Downloaded from UvA-DARE, the institutional repository of the University of Amsterdam (UvA)
http://hdl.handle.net/11245/2.33931

File ID	uvapub:33931
Filename	Borgdorff_han_1_.pdf
Version	unknown

SOURCE (OR PART OF THE FOLLOWING SOURCE):

Type	inaugural speech
Title	Volksziekten in verre landen
Author	M.W. Borgdorff
Faculty	UvA: Universiteitsbibliotheek
Year	2003

FULL BIBLIOGRAPHIC DETAILS:
http://hdl.handle.net/11245/1.424883

Copyright

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use.

UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (http://dare.uva.nl)
(pagedate: 2014-08-24)

Volksziekten in verre landen

Vossiuspers UvA is een imprint van Amsterdam University Press.
Deze uitgave is totstandgekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Colorscan, Voorhout
Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 90 5629 298 6
© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2003

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j.o. het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Volksziekten in verre landen

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt
van hoogleraar in de Internationale Gezondheidszorg,
in het bijzonder Tuberculose,
aan de Universiteit van Amsterdam
op donderdag 5 juni 2003

door

Martien W. Borgdorff

Vossiuspers UvA

Mijnheer de Rector Magnificus,
Geachte aanwezigen,

Gezondheid en sterfte zijn scheef verdeeld in de wereld [WHO Commsion on Macroeconomics and Health 2002]. In Europa, Amerika en het Verre Oosten is de gemiddelde levensverwachting bij de geboorte meer dan 70 jaar, maar in Afrika onder de Sahara bedraagt deze slechts 50 jaar. Het Midden-Oosten en Zuidoost Azië nemen een tussenpositie in met een levensverwachting van ongeveer 60 jaar. Deze verschillen in sterfte zijn voor een groot deel toe te schrijven aan infectieziekten, ondervoeding en problemen rond zwangerschap en geboorte [World Health Organization 2002]. Het percentage van alle sterfte dat direct aan deze oorzaken is toe te schrijven, is ongeveer 70% in Afrika, 40-50% in het Midden-Oosten en Zuidoost Azië en minder dan 20% in de overige regio's. Binnen deze groep sterfte-oorzaken zijn infectieziekten verantwoordelijk voor 80% van de sterfte [World Health Organization 2002].

Onder de infectieziekten wordt op dit moment de topvijf van sterfte-oorzaken gevormd door lage luchtweginfecties, HIV/AIDS, diarree, tuberculose en malaria. Lage luchtweginfecties en diarree worden veroorzaakt door een breed scala van micro-organismen. Het overgrote deel van de sterfte aan HIV/AIDS kan worden toegeschreven aan HIV type 1 en van malaria aan *Plasmodium falciparum*. Bij tuberculose is sprake van een enkele verwekker: *Mycobacterium tuberculosis*. Lage luchtweginfecties, diarree, en malaria zijn vooral verantwoordelijk voor een hoge kindersterfte en HIV/AIDS en tuberculose voor een hoge sterfte bij jongvolwassenen.

Infectieziekten zoals tropische malaria zijn voor hun verspreiding afhankelijk van muggen die uitsluitend voorkomen in een tropisch of subtropisch klimaat. De meeste andere infectieziekten die leiden tot extra sterfte in ontwikkelingslanden komen wereldwijd voor. Hun invloed op de levensverwachting hangt niet samen met het klimaat, maar vooral met armoede.

Onderzoek op het terrein van de internationale gezondheidszorg houdt zich bezig met internationale gezondheidsverschillen en hun determinanten, en draagt bij aan de ontwikkeling en evaluatie van interventies om de gezondheid te bevorderen in landen met lage inkomens. Internationale gezondheidszorg omvat de epidemiologie en bestrijding van infectieziekten in ontwikkelingslanden, maar kan zich ook bezighouden met de epidemiologie en bestrijding van ondervoeding en andere oorzaken van ziekte en sterfte zoals tabaksgebruik en verkeersongevallen.

Onderzoek naar infectieziekten in ontwikkelingslanden vond vroeger vaak plaats onder de vlag van tropische hygiëne of tropische gezondheidsleer. Het inzicht dat deze ziekten meer samenhangen met armoede dan met het tropische klimaat maakt internationale gezondheidszorg wellicht een betere omschrijving van dit onderzoeksterrein. Het accent dient niet uitsluitend te liggen op de gezondheidszorg, want gezondheidsverschillen tussen rijk en arm zijn slechts gedeeltelijk toe te schrijven aan verschillen in de toegang tot en de kwaliteit van de gezondheidszorg. De in de Angelsaksische landen gebruikte term 'international health' is wat dat betreft een nog betere omschrijving van het onderzoeksterrein.

Armoede leidt via talrijke wegen tot ziekte. Armoede hangt samen met slechte behuizing, grote gezinnen, slechte kwaliteit van water en sanitaire voorzieningen en voedsel van onvoldoende kwantiteit en kwaliteit. Dit alles leidt tot een verhoogde kans op infecties met een breed scala van micro-organismen, en na infectie tot een verhoogde kans op progressie tot ernstige vormen van ziekte en tot sterfte. Een tekort aan goede voeding kan ook rechtstreeks tot ziekte leiden in de vorm van ondervoeding en van specifieke deficiënties. Hier komt nog bij dat armoede vaak samengaat met een beperkte toegankelijkheid en kwaliteit van de gezondheidszorg.

De matige kwaliteit van de gezondheidszorgvoorzieningen is in de eerste plaats een kwestie van geld. Terwijl wij in Nederland gemiddeld per persoon een inkomen hebben van zo'n $25.000, waarvan wij ruim $2000 (8%) uitgeven aan gezondheidszorg, is het totale inkomen in een land als Tanzania slechts $270 per persoon en hiervan is slechts zo'n $15 (6%) beschikbaar voor gezondheidszorg. Bij zo'n beperkt budget voor de gezondheidszorg is een keuze voor de meest kosteneffectieve gezondheidsinterventies van extra groot belang. Economische ontwikkeling is mede van belang omdat deze zal leiden tot een groter budget voor gezondheidszorg.

