



IMMUUNSTOORNISSEN BIJ KINDEREN MET OTITIS MEDIA

Auteurs R.H. Veenhoven en E.A.M. Sanders

Trefwoorden otitis media acuta, immuunstoornissen, dysimmunoglobulinemie

Samenvatting

Van alle zuigelingen en peuters maakt 5-10% vier of meer episoden van een oorontsteking per jaar door. Meestal is dit een tijdelijk probleem en verdwijnen de otitiden bij het ouder worden. Soms komen de otitiden zeer vaak voor of kennen ze een abnormaal beloop met complicaties als mastoiditis. Een immunologisch onderzoek is dan zinvol om een immuundeficiëntie uit te sluiten.

Agammaglobulinemie of hypogammaglobulinemie komen echter zelden voor. Andere afwijkingen die men meer aantreft zijn een verlaagd IgA of één of meer verlaagde IgG-subklassen, met name het IgG2. Ook is vaak de antistofrespons tegen polysacchariden gestoord. Deze bevindingen kunnen richting geven aan de behandeling van kinderen waarbij otitiden frequent recidiveren.

(Ned Tijdschr Allergie 2005;5(2):58-63)

Inleiding

Recidiverende bacteriële luchtweginfecties, zoals otitis media acuta (OMA), zijn een veel voorkomend probleem op de kinderleeftijd. Van alle kinderen krijgt 80% voor de leeftijd van 6 jaar ten minste eenmaal een OMA en circa 50% van alle kinderen maakt 3 OMA-episoden door voor hun 3^e verjaardag.¹

Het is gangbaar kinderen met 4 of meer OMA-episoden per jaar otitisgepredisponeerd ('otitis-prone') te noemen. Voor deze definitie komt 5-10% van alle kinderen in aanmerking. Behalve het frequent recidiveren kunnen deze infecties bij 'otitis-prone' kinderen zich ook kenmerken door een ernstig, langdurig of ongewoon beloop met complicaties als mastoiditis. Meestal zijn dan antibiotica nodig om het kind te laten opknappen.

Het is niet mogelijk op alleen klinische gronden patiënten met een serieuze afweerstoornis te selecteren. Met een serieuze afweerstoornis wordt een ernstige a- of hypogammaglobulinemie bedoeld waarvoor therapie noodzakelijk is om langetermijngevolgen als bronchiëctasieën of ernstige infecties als meningitis te voorkomen.

Behalve deze vrij zeldzame a- en hypogammaglobulinemie zijn de problemen bij patiënten met recidi-

verende bacteriële luchtweginfecties vaker gerelateerd aan een drietal humorale immuundeficiënties behorend tot de oude term 'dysimmunoglobulinemie'. Dit zijn: IgA-deficiëntie, IgG-subklassedeficiëntie of een selectieve antistofdeficiëntie tegen polysacchariden. Aangeboren complementdeficiënties zijn relatief zeldzaam. Factoren die bijdragen aan een gevonden humorale immuundeficiëntie kunnen bovendien nog Fc-receptorpolymorfismen of een deficiëntie van het mannosebindend lectine zijn. Op zichzelf hebben deze varianten echter geen betekenis.^{2,3}

Aan de hand van immunologisch onderzoek bij een grote groep Nederlandse kinderen (n=365) in de leeftijd van 1-6 jaar met recidiverende OMA-episoden in de voorgeschiedenis, wordt het voorkomen van de meest voorkomende vormen van dysimmunoglobulinemie besproken.⁴ Patiënten met a- en hypogammaglobulinemie zijn reeds tevoren uitgesloten van dit onderzoek. Tevens worden de huidige adviezen voor immunologische evaluatie opnieuw tegen het licht gehouden en zullen therapeutische opties worden besproken. In deze discussie wordt de betekenis van het recent geregistreerde 7-valente pneumokokkenconjugaatvaccin (Prevenar[®]) meegenomen.



