



rivm

Werkplan 2009

Centrum Infectieziektebestrijding

RIVM
Rijksinstituut
voor Volksgezondheid
en Milieu
Centrum
Infectieziektebestrijding
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl/infectieziekten

Werkplan 2009

Centrum Infectieziektebestrijding

Colofon

Titel
Werkplan 2009, Centrum Infectieziektebestrijding

Een uitgave van
RIVM
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

Contact
Annette de Boer
Hoofd Beleid, Bedrijfsvoering en Advies
annette.de.boer@rivm.nl

Fotografie omslag
Uitgeverij RIVM

Vormgeving
Uitgeverij RIVM

Druk
OBT bv, Den Haag

© RIVM 2009
Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van
bronvermelding: 'RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu), de
titel van de publicatie en het jaartal'.

INLEIDING

De missie van het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het RIVM is signalering, bestrijding en preventie van infectieziekten ten behoeve van de volksgezondheid in Nederland. Afgeleid van deze missie heeft het CIb de volgende taken:

- Inzicht krijgen in de infectieziekten door het uitvoeren van diagnostiek, surveillance en wetenschappelijk onderzoek
- Landelijk informeren van preventie, versterken van waakzaamheid en snelle reactie bij mogelijke uitbraken door coördinatie van de infectieziektebestrijding en internationale samenwerking en door regie op de uitvoering van het Rijksvaccinatieprogramma
- Bevorderen van effectieve infectieziektebestrijding en –preventie door het adviseren van professionals en ministeries, het verlenen van subsidies en het geven van voorlichting aan het publiek.

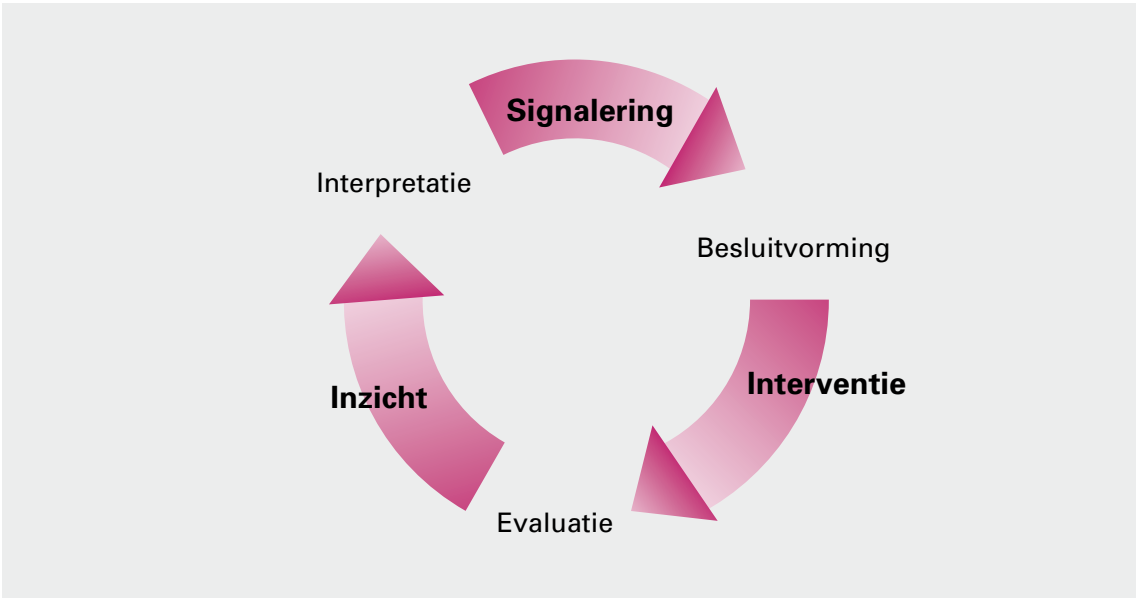
Naast de taken gericht op de infectieziektebestrijding is het CIb verantwoordelijk voor de dagelijkse uitvoering van landelijke screeningsprogramma's voor zwangeren en pasgeborenen en fungeert het CIb als referentielaboratorium voor die programma's.

Het CIb werkt nauw samen met beroepsgroepen en organisaties die actief zijn op het gebied van onderzoek, bestrijding en preventie van infectieziekten en streeft naar een heldere taakverdeling.

Het CIb werkt binnen de door de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) vastgestelde beleidskaders, en wordt onder andere gefinancierd door het Ministerie van VWS, het Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, de Voedsel- en Warenautoriteit en de Europese Unie.

DE CYCLUS INZICHT - SIGNAAL - INTERVENTIE

Om tijdig infectieziekteproblemen zoals uitbraken of trendmatige ontwikkelingen te signaleren streeft het Clb naar een goed en actueel inzicht in de staat van infectieziekten. Signalen over uitbraken of veranderingen in trends kunnen aanleiding zijn om te besluiten tot interventies. Eerst moet worden nagegaan welke interventies het meest geschikt lijken. Zo mogelijk volgt een snelle actie. De interventies dienen vervolgens te worden geëvalueerd, onder andere om na te gaan of het gesignaleerde probleem minder groot is geworden of is verdwenen. Deze evaluatie levert weer inzicht in de betreffende infectieziekte en de beste bestrijdingsmethode.



