2

Buiktyfus (febris typhoidea/febris abdominalis/ tyfoid)

Rudy Burgmeijer, Fons Van Gompel & Leo Visser

Het heeft tot in de 19de eeuw geduurd voordat buiktyfus werd onderscheiden van andere koortsende aandoeningen. Pierre Vidèle Bretonneau (1778-1862) heeft in 1822 als eerste buiktyfus goed beschreven en hij noemde de ziekte 'dotienterite'. Zijn tijd- en landgenoot Pierre Charles Alexandre Louis (1787-1872) sprak in 1829 als eerste van 'fièvre typhoide'[1], omdat hij de klachten en symptomen op tyfus vond lijken. Twee decennia later werd door de patholoog-anatoom Sir William Jenner (1815-1898) de ontstane verwarring tussen deze twee ziektebeelden definitief uit de weg geruimd[2,3].

Rudolf Ludwig Carl Virchov (1821-1902) wees naar aanleiding van een grote Noord-Duitse epidemie in 1848 op het belang van goede hygiëne, vooral waar het de verwijdering van menselijke ontlasting betrof. De Zwitserse patholoog-anatoom Karl Joseph Eberth (1835-1926) heeft in 1879 de bacterie ontdekt: *Salmonella typhi* (aanvankelijk naar hem *Eberthella typhi* genoemd). Vier jaar later lukte het de Duitse microbioloog Georg Theodor August Gaffky (1850-1918) als eerste *S. typhi* te kweken. Het ging daarna snel met de ontdekkingen op het gebied van buiktyfus: in 1888 slaagde Georges Fernand Widal (1862-1929) erin een eerstegeneratievaccin te ontwikkelen en in 1896 beschreef hij een techniek waarmee de verwekker van buiktyfus kon worden aangetoond: een specifieke agglutinatietest, die naar hem vernoemd is (Widal-reactie). In datzelfde jaar werd ook voor het eerst een vaccin op de mens uitgeprobeerd door Richard Pfeiffer (1858-1945) en Wilhelm Kolle (1868-1935).

Het meest beruchte voorbeeld van asymptomatisch dragerschap was Mary Mallon, bijgenaamd Typhoid Mary (1869-1938)[4,5]. Zij bleef haar leven lang draagster, waarschijnlijk omdat haar galblaas was geïnfecteerd. Mary was kokkin in restaurants en bij particulieren in New York City en Long Island. Zij liet een spoor van uitbraken van buiktyfus achter zich, dat in 1907 werd ontdekt door dr. George A. Soper (1870-1948). Mary weigerde een galblaasoperatie en werd geïsoleerd in een huisje op North Brother Island. Na 3 jaar werd zij op vrije voeten gesteld op voorwaarde dat zij nooit meer als kokkin zou werken en zich elke 3 maanden zou laten onderzoeken. Ze veranderde haar naam, verdween in het niets en kookte er weer lustig op los. Pas vijf jaar later lukte het om haar weer op te sporen na een uitbraak van buiktyfus in een New Yorks ziekenhuis, waar zij in de keuken werkte. Mary werd voorgoed geïsoleerd op North Brother Island, waar zij in 1938 overleed.

2.1 De verwekker

Het indelingsprincipe en de naamgeving van de *Salmonella*-bacteriën die buiktyfus veroorzaken is in de loop der tijden een paar maal gewijzigd. De oudste indeling was gebaseerd op verschillen in klinische verschijningsvormen. Vervolgens werd een serologisch indelingsprincipe gebruikt, dat al snel te omvangrijk en daardoor onhandig in het gebruik werd (meer dan 2.500 serotypen).

De huidige indeling is door de mogelijkheid van moleculaire onderzoekstechnieken uiterst simpel geworden. Binnen het geslacht *Salmonella* worden

maar twee soorten onderscheiden: *Salmonella enterica* en *Salmonella bongori*. *S. Enterica* wordt onderverdeeld in 7 ondersoorten (I, II, IIIa, IIIb, IV, V en VI). Op basis van serologische eigenschappen worden serotypen onderscheiden, die meestal niet serotype, maar serovar worden genoemd. De aanduiding van de serovar wordt niet cursief en met een hoofdletter geschreven, dus *Salmonella enterica* serovar Typhi, vaak verkort tot S. Typhi[6]. Niettemin ziet men in veel publicaties nog de oude aanduiding *Salmonella typhi*. Voor een verdere karakterisering van de bacterie worden binnen de serovars nog stammen (*strains*) onderscheiden. Dit onderscheid heeft geen klinische betekenis, maar is wel van belang voor de beschrijving van de dynamiek van de sero-epidemiologie.

S. Typhi is een gramnegatieve bacterie, die vervelende, maar vaak niet ernstige maag-darmklachten kan veroorzaken. S. Typhi en S. Paratyphi A en B hebben de mens als enige reservoir. S. Paratyphi C heeft, net als alle andere *Salmonellae*, dieren als reservoir en de ziekten die bij de mens worden veroorzaakt door deze bacteriën zijn dus zoönosen.
S. Typhi kan slecht tegen uitdrogen en sterft na ongeveer 20 minuten op een droog oppervlak. Dat geldt ook voor door stoelgang besmette ongewassen handen. In water, zowel zoet als zout, kan de bacterie het echter dagen- tot wekenlang uithouden, vooral bij lagere temperaturen en in de aanwezigheid van zuurstof. Berucht als infectiebron zijn eieren en oesters, waarin S. Typhi maanden kan overleven.