Tabel 1. Het aantal kinderen in de leeftijd van 12-24 maanden en ouder met serumspiegels van IgA, IgM, IgG, IgG1 en IgG2 beneden de 2 standaarddeviaties voor het leeftijdsgemiddelde.

	12-24 maanden (n=153)	25-84 maanden (n=212)	p-waarde
laag IgA	28 (18,3%)	15 (7,1%)	0,001*
laag IgM	9 (5,9%)	7 (3,3%)	0,24
laag IgG	5 (3,3%)	7 (3,3%)	0,99
laag IgG1	1 (0,7%)	1 (0,5%)	1,00
laag IgG2	50 (32,7%)	32 (15,1%)	0,001*

*significant verschil tussen kinderen in de leeftijd van 12-24 maanden en ouder ($p < 0,05$, χ^2 - of Fisher-exacttoets)

Verwekkers

De belangrijkste bacteriële verwekkers van OMA zijn *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (voornamelijk de niet-typeerbare) en *Moraxella catarrhalis*. *S. pneumoniae* wordt bij 20-60% van de acute otitiden uit het middenoorvocht gekweekt.⁵ Indien er op het middenoorvocht behalve klassieke microbiologische kweektechnieken ook antigeenbepalingen of moleculaire technieken worden toegepast, worden pneumokokken bij meer dan 60% van alle OMA's aangetoond.⁶ Er zijn meer dan 90 serotypen van pneumokokken bekend.⁷ De serologische diversiteit berust op verschillen in de structuur van de kapselpolysacchariden. Antilichamen tegen deze kapselpolysacchariden geven typespecifieke bescherming tegen infecties. Een beperkt aantal serotypen (19F, 23F, 14, 6B, 6A, 19A en 9V) zijn wereldwijd verantwoordelijk voor 60-70% van alle pneumokokkenotitiden.⁸

Humorale immuniteit

De humane immunoglobulinen worden verdeeld in 5 klassen (IgM, IgG, IgA, IgD en IgE) met betreffende subklassen (IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 en IgG4).

Voor een effectieve afweer tegen gekapselde bacteriën zoals *S. pneumoniae* zijn de specifieke antistoffen die gericht zijn tegen het polysaccharidekapsel van de bacterie, essentieel. Polysacchariden behoren tot T-lymfocytonafhankelijke antigenen, dat wil zeggen dat ze tot een antistofrespons kunnen leiden zonder noodzakelijke aanwezigheid van T-cellen. Rond de leeftijd van 18-24 maanden komt de antistofrespons tegen de meeste van deze antigenen bij de mens op gang. Dit in tegenstelling tot de antistofrespons tegen eiwitantigenen (T-lymfocytafhanke-

lijke antigenen), waartegen de mens al tijdens de eerste levensmaanden antistoffen kan maken, bijvoorbeeld na vaccinatie met het difterie-, kinkhoest-, tetanus- en poliomyelitisvaccin. T-celonaafhankelijke antigenen, zoals kapselpolysacchariden van pneumokokken, kunnen door het ontbreken van T-celactivatie bovendien geen immunologisch geheugen induceren. Dit wil zeggen dat een herhaalde vaccinatie niet leidt tot hogere antistoftiters.

Tijdens een pneumokokkeninfectie en een eerste vaccinatie met een pneumokokkenvaccin produceren zuigelingen en jonge kinderen voornamelijk IgG1-antistoffen, terwijl op latere leeftijd zowel IgG1- als IgG2-antistoffen worden geproduceerd. Mogelijk zijn juist deze IgG2-antistoffen belangrijk voor een effectieve bescherming tegen mucosale infecties als OMA. In vivo is effectieve opsonisatie van pneumokokken vooral gecorreleerd aan dit type antistoffen.⁹ Een kind blijkt echter tegen invasieve infecties ook heel effectief beschermd te zijn door IgG1-antistoffen.