Figuur 1 *Cyclus inzicht – signalering - interventie*

Inzicht in infectieziekten

Het Clb verkrijgt inzicht in infectieziekten door signalen uit diagnostiek, surveillance en wetenschappelijk onderzoek in de kliniek en in de medisch microbiologische laboratoria. Bovendien verkrijgt het Clb inzicht door:

- Diagnostiek gericht op een breed scala ziekteverwekkers, gebruikmakend van de meest effectieve technologie op het gebied van bacteriologie, virologie en parasitologie.
- Surveillance; door klinische surveillance en laboratoriumsurveillance wordt inzicht verkregen in infecties bij mensen en dieren, evolutie van pathogenen en besmetting van voedsel, water en het milieu.
- Wetenschappelijk onderzoek, onder andere diagnostiekontwikkeling, onderzoek naar pathogenen, reservoirs en transmissieroutes, epidemiologisch onderzoek in de bevolking, modellering en risicoanalyses. Dit wetenschappelijk onderzoek levert inzichten op die toepasbaar zijn in de bestrijding, en legt bovendien de basis voor een 'state of the art' diagnostiek en gerichte surveillance, waarmee bedreigingen van de volksgezondheid gesignaleerd kunnen worden.

Het Clb gebruikt voor dit inzicht in infectieziekten ook kennis over zaken als nieuwe diagnostische technologieën en interventies (bijvoorbeeld nieuwe vaccins) en informatie over de situatie in andere landen. Hiermee zorgt het Clb voorbereid te zijn op nieuwe infectieziekteproblemen. Door alle genoemde activiteiten kan eveneens het effect van interventies worden geëvalueerd.

Signalering

Om bedreigingen van de volksgezondheid te beoordelen, genereert en interpreteert het Clb signalen over dreigende uitbraken of trendmatige ontwikkelingen op het gebied van infectieziekten. Het Clb bestudeert hiertoe systematisch informatie afkomstig uit:

- Diagnostiek en surveillance, uitgevoerd binnen en buiten het Clb;
- Nationale en internationale wetenschappelijke berichtgeving over uitbraken, trendmatige ontwikkelingen en de infectieziekten zelf.
- Signalen via contacten met professionals in binnen- en buitenland.

Een brede groep deskundigen uit het Clb beoordeelt ten minste wekelijks of de signalen nadere verificatie behoeven, risico's voor de volksgezondheid worden ingeschat en zonodig worden bestaande interventies bijgesteld of nieuwe interventies overwogen.

Interventies op het gebied van infectieziekten

Op basis van signalen en/of wetenschappelijk inzicht adviseert het Clb professionals en de minister van VWS over interventies op het gebied van infectieziekten bij de mens. Zo moet besloten worden of er diagnostisch onderzoek moet worden ingezet, of preventiemaatregelen moeten worden ingesteld en wat eventuele behandelingsmogelijkheden zijn. Instrumenten om dit te organiseren zijn vaccinatie, profylaxe, curatieve behandeling, isolatie, voorlichting en gedragsbeïnvloeding, ketenregie (de organisatie van de uitvoering van de bestrijding en preventie), en maatregelen in de voedselketen of het leefmilieu. De basis voor deze activiteiten wordt gevormd door een adequate wet- en regelgeving.

Een voorbeeld van de advisering van het Clb aan professionals is de publicatie van de LCI-protocollen, stappenplannen en draaiboeken. Advisering aan de minister gebeurt bijvoorbeeld bij actuele ontwikkelingen, zoals de introductie van Chikungunya in Europa, en bij de dreiging van een epidemie waarbij het Clb het Outbreak Management Team bijeenroept. De directeur van het Clb is de voorzitter. Het Clb is tevens Nationaal Focal Point voor internationale afstemming van maatregelen.

Van de genoemde instrumenten is ketenregie een relatief nieuwe taak voor het Clb. Dit is van de grond gekomen voor de uitvoering van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) en de soa-hiv-bestrijding. De eenheid Regionale Coördinatie Programma's (RCP) coördineert de uitvoering van het RVP, en tevens van de screeningsprogramma's NNS en PSIE. RCP heeft vijf regionale vestigingen, namelijk Noord, Oost, Midden-West, Zuid-West en Zuid, en zorgt voor oproepen, registratie, vaccindistributie en adressering ten behoeve van de bovengenoemde programma's. Ook draagt het Clb steeds meer bij aan communicatie over infectieziekten aan deskundigen en in bijzondere situaties ook aan de bevolking. Hiernaast bevordert het Clb interventie-gerichte activiteiten via subsidieverstrekking aan instellingen genoemd in bijlage 1.

HET WERK VAN HET Clb IN 2009

Het Clb geeft door middel van verschillende werkzaamheden en projecten handen en voeten aan de missie om (dreigingen van) infectieziekten in Nederland te signaleren, te voorkomen en te bestrijden.

Dreigingen

Wanneer een ernstige infectieziekte uitbreekt in Nederland of in het buitenland maar met grote bedreiging voor Nederland, dan is het Clb verantwoordelijk voor de coördinatie van de bestrijding. Het Clb heeft een responsstructuur die het mogelijk maakt casussen en signalen te analyseren, te adviseren over wenselijk beleid en actief de bestrijding te coördineren. Als er infectieziekteproblemen zijn die nader onderzocht moeten worden, dan wordt dit opgepakt binnen het Clb, vaak in samenwerking met andere partijen. Om haar rol goed te kunnen vervullen heeft het Clb de beschikking over een 24-uursbereikbaarheidsdienst, een BSL-3-laboratorium voor het werken met gevaarlijk materiaal én protocollen met afspraken met derden. Bovendien is in 2008 de bouw van een BSL-4-laboratorium gestart (zie Uitgelicht).