De vicieuze cirkel van ziekte en armoede wordt gesloten doordat ziekte en sterfte leiden tot kosten voor medische zorg en inkomensverlies en zo tot verdere armoede. Dit laatste geldt in het bijzonder voor HIV/AIDS en tuberculose. Deze

veroorzaken veel sterfte onder (jong-)volwassenen die inkomen zouden moeten verwerven voor hun huishoudens. De volgende vragen zal ik nu wat uitgebreider bespreken, met als voorbeeld tuberculose:

- In hoeverre hangt ziekte samen met armoede?
- Wat zijn de gevolgen van internationale gezondheidsverschillen voor Nederland?
- Welke bijdrage aan het verminderen van ziekte en sterfte kunnen we verwachten van de gezondheidszorg?
- Welke bijdrage kunnen we verwachten van internationaal gezondheidsonderzoek?

Tuberculose epidemiologie

Om te beginnen zal ik kort samenvatten wat wij weten over de verwekker van tuberculose, de verspreiding ervan en het natuurlijk beloop. Tuberculose wordt veroorzaakt door *Mycobacterium tuberculosis*, een bacterie die vrijwel alleen bij de mens voorkomt en die vooral wordt verspreid door patiënten met open longtuberculose. *M. tuberculosis* is aanwezig in de kleine druppeltjes die bij hoesten en niesen worden geproduceerd, waarvan na verdamping de kern met de bacteriën overblijft. Deze kunnen blijven zweven in de lucht, worden ingeademd door contactpersonen en kunnen bij hen zo tot infectie leiden.

Het sputum dat patiënten ophoesten, kan worden verzameld en een uitstrijk ervan worden gekleurd volgens Ziehl-Neelsen. Bij direct microscopisch onderzoek zijn er bacteriën aantoonbaar als er meer dan 10.000/ml in het sputum aanwezig zijn. Als er minder bacteriën in het sputum aanwezig zijn, zijn we voor de diagnose aangewezen op kweek of amplificatietechnieken, zoals de polymerase kettingreactie. Over het algemeen zijn deze laatste niet beschikbaar in ontwikkelingslanden.

De meeste mensen worden niet ziek nadat zij zijn geïnfecteerd. De proportie die ziek wordt, hangt af van de leeftijd op het moment van infectie en wordt geschat op gemiddeld 10%-12%. Bij HIV-geïnfecteerden is het risico op ziekte veel hoger. De incubatietijd van tuberculose – dat is de periode tussen het tijdstip van infectie en het begin van ziekte – varieert van enkele weken tot tientallen jaren. Tuberculose is vooral een ziekte van de longen, maar kan in principe in alle organen voorkomen. Patiënten met longtuberculose hebben als zij niet worden behandeld een

grote kans om te sterven (>50% binnen drie jaar). Als zij wel worden behandeld is de sterftekans minder dan 5%, met uitzondering van ouderen en patiënten met andere, bijkomende, ziektes, zoals HIV/AIDS.

Geografisch is tuberculose sterk gerelateerd met armoede. De incidentie van tuberculose per hoofd van de bevolking is het hoogst in de WHO-regio's Afrika en Zuidoost Azië, gevolgd door het Midden-Oosten en Verre Oosten, terwijl deze het laagst is in Noord- en Zuid-Amerika en Europa [Dye 1999, Corbett 2003]. Binnen deze regio's bestaan ook weer grote verschillen. Zo is bijvoorbeeld in Europa de incidentie veel hoger in het oosten dan in het westen.

Bij een vergelijking tussen landen blijkt dat een toename van het gemiddelde inkomen per hoofd van de bevolking, zoals geschat door de Wereldbank, sterk samenhangt met een afname van de tuberculose-incidentie, zoals geschat door de Wereld Gezondheidsorganisatie (de correlatiecoëfficient is -0,78; 95% betrouwbaarheidsinterval -0,71 tot -0,83). Gemiddeld komt een toename van het inkomen per hoofd van de bevolking met een factor 10 overeen met ongeveer een halvering van de tuberculose-incidentie.

Internationale gezondheidsverschillen worden mede zichtbaar door migratie. Zo bleek onlangs in Australië dat de incidentie onder immigranten sterk samenhing met de door de WHO geschatte tuberculose-incidentie in het land van herkomst [Watkins 2002].

Een andere ziekte die zich het afgelopen jaar internationaal heeft verspreid, is SARS, een nieuwe, ernstige vorm van longontsteking. Opvallende elementen hierbij waren dat SARS zich eerst een tijdlang vrijwel ongemerkt kon verspreiden in Zuid-China, mede door een houding van ontkenning door de autoriteiten. Dit werd gevolgd door een fase van snelle internationale verspreiding waarbij het opdook in verschillende landen, samenhangend met internationaal vliegverkeer. SARS wordt veroorzaakt door een coronavirus: deze ziekte-oorzaak werd zeer snel geïdentificeerd [Marra 2003, Rota 2003]. Een vaccin of specifieke behandeling is nog niet beschikbaar, zodat de bestrijding vooral bestaat uit het isoleren van patiënten. De invloed van de SARS-epidemie op de economie is enorm. Zo deelde de KLM vorige maand mee dat de nadelige invloed van SARS voor de KLM toen al groter was dan die van de oorlog in Irak. SARS heeft laten zien dat ziekten in verre landen ons snel kunnen bereiken en ook van grote invloed kunnen zijn op onze economie.

Nu weer terug naar de tuberculose. Binnen Nederland nam de afgelopen twintig jaar tuberculose af onder Nederlanders, maar is er een toenemend aantal tuberculosegevallen onder immigranten. Sinds een jaar of tien is de meerderheid van de tuberculosepatiënten in Nederland van niet-Nederlandse afkomst. Terwijl in de koloniale periode tuberculose waarschijnlijk is geëxporteerd vanuit Europa naar ontwikkelingslanden, is de nettostroom nu omgekeerd. De omvang van deze stroom hangt uiteraard mede af van het immigratiebeleid, dat in recente jaren restrictiever is geworden. Bovendien zijn er interventies geïntroduceerd, zoals de tuberculosescreening van immigranten. De effectiviteit van deze interventies wordt nog nader geëvalueerd [Verver 2001, 2002].

Tuberculose onder immigranten draagt bij aan tuberculose onder Nederlanders. Geschat kan worden dat 12-20% van de tuberculose onder Nederlanders is toe te schrijven aan recente transmissie vanuit een niet-Nederlandse bron [Borgdorff 2001]. Tuberculose onder Nederlanders zal de komende jaren bij goede bestrijding blijven afnemen, terwijl het percentage dat is toe te schrijven aan recente transmissie vanuit een niet-Nederlandse bron naar verwachting verder zal toenemen [Wolleswinkel 2001]. De ziekte tuberculose evolueert daarmee binnen Nederland van volksziekte tot importziekte.

Tuberculosebestrijding

Wereldwijd is de DOTS-strategie van de Wereldgezondheidsorganisatie geaccepteerd als een zeer kosten-effectieve strategie voor tuberculosebestrijding. De WHO-strategie heeft vijf componenten:

(1) krachtige ondersteuning van tuberculosebestrijding door de overheid,
(2) diagnose op basis van sputumonderzoek bij patiënten die zich met klachten tot de gezondheidszorg wenden,
(3) standaardbehandeling met meerdere middelen, inclusief rifampicine en isoniazide, gedurende 6-8 maanden; deze behandeling wordt meestal direct geobserveerd (wij noemen dit 'short course chemotherapy' omdat de behandeling vroeger nog langer was, maar het blijft een lange behandeling),
(4) een adequate geneesmiddelenvoorziening,
(5) surveillance van diagnose en behandelingsuitkomst.

De directe invloed die de opsporing en behandelingvan tuberculose heeft op ziekte en sterfte is groot. Zojuist noemde ik al dat de sterftekans van patiënten met longtuberculose door behandeling afneemt van meer dan 50% tot minder dan 5%. De kosten van behandeling zijn laag: de geneesmiddelen die nodig zijn voor een gehele kuur kosten ongeveer $10.

De invloed van DOTS op de tuberculosetransmissie hangt af van het deel van de patiënten dat wordt opgespoord (*case detection rate*) en het deel van de opgespoorde patiënten dat wordt genezen (*cure rate*). Het effect van een programma is evenredig met de *case detection rate*. De invloed van de *cure rate* is ingewikkelder: als minder dan de helft van de patiënten wordt genezen, krijgt een tuberculoseprogramma namelijk een averechts effect. Een slechte behandeling die wel voldoende is om het overlijden van de patiënt te voorkomen, maar onvoldoende om hem te genezen, kan de totale besmettelijke periode, en daarmee de tuberculosetransmissie, doen toenemen. Daar komt nog bij dat programma's met lage genezingspercentages ook bijdragen aan de selectie van resistente stammen en daarmee kunnen leiden tot een toename van multiresistente tuberculose. Deze overwegingen hebben ertoe geleid dat de WHO streeft naar een *case detection rate* van 70% en een *cure rate* van 85% [Borgdorff 2002]. Volgens WHO-schattingen kan de incidentie van tuberculose met meer dan 10% per jaar worden teruggebracht als deze streefcijfers voor *case detection* en *cure rate* worden gehaald [Dye 1998]. Als dit lang genoeg kan worden volgehouden, zou daarmee op de lange termijn tuberculose kunnen worden geëlimineerd als volksgezondheidsprobleem.

Surveillancegegevens uit Nederland laten zien dat het infectierisico van tuberculose en tuberculosesterfte voor de Tweede Wereldoorlog – dat wil zeggen voordat geneesmiddelen tegen tuberculose beschikbaar waren, – afnamen met 4% per jaar, mogelijk als gevolg van verbeterde sociaal-economische omstandigheden. Na de Tweede Wereldoorlog kwamen geneesmiddelen tegen tuberculose beschikbaar en was de afname meer dan 10% per jaar [Styblo 1991]. Een enigszins vergelijkbaar resultaat is onlangs geboekt in Peru [Suarez 2001]. Dit suggereert dat tuberculose-opsporing en -behandeling een reeds aanwezige trend tot afname kan versterken. Er is nog geen direct bewijs voor het effect van de DOTS-strategie in landen waarin de tuberculose niet reeds aan het afnemen was voordat DOTS werd geïntroduceerd. Als dit bewijs wordt geleverd, zou dit de zienswijze ondersteunen dat tuberculosebestrijding als investering kan worden gezien. Volgens deze zienswijze leiden uitgaven nu tot een afname van het tuberculoseprobleem, en daarmee tot minder uit-

gaven in de toekomst. Deze zienswijze vormt momenteel voor ontwikkelingslanden de rechtvaardiging voor het afsluiten van leningen bij de Wereldbank voor de bestrijding van tuberculose.

Overigens blijkt het in veel landen moeilijk om een *case detection rate* van 70% te halen. In de wereld wordt momenteel ongeveer 30% van de patiënten volgens de DOTS-strategie behandeld en men kan ervan uitgaan dat dit aantal zonder nieuwe initiatieven wellicht niet verder zal komen dan 40%. Het aantal patiënten dat volgens de DOTS-strategie wordt behandeld, is weliswaar de laatste jaren toegenomen, maar het totaal aantal aangegeven patiënten neemt veel minder toe. Als de WHO-schattingen van de *case detection rates* juist zijn, zijn nieuwe initiatieven, zoals het betrekken van ziekenhuizen en de privé-sector bij tuberculoseprogramma's van de overheid, hoogst noodzakelijk.

De recente toename van het aantal patiënten in de wereld dat volgens DOTS wordt behandeld, is voor een belangrijk deel toe te schrijven aan het tuberculoseprogramma in India [Khatri 2002]. Dit heeft de afgelopen vijf jaar een enorme expansie laten zien en is nu actief in meer dan de helft van de districten in India. Door dit programma is het aantal behandelde patiënten toegenomen van 12.500 in 1998 tot bijna 250.000 in 2002. Dit is een fenomenale prestatie. Enige jaren geleden heeft ook China al laten zien tot een dergelijke enorme expansie in staat te zijn [China Tuberculosis Control Collaboration 1996].

Een probleem bij schattingen van de *case detection rate* is dat de werkelijke tuberculose-incidentie in de meeste landen niet goed bekend is. Dit betekent dat de *case detection rate*, die immers een proportie is van de totale incidentie, ook niet goed bekend is. Er is dan ook behoefte aan aanvullende gegevens en nieuwe methoden. Momenteel kan voor het maken van schattingen van de incidentie gebruik worden gemaakt van tuberculinesurveys. Hierbij wordt de proportie van kinderen die tuberculose-infectie hebben bepaald. De relatie tussen de kans geïnfecteerd te raken en de incidentie van ziekte is echter te variabel om tot precieze schattingen van ziekte-incidentie te kunnen leiden.

Een alternatief is de tuberculose prevalentiesurvey, die te vergelijken is met het bevolkingsonderzoek op tuberculose in de jaren '50 in Nederland. Met aangepaste middelen kan zo'n survey ook op een steekproef van de bevolking in ontwikkelingslanden worden uitgevoerd. Gezien de kosten en logistieke beperkingen van deze surveys is er behoefte aan de ontwikkeling van nieuwe methoden die vooral de mobiele röntgenmachines overbodig zouden kunnen maken.

HIV-epidemie en multiresistente tuberculose

Een speciaal probleem dat aandacht behoeft bij de tuberculosebestrijding is de rol van de HIV-epidemie. In Afrika is de tuberculose-incidentie sterk gestegen als gevolg van de HIV-epidemie. Een groot deel van de tuberculosepatiënten heeft tevens HIV-infectie, en tuberculose is een van de belangrijkste doodsoorzaken bij HIV-geïnfecteerden. In Afrikaanse landen met een goed tuberculoseprogramma is de tuberculose-incidentie minder sterk gestegen dan in landen met een minder goed programma [Cantwell 1996]. Niettemin zijn ook in hoge HIV-prevalentielanden met een goed tuberculoseprogramma, zoals Tanzania en Malawi, de tuberculose-aangiftecijfers meer dan verdubbeld of zelfs verviervoudigd over de afgelopen vijftien jaar.

Wat is er bekend over het effect van de HIV-epidemie op tuberculosetransmissie? In Kenia is aangetoond dat het risico op tuberculose-infectie ongeveer even sterk is toegenomen als de incidentie van open longtuberculose [Odhiambo 1999]. Dit betekent dat in deze landen ook mensen zonder HIV-infectie een toenemend risico op tuberculose lopen. In Tanzania daarentegen werd de tuberculosebestrijding versterkt door de introductie van DOTS in dezelfde periode waarin HIV zich begon te verspreiden. In Tanzania bleef het infectierisico ongeveer gelijk over een periode van vijftien jaar, ondanks een sterke toename van het aantal aangegeven patiënten. Het lijkt erop dat de opwaartse invloed van de HIV-epidemie en de neerwaartse invloed van de bestrijding elkaar ongeveer hebben opgeheven [Tanzania tuberculin survey collaboration 2001]. Deze verklaring zou bevestigd moeten worden in andere landen. In het bijzonder zou moeten worden vastgesteld of DOTS in staat is de tuberculose-incidentie te doen afnemen nadat de HIV-epidemie een evenwichtssituatie heeft bereikt.

Men zou verwachten dat goede HIV-preventie, bijvoorbeeld door voorlichting, bevordering van condoomgebruik en geslachtsziektebehandeling, de HIV-incidentie, en daarmee de tuberculoseincidentie zou doen afnemen. Helaas zijn er nog maar erg weinig voorbeelden van succesvolle nationale programma's op dit gebied. In de meeste landen is ook de surveillance van HIV-preventie zeer onvolledig zodat het moeilijk is vast te stellen in hoeverre er voortuitgang op dit terrein wordt geboekt.

Anti-retrovirale therapie van HIV-geïnfecteerden doet de incidentie van tuberculose afnemen bij degenen die deze behandeling ondergaan [Badri 2002]. De eisen

die worden gesteld aan anti-retrovirale therapie zijn veel hoger dan die aan tuberculosebehandeling:

- de identificatie van patiënten die voor behandeling in aanmerking komen, is moeilijker
- de behandelingsduur is langer
- resistentievorming treedt vaker op, dus het trouw innemen van de geneesmiddelen is extra noodzakelijk
- het vaststellen van het behandelingseffect (op virus en immuunstatus) is moeilijker
- de geneesmiddelen zijn veel duurder en hebben meer bijwerkingen.

Anti-retrovirale therapie bereikt dan ook slechts een klein percentage van de patiënten in Afrika. Een snelle uitbreiding zal niet eenvoudig zijn, ondanks de extra middelen die beschikbaar worden gesteld door het Global Fund to fight AIDS, Tuberculosis and Malaria.

Naast het versterken van HIV-preventie en HIV-behandeling is in Afrika behoefte aan extra methoden om tuberculose te bestrijden. Hierbij kan worden gedacht aan preventieve behandeling met isoniazide van mensen die zowel HIV-infectie als tuberculose-infectie hebben. Helaas zijn de eerste programma-ervaringen die hiermee zijn geboekt niet gunstig, in de zin dat slechts een klein percentage van de doelgroep de behandeling is begonnen en ook heeft afgemaakt. Een andere mogelijkheid is misschien verbetering van de opsporing van tuberculosepatiënten. Bij de WHO-DOTS-strategie is de opsporing gebaseerd op patiënten die zichzelf met klachten melden bij de gezondheidszorg. Over het mogelijke effect van actieve opsporing zijn, op basis van theoretische modellen, zeer verschillende schattingen gemaakt [Murray 1998, Borgdorff 2002], zodat het zinvol lijkt om deze additionele strategie in de praktijk te toetsen.

Een ander speciaal probleem betreft multiresistente tuberculose. Multiresistentie komt in de hele wereld voor maar in sommige landen veel meer dan in andere. In Nederland heeft bijvoorbeeld minder dan 1% van de nieuwe patiënten multiresistente tuberculose, terwijl dit in sommige Oost-Europese landen meer dan 10% betreft. De belangrijkste oorzaak van een toename van multiresistentie is een inadequaat bestrijdingsprogramma waarin veel patiënten geen juiste behandeling krijgen voorgeschreven of een in principe juiste behandeling niet afmaken. Sommige programma's, zoals in Zuid-Korea en New York, hebben laten zien dat het mogelijk is

om multiresistentie ook weer terug te dringen [Frieden 1995]. Er is consensus dat een essentieel element hierbij de toepassing van een goed DOTS-programma is om verdere resistentie-ontwikkeling zoveel mogelijk tegen te gaan.

Een tweede factor die waarschijnlijk van belang is, is het bereiken van een voldoende hoog genezingspercentage bij patiënten met multiresistente tuberculose [Dye 2002]. De internationale discussie gaat momenteel over de vraag of de behandeling per patiënt moet worden afgestemd op zijn resistentiepatroon, of dat er ook een rol is weggelegd voor een gestandaardiseerde tweedelijnsbehandeling. Individuele behandeling geeft hogere genezingspercentages [Mitnick 2003, Suarez 2002], maar de toepassing ervan stelt hoge eisen aan clinici en laboratoria, die in veel ontwikkelingslanden niet haalbaar lijken.

De discussie wordt mede beïnvloed door onzekerheid over de mate waarin resistente stammen in staat zijn zich te verspreiden. Indien dit vermogen tot verspreiding beperkt zou zijn, dan zou de toepassing van DOTS, en daarmee het vermijden van extra, nieuwe resistentie, voldoende zijn om multiresistente tuberculose op den duur te elimineren. Als multiresistente tuberculose zich minstens even goed als gevoelige stammen zou kunnen verspreiden, ook bij een goed bestrijdingsprogramma, dan geeft dit een veel grotere urgentie aan het opzetten van speciale bestrijding van multiresistentie. Deze kwestie wordt onder andere onderzocht met behulp van DNA-fingerprinting van tuberculosestammen.

Een *M. tuberculosis* genotype, waarnaar in dit verband de laatste jaren speciale aandacht is uitgegaan, is het Beijing-genotype. Bij DNA-fingerprinting van stammen uit Beijing bleek dat 80% behoorde tot dit sterk geconserveerd genotype. Het Beijing-genotype was betrokken bij een aantal epidemische verheffingen van multiresistente tuberculose, onder andere in Oost-Europa en Latijns-Amerika. De toename van multiresistente tuberculose in New York was toe te schrijven aan de 'W-strain' die een variant is van het Beijing-genotype. Het Beijing-genotype blijkt zich te verspreiden in Vietnam en is daar geassocieerd met isoniazide resistentie [Anh 2000]. Mogelijk is dit genotype meer dan gemiddeld in staat om resistentie te verwerven en zich in de aanwezigheid van een bestrijdingsprogramma te verspreiden in menselijke populaties. Dit wordt nog verder onderzocht [Glynn 2002].

Nieuwe middelen voor diagnose, behandeling en preventie

Hoewel STOP-TB een heldere leuze is met een heldere strategie, is deze in de praktijk niet altijd eenvoudig uit te voeren. De toepassing van de WHO-strategie zou kunnen worden bevorderd door de ontwikkeling van nieuwe middelen voor een snellere of eenvoudiger diagnose en een kortere of eenvoudiger behandeling. Een beter vaccin dan BCG zou enorme gevolgen kunnen hebben voor de tuberculosebestrijding.

Bij de ontwikkeling van nieuwe middelen kan worden geprofiteerd van de snelle ontwikkeling van vakgebieden zoals de immunologie, moleculaire biologie en het genoomonderzoek. Zo is het genoom van *M. tuberculosis* beschreven, is de relatie opgehelderd tussen *M. tuberculosis* en verwante mycobacteriën, en is een stamboom geconstrueerd van de verschillende BCG's [Cole 1998, Behr 1999, Brosch 2002]. Het menselijk genoom is beschreven en er is een begin gemaakt met de identificatie van genetische risicofactoren bij de mens voor de ontwikkeling van tuberculose. Er wordt grote voortgang geboekt bij de beschrijving van de afweer van de mens tegen *M. tuberculosis,* en ook de tegenmaatregelen die *M. tuberculosis* neemt om weer aan deze afweerreacties te ontsnappen, worden steeds beter begrepen.

Dit neemt niet weg dat er nog veel open vragen zijn over het natuurlijk beloop van tuberculose, zoals:

- Waarom krijgt slechts 10% van de mensen na infectie tuberculose en weet 90% de infectie in bedwang te houden?
- Hoe meten we beschermende immuniteit?
- Waarom is de kans op tuberculoseziekte en -sterfte zo laag in de leeftijdsgroep 5-14 jaar en zo veel hoger bij volwassenen?
- Wat is de invloed van de voedingstoestand van de mens op het moment van infectie en tijdens latente infectie op de kans op ziekte?
- Welke genetische factoren bij de mens en welke bij de mycobacterie spelen een rol bij progressie tot open longtuberculose?

Het beantwoorden van deze vragen zou kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en vaccins. Het vereist een goede uitwisseling en samenwerking tussen onder andere microbiologen, moleculair biologen, immunologen, genetici, epidemiologen en clinici die over de grenzen van hun eigen vakgebied heen kijken.

De diagnose van de ziekte tuberculose kan nu sneller plaatsvinden dan vroeger door verbeteringen in de kweektechniek en door amplicatietechnieken, zoals de polymerase kettingreactie (PCR). De PCR speelt ook een rol bij de snelle diagnose van resistentie. In perifere klinieken, bijvoorbeeld in Afrika, is echter nog steeds grote behoefte aan eenvoudige en robuuste methoden voor het diagnosticeren van zowel open als gesloten longtuberculose, bij patiënten met en zonder HIV-infectie. Het valt te hopen en ook wel te verwachten dat deze de komende jaren beschikbaar zullen komen.

Daarnaast is er behoefte aan een eenvoudig toe te passen test voor het vaststellen van tuberculose-infectie. Tot nu toe wordt hiervoor de tuberculine huidtest gebruikt. Deze geeft helaas kruisreacties bij mensen die zijn blootgesteld aan atypische mycobacteriën en BCG. ESAT-6 is een antigeen dat wel voorkomt bij *M. tuberculosis* maar niet bij BCG en de meeste atypische mycobacteriën. De productie van interferongamma door afweercellen na blootstelling aan ESAT-6, of de identificatie van ESAT-6 specifieke T-cellen met behulp van een enzyme-linked immunospot, lijken dan ook specifiekere testen voor tuberculose-infectie [Arend 2000, Eeker 2003, Lalvani 2001]. Momenteel stelt de uitvoering van deze nieuwe testen hoge eisen aan het laboratorium en zijn zij nog niet te gebruiken voor routinetoepassing. De validering van deze testen in ontwikkelingslanden en de verdere ontwikkeling ervan voor routinetoepassing zijn belangrijke volgende stappen.

Nieuwe middelen voor de behandeling van tuberculose die de afgelopen jaren beschikbaar zijn gekomen zijn fluorochinolonen (zoals oxofloxacine) en derivaten van rifampicine (zoals rifapentine). Bij rifapentine, dat slechts eenmaal per week hoeft te worden toegediend, bestond de hoop dat het de frequentie van de antituberculosemedicatie zou kunnen verlagen. Helaas bleek deze toepassing bij HIV-positieve patiënten te leiden tot een verhoogde kans op de ontwikkeling van rifampicine resistentie [Vernon 1999]. Bij HIV-negatieve patiënten bleek deze behandeling te leiden tot een verhoogde kans op falen en relapse, in het bijzonder bij patiënten die een hoge bacteriële load hadden, die bleek uit cavernen op de röntgenfoto en falen van de sputumconversie na twee maanden [Benator 2002]. Gelukkig bestaat er internationaal weer meer belangstelling voor de ontwikkeling van tuberculosegeneesmiddelen en valt te verwachten dat de komende jaren nieuwe kandidaatgeneesmiddelen beschikbaar zullen komen.

BCG dat vlak na de geboorte wordt gegeven, bleek in India en Malawi weinig of geen bescherming te geven tegen besmettelijke longtuberculose bij volwassenen

[Tuberculosis Research Centre 1999, Karonga Prevention Trial Group 1996]. Een vaccin dat hier wel bescherming tegen zou bieden, zou een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan de tuberculosebestrijding, zelfs als die bescherming incompleet zou zijn. Kandidaatvaccins die momenteel worden ontwikkeld zijn recombinant BCG, subunit vaccins en geattenueerde ('verzwakte') *M. tuberculosis*. Belemmerende factoren bij de ontwikkeling en evaluatie van vaccins zijn ons beperkte inzicht in beschermende immuniteit, de incomplete natuurlijke immuniteit, en problemen met extrapolatie vanuit diermodellen. Onderzoek bij mensen vereist zeer grote en langdurige onderzoeken, omdat de incidentie van tuberculose relatief laag is en de incubatietijd lang. Niettemin valt te verwachten dat de komende jaren verscheidene kandidaatvaccins zullen worden getest.

Het traject van de identificatie van veelbelovende moleculen tot een werkzaam industrieel product (diagnosticum, geneesmiddel, of vaccin) is lang en kostbaar. Omdat de markt voor deze producten weinig lucratief is – de ziektelast is immers het hoogst in landen met lage inkomens – zijn riskante investeringen voor ziekten als tuberculose weinig aantrekkelijk voor de farmaceutische industrie. Het is dan ook hoopgevend dat charitatieve organisaties, zoals de Bill and Melinda Gates Foundation en overheidsinstanties zoals de Europese Unie, juist dit traject, waarbij nieuwe middelen in ontwikkelingslanden zullen worden getest, financieel zullen ondersteunen. Ook de Nederlandse overheid heeft de intentie om zich in te spannen op dit gebied.

Men kan zich afvragen wat de rol van een Nederlandse universiteit is bij onderzoek naar armoede-gerelateerde infectieziekten. Onderzoek op het gebied van de immunologie, moleculaire biologie en genomics kan het beste daar plaatsvinden waar de expertise het grootst is. Omdat de investeringen die met dit onderzoek gemoeid zijn aanzienlijk zijn, zijn de beste laboratoria voornamelijk te vinden in geïndustrialiseerde landen. Ik hoop dat deze in toenemende mate ook zullen worden ingezet voor onderzoek naar tuberculose en andere volksziekten in verre landen.

Terwijl de ontwikkeling van nieuwe diagnostica, geneesmiddelen en vaccins veelal plaatsvindt in geïndustrialiseerde landen, zal het testen van de effectiviteit plaatsvinden in landen waarin de ziektelast het hoogst is. In de eerste plaats is het efficiënt om onderzoek daar te doen waar men de vereiste steekproefomvang het snelst kan bereiken. Belangrijker nog is dat wij willen weten of de nieuwe middelen goed werken in de landen met een hoge ziektelast. Eerdere ervaringen hebben geleerd dat de tuberculine huidtest en het BCG-vaccin, die het prima deden in Euro-

pa, veel minder goede resultaten gaven in Afrika en Azië. De belangrijkste reden is waarschijnlijk dat daar andere mycobacteriën in het milieu aanwezig zijn die van invloed zijn op de interpretatie van de test en op de bescherming door het vaccin [Black 2002].

Bij onderzoek in ontwikkelingslanden is een goede internationale samenwerking van groot belang, of het nu gaat om het testen van nieuwe middelen of het eerder genoemde epidemiologisch en operationeel onderzoek. Problemen die vaak worden gesignaleerd zijn enerzijds onvoldoende inbreng van lokale onderzoeksinstituten door dominantie van de externe partner die over meer middelen beschikt. Anderzijds kan het zo zijn dat het onderzoek dat door lokale instituten wordt uitgevoerd van onvoldoende kwaliteit is, bijvoorbeeld omdat zij teveel in isolement opereren. De uitdaging is om te komen tot vruchtbare samenwerking, zodat eenieders expertise van problemen en mogelijke oplossingen maximaal worden benut. Dit lukt waarschijnlijk het best als beide partijen zich bewust zijn van hun sterke en zwakke kanten.

Om internationale samenwerking mogelijk te maken, is ook aandacht nodig voor opleiding. Training is in de eerste plaats nodig voor jonge onderzoekers uit ontwikkelingslanden. Het is belangrijk om ook jonge onderzoekers uit Nederland op te leiden, zodat wij vanuit Nederland ook in de toekomst een bijdrage kunnen leveren aan onderzoek in ontwikkelingslanden.

In Nederland zijn verschillende groepen aan universiteiten en onderzoeksinstituten actief op het gebied van tuberculose-onderzoek, dat uiteenloopt van fundamenteel onderzoek op het gebied van genetica en immunologie, tot operationeel onderzoek in samenwerking met tuberculoseprogramma's in ontwikkelingslanden. Deze onderzoekers hebben zich gegroepeerd in het Nederlands Tuberculose Research Platform (NTRP). NTRP heeft de ambitie om bij te dragen aan een verbeterde uitwisseling en samenwerking tussen onderzoekers en aan een grotere inbreng vanuit Nederland in internationale onderzoeksprojecten.

Slotwoord

U heeft mij nu uitgebreid horen spreken over tuberculose. Ik hoop dat het duidelijk is dat de kwesties die ik heb besproken ook relevant zijn voor internationale gezondheidszorg in het algemeen, of het nu gaat om het meten van de ziektelast en zijn

trend in de tijd, onderzoek naar het natuurlijk beloop en de verspreiding van ziekten, de effectiviteit van bestrijding en toegang tot de gezondheidszorg, of de ontwikkeling van nieuwe diagnostica, geneesmiddelen en vaccins. De mogelijkheden van deze bredere benadering heeft de Universiteit van Amsterdam, KNCV Tuberculosefonds, Koninklijk Instituut voor de Tropen en Pharmaccess International gestimuleerd tot de oprichting van het Center for Poverty-Related Communicable Diseases.

Bij onderzoek naar volksziekten in verre landen gaat het uiteindelijk om de vraag: wat kunnen we er aan doen? Ik hoop duidelijk te hebben gemaakt dat ook door ons in Nederland een bijdrage kan worden geleverd aan het terugdringen van volksziekten in verre landen. Ik zal nu eerst drie punten noemen die van belang zijn voor het ontwikkelingsbeleid en misschien voor uw politieke stemgedrag:

1. Het bevorderen van de economische ontwikkeling van arme landen door het bevorderen van de internationale handel en internationale samenwerking.
2. Het geven van gerichte steun aan de gezondheidszorg binnen de ontwikkelingssamenwerking.
3. Binnen de gezondheidszorg, het hebben van voldoende aandacht voor de belangrijke oorzaken van ziekte en sterfte, waaronder HIV, tuberculose en malaria, en ook voor de specifieke eisen van de bestrijding van deze ziekten.

Voor het vierde en laatste punt zal ik mijzelf direct inzetten aan de Universiteit, maar ook daarbij is uw steun nodig. Dit is:

4. Het stimuleren van internationale onderzoekssamenwerking voor een beter begrip van het natuurlijk beloop, de verspreiding, en bestrijding van armoedegerelateerde infectieziekten, en voor de ontwikkeling en evaluatie van nieuwe middelen voor de diagnostiek, behandeling en preventie van deze ziekten.

Dankwoord

Aan het einde gekomen van deze rede wil ik graag een dankwoord uitspreken. De afgelopen jaren heb ik met veel mensen binnen en buiten Nederland plezierig en productief samengewerkt en ik ben hun daar zeer dankbaar voor. Een aantal personen wil ik graag met name noemen.

In de eerste plaats wil ik graag mijn dank uitspreken aan het College van Bestuur van de Universiteit en de Raad van Bestuur van het AMC, en in het bijzonder aan de

hooggeleerde Louise Gunning, voor het instellen van deze leerstoel en voor het vertrouwen dat zij mij hebben gegeven.

Ook wil ik mijn dank uitspreken aan Directie en Raad van Toezicht van KNCV Tuberculosefonds, in het bijzonder aan Bas van Wijk, Jaap Broekmans en Cees den Haan. Jullie hebben mij de afgelopen jaren de gelegenheid gegeven om in veel vrijheid de onderzoeksunit van de KNCV vorm te geven. Ook hebben jullie het mogelijk gemaakt dat het onderzoek van de KNCV aansluiting vindt bij onderzoek op de universiteit. De keerzijde is uiteraard dat de universiteit nu de helft van mijn tijd en aandacht kan claimen. Ik ben jullie dankbaar dat je je niet door die keerzijde hebt laten weerhouden en zeg hierbij graag toe dat ik mij zal inspannen om het vertrouwen van mijn beide werkgevers waar te maken.

Mijn promotoren, de hooggeleerden Roel Coutinho en Lex Muller, wil ik graag danken voor hun begeleiding bij mijn eerste onderzoeken op het gebied van de internationale gezondheidszorg. Ik ben er trots op om met deze leerstoel in zekere zin in jullie beider voetspoor te treden.

Collega's van KNCV Tuberculosefonds, ik ben jullie allen zeer dankbaar voor de buitengewoon goede samenwerking die wij de afgelopen zes à zeven jaar hebben gehad, en die we hopelijk nog lang zullen voorzetten. Helaas kan ik niet iedereen van de KNCV bij name noemen, daarvoor zijn we de afgelopen jaren te hard gegroeid. Wel wil ik graag de medewerkers van de Onderzoeksunit speciaal bedanken, in de eerste plaats Frank Cobelens, Suzanne Verver en Marieke van der Werf, die op zeer plezierige wijze een deel van mijn taken hebben overgenomen. Ook Paul Eilers, Marianne Haasnoot, Nico Kalisvaart, Elly van Leeuwen, Corry Verhage en Annelies Vos wil ik graag danken voor de goede samenwerking. Ik hoop dat dit zo zal blijven, ook al zal ik er minder vaak bij zijn. Ik ben blij met de goede samenwerking met de consulenten van de units internationaal, nationaal en Europa. In het bijzonder dank ik de coördinatoren Peter Gondrie, Vincent Kuijvenhoven en Jaap Veen. Ik hoop op nog vele leuke gezamenlijke projecten in de komende jaren!

Van de nieuwe collega's op het AMC dank ik in de eerste plaats de hooggeleerden Piet Kager en Jaap Goudsmit voor hun rol bij het totstandkomen van deze leerstoel. Piet Kager dank ik tevens voor het bieden van onderdak aan de leerstoel in zijn groep en aan mijn persoon in zijn werkkamer. Ik hoop dat wij in het Center for Poverty-Related Communicable Diseases met de zeergeleerde Paul Klatser, en de hooggeleerden Joep Lange, Tom van der Poll en Peter Speelman, tot een productieve samenwerking zullen komen!

Van de overige collega's in Nederland en internationaal kan ik er helaas slechts een paar noemen. Dick van Soolingen wil ik graag danken voor de geweldige samenwerking op het gebied van de moleculaire epidemiologie van tuberculose, zowel in Nederland als internationaal. Nico Nagelkerke dank ik voor de vele inspirerende gesprekken. Collega's Behr, Beyers, Co, Duong, Dye, Egwaga, Enarson, Fine, Van Helden, Quy, Rieder, Vynnycky en Zhang dank ik graag voor de uitstekende samenwerking over de afgelopen jaren.

Mijn ouders wil ik graag danken voor de ruimte en stimulans die ik heb gekregen om mijn belangstelling te volgen. Ik ben blij dat mijn moeder vandaag aanwezig kan zijn en weet dat mijn vader vandaag erg trots zou zijn geweest. Ook mijn schoonouders wil ik graag danken voor hun steun en warme belangstelling.

Jennechien, Joris en Hanneke, ik dank jullie voor je bereidheid, ja zelfs belangstelling om mee te verhuizen naar verre landen en voor jullie tolerantie voor mijn frequente afwezigheid sinds we weer in Nederland wonen. Ik zou jullie niet kunnen missen.

Dames en heren, ik dank u allen hartelijk voor uw aanwezigheid en aandacht.

Ik heb gezegd.

Literatuur

Anh DD, Borgdorff MW, Van LN, et al (2000). Beijing genotype emerging in Vietnam. Emerg Infect Dis;6:302-5.

Arend SM, Andersen P, van Meijgaarden KE, et al (2000). Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted antigenic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10. J Infect Dis;181:1850-4.

Badri M, Wilson D, Wood R (2002). Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. Lancet;359:2059-64.

Behr MA, Wilson MA, Gill WP, et al (1999). Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. Science;284:1520-3.

Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, et al (2002). Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. Lancet;360: 528-34.

Black GF, Weir RE, Floyd S, et al (2002). BCG-induced increase in interferon-gamma response to mycobacterial antigens and efficacy of BCG vaccination in Malawi and the UK: two randomised controlled studies. Lancet;359:1393-401.

Borgdorff MW, Floyd K, Broekmans JF (2002). Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low and middle-income countries. Bull World Health Organ; 80:217-27.

Borgdorff MW, Nagelkerke NJ, De Haas PE, Van Soolingen D (2001). Transmission of tuberculosis depending on the age and sex of source cases. Am J Epidemiol;154: 934-943.

Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, et al (2002). A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. Proc Natl Acad Sci U S A;99:3684-9.

Cantwell MF, Binkin NJ (1996). Tuberculosis in sub-Saharan Africa: a regional assessment of the impact of the human immunodeficiency virus and National Tuberculosis Control Program quality. Tuber Lung Dis;77:220-5.

China Tuberculosis Control Collaboration (1996). Results of directly observed short-course chemotherapy in 112,842 Chinese patients with smear-positive tuberculosis. Lancet; 347:358-62.

Cole ST, Brosch R, Parkhill J, et al (1998). Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. Nature;393:537-44.

Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al (2003). The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch Intern Med;163:1009-21.

Dye C, Garnett GP, Sleeman K, Williams BG (1998). Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. Directly observed short-course therapy. Lancet; 352:1886-91.

Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC (1999). Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA;282:677-86.

Dye C, Williams BG, Espinal MA, Raviglione MC (2002). Erasing the world's slow stain: strategies to beat multidrug-resistant tuberculosis. Science;295:2042-6.

Ewer K, Deeks J, Alvarez L, et al (2003). Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. Lancet;361:1168-73.

Fine PE (1995). Bacille Calmette-Guerin vaccines: a rough guide. Clin Infect Dis;20:11-4.

Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, Hamburg MA (1995). Tuberculosis in New York City-turning the tide. N Engl J Med;333:229-33.

Glynn JR, Whiteley J, Bifani PJ, Kremer K, van Soolingen D (2002). Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review. Emerg Infect Dis;8:843-9.

Karonga Prevention Trial Group (1996). Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. Lancet;348:17-24.

Khatri GR, Frieden TR (2002). Controlling tuberculosis in India. N Engl J Med;347:1420-5.

Lalvani A, Pathan AA, Durkan H, et al (2001). Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. Lancet;357:2017-21.

Marra MA, Jones SJ, Astell CR, et al (2003). The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. Science;300:1399-404.

Mitnick C, Bayona J, Palacios E, et al (2003). Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. N Engl J Med;348:119-28.

Murray CJ, Salomon JA (1998). Modeling the impact of global tuberculosis control strategies. Proc Natl Acad Sci U S A;95:13881-6.

Odhiambo JA, Borgdorff MW, Kiambih FM, et al (1999). Tuberculosis and the HIV epidemic: increasing risk of tuberculous infection in Kenya, 1986-1996. Am J Publ Health; 89:1078-82.

Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al (2003). Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. Science;300:1394-9.

Styblo K (1991). Epidemiology of tuberculosis. Selected papers 24. The Hague: Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV).

Suarez PG, Watt CJ, Alarcon E, et al (2001). The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control effort in Peru. J Infect Dis;184:473-8.

Suarez PG, Floyd K, Portocarrero J, et al (2002). Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. Lancet;359:1980-9.

Tanzania tuberculin survey collaboration (2001). Tuberculosis control in the era of the HIV epidemic: risk of tuberculosis infection in Tanzania, 1983-98. Int J Tuberc Lung Dis; 5:103-12.

Tuberculosis Research Centre (ICMR), Chennai (1999). Fifteen year follow up of trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. Indian J Med Res 110: 56-69.

Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L (1999). Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. Tuberculosis Trials Consortium. Lancet;353:1843-7.

Verver S, Bwire R, Borgdorff MW (2001). Screening for pulmonary tuberculosis among immigrants: estimated effect on severity of disease and duration of infectiousness. Int J Tuberc Lung Dis;5:419-25.

Verver S, Van Soolingen S, Borgdorff MW (2002). Effect of screening of immigrants on tuberculosis transmission. Int J Tuberc Lung Dis;6:121-9.

Watkins RE, Plant AJ (2002). Predicting tuberculosis among migrant groups. Epidemiol Infect;129:623-8.

Wolleswinkel-van den Bosch JH, Nagelkerke NJ, Broekmans JF, Borgdorff MW (2002). The impact of immigration on the elimination of tuberculosis in The Netherlands: a model-based approach. Int J Tuberc Lung Dis;6:130-6.

WHO Commission on Macroeconomics and Health (2002). Working Group 5. Improving health outcomes of the poor. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization (2002). The World Health Report 2002. Geneva: World Health Organization.