Behalve antistoffen en complement, die nodig zijn voor effectieve opsonisatie, zijn ook fagocyterende cellen als granulocyten met receptoren (het Fc-gedeelte) voor opsoniserende antistoffen en complement noodzakelijk. Granulocyten- en complementdeficiëntie komen echter weinig voor. Meestal betreft het een antistofprobleem.

Dysimmunoglobulinemie bij 'otitis-prone' kinderen

Meerdere studies toonde bij 'otitis-prone' kinderen zowel normale als gestimuleerde waarden van serum-IgA, -IgM, -IgG en -IgG1 aan.^{10,11} Twee auteurs rapporteerden lagere serum-IgG2-spiegels maar anderen bevestigden dit niet.^{12,13}

Tabel 2. Serumimmunoglobulineconcentraties bij kinderen aan de hand van het aantal doorgemaakte OMA-episoden in het jaar voorafgaand aan de evaluatie.

Immunoglobuline (g/l)	2-3 OMA-episoden/jaar (n=134)		≥ 4 OMA-episoden/jaar (n=231)		p-waarde
	IgA	0,71	(0,01-3,58)	0,59	
IgM	1,44	(0,05)	1,30	(0,04)	0,02
IgG	9,67	(0,28)	8,80	(0,18)	0,02
IgG1	7,80	(0,26)	6,95	(0,14)	0,005
IgG2	0,99	(0,05)	0,83	(0,03)	0,005

De waarden voor serum-IgM, -IgG, -IgG1 en -IgG2 zijn gemiddelde waarden ('standard error of the mean' (SEM)). Alleen voor IgA is de mediane waarde (range) weergegeven vanwege een scheve verdeling. Statistische analyse vond plaats met Student's t-toets en bij een ongelijke verdeling de Mann-Whitney-toets. OMA=otitis media acuta

In onze studie bij 365 kinderen van 1-6 jaar oud met ten minste 2 otitiden per jaar werd een opvallend hoog percentage kinderen met lage IgG2-serumspiegels gevonden.⁴ Deze IgG2-spiegels waren gedefinieerd als een serumspiegel beneden 2 standaarddeviaties voor het leeftijdsgemiddelde. Op de leeftijd van 12-24 maanden bedroeg dit percentage 32,7% (zie Tabel 1). Bij oudere kinderen was dit percentage lager maar nog steeds 15,1%. Een absolute IgG2-deficiëntie (<0,02 g/l) werd slechts bij 9 (2,5%) van de 365 kinderen vastgesteld. Bij kinderen in de leeftijd van 12-24 maanden konden daarnaast ook frequent (18,3%) verlaagde serum-IgA-spiegels aangetoond worden. Bij oudere kinderen zag men dit niet meer. Absolute IgA-deficiëntie (<0,05 g/l) werd bij 5 (1,4%) van de 365 kinderen gediagnosticeerd.

In onze studie zagen we dat 'otitis-prone' kinderen met 4 of meer OMA-episoden per jaar gemiddeld lagere serumspiegels van IgA, IgM, IgG en IgG-subklassen hadden dan kinderen met minder frequente (2-3) OMA-episoden per jaar (zie Tabel 2). Vanwege de recidiverende infecties zou juist meer stimulatie van het immuunsysteem verwacht mogen worden. Met betrekking tot de specifieke antipolysaccharideantistofsynthese hebben kinderen met frequent recidiverende OMA-episoden lagere titers IgG2-antipneumokokkenpolysaccharideantistoffen dan gezonde kinderen.^{14,15} Verder tonen kinderen met recidiverende bacteriële luchtweginfecties van 2 jaar en ouder in 15-25% van de gevallen een verlaagde antipolysaccharideantistofrespons na vaccinatie met een polysaccharidevaccin (hetzij na toediening van Pneumovax 23[®], hetzij na toediening van het polysaccharidevaccin van *H. influenzae* b, PRP).¹⁶⁻¹⁸ Bij kinderen met IgA- en/of IgG2-deficiëntie ligt dit

percentage hoger. Veertig procent toont een verlaagde antipolysaccharideantistofrespons na toediening van Pneumovax 23[®].¹⁷

In het jaar 2000 is het 7-valente pneumokokkenconjugaatvaccin Prevenar[®] (Wyeth Lederle) in de Verenigde Staten op de markt gekomen en vanaf 2001 ook in Europa. In dit vaccin zijn de kapselpolysacchariden gekoppeld aan een dragereiwit (difterietoxoïd). In plaats van een T-celafhankelijke antipolysaccharideantistofrespons heeft de respons hierdoor een T-celafhankelijk karakter gekregen. Het pneumokokkenconjugaatvaccin is in staat bij zuigelingen vanaf de leeftijd van 2 maanden na herhaald vaccineren goede antistofresponsen op te wekken voor de 7 serotypen die in het vaccin zijn opgenomen.

In ons onderzoek bij kinderen van 1-6 jaar met recidiverende OMA's worden na conjugaatvaccinatie bij vrijwel alle kinderen fraaie antistoftiters geïnduceerd tegen 6 van de 7 pneumokokkenserotypen van het conjugaatvaccin. De antistofrespons tegen pneumokokkenserotype 6B blijft echter opvallend achter, vooral bij kinderen van 12-24 maanden (<1,0 mg/l).¹⁹ Dit kan wijzen op een subtiele immuunstoornis betreffende het zwak immunogene serotype 6B bij kinderen met recidiverende otitiden. Deze lage antistofrespons tegen pneumokokkenserotype 6B na vaccinatie met het conjugaatvaccin is ook gezien in 2 andere studies bij kinderen met recidiverende bacteriële luchtweginfecties die niet of matig reageerden op het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin.^{20,21} In ons onderzoek bestond echter wel een goede affiniteitsrijping van de antistoffen. Bovendien was er ondanks de lage titers toch een goede klinische effectiviteit op het nasofaryngeale dragerschap van pneumokokkenserotype 6B.



In de groep kinderen van 25-84 maanden toont de groep met 4 of meer otitiden per jaar, ondanks leeftijdsadequate serumtiters (met uitzondering van type 6B), gemiddeld toch lagere IgG-antipneumokokkenantistoffen dan kinderen met 2-3 otitiden per jaar. Dit kan opnieuw wijzen op een verminderde antistofrespons bij deze oudere groep kinderen. Bij kinderen in de leeftijd van 12-24 maanden wordt dit fenomeen niet waargenomen. In tegenstelling tot de responsen tegen kapselpolysacchariden, blijken in onze groep kinderen de responsen tegen T-celafhankelijke antigenen zoals difterie-, tetanus- en het mazelenvaccin, overeen te komen met gezonde controles.²²

Onderzoek bij individuele patiënten

De benadering van patiënten met recidiverende otitiden betreft allereerst een gedetailleerde anamnese met betrekking tot de frequentie, aard en vooral het beloop van de doorgemaakte infecties. Bij een anamnese die suggestief is voor zeer frequente, ernstige, chronische of ongewoon verlopende bacteriële bovensteluchtweginfecties lijkt verder immunologisch onderzoek geïndiceerd.²³ In eerste instantie worden de immunoglobulinen IgM, IgG en IgA bepaald om een a- en hypogammaglobulinemie uit te sluiten. Het is van belang deze titers niet alleen te relateren aan de leeftijd maar ook aan het aantal doorgemaakte infecties. Zo kan een laag normaal IgG bij zeer frequente otitiden wijzen op een onvoldoende responsief immuunsysteem.