De LCI van het Clb coördineert de respons op uitbraken en dreigingen. Bij dreigende crises wordt het Outbreak Management Team (OMT) onder voorzitterschap van de directeur van het Clb bijeengeroepen en wordt de overheid geadviseerd binnen het Bestuurlijk Afstemmingsoverleg (BAO), waarna het LCI de BAO-besluiten doorgeleidt naar het veld.

Onderzoek

Het onderzoek dat nodig is om inzicht in infectieziekten te houden beoogt het Clb de komende jaren grotendeels op hetzelfde niveau te continueren en op punten te versterken. Het betreft hierbij zowel het onderzoek dat gebaseerd is op de diagnostiek en surveillance, als het flankerende, meer fundamentele onderzoek dat onder meer gefinancierd wordt vanuit het budget voor Strategisch Onderzoek RIVM en specifieke onderzoeksfondsen. De keuzes en randvoorwaarden voor het onderzoek bij het Clb zijn uitgewerkt in een onderzoeksstrategie 2008-2013. Het Clb wil in 2009 het onderzoek op het gebied van antimicrobiële resistentie, zoönosen, RVP en in het bijzonder HPV-vaccinatie versterken. Deze versterking kan het Clb echter niet zonder meer uitvoeren. In het regeerakkoord zijn afspraken gemaakt om het aantal ambtenaren te verminderen. Voor het RIVM en voor het Clb betekent dit dat het aantal arbeidsplaatsen over de periode tot 2011 moet krimpen. Het Clb kiest er voor om een aantal specifieke taken af te stoten af te zwakken, uit te besteden en tegelijkertijd op de genoemde gebieden sterker te worden.

Samenwerking

Het Clb onderhoudt bewust contacten, wisselt informatie uit en ontwikkelt gemeenschappelijke activiteiten, zodat het Clb in een netwerk van instellingen en personen infectieziekten effectief en efficiënt kan bestrijden en voorkomen. Voor sommige van deze instellingen financiert het Clb activiteiten op het gebied van infectieziektebestrijding via samenwerkingsprojecten (bijvoorbeeld GGD'en), via opdrachtverlening (bijvoorbeeld aan het Streeklab Haarlem) of via subsidie (bijvoorbeeld aan GGD'en voor de Aanvullende Curatieve Soazorg en aan Soa Aids Nederland, zie ook bijlage 1). Omdat de samenwerking met GGD'en en medisch microbiologische laboratoria cruciaal is voor de keten van de infectieziektebestrijding, is hier een regionale ondersteuningsstructuur voor ingericht.



De infectieziektebestrijding wordt versterkt door op vele niveau's contacten te onderhouden:

- Keten infectieziektebestrijding (o.a. GGD'en, medisch microbiologische laboratoria, Nederlands Vaccin Instituut, Nederlands Referentielaboratorium Bacteriële Meningitis AMC, Streeklab Haarlem, en branche- en koepelorganisaties als GGD Nederland, Actiz, VNG, NVMM, NHG, NIVEL, Lareb)
- Keten diergezondheid (o.a. Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselveiligheid, Voedsel- en Warenautoriteit, Gezondheidsdienst voor Dieren, Centraal Veterinair Instituut, Productschappen Vlees, Vis en Eieren)
- Keten rampen en calamiteiten (o.a. Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties, veiligheidsregio's, GHOR, Landelijk Operationeel Coördinatiecentrum)
- Landelijk niveau van beleid, toezicht en advies (o.a. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Inspectie voor de Gezondheidszorg, Gezondheidsraad, ZonMW)
- Academische groepen (o.a. Erasmus MC, LUMC Centrum voor Infectieziekten, Diergeneeskunde Universiteit van Utrecht, IRAS en Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde in Utrecht, Animal Science WUR)
- Kwaliteits- en kenniscentra infectieziektebestrijding (Soa Aids Nederland, Schorer Stichting, KNCV Tuberculosefonds, Nationaal Hepatitiscentrum, WIP, SWAB, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Rutgers Nisso Groep)

Regionale ondersteuningsstructuur infectieziektebestrijding^{1,2}

De regionale ondersteuningsstructuur bestaat uit 7 parttime consultants voor GGD'en en 7 parttime consultants voor medisch microbiologische laboratoria, een programmabudget voor de GGD'en en een diagnostiekbudget per regio. De versterking gebeurt concreet via projecten, waarbij de regio's hun eigen prioriteiten stellen. Bij elke project wordt bekeken hoe ondersteuning vanuit het Clb zinvol is. Deze afstemming met het Clb-beleid en de landelijke disseminatie van de resultaten van projecten en initiatieven loopt via een Clb-coördinatiegroep en via een halfjaarlijkse studiebijeenkomst voor de regionaal consulten en hoofden van het Clb.