2.2 Wijze van besmetting

Alleen infecties met S. Typhi en S. Paratyphi kunnen leiden tot het syndroom 'buiktyfus'. De besmettingsroute is feco-oraal; de ziekte kan men dus oplopen door het nuttigen van fecaal besmet voedsel en drank. Vooral bij kinderen speelt deze besmettingsroute een belangrijke rol. Voedsel kan besmet raken door een asymptomatische drager van S. Typhi. Anders dan andere *Salmonella*-soorten dringen S. Typhi en S. Paratyphi door de darmwand en nestelen zich in de mesenteriale lymfeknopen en in het mononucleair fagocyterend systeem van lever en milt. Op een zeker moment (waarschijnlijk mede bepaald door het aantal bacteriën) verlaten zij het lymfoïde weefsel en worden via de ductus thoracicus naar de bloedbaan versleept en bereiken zo de lever, de galblaas, de milt, het beenmerg en de plaques van Peyer van het distale deel van de dunne darm. Deze eerste bacteriëmie treedt ongeveer 24 uur na besmetting op. De bacterie overleeft en vermeerdert zich intracellulair in de monocyten. Vanuit het mononucleair fagocyterend systeem komen de bacteriën na één tot twee weken opnieuw in het bloed en bij deze tweede bacteriëmie treden de klinische verschijnselen op[7].
Er werd tot voor enkele jaren van uitgegaan dat S. Paratyphi een mildere vorm van buiktyfus veroorzaakt[7,8], maar recente ervaringen in Nepal hebben geleerd dat de klinische verschijnselen bij infectie door S. Typhi en S. Paratyphi identiek kunnen zijn[9] (tabel 2.1). Tot nu toe werd 75 tot 80% van buiktyfus veroorzaakt door S. Typhi, maar in sommige, met name Aziatische endemische gebieden neemt het aandeel van S. Paratyphi toe[10].

2.3 Besmettelijkheid

"GRONINGEN. - Dezer dagen eischte eene typhus-epidemie het vijfde offer, ditmaal een veelbelovend candidaat in de medicijnen. Deze epidemie treft uitsluitend de klanten van een melkboer, in wiens gezin typhus heerscht en het is een opmerkelijk feit, dat juist die personen werden aangetast, die die melk als zoodanig hadden gedronken, terwijl zij, die ze in thee of koffie hadden gebruikt, vrij bleven. Reeds zijn door den Heer Inspecteur maatregelen getroffen om den verderen verkoop van besmette melk te voorkomen. De vraag, hoe men zich echter in 't vervolg voor dergelijke infectie kan wachten, zal eerstdaags hier wel aan de orde worden gesteld. Men neemt zelf een abonnement bij de waterleiding, maar kan er toch moeilijk een voor zijn melkboer nemen. 't Wenschelijkst ware wel dat de gemeente de waterleiding overnam en het water voor ieder kosteloos verkrijgbaar stelde."

Uit bovenstaand bericht in het *Weekblad van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde* uit 1885[11] blijkt dat de inzender nog niet wist dat er een groot inoculum nodig is om een symptomatische infectie te veroorzaken (10^3 tot 10^6 bacteriën). Mensen die besmette melk dronken werden ziek, maar mensen die de melk alleen in de koffie of thee gebruikten

niet. Bij personen met een verminderde afweer, verminderde maagzuurproductie of bij gebruik van antacida kan een geringer aantal bacteriën al kolonisatie van de darm veroorzaken.
Patiënten zijn besmettelijk zo lang de bacterie in de ontlasting aangetoond kan worden. Ongeveer 1-4% van de volwassenen die besmet zijn met S. Typhi wordt drager. Men spreekt van dragerschap als S. Typhi langer dan één jaar in de ontlasting aantoonbaar is. Van hen heeft een kwart geen klinisch manifeste buiktyfus doorgemaakt[8]. Kinderen scheiden over het algemeen over langere perioden de bacterie uit dan volwassenen.
Dragers zijn potentieel een continue besmettingsbron voor anderen.

2.4 INCUBATIETIJD

De incubatietijd van buiktyfus duurt gewoonlijk 7 tot 14 dagen, maar kan variëren van 3 dagen tot 2 maanden[8]. Het verschil in incubatieperiode met een 'gewone' gastro-enteritis is terug te voeren op het verschil in pathogenese van beide ziektebeelden.

2.5 KLINISCHE VERSCHIJNSELEN, BELOOP EN COMPLICATIES

De eerste verschijnselen van buiktyfus zijn aspecifiek en treden op bij de tweede bacteriëmie. Koorts is een vrijwel obligaat symptoom (95%) bij patiënten met een symptomatische S. Typhi-infectie. De frequentie waarin overige symptomen worden aange-

Tabel 2.1 Symptomatologie van S. Typhi-infectie bij kinderen en volwassenen naar plaats van behandeling (percentages).

Symptoom	Leeftijdscategorie en behandelsetting			
	Kinderen		Volwassenen	
	Klinisch[a]	Thuis[b]	Poliklinisch[c]	
			S. typhi	*S. paratyphi*
Hoge koorts	95	99	96	99
Anorexie	70	3	54	58
Braken	39	13	18	18
Hepatomegalie	41	20	5	4
Diarree	35	8	28	23
Toxisch syndroom	33	0,3	–	–
Buikpijn	28	19	34	34
Splenomegalie	20	5	5	6
Obstipatie	11	0,3	13	16
Hoofdpijn	12	8	79	83
Icterus	2	0	1	2
Spierpijn	15	4	19	24
Koude rillingen	–	–	35	41
Transpireren	–	–	19	26
Hoesten	–	–	31	32
Misselijkheid	–	–	18	24
Gewrichtspijn	–	–	2	4
Beslagen tong	–	–	51	56
Rash	–	–	0,2	0

[a] Gegevens ontleend aan Bhutta, 1996[12].
[b] Gegevens ontleend aan Siddiqui et al., 2006[13].
[c] Gegevens ontleend aan Maskey et al., 2006[9].

troffen is afhankelijk van de geografische ligging, de leeftijd en van de behandelsetting (tabel 2.1).

De bevindingen van het lichamelijk onderzoek voegen weinig informatie toe aan het klachtenpatroon, vooral bij volwassenen: slechts bij 3-5% van de patiënten wordt in de beginfase een vergrote milt en/of lever gepalpeerd en is de buik drukpijnlijk[9].
Klassiek loopt de aanvankelijk matige koorts in de eerste ziekteweek dagelijks met 0,5 tot 1,0 °C op tot 39 à 41 °C en blijft in de tweede week meestal aanhoudend op dat niveau. De patiënt maakt vaak een apathische indruk.
Volgens sommigen ontstaat bij 5-30% van de patiënten een maculopapuleus erytheem op de buik en de borst (zelden ergens anders), dat bij mensen met een donkere huidskleur onopgemerkt kan blijven[7] maar andere onderzoekers noemen percentages van minder dan 1%[9].
Complicaties treden in 10-15% van de gevallen op[8]. Patiënten bij wie de ziekteverschijnselen langer dan twee weken aanhouden hebben een verhoogde kans op het krijgen van complicaties, die zeer ernstig kunnen zijn (tabel 2.2). De belangrijkste complicaties zijn darmbloedingen, darmperforatie en encefalopathie.
Onbehandeld is de mortaliteit 10-20%.

Bovenstaande beschrijvingen van de klinische verschijnselen en het beloop ervan hebben hoofdzakelijk betrekking op autochtone bewoners in landen waar buiktyfus endemisch is. Er zijn enkele opmerkelijke verschillen met reizigers (tabel 2.3), waardoor symptomatologie, beloop en uitkomst van buiktyfus tussen deze twee groepen patiënten kunnen verschillen. Over het algemeen zullen reizigers die aanhoudend koorts hebben niet twee tot drie weken wachten alvorens een arts te consulteren. Reizigers met buiktyfus worden dan ook bijna altijd in een vroeg stadium van de ziekte gezien.

Tabel 2.2 Complicaties van buiktyfus per orgaansysteem.

Orgaansysteem	Complicatie
Spijsverteringskanaal en lever	• Gastro-intestinale perforatie • Gastro-intestinale bloeding • Hepatitis • Cholecystitis (meestal subklinisch)
Hart en vaatstelsel	• Myocarditis • ECG-afwijkingen (meestal subklinisch) • Shock
Zenuwstelsel	• Coördinatiestoornissen • Psychose • Delirium • Encefalopathie • Meningitis
Ademhalingsstelsel	• Bronchitis • *S. typhi*-pneumonie
Bloed	• Anemie • Gedissemineerde intravasale stolling
Overige	• Abcesvorming • Keelontsteking • Spontane abortus • Dragerschap

Naar: Parry et al., 2002[8].

Tabel 2.3 Kenmerkende verschillen met betrekking tot het krijgen of hebben van buiktyfus tussen de autochtone bevolking in endemische gebieden en reizigers die naar een endemisch gebied gaan.

Kenmerk	Autochtone bevolking in endemisch gebied	Reizigers naar endemisch gebied
Piekleeftijd	Kinderen < 5 jaar	Alle leeftijdscategorieën
Immuunstatus voor S. typhi	Frequente blootstelling (veel natuurlijke boosters)	Naïef (tenzij gevaccineerd)
Hygiënische omstandigheden	Vaak slecht	Redelijk tot goed (mits verblijf in goed hotel)
Toegang tot medische hulp	Meestal niet of in een laat stadium	Meestal wel en in een vroeg stadium
Optreden van complicaties	10-15%	Zeer zelden
Letaliteit	Oplopend tot 30%	< 0,5%

Tabel samengesteld op basis van gegevens vermeld in Connor & Schwartz, 2005[14] en Bhutta, 2006[12].

2.6 DIAGNOSTIEK

Het aantonen van S. Typhi in het beenmerg, het bloed of de ontlasting is diagnostisch. De bacterie kan in het bloed in de eerste drie weken worden aangetoond en in de ontlasting vooral in de tweede tot en met de vierde week (langer bij dragerschap). Het aantonen van de bacterie in het beenmerg is volgens sommigen de meest gevoelige methode (80-95%), omdat de aantallen bacteriën hoger zijn dan in het bloed en de bacterie in het beenmerg ook nog aantoonbaar is enkele dagen nadat antibiotica zijn toegediend[9]. Het nadeel van deze methode is dat hij in een *public health* setting niet kan worden toegepast. Het is ook een pijnlijke ingreep. In de praktijk is men dus meestal aangewezen op de bloedkweek, waarmee de bacterie in 40-80% van de gevallen kan worden aangetoond. De feceskweek is het minst gevoelig (30%)[8,12].
De Widaltest (agglutinatietest) is in onbruik geraakt, omdat de sensitiviteit en de specificiteit ervan onvoldoende zijn.
Nieuwe testen zijn in exploratie, maar op dit moment kan hierover niets definitiefs gezegd worden[15].
Overig laboratoriumonderzoek voegt weinig tot niets toe, omdat eventuele afwijkende waarden aspecifiek zijn.

2.7 BEHANDELING

Antibiotische therapie is de hoeksteen bij buiktyfus[7,8], maar bij gastro-enteritis veroorzaakt door andere *Salmonellae* is men terughoudend met antibiotica. De American Academy of Pediatrics (AAP) ontraadt het gebruik van antibiotica bij gastroenteritis, veroorzaakt door andere *Salmonella*-soorten dan S. *typhi* en S. *paratyphi*, omdat de ziekteduur niet of nauwelijks wordt bekort en omdat de periode van uitscheiding van de bacterie wordt verlengd[16]. De AAP beveelt het gebruik van antibiotica alleen aan bij kinderen jonger dan 3 maanden, patiënten met chronische gastro-intestinale aandoeningen, maligne tumoren, hemoglobinopathieën en bij immuungecompromitteerde patiënten. In alle andere gevallen zou symptomatische behandeling (rust, rehydratie, gemakkelijk verteerbare voeding en zo nodig herstel van de elektrolytenbalans en koortsverlagende medicatie) voldoende moeten zijn.

Welke antibiotica in aanmerking komen voor behandeling van buiktyfus, hangt af van de gevoeligheidsbepalingen. Toenemende multiresistentie, zowel van S. Typhi als van S. Paratyphi is een steeds groter wordend probleem. In Nederland en België worden fluoroquinolones of (voor kinderen) de cefalosporines van de derde generatie aangewend, omdat het antibiogram meestal aangeeft dat er resistentie bestaat voor amoxycilline of cotrimoxazol[8,17]. Azithromycine is een alternatief.
Bij ernstige verschijnselen, zoals coma en shock, is adequate intensieve therapie een vereiste om de overlevingskansen te vergroten. Darmperforatie vereist chirurgisch ingrijpen.

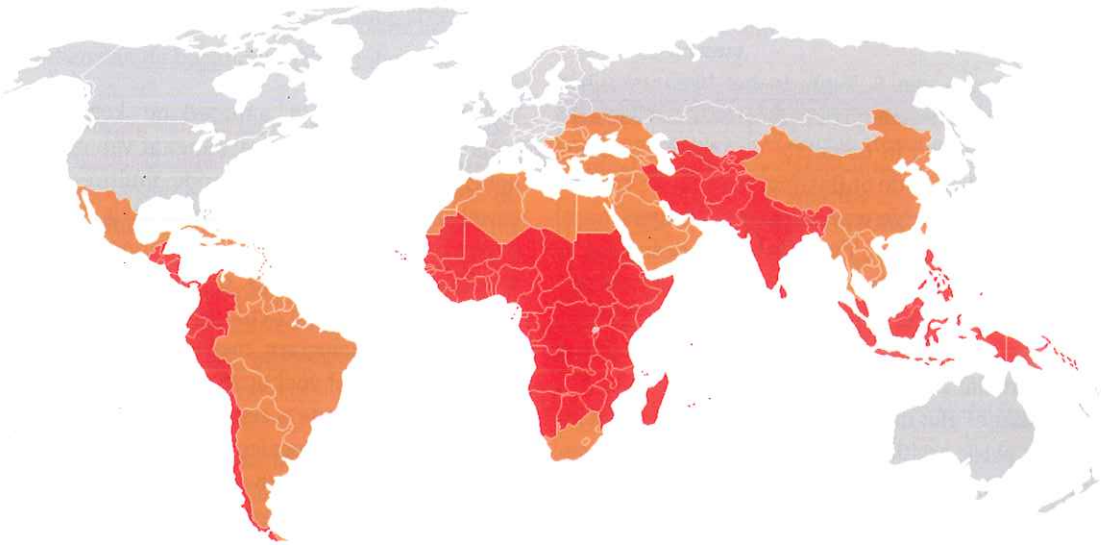
2.8 EPIDEMIOLOGIE

2.8.1 SITUATIE IN HET PREVACCINATIETIJDPERK

Omdat vrijwel nergens ter wereld (uitzonderingen zijn China en Vietnam) universele vaccinatie tegen buiktyfus is ingevoerd, is het niet zinvol om op mondiale schaal onderscheid te maken tussen een pre-vaccinatie tijdperk en de huidige situatie. Het is opvallend dat er in endemische gebieden nauwelijks op populatieniveau wordt gevaccineerd, ondanks dat het vaccin erg goedkoop en de therapie erg duur zijn en S. Typhi multiresistentie heeft ontwikkeld tegen tal van antibiotica[18].

Mondiaal

De WHO schatte in 1996 de incidentie van buiktyfus op 16 miljoen en het aantal sterfgevallen per jaar op 600.000. Schattingen uit 2004 – op basis van een review van de bestaande literatuur – komen uit op 21,7 miljoen ziektegevallen en 216.500 sterfgevallen per jaar[19]. Anno 2010 was dit totaalbeeld niet wezenlijk gewijzigd. Geografische verschillen zijn echter groot[20] (figuur 2.1). De hoogste incidenties worden gevonden in India en Zuidoost Azië met een gemiddelde van 274 gevallen per 100.000 inwoners, maar er kunnen lokaal wel waarden bereikt worden tot bijna 500 per 100.000 plaatselijk in India[21]. Deze laatste cijfers zijn gebaseerd op positieve bloedkwe-



Figuur 2.1 *Voorkomen van buiktyfus wereldwijd. Situatie in 2010. Grijs: laagendemisch (< 1 per 100.000); bruin: middelendemisch (1-100 per 100.000); rood: hoogendemisch (≥100 per 100.000). Bron: Hôpitaux de Rouen (met toestemming overgenomen).*

ken; de werkelijke incidentie zal nog veel hoger zijn, omdat de bloedkweek maar in ongeveer 50% van de gevallen positief is.

In Afrika bezuiden de Sahara is de incidentie aanzienlijk lager dan in Zuidoost Azië (50 per 100.000), maar bij grote uitbraken, zoals die van 2004/2005 in de Democratische Republiek Congo, is de morbiditeit en mortaliteit aanzienlijk. Daar werden tussen 27 september 2004 en 11 januari 2005 42.564 ziektegevallen gemeld, onder wie 696 patiënten met darmperforaties. 214 patiënten overleefden de infectie niet[22,23].

Het klassieke beeld, dat buiktyfus vooral voorkomt bij kinderen tussen 3 en 19 jaar en bij hen een mild beloop heeft[14], moet op basis van recente gegevens wellicht worden bijgesteld[12].

Nederland

Buiktyfus is sinds 1900 een ziekte die verplicht moet worden gemeld en valt volgens de Wet publieke gezondheid in categorie B2 (zie *Handboek vaccinaties*, deel A § 4.7.1). De jaarlijkse incidentie in Nederland vertoont sinds het begin van de 20ste eeuw een dalende tendens, die verklaard kan worden uit de verbeterde hygiënische omstandigheden[24,25]. Twee uitschieters werden geregistreerd: aan het eind van zowel de eerste als de tweede wereldoorlog (figuur 2.2). Met het toenemende reizigersverkeer vertoonde het aantal gemelde gevallen van buiktyfus in de periode 1970-1995 een licht stijgende tendens (figuur 2.3). Daarna is weer een daling ingetreden en de laatste jaren ligt de incidentie tussen de 20 en 30 gevallen per jaar. Buiktyfus is vrijwel uitsluitend een importziekte. In 1970 werden 23 gevallen geregistreerd, waarvan 7 gevallen werden geïmporteerd. In 1980 en 1990 waren deze cijfers respectievelijk 60 gevallen, waarvan 53 import en 63 gevallen, waarvan 62 import. Meer dan de helft wordt in Azië opgelopen (vaak India) en 20% in Afrika (vaak Marokko).

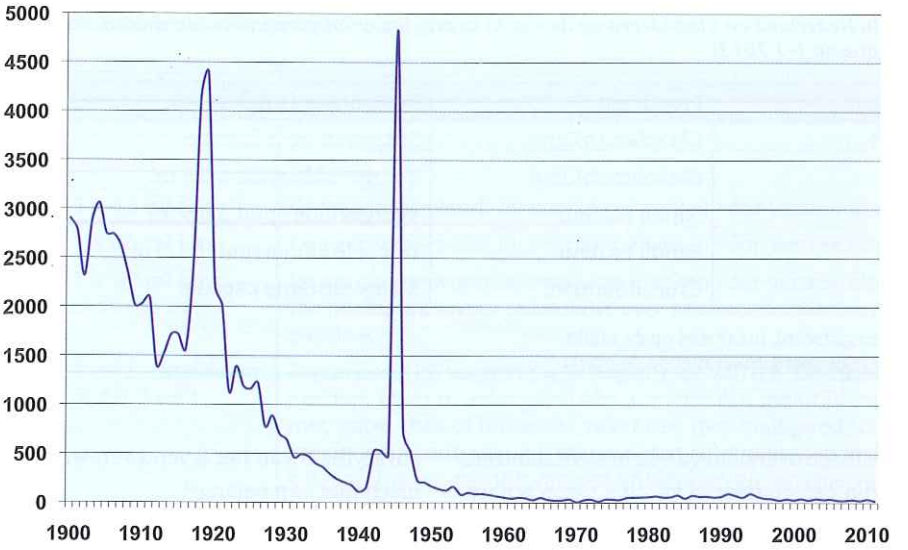
Vlaanderen

Evenals in Nederland moet buiktyfus in Vlaanderen verplicht worden gemeld.

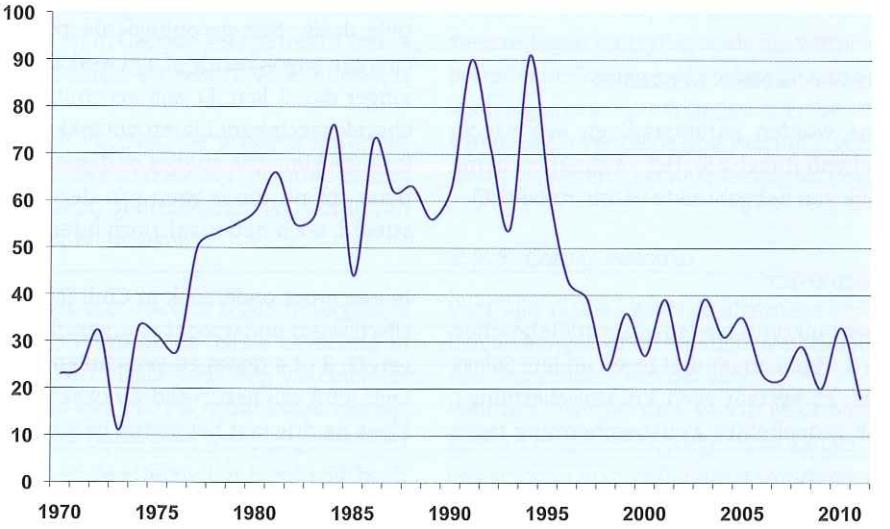
In 2010 werd in België bij 24 personen bacteriëmie door *S. typhi* vastgesteld en bij 5 personen door *S. paratyphi A*, bij 5 personen door *S. paratyphi B, en* bij 1 persoon door *S. paratyphi C*.

Bij 88 personen bij wie na een verblijf in het buitenland *Salmonella* werd geïsoleerd betrof het in 16 gevallen *Salmonella typhi* en in 6 gevallen S. Paratyphi. 14 van deze 22 patiënten waren in India of Pakistan op reis geweest[26].

Evenals in Nederland is buiktyfus in België voornamelijk een importziekte.



Figuur 2.2 Aantal meldingen van buiktyfus in Nederland, 1900-2011. Verplichte melding in dezelfde periode (groep B2). Vaccinatie alleen op individuele indicatie (reizigersvaccinatie). Bron gegevens: IGZ en RIVM.



Figuur 2.3 Aantal meldingen van buiktyfus in Nederland, 1970-2011. Verplichte melding 1900 tot heden (groep B2). Vaccinatie alleen op individuele indicatie (reizigersvaccinatie). Bron gegevens: IGZ en RIVM.

2.9 VACCINATIE

2.9.1 VACCINS

Er zijn twee typen vaccin tegen buiktyfus verkrijgbaar: een levend, oraal toe te dienen vaccin (Ty21a) en een geïnactiveerd, injecteerbaar vaccin op basis van het Vi kapselpolysacharide (ViCPS). Behalve in de wijze van toediening verschillen beide vaccins in enkele andere eigenschappen (tabel 2.5). De keuze van het type vaccin is afhankelijk van de voorkeur van de patiënt (prikken of slikken), de leeftijd van de patiënt, de eventuele noodzaak om ook tegen hepatitis A te beschermen (hiervoor is een ViCPS-HAV-vaccin beschikbaar) en de tijd die nog rest tot de reis wordt ondernomen.

Tegen S. Paratyphi A, B en C is geen primaire preventie in de vorm van vaccinatie beschikbaar.

Tabel 2.4 In Nederland en Vlaanderen op de markt gebrachte en/of geregistreerde vaccins tegen buiktyfus (situatie op 1-3-2013).

Productnaam	Producent	Presentatie (1 dosis)	Registratie
Hepatyrix®	GlaxoSmithKline	Suspensie voor injectie	BE[a]
Typherix®	GlaxoSmithKline	Voorgevulde spuit à 0,5 ml	NL, BE
TyphimVi®	Sanofi Pasteur	Voorgevulde spuit à 0,5 ml	NL, BE
ViATIM®	Sanofi Pasteur	Dubbele kamerspuit à 1,0 ml	NL[b]
Vivotif®	Crucell/Janssen	Maagresistente capsule	NL, BE

[a] Wel in BE geregistreerd, maar niet op de markt.
[b] Wel in NL geregistreerd, maar niet op de markt.

Tabel 2.4 geeft een overzicht van de in Nederland en/of Vlaanderen geregistreerde vaccins tegen buiktyfus. ViATIM® is een combinatievaccin tegen buiktyfus en hepatitis A. Uitgebreidere informatie over de samenstelling en andere kenmerken van deze vaccins is op alfabetische volgorde van de merknaam in bijlage 5 van deel A van het *Handboek vaccinaties*.

2.9.2 Wijze van toedienen en dosering

Drie vaccins worden parenteraal en één vaccin oraal toegediend (tabel 2.5). Het vaccinatieschema is afhankelijk van het gebruikte vaccin (tabel 2.6).

2.9.3 Beoogd effect

Vaccins tegen buiktyfus bieden een partiële bescherming tegen S. Typhi, maar niet tegen andere *Salmonella* species: er bestaat geen kruisbescherming[10]. De mogelijk gedeeltelijke kruisbescherming tegen paratyfus B van het levend verzwakte vaccin is klinisch niet van belang[27].

De parenteraal toe te dienen Vi-polysacharidevaccins zijn niet geconjugeerd. Derhalve wekken zij geen immunologisch geheugen op en bij een revaccinatie treedt dus geen boostereffect op, maar wordt ongeveer dezelfde antistoftiter bereikt als bij de initiële dosis. Niet-geconjugeerde polysacharidevaccins zijn onvoldoende of niet werkzaam bij kinderen jonger dan 2 jaar. Er zijn geconjugeerde Vi-polisacharidevaccinkandidaten ontwikkeld en in veelbelovende klinische studies onderzocht (t/m fase III), maar tot nu toe is geen van deze vaccins geregistreerd, noch nationaal, noch internationaal[10,28].

In een groot onderzoek in Chili (N = 225.998) is de *effectiveness* onderzocht van verschillende doseringen (2, 3 of 4 doses en verschillende *colony forming units* (cfu) van het levend verzwakte vaccin. Daarbij bleek na drie jaar het aantal bacteriologisch beves-

Tabel 2.5 Karakteristieken van vaccins tegen buiktyfus.

Productnaam	Type vaccin	Route	Minimum leeftijd	Aantal doses	Revaccinatie nodig na
Hepatyrix®	ViCPS	i.m.	15 jaar	1 of 2	3 jaar[a]
Typherix®	ViCPS	i.m.	2 jaar	1	3 jaar
TyphimVi®	ViCPS	i.m. of s.c.	2 jaar	1	3 jaar
ViATIM®	ViCPS	i.m. (of s.c.)	16 jaar	1	3 jaar[a,b]
Vivotif®	Ty21a	oraal	3 jaar	3[d]	1 of 3 jaar[c]

[a] Combinatievaccin tegen buiktyfus en hepatitis A.
[b] De normale route is intramusculair (i.m.), maar subcutane (s.c.) is toegestaan bij patiënten met verhoogde bloedingsneiging. Zie echter de nieuwe inzichten over subcutane toediening bij patiënten die anticoagulantia gebruiken (*Handboek vaccinaties*, deel A, § 24.10).
[c] Interval tussen boosters van 1 of 3 jaar is afhankelijk van verblijfsomstandigheden.
[d] In de Verenigde Staten worden 4 doses van het orale vaccin toegediend[15].

Tabel 2.6 Vaccinatieschema's van vaccins tegen buiktyfus.

Productnaam	Vaccinatieschema	Bijzonderheden
Hepatyrix®	1 x 0,5 ml i.m.	De vaccinatie wordt bij voorkeur 2 weken vóór vertrek uitgevoerd. Zie hoofdstuk 6 voor informatie over het vaccinatieschema van hepatitis A.
Typherix®	1 x 0,5 ml i.m.	De vaccinatie wordt bij voorkeur 2 weken vóór vertrek uitgevoerd.
TyphimVi®	1 x 0,5 ml i.m.	De vaccinatie wordt bij voorkeur 2 weken vóór vertrek uitgevoerd.
ViATIM®	1 x 1,0 ml i.m.	De vaccinatie wordt bij voorkeur 2 weken vóór vertrek uitgevoerd. Zie hoofdstuk 6 voor informatie over het vaccinatieschema van hepatitis A.
Vivotif®	3 x 1 capsule op dag 0, 2 en 4	Eerste dosis bij voorkeur ≥ 18 dagen voor vertrek. De capsules liefst nuchter, maar in ieder geval één uur voor een maaltijd innemen met water, thee of limonade, maar niet met melk(producten). Het vaccin wordt ontraden bij mensen met slikproblemen en kinderen < 3 jaar. Tussen gebruik van een antacidum en inname van het vaccin moet een interval van ≥ 1 uur zijn.

tigde gevallen van buiktyfus het laagst in de groep van 4 doses en het hoogst in de groep van 2 doses. Op basis van deze bevinding werd het orale vaccin in de Verenigde Staten en in Canada geregistreerd voor 4 doses, terwijl het elders ter wereld voor 3 doses is geregistreerd[10].
Levend verzwakte vaccins, die goede immuniteit opwekken na slechts één dosis zijn in ontwikkeling (fase I en II), waarbij gebruik gemaakt wordt van recombinant DNA-technieken[10].

Klinisch onderzoek met vaccins tegen buiktyfus is vrijwel altijd uitgevoerd bij de lokale bevolking in endemische gebieden. Daar werd een vaccineffectiviteit vastgesteld van 55-72%, afhankelijk van het continent waar het onderzoek werd uitgevoerd en van het feit of men de effectiviteit berekend heeft op door kweek bevestigde gevallen of op klinisch verdachte gevallen[14].
Als bescherming optreedt, dan gebeurt dat volgens de productinformatie van de betreffende producenten na 14 dagen, maar volgens de WHO treedt bescherming al na 7 dagen op[27].
Na primovaccinatie tegen buiktyfus is de gevaccineerde gedurende 3 jaar beschermd. De beschermingduur kan door revaccinatie met 1 tot 2 jaar (oraal vaccin) of 3 jaar (parenteraal vaccin) worden verlengd.

2.9.4 Postvaccinale verschijnselen

In tabel 2.7 staan de postvaccinale verschijnselen van vaccins tegen buiktyfus, zoals die vermeld zijn in de betreffende *Summary of Product Characteristics* (SPC). Voor algemene opmerkingen over de interpretatie van in SPC's vermelde postvaccinale verschijnselen wordt verwezen naar de Inleiding tot deel B (pag. 1).

2.9.5 Contra-indicaties

Voor alle vaccins geldt de algemene contra-indicatie van aangetoonde ernstige overgevoeligheid voor een bestanddeel van het vaccin.
Voor het levende orale vaccin geldt bovendien dat het niet mag worden toegediend aan patiënten met een stoornis in de cellulaire immuniteit, waaronder HIV-positieve personen. Bij patiënten die immunosuppressieve medicatie krijgen, moet tussen de laatste inname van deze middelen en het innemen van het orale vaccin tegen buiktyfus ten minste drie maanden liggen.
Om de capsules van het orale vaccin te kunnen doorslikken, moet de te vaccineren persoon over een goede slikfunctie beschikken. Om verslikken uit te sluiten wordt daarom afgeraden dit vaccin toe te dienen bij kinderen jonger dan 3 jaar. Echter, 8% van 7 jaar oude kinderen blijkt ondanks een goede slikfunctie niet in staat de capsules door te slikken[29].
Er zijn weliswaar vloeibare vaccins geregistreerd, maar deze worden niet meer geproduceerd[11].

Tabel 2.7 Postvaccinale verschijnselen gemeld na toediening van vaccins tegen buiktyfus als vermeld in de SPC's geldend op 1-3-2013.
(1 = Hepatyrix®; 2 = Typherix®; 3 = TyphimVi®; 4 = ViATIM®; 5 = Vivotif®)
Indeling volgens de MedDRA-systematiek.

MedDRA orgaanklasse	Postvaccinaal verschijnsel	Vaccins				
		1[a]	2	3	4[a]	5
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reacties	ZZ	ZZ	X		ZZ
	Anafylactische shock	ZZ		X		
	Anafylactoïde reacties	ZZ				
	Anafylaxie		ZZ			
	Overgevoeligheid					ZZ
	Serumziekte			X		
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid			X	S	ZZ
	Hoofdpijn	V	V	X	ZV	V
	Paresthesie					ZZ
	Syncope	ZZ				
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Astma			X		
Maagdarmstelselaandoeningen	Braken			X		V
	Buikpijn			X		V
	Diarree			X	V	V
	Misselijkheid	V	V	X	V	V
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Dermatitis					ZZ
	Exantheem					ZZ
	Jeuk/pruritus	V	V	X	S	ZZ
	Rash/erytheem	ZV			S	V
	Urticaria/netelroos		ZZ	X		ZZ
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie/gewrichtspijn			X	V	ZZ
	Myalgie/spierpijn			X	ZV	ZZ
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie				ZV	ZZ
	Koorts	V	V	V	V	V
	Malaise	V	V	X	ZV	ZZ
	Oedeem op de injectieplaats				ZV	n.v.t.
	Pijn in het algemeen	V	V			
	Pijn op de injectieplaats	ZV	ZV	ZV	ZV	n.v.t.
	Rillingen (koude –)					ZZ
	Roodheid op de injectieplaats		ZV	ZV	ZV	n.v.t.
	Verharding op de injectieplaats			ZV	ZV	n.v.t.
	Vermoeidheid			X		ZZ
	Zwelling op de injectieplaats	V	V			n.v.t.

ZZ = zeer zelden = < 1:10.000; Z = zelden = > 1:10.000, maar < 1:1.000; S = soms = > 1:1.000, maar < 1:100; V = vaak = > 1: 100, maar < 1:10; ZV = zeer vaak = > 1:10; X = incidentie niet vermeld c.q. onbekend.
[a] De SPC's van deze combinatievaccins vermelden ook postvaccinale verschijnselen die in PMS zijn gemeld na toediening van monovalente buiktyfus- en/of hepatitis A-vaccins, al dan niet van dezelfde producent. In tabel 2.7 zijn echter alleen de postvaccinale verschijnselen opgenomen die na toediening van het combinatievaccin zijn gemeld. Zie hoofdstuk 6 voor een overzicht van postvaccinale verschijnselen van overige (combinatie)vaccins tegen hepatitis A.

Omdat voor een goed effect van het orale levende vaccin bacterievermenigvuldiging in de darm moet plaatsvinden, wordt afgeraden om het tijdens het doormaken van gastro-enteritis toe te dienen. Om dezelfde reden wordt geadviseerd om het ook niet toe te dienen tijdens een antibioticakuur en te wachten tot minstens een week na het einde van die kuur[3].

Het gebruik van antimalariamiddelen, met name mefloquine en chloroquine, werd in het verleden als een contra-indicatie beschouwd, omdat deze stoffen de effectiviteit van het vaccin zouden ver-

minderen. De WHO beveelt aan om 3 dagen voorafgaand en volgend op vaccinatie geen proguanil, mefloquine of antibiotica toe te dienen[30]. In zowel Nederland[17] als België[32] wordt dit advies overgenomen. De AAP adviseert verder nog om proguanil niet eerder te gebruiken dan 10 dagen na de laatste dosis oraal tyfusvaccin[16].

2.9.6 Afstemming met andere vaccinaties

Alle in dit hoofdstuk besproken vaccins tegen buiktyfus kunnen in de praktijk simultaan met elk ander vaccin worden toegediend. Bij niet simultane toediening hoeven geen intervallen in acht worden genomen, óók niet met levende vaccins die parenteraal worden toegediend (zie *Handboek vaccinaties*, deel A, hoofdstuk 16).

2.9.7 Toepassing van vaccins tegen buiktyfus in Nederland

Vaccinatie in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma

Vaccinatie tegen buiktyfus wordt niet in het kader van het RVP uitgevoerd, maar uitsluitend op individuele indicatie (reizigersvaccinatie).

Vaccinatie van reizigers

Het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadvisering (LCR) baseert de indicatie voor vaccinatie tegen buiktyfus op een aantal criteria: het land van bestemming, de verblijfsduur, de verblijfsomstandigheden en eventuele bijzondere omstandigheden, zoals het gebruik van antacida. Voor details van de reizigersadvisering wordt verwezen naar de Landelijke Protocollen Reizigersadvisering[31] (alleen voor abonnementhouders).

2.9.8 Toepassing van vaccin tegen buiktyfus in Vlaanderen

Vaccinatie in het kader van het basisvaccinatieschema van de Vlaamse Overheid

Evenals in Nederland maakt de vaccinatie tegen buiktyfus geen deel uit van het algemene vaccinatieprogramma voor kinderen.

Vaccinatie van reizigers

Vaccinatie is aangewezen voor avontuurlijke reizen onder slechte hygiënische omstandigheden of bij een reisduur van meer dan 3 weken naar een endemisch gebied. Om welke landen het gaat kan men vinden in de landenlijst op: http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/tabelN11.pdf. Deze lijst wordt ieder jaar geactualiseerd.

2.10 Overige preventieve maatregelen

2.10.1 Leefregels

Gezien de beperkte bescherming die vaccinatie biedt blijven algemene preventieve maatregelen tegen reizigersdiarree van het allergrootste belang. Het risico op salmonella-infectie kan worden verminderd door goede persoonlijke en voedselhygiene.

Op reis volgt men het beste de volgende leefregels:

- Zorg voor goede persoonlijke en toilethygiëne.
- Drink geen kraanwater en gebruik het niet voor tanden poetsen, maar gebruik water uit flessen, waarvan de verzegeling van de dop bij aankoop nog niet verbroken is.
- Als alleen kraanwater beschikbaar is, kook het dan ten minste 5 minuten.
- Drink alleen verpakte, gepasteuriseerde melk.
- Gebruik geen ijsblokjes.
- Eet geen schepijs.
- Eet alleen doorbakken of gekookt voedsel en direct na bereiding.
- Eet geen rauwe groenten.
- Eet geen rauw vlees, vis of schaaldieren.
- Eet alleen fruit dat u zelf in veilig water gewassen hebt en zelf hebt geschild.

2.10.2 Wering van kinderopvang, school en werk

De adviezen met betrekking tot wering van patiënten met buiktyfus en hun contacten van kinderopvang, school, werk, et cetera zijn in Nederland en Vlaanderen niet op alle punten eensluidend. Zie voor de verschillen tabel 2.8.

Tabel 2.8 Verschillen in adviezen met betrekking tot de wering van patiënten en contacten met buiktyfus van kinderopvang, school en werk tussen Nederland en Vlaanderen.

Omgeving	Te weren persoon	Advies met betrekking tot wering	
		Nederland[17]	Vlaanderen[32]
NL: Kinderdagverblijf of basisschool groepen 1 en 2[b] VL: Personen bij wie geen begrip van hand- en toilethygiëne verondersteld kan worden	Patiënt	Weren tot feceskweek 3x negatief is[a]	Periode van wering in overleg met Dienst Infectieziektebestrijding.
	Gezinscontacten	Weren bij klachten die kunnen wijzen op buiktyfus tot uitslag kweek bekend is; bij positieve kweek zelfde regime als patiënt.	
	Broer of zus		Weren bij klachten die kunnen wijzen op buiktyfus tot uitslag kweek negatief is.
NL: Basisschool groepen 3 t/m 8[b] VL: Personen bij wie begrip van hand- en toilethygiëne verondersteld kan worden	Patiënt	Weren tot klinisch herstel is opgetreden.	Idem als NL.
	Gezinscontacten	Weren bij klachten die kunnen wijzen op buiktyfus tot klinisch herstel.	Idem als NL.
Beroepsmatig contact met levensmiddelen	Patiënt	Weren tot feceskweek 3x negatief is.[a]	Idem als NL.
Beroepsmatig contact met patiënten	Patiënt	Weren tot feceskweek 3x negatief is.[a]	Idem als NL.

[a] Voorwaarden kweekafname: 1. Tussen de kweken moet een interval van minimaal 1 dag zitten; 2. De kweken moeten minimaal 2 weken na een eventuele antibioticakuur zijn afgenomen; 3. De kweken moeten minimaal 3 weken na de laatste koortsdag zijn afgenomen.
[b] De indeling in deze twee groepen berust op het verondersteldе afwezige dan wel aanwezige begrip van hand- en toilethygiëne.

Pierre-Fidèle Bretonneau gaf in 1822 een goede beschrijving van buiktyfus.

Rudolf Virchov wees in 1848 op het belang van goede hygiëne, vooral in het omgaan met fecaliën.

Karl Eberth ontdekte in 1879 de verwekker van buiktyfus, Eberthella typhi *(thans genaamd* Salmonella Typhi*).*