Hoewel het meten van IgG-subklassen tot op heden aan discussie onderhevig is, wijst onder andere ons Nederlandse onderzoek waarschijnlijk op een klinische betekenis van verlaagd IgG2.⁴ Het bepalen van IgG-subklassen lijkt dan ook inzicht te geven in de humorale afweer. Het meten van IgA-subklassen levert geen extra informatie op. Verder kan overwogen worden boven de leeftijd van 24 maanden de specifieke antistofsynthese te testen door het bepalen van antistoffen na pneumokokkenpolysaccharidevaccinatie met Pneumovax 23[®]. Vrijwel alle patiënten hebben een fraaie respons op het sterk immunogene polysaccharidetype 3, maar een groter aantal respondeert onvoldoende op polysaccharidetype 4 en/of 9. De diagnostische betekenis van het nieuwe pneumokokkenconjugaatvaccin bij het testen van de specifieke antistofsynthese is op dit moment nog onduidelijk. Aangezien ons onderzoek liet zien dat de T-celafhankelijke responsen bij deze groep patiënten normaal zijn, lijkt verder onderzoek naar eiwitantigenen zoals tetanus- en difterieantistoffen in eerste instantie

niet zinvol, tenzij er sprake is van een hypogammaglobulinemie.

Implicaties voor behandeling

Een multifactoriële aandoening als OMA vereist natuurlijk vooralsnog een multifactoriële aanpak. Risicofactoren vanuit de omgeving op het ontstaan van OMA als crèchebezoek en het hebben van broertjes of zusjes zijn natuurlijk moeilijk te beïnvloeden. Daarentegen kunnen factoren zoals het gebruik van een speen en het binnenshuis roken door ouderen vermeden worden. Verder gaat van borstvoeding tijdens het eerste levensjaar een preventieve werking uit. Ten slotte heeft natuurlijk ook het plaatsen van trommelvliesbuisjes zijn effectiviteit bewezen. Vijftig procent van de otitiden kunnen hiermee worden voorkomen.²⁴ Een buisje zit gemiddeld 9 maanden in situ.

Wanneer desondanks otitiden frequent blijven recidiveren, moet antibiotische profylaxe worden overwogen. Een duidelijke dysimmunoglobulinemie wordt als een belangrijk gegeven beschouwt om de beslissing om gedurende een langere periode antibioticaprofylaxe te geven, te onderbouwen. De primaire keuze is trimethoprim/sulfamethoxazol 18-24 mg/kg/dag in 2 dagelijkse doses. Een afwezige antipolysaccharideantistofrespons na toediening van Pneumovax 23[®] samen met ernstige klinische infecties als recidiverende pneumonie of invasieve infecties als sepsis of meningitis rechtvaardigen het gebruik van intraveneus toegediend gammaglobuline (IVIG). Bij de behandeling van recidiverende otitiden zonder onderliggende immuundeficiëntie heeft IVIG echter geen plaats. Bij het ouder worden van het kind zullen de meeste antistofdeficiënties zich normaliseren en verdwijnt ook meestal de infectiegevoeligheid. Dit wordt bijvoorbeeld gezien bij een lage IgA- of IgG2-serumspiegel. Anderzijds kan zich soms ook een geleidelijke progressieve uitval van immunologische functies ontwikkelen. Dit uit zich in het persisteren en zich uitbreiden van de klinische problemen en rechtvaardigt het opnieuw testen van de immunoglobulinen na 1-2 jaar. Bij het ontstaan van een 'common variable immunodeficiency' wordt aanvankelijk vaak alleen een IgA-deficiëntie met mogelijk een IgG2-subklassedeficiëntie en een antipolysaccharideantistofdeficiëntie gezien, die zich uiteindelijk ontwikkelt tot een hypogammaglobulinemie. Het blijft daarom zaak, zeker in het geval van het frequent blijven recidiveren van de bacteriële luchtweginfecties, de immunologische parame-