Er lopen binnen de ondersteuningsstructuur 20 regionale projecten, waarvan 10 met een start in 2009, op het gebied van:

- versterking van de lokale en regionale ketensamenwerking (bijvoorbeeld op interventies in verpleeghuizen, organisatie prikaccidenten)
- praktijkonderzoek naar specifieke risicogroepen (bijvoorbeeld Hep B studie nieuwkomers, prevalentiestudie Chinezen in Rotterdam)
- regionale prevalentiestudies (bijvoorbeeld kolonisaties MRSA, Lyme)
- stimulerings/verdiepings projecten (bijvoorbeeld bijscholing OGZ-diagnostiek)
- ontwikkeling nieuw instrumentarium (bijvoorbeeld ogz-algoritme vlekjesdiagnostiek)
- preventiestrategieën (bijvoorbeeld Lyme, voorlichting legionella)
- evaluaties bestrijding (bijvoorbeeld Q-koorts)
- versterking regionaal outbreakmanagement (bijvoorbeeld OTO draaiboeken, opschalingsplannen)
- artikel 26 WPG adviseringen (bijvoorbeeld kindercentra, kinderboerderijen)

Evaluatie Clb

Voor 2009 is een beleidsevaluatie van het Clb voorzien waarvan de minister opdrachtgever is. Bekeken zal worden of de oprichting van het Clb (in 2005) daadwerkelijk antwoord biedt op de in 2004 geconstateerde knelpunten en hoe het veld/de praktijk vindt dat het Clb dat doet. Het onderzoeksbureau Boer&Croon betreft in deze evaluatie veel van de stakeholders van het Clb. Dit gebeurt via literatuuronderzoek, interviews en online enquêtes voor GGD'en. Het evaluatierapport wordt in augustus aangeboden aan het Ministerie van VWS. Het Clb zal dit evaluatierapport gebruiken bij het opstellen van een Strategisch Beleidsplan 2010-2014, volgend op het Strategisch Beleidsplan 2005-2009.

¹ Project: Coördinatie ondersteuning veld en diagnostiek; PbClb2009, blz. 40

² Project: Regionale ondersteuning Medische Microbiologie; PbClb2009, blz. 41

Evaluatie subsidiebeleid Clb

In 2008 is gestart met de evaluatie van het subsidiebeleid van het Clb. De huidige verstrekking van subsidiegelden is vooral historisch bepaald en het gevoerde beleid biedt onvoldoende basis om prioriteiten te stellen of nieuwe initiatieven te subsidiëren.

Omdat het Clb subsidies verstrekt maar zelf ook een groter speler is in dit veld zijn om heldere criteria voor (bijstelling) van subsidieverstrekking nodig. Een commissie, bestaande uit externe deskundigen op het gebied van infectieziekten en met een brede visie op Public Health, evalueert daarom eind 2008 - begin 2009 het subsidiebeleid van het Clb. De commissie bestaat uit:

- prof. dr. Paul v.d. Maas; voorzitter (Raad voor Gezondheidsonderzoek)
- dr. Carl Suetens (ECDC)
- dr. Bernardus Ganter (WHO)
- drs. Sjaak de Gouw (directeur GGD Hollands Midden)
- prof. dr. Jouke v.d. Zee (NIVEL)
- dr. Hans Houweling (Gezondheidsraad)
- prof. Jaap van Dissel (hoogleraar infectieziekten Leiden)

De commissie wordt ondersteund door Hans van Vliet (secretaris namens Clb).

De commissie richt zich op twee hoofdvragen:

1. Is de huidige subsidieverstrekking doelmatig?
2. Op welke principes moet het subsidiebeleid gebaseerd zijn?

Op basis van hun bevindingen zal het Clb in 2009 een onderbouwd subsidieplan maken voor meerdere jaren waarvan het subsidiejaarplan een jaarlijks terugkerende uitwerking vormt

PROJECTEN

De activiteiten van het Clb zijn gegroepeerd in projecten. Elk project heeft meestal een duidelijk zwaar-
tepunt in één deel van de cyclus ‘inzicht, signaal, interventie’. Voor een succesvolle bestrijding van in-
fectieziekten moet echter de totale cyclus doorlopen worden. Doordat de projecten binnen het Clb zijn
samengebracht is intern de basis gelegd voor een goede samenhang tussen activiteiten gericht op het
verkrijgen van inzicht, activiteiten gericht op signalering en activiteiten gericht op interventies.
Om voor een aantal projecten de onderlinge samenhang te laten zien, wordt in dit werkplan voor zes
thema’s uitgewerkt wat het Clb doet om het inzicht op dat gebied te vergroten, relevante ontwikkelin-
gen te signaleren en interventies te bevorderen. De volgende thema’s komen aan bod:

1. Het Rijksvaccinatieprogramma (RVP)
2. Opkomende infectieziekteproblemen
3. Tuberculose
4. Antibioticaresistentie
5. Seksueel overdraagbare aandoeningen (soa)
6. Wiskundige modellering

Naast de beschreven thema’s heeft het Clb een aantal andere belangrijke aandachtsgebieden:

- Gastro-enteritis
- Ontwikkeling van draaiboeken en richtlijnen
- Respiratoire infecties
- Diagnostiek
- Zorggerelateerde infecties
- Zoönosen
- surveillance

In de voetnoten wordt verwezen naar bijbehorende projectbeschrijvingen die te vinden zijn in het
document ‘Projectbeschrijvingen Centrum Infectieziektebestrijding 2009, behorende bij het werkplan
2009’ (PbClb2009). In dit document worden de projecten beschreven die het Clb in 2009 uitvoert in
opdracht van onder andere de ministeries van VWS, LNV, VROM en SZW, ZonMW en internationale
projecten.

Om het milieu te besparen heeft het Clb er voor gekozen om het document niet af te drukken, maar het
digitaal aan u beschikbaar te stellen op de website van het RIVM:
www.rivm.nl/cib/over_cib/missieendoelstellingen

Uitgelicht: Realisatie van een nieuw High Containment Laboratorium³

Michel Klein

Het RIVM is begin 2008 gestart met de bouw van een High Containment Laboratorium. Daarmee
krijgt het RIVM de beschikking over een laboratoriumruimte waar speciaal getrainde onderzoekers
op de meest veilige manier kunnen werken met gevaarlijke ziekteverwekkers. Dit zal de BioPrepa-
redness in Nederland vergroten en bijdragen aan de positie van het RIVM als (inter)nationaal refe-
rentiecentrum voor bijzondere diagnostiek.

Het besluit
De directe aanleiding voor de bouw van een dergelijke faciliteit binnen Nederland waren de aan-
slagen in New York en de daaropvolgende dreiging van poederbrieven met anthrax. In 2001 heeft
de toenmalige minister van Volksgezondheid het RIVM opdracht gegeven om een extra-geïsoleerde
onderzoeksruimte te laten bouwen voor bijzondere diagnostiek bij uitbraken van gevaarlijke infec-
tieziektes.

3 Project: Realisatie High Containment Faciliteit; PbClb2009, blz. 56

Biosafety level 3 en 4

Laboratoria om veilig te kunnen werken met micro-organismen worden onderverdeeld in 4 categorieën, de biosafety levels (BSL). Hoe meer risico een micro-organisme heeft voor de mens en de omgeving, hoe strenger de voorzorgsmaatregelen in het laboratorium zijn om er veilig mee te kunnen werken. In het nieuwe laboratorium zullen onderzoeksruimtes van de twee hoogste veiligheidsniveaus te weten BSL-3 en BSL-4, gehuisvest worden. Hierdoor wordt het mogelijk om in een high-tech omgeving diagnostiek en onderzoek te doen aan o.a. tuberculose, polio en nieuwe opkomende (virale) infectieziekten, inclusief de meest gevaarlijke virussen, zoals het Marburg en Ebola virus.

De bouw

Nadat de opdracht verstrekt was aan het RIVM, is er een lang traject geweest van ontwerpen en toetsen. De uiteindelijke opdracht om het huidige ontwerp te laten bouwen dateert van 10 oktober 2006. Namens het RIVM zal de Rijksgebouwendienst (RGD), onderdeel van het ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer (VROM), samen met een aannemerscombinatie, de bouw van het nieuwe Laboratorium verzorgen. De oplevering van het Laboratorium door de aannemer aan de RGD zal naar verwachting plaatsvinden eind 2009. Dan volgt er een periode van technische en biologische validatie, waarna het RIVM over het gebouw kan beschikken. Verhuizing en ingebruikname is naar verwachting in de tweede helft van 2010. In de loop van 2011 zal de faciliteit dan volledig operationeel kunnen zijn.



Spronck

Het nieuwe gebouw zal het Spronck Laboratorium heten; vernoemd naar prof. dr. C.H.H. Spronck, die verbonden is aan de vroege geschiedenis van het RIVM, zelf onderzoek deed naar infectieziekten zoals difterie en tuberculose en tevens een belangrijke bijdrage heeft geleverd aan de preventieve gezondheidszorg in Nederland.

Thema Rijksvaccinatieprogramma

Marina Conyn-van Spaendonck et al.

Het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) ondergaat in 2009 een belangrijke uitbreiding met HPV-vaccinatie van 12-jarige meisjes. Deze vaccinatie tegen infectie door humaan papillomavirus (HPV) moet voorkomen dat later bij hen baarmoederhalskanker optreedt (zie Uitgelicht).

HPV is een belangrijke nieuwe uitdaging. Het gaat deze keer niet om een vaccin tegen een kinderziekte, maar om vaccinatie van een nieuwe doelgroep (adolescenten) en vaccinatie die gerelateerd is aan seks en kanker.

Voor de komende jaren zijn nog andere uitbreidingen van het RVP te verwachten. Begin 2009 verschijnt een advies van de Gezondheidsraad over hepatitis B-vaccinatie en later in 2009 over rotavirus-vaccinatie. Het CIB zal de besluitvorming door het Ministerie van VWS ondersteunen en adviseren hoe eventuele wijzigingen het beste kunnen worden ingevoerd.

Wat wordt van het CIB verwacht?

Om het vertrouwen in het RVP en daarmee de vaccinatiegraad zo hoog mogelijk te houden, is het van belang dat wijzigingen in het vaccinatieprogramma behoedzaam plaatsvinden. Dat betekent allereerst dat de Gezondheidsraad een advies uitbrengt waarna de minister van VWS een besluit neemt; dat alles gebaseerd op goede data over de ziektelast van een infectie in de Nederlandse bevolking, scenario-onderzoek en kosten-effectiviteitsanalyse. Daaraan levert het CIB een bijdrage.



De bestrijding van ziekten waar het RVP al sinds jaar en dag zijn pijlen -prikken- op richt, vraagt blijvend aandacht in surveillance en onderzoek. Aandachtspunten hierbij zijn de ontwikkelingen in de vaccinatiegraad, tijdigheid van vaccinatie en determinanten van acceptatie van vaccinatie, veiligheidsbewaking van vaccinatie (onder andere het verzamelen van referentiegegevens ter duiding van eventuele signalen van bijwerkingen) en onderzoek naar immuunmechanismen, 'correlates of protection' en optimale vaccinatieschema's.

Surveillance

Surveillance is een belangrijk instrument om de kwaliteit van het RVP te bewaken en de effecten in de bevolking te evalueren^{4,5}. Naast inzicht in het vóórkomen van de doelziekten van vaccinatie (middels wettelijke melding van infectieziekten, laboratoriumsurveillance, ziekenhuisopnamen in Landelijke Medische Registratie en sterfteregistratie van het CBS) gaat het ook om inzicht in veranderingen van de vaccinatiegraad en de registratie en beoordeling van mogelijke bijwerkingen. Kiemsurveillance geeft inzicht in veranderingen van circulerende pathogenen onder invloed van vaccinatie⁶. Een voorbeeld hiervan is het onderzoek naar varianten van antigenen zoals bijvoorbeeld pertactine en pertussis-toxine bij kinkhoest of serotypen van pneumokokken.

⁴ Project: Evaluatie en advisering RVP; PbCib2009, blz. 51

⁵ Project: RVP- virale surveillance - bof, mazelen en rubella; PbCib2009, blz. 17

⁶ Project: Kiemsurveillance toekomst RVP; PbCib2009; blz. 52

De kwaliteit van de immuniteit van de bevolking wordt periodiek onderzocht door immunosurveillance (Pienter-project)⁷. De serologische studies naar de populatie-immuniteit voor de ziekten in het RVP worden vervolgd. In 2008 werden de bepalingen voor meningokokken C, *Haemophilus influenzae* type b, difterie, tetanus en kinkhoest uitgevoerd. Het serologisch onderzoek naar hepatitis A, B en C en pneumokokken loopt nog; in 2009 zullen de meetresultaten worden geanalyseerd en gerapporteerd. Bij de analyse worden ook de gegevens over contactpatronen betrokken; dit kan bijdragen aan verbeterde schattingen van immunoprevalentie en herkenning van trends. In 2009 worden de sera op antistoffen tegen polio en bof, mazelen, rodehond en waterpokken getest.

Op 1 december 2008 is de Wet Publieke Gezondheid in werking getreden en daarmee is bof weer meldingsplichtig. In 2007/2008 heerste in de 'bible belt' een bofepidemie waarbij ook gevaccineerden werden getroffen. Onderzoek moet meer inzicht geven in de impact en mogelijke verklaring van deze uitbraak en aanknopingspunten geven voor optimalisatie van de preventie.

In 2008 manifesteerde mazelen zich voor het eerst met een uitbraak die niet onder religieus bezwaarden optrad, maar bij groepen die uit antroposofische overtuiging niet gevaccineerd zijn tegen bof, mazelen en rodehond. Deze groep baarde al langer zorgen, omdat ook zij ontsnappen aan groepsimmuniteit, doordat kinderen naar speciale scholen gaan die zijn gebaseerd op deze overtuiging. Zeker een infectieus agens als mazelen zal daar snel vrij spel krijgen. Het is afhankelijk van de interactie tussen deze groep en de religieus bezwaarden of de uitbraak zou uitgroeien tot een epidemie in de 'bible belt'; gelukkig is dat niet gebeurd.

Specifiek voor polio voert het Clb 'environmental surveillance' uit. Met rioolwateronderzoek is circulerend wild poliovirus op te sporen voordat klinische gevallen zich voordoen. Daarnaast wordt enterovirus-surveillance vervolgd als extra pijler voor de waakzaamheid voor polio⁸.

De diverse surveillancegegevens zijn de basis voor de evaluatie en zonodig bijsturing van het RVP. De surveillance van kinkhoest heeft diverse wegen aangegeven waarmee de kinkhoestproblematiek op korte en lange termijn verminderd kan worden⁹ (zie Uitgelicht). Zoals hierboven toegelicht geeft surveillance ook inzicht in de frequentie en ziektelast van infecties waartegen vaccinatie in de toekomst mogelijk kan worden. Zo wordt de surveillance van HPV- en rotavirusinfecties verder ingevuld en wordt onderzoek naar de ziektelast van varicella-infecties afgerond (dossieronderzoek om na te gaan of in ons land inderdaad veel minder gecompliceerde gevallen van waterpokken voorkomen dan in buurlanden). Voor rotavirus wordt kiemsurveillance vervolgd om inzicht te krijgen in de circulerende virustypen in Nederland; dit is onderdeel van een Europees project van de Health Protection Agency (Verenigd Koninkrijk).

Diagnostiek en onderzoek

Diagnostiek die in specifieke Clb-projecten is ontwikkeld, implementeert het Clb zo mogelijk in de reguliere diagnostiek. Bijvoorbeeld de diagnostiek voor mazelen en rodehond in monsters van speeksel en bloedmonsters. Anticiperend op een volgende mazelenepidemie in de 'bible belt' wordt de eerste fase uitgevoerd van een door ZonMW gefinancierd onderzoek naar de transmissie van mazelen onder ongevacceerden en personen met een afgenomen immuniteit ('waning immunity') en naar 'correlates of protection'. Onderdeel van het bofsurveillanceplan is de ontwikkeling van diagnostiek die voor surveillance bruikbaar is en een goede indicator kan zijn voor bofinfecties onder eerder (deels) gevaccineerden (zie boven).

7 Project: Immuunsurveillance; PbClb2009; blz. 19

8 Project: Polio Eradicatie; PbClb2009; blz. 16

9 Project Kiem- en klinische surveillance van kinkhoest; PbClb2009; blz. 14

Uitgelicht: Vaccinatie tegen HPV in het RVP

Marina Conyn-van Spaendonck

Ter preventie van baarmoederhalskanker (BMHK) worden vrouwen van 30-60 jaar elke 5 jaar opgeroepen voor een onderzoek, in de volksmond 'het uitstrijkje'. Dit screeningsonderzoek is bedoeld om voorstadia van BMHK op te sporen en te behandelen. Met dit goede landelijke screeningsprogramma worden jaarlijks 600 à 700 gevallen opgespoord, maar toch sterven jaarlijks nog 200 à 250 vrouwen aan BMHK.

BMHK ontwikkelt zich na een infectie met humaan papillomavirus (HPV). Het virus wordt overgedragen bij seksueel contact en infecteert het slijmvlies van de baarmoederhals. Meestal gaat de infectie onopgemerkt voorbij, al blijft het virus soms sluimerend aanwezig ('persisterende infectie'). Na 15 à 20 jaar kan het nog steeds aanwezige virus afwijkingen in de cellen veroorzaakt hebben (vorstadia van kanker) die uiteindelijk kunnen overgaan in BMHK.

Het opsporen door screening is *secundaire* preventie, waarbij behandeling plaatsvindt als er al (een voorstadium van) BMHK is. Voorkómen is beter dan genezen, en dat gebeurt met *primaire* preventie: zorgen dat er geen BMHK ontstaat. De onderliggende virale infectie opent mogelijkheden tot primaire preventie van BMHK door vaccinatie.

Het besluit

De Gezondheidsraad heeft alle voors en tegens voor HPV-vaccinatie gewogen en bracht op 1 april 2008 een positief advies uit aan de minister van VWS. De Raad is van mening dat deze veilige en effectieve vaccinatie leidt tot grote gezondheidswinst, die we niet jaren zouden moeten uitstellen in afwachting van de resultaten van verder onderzoek. Op 19 november 2008 nam de minister hierover het definitieve besluit. HPV-vaccinatie wordt in 2009 ingevoerd in het RVP. Het vaccinatieprogramma komt daarbij naast en niet in plaats van 'het uitstrijkje'.

Het Clb heeft in overleg met NVI en VWS de praktische mogelijkheden voor de uitvoering van de HPV-vaccinatie verkend.

De doelgroep

Het is bekend dat in het eerste jaar na aanvang van seksuele activiteit veel infecties optreden. De doelgroep is daarom meisjes die nog niet seksueel actief zijn en dus nog geen HPV-infectie hebben opgelopen. Daarom krijgen voortaan 12-jarige meisjes de vaccinatie in het RVP. Veel van de meisjes in de leeftijdscategorie van 13 tot 16 jaar zijn ook nog niet seksueel actief en dus vrij van infectie. Voor hen wordt een inhaalcampagne georganiseerd.

Dit betekent dat in 2009 circa 100.000 meisjes worden uitgenodigd voor in totaal 300.000 prikken. Voor de inhaalcampagne gaat het om circa 400.000 meisjes voor ongeveer 1.200.000 prikken. De organisatie van het RVP en de GGD'en als centrale uitvoerders gaan hiervoor, net als bij de grote vaccinatiecampagne tegen meningokokken C in 2000 (ruim 3.000.000 vaccinaties). Inmiddels is het teleurstellende bereik van de HPV-inhaalcampagne bekend. Het Clb bereidt een aangepast communicatieplan voor bij de introductie van de HPV-vaccinatie in het RVP voor 12-jarige meisjes.



Het vaccin

Er zijn meer dan 100 typen HPV, waaronder meer dan 40 die een voorkeur hebben voor het genitale slijmvlies. Daarvan zijn 13 typen kankerverwekkend. HPV type 16 en 18 zijn verantwoordelijk voor 70% van de infecties. Het vaccin is gericht tegen HPV type 16 en 18 en wordt toegediend volgens een vaccinatieschema van 0, 1 en 6 maanden.

Het vaccin geeft dus geen volledige bescherming. Volgens richtlijnen van de WHO is de effectiviteit van het vaccin beoordeeld op het voorkomen van persisterende HPV-infectie en voorstadia van BMHK. Een afname van BMHK is pas na vele jaren waar te nemen. Misschien is later in het leven nog een herhalingsvaccinatie nodig.

De uitvoering

De kracht van het RVP ligt behalve bij het centrale oproep- en registratiesysteem, bij de uitvoering door deskundigen bij de consultatiebureaus (voor zuigelingen) en bij de JGZ van de GGD'en (voor kleuters en oudere kinderen). De GGD'en hebben vooral voor de oudere kinderen ervaring met massavaccinatie. De HPV-vaccinaties bij deze nieuwe doelgroep gebeuren daarom volgens deze aanpak van uitvoering. Dit geldt zowel voor het RVP als de inhaalcampagne. De regie is in handen van het Clb-RCP (Regionale Coördinatie Programma's), met steun van GGD Nederland.

De inhaalcampagne vindt plaats in de periode maart-november 2009.

Jaarlijks worden de RVP-vaccinatiesessies voor HPV (eerste dosis) direct na de zomervakantie georganiseerd dus als de doelgroep instroomt in het voortgezet onderwijs. HPV in het RVP start dus, afhankelijk van de regio, in augustus / september 2009.

Communicatie

Goede voorlichting is essentieel bij deze verandering in het RVP. Niet alleen aan de doelgroep en de ouders, maar ook aan de bevolking en professionals (op het terrein van volksgezondheid, vaccinatie, baarmoederhalscreening en soa-zorg). Ondanks de media-aandacht rond de discussie over de wenselijkheid van HPV-vaccinatie, zal er bij het publiek relatief weinig over bekend zijn. Bovendien zijn er nieuwe elementen. Tot nu toe was het RVP vooral tegen kinderziekten, maar nu gaat het om een infectie die later tot kanker kan leiden. Het is dus een vaccin voor de preventie van kanker. Daarnaast gaat het om vaccinatie tegen een ziekte die gerelateerd is aan seks én om vaccinatie alleen voor meisjes. Het Clb ontwikkelt de campagnelijn met folders, posters, website, campagnebulletin en dergelijke.

Surveillance, veiligheidsbewaking en onderzoek

De Gezondheidsraad pleitte in haar advies om extra in te zetten op surveillance en flankerend onderzoek. Specifieke plannen zijn door het Clb ontwikkeld om effectiviteit en veiligheid te monitoren. Surveillance kan bij deze aandoening, door de geschetste bijzondere aspecten, niet alleen op de gebruikelijke manier worden ingevuld. Er zijn vragen over eventuele kruisbescherming tegen andere typen die niet in het vaccin zitten óf de opkomst van typen waartegen het vaccin niet beschermt. Er vindt onderzoek plaats naar de verdeling van HPV-typen bij vrouwen vóór en ná de introductie van vaccinatie¹⁰ (o.a. via soa-poliklinieken), naar de duur van de bescherming tegen verschillende virus-typen, en naar klachten na vaccinatie. Het Clb verkent de mogelijkheid om ook een groep gevaccineerden prospectief te vervolgen. Tot nu toe zijn weinig en alleen milde voorbijgaande bijwerkingen waargenomen. Toch moet de veiligheid langdurig en zorgvuldig worden gevolgd. Heel zeldzame bijwerkingen komen pas aan het licht bij grootschalige toepassing. Bovendien kunnen andere ziekten zich manifesteren op de leeftijd dat deze vaccinaties worden gegeven. Daardoor zal men al gauw een oorzakelijk verband vermoeden, waar het mogelijk alleen om coincidentie gaat.

Bij de registratie van de vaccinatiegraad wordt gekeken naar (specifieke delen van) de doelgroep, zodat we bij een achterblijvende respons zo snel mogelijk kunnen bijsturen.

¹⁰ Study the prevalence of HPV; PbCib2009, blz. 144

Op basis van signalen uit de surveillance vindt verder gericht onderzoek plaats waarbij de epidemiologische, microbiologische en immunologische expertise vanuit het Clb worden ingezet. Voorbeelden hiervan zijn het onderzoek naar de genetische aanpassing van *B. pertussis* aan vaccinatie, naar "correlates of protection" en naar de oorzaken van snel wegebbende immuniteit^{11, 12}. Opmerkelijk is dat, na een epidemische golf van kinkhoest in 2007, in 2008 onverwacht weer een hoog niveau van kinkhoestactiviteit werd waargenomen (in plaats van de gebruikelijk vierjaarscyclus) en met name bij 11-17 jarigen. Dit wordt verder onderzocht.

In 2008 wordt de BINKI-studie (Bordetella-infecties in kinderen) afgerond. De BINKI-resultaten zijn input voor modellerings- en scenario-onderzoek. Met de inzichten in transmissie van kinkhoest is optimalisatie van het kinkhoestpreventiebeleid mogelijk: aanpassingen in het vaccinatieprogramma, bijvoorbeeld door algemene revaccinatie van adolescenten en volwassenen of gerichte vaccinatie van gezinsleden van neonaten. Ook wordt in verpleeghuizen onderzoek gedaan naar de ziektelast door kinkhoest bij ouderen. Buitenlandse studies suggereren dat deze aanzienlijk is en dat vaccinatie van ouderen overwogen moet worden. BINKI is tevens benut om breder onderzoek te doen, bijvoorbeeld naar genetische gevoeligheid voor infecties, cellulaire immuniteit, stamvariatie en optimalisatie van diagnostiek, en de verpleeghuisstudie wordt gebruikt om de diagnostiek te verbeteren: antistofbepalingen in speeksel i.p.v. bloed.

Het serologisch onderzoek naar de respons op hepatitis B-vaccinatie bij migrantenkinderen die hepatitis B-vaccinatie in het RVP krijgen aangeboden, wordt vervolgd evenals de evaluatie van het vaccinatiebeleid door moleculaire typering¹³.

Een extra impuls vanuit VWS voor het RVP-onderzoek maakt het mogelijk een trial te doen ter vergelijking van een 2+1 met een 3+1 pneumokokkenvaccinatieschema. Eerder heeft de Gezondheidsraad gewezen op het ontbreken van ondersteunende data voor zo'n reductie. Deze verandering zou tot een aanzienlijke kostenbesparing in het RVP kunnen leiden. We hopen in deze trial het 13-valente pneumokokkenvaccin van Wyeth te kunnen toepassen zodat ook de extra gezondheidswinst van een breder dekend vaccin kan worden bestudeerd. Later kan dit gevolgd worden door onderzoek naar andere veranderingen in het vaccinatieschema voor kinkhoest: een eerste dosis kinkhoestvaccin kort na de geboorte, minder vaccinaties met grotere tussenpozen, zoals bijvoorbeeld 3, 5, 12 maanden en 5 jaar (het Zweedse schema) i.p.v. 2, 3, 4, 11 maanden en 4 jaar.

Mathematische modellering van 'vaccine-preventable diseases' voor scenario-onderzoek en/of kosten-effectiviteitsