. Miller, *Vaccine safety manual*

¹⁴ Kris Gaublomme, "Haemophilus", in: *† Prikje* 1993

¹⁵ Dr. J. Barthelow Classen, M.D., *Association between type 1 diabetes and Hib vaccin*, *BMJ* 1999, p319

¹⁶ *Pneumokokkeninfecties en pneumokokken vaccinaties*. Boerhaave Commissie RU Leiden 1998.

¹⁷ Silverdal, S.A. et al. *Protective effect of breastfeeding on invasive Haemophilus influenzae infection: A case-control study in Swedish preschool children*. *Int. Epodol* 1997; 26: 443-450