Aanwijzingen voor de praktijk

1. Immunologisch onderzoek bij kinderen met het zeer frequent recidiveren van acute otitis of met een ernstig of langdurig beloop van otitis is zinvol om een ernstige immunodeficiëntie als a- of hypogammaglobulinemie uit te sluiten.
2. De bepaling van immunoglobulinen, IgG-subklassen (in bijzonder dat van IgG2) en titers van antipneumokokkenpolysaccharideantistoffen kunnen een rol spelen bij de keuze van de behandeling van kinderen met recidiverende otitiden.
3. Bij een aangetoonde dysimmunoglobulinemie is een follow-up van de immunologische parameters geïndiceerd in het geval van het blijven recidiveren van de otitiden of het optreden van andere serieuze infecties als pneumonie, sepsis of meningitis.
4. Bij kinderen in de leeftijd van 1-6 jaar voorkomt het nieuwe pneumokokkenconjugaatvaccin Prevenar®, ondanks goede antistofresponsen tegen 6 van de 7 serotypen waartegen wordt ingeënt, het recidiveren van otitiden niet.

ters tot op latere leeftijd te vervolgen. Het pneumokokkenconjugaatvaccin Prevenar®, mits toegediend op zeer jonge zuigelingenleeftijd, beschermt in geringe mate (9-23%) kinderen tegen herhaalde OMA-episoden.²⁵ In onze studie bij kinderen van 1-6 jaar die al eerder OMA-episoden hadden doorgemaakt, bleek echter dat vaccinatie met het 7-valente pneumokokkenconjugaatvaccin nieuwe otitiden niet kon voorkomen.²⁷ In deze groep kinderen bestaat dus geen indicatie voor pneumokokkenconjugaatvaccinatie.

Referenties

1. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Greater Boston Otitis Media Study Group. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis* 1989;160:83-94.
2. Sanders LA, Van de Winkel JG, Rijkers GT, Voorhorst-Ogink MM, De Haas M, Cape PJ, et al. Fc gamma receptor IIa (CD32) heterogeneity in patients with recurrent bacterial respiratory tract infections. *J Infect Dis* 1994;170:854-61.
3. Van Deuren M. Immunology in the medical practice. XXVII. Mannose-binding lectin, an important link for nonspecific or hereditary immune reaction. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1214-9.
4. Veenhoven R, Rijkers G, Schilder A, Adelmeijer J, Uiterwaal C, Kuis W, et al. Immunoglobulins in otitis-prone children. *Pediatric Res* 2004;55:159-62.
5. Del Beccaro MA, Mendelman PM, Inglis AF, Richardson MA, Duncan NO, Clausen CR, et al. Bacteriology of acute otitis media: A new perspective. *J Pediatr* 1992;120:81-4.
6. Leinonen MK. Detection of pneumococcal capsular polysaccharide antigens by latex agglutination, counterimmunoelectrophoresis, and radioimmunoassay in middle ear exudates in acute otitis media. *J Clin Microbiol* 1980;11:135-40.
7. Henrichsen J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microb* 1995;33:2759-62.
8. Hausdorff WP, Yothers G, Dagan R, Kilpi T, Pelton SI, Cohen R, et al. Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1008-16.
9. Rodriguez ME, Van der Pol WL, Sanders LA, Van de Winkel JG. Crucial role of Fc gammaRIIIa (CD32) in assessment of functional anti-*Streptococcus pneumoniae* antibody activity in human sera. *J Infect Dis* 1999;179:423-33.
10. Berman S, Lee B, Nuss R, Roark R, Giclas PC. Immunoglobulin G, total and subclass in children with or without recurrent otitis media. *J Pediatr* 1992;121:249-51.
11. Sørensen CH, Nielsen LK. Plasma IgG, IgG subclasses and acute-phase proteins in children with recurrent acute otitis media. *APMIS* 1988;96:676-80.
12. Freijd A, Oxelius VA, Rynnel-Dagoo B. A prospective study demonstrating an association between plasma IgG2 concentrations and susceptibility to otitis media in children. *Scand J Infect Dis* 1985;17:115-20.
13. Jørgensen F, Andersson B, Hanson LA. Gamma-globulin treatment of recurrent acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:389-94.
14. Freijd A, Hämmarström L, Persson MAA, Smith CIE. Plasma anti-pneumococcal antibody activity of the IgG class and subclasses in otitis-prone children. *Clin Exp Immunol* 1984;56:233-8.



15. Sanders LA, Rijkers GT, Kuis W, Tenbergen-Meekes AJ, De Graeff-Meeder BR, Hiemstra I, et al. Defective antipneumococcal polysaccharide antibody response in children with recurrent respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:110-9.
16. Herrod HG, Gross S, Insel R. Selective antibody deficiency to *Haemophilus influenzae* type B capsular polysaccharide vaccination in children with recurrent respiratory tract infection. *J Clin Immunol* 1989;9:429-34.
17. Sanders EAM, Rijkers GT, Tenbergen-Meekes AM, Voorhorst-Ogink MM, Zegers BJ. Immunoglobulin isotype specific antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Res* 1995;37:812-9.
18. Dhooge IJ, Van Kempen MJ, Sanders LA, Rijkers GT. Deficient IgA and IgG2 anti-pneumococcal antibody levels and response to vaccination in otitis-prone children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;64:133-41.
19. Veenhoven R, Van Kempen W, Wiertsema S, Uiterwaal C, Schilder A, Rijkers G, et al. Immunogenicity of combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination in children with recurrent AOM. 4th International Symposium on *Pneumococci and Pneumococcal Diseases Helsinki; 2004 May 9-13: [abstract] p. 233.*
20. Sorensen RU, Leiva LE, Giangrosso PA, Butler B, Javier FC 3rd, Sacerdote DM, et al. Response to a heptavalent conjugate *Streptococcus pneumoniae* vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:685-91.
21. Zielen S, Bühring I, Strnad N, Reichenbach J, Hofmann D. Immunogenicity and tolerance of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in nonresponders to the 23-valent pneumococcal vaccine. *Infect and Immun* 2000;68:1435-40.
22. Wiertsema SP, Sanders EA, Veenhoven RH, Van Heerbeek N, Van den Hof S, Berbers GA, et al. Antibody levels after regular childhood vaccinations in the immunological screening of children with recurrent otitis media. *J Clin Immunol* 2004;24:354-60.
23. De Vries E, Kuijpers TW, Van Tol MJD, Van der Meer JWM, Weemaes CMR, Van Dongen JMM. Immunologie in de medische praktijk. XXXV. Diagnostiek bij vermoeden van een afweerstoornis: onderzoeksprotocollen voor patiënten met opportunistische of recidiverende ernstige infecties, sterke vermagering en niet-gedijen ('failure to thrive'). *Ned*

Tijdschr Geneesk 2000;144:2197-2203.

24. Rosenfeld RM. Clinical efficacy of medical therapy. In: Rosenfeld RM, Bluestone CD, editors. *Evidence-based otitis media*, 2nd ed. BC Decker; 2003. p. 199-226.

25. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.

26. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.

27. Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media. *Lancet* 2003;361:2189-95.

Ontvangen 7 november 2004, geaccepteerd 10 februari 2005.

Correspondentieadres

Dr. R.H. Veenhoven, kinderarts

Spaarne Ziekenhuis
Afdeling Kindergeneeskunde
Postbus 770
2130 AT Hoofddorp
Tel.: 023 890 89 00
Fax: 023 890 74 01
E-mail: rveenhoven@spaarneziekenhuis.nl

Prof. dr. E.A.M. Sanders, kinderarts

Universitair Medisch Centrum Utrecht
Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht
Afdeling Immunologie/Reumatologie
Postbus 85500
3508 GA Utrecht

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.

NA 2 TRAPPEN BUITEN ADEM?

DOE DE TEST OP WWW.HEBIKCOPD.NL



Lucht
voor
Het
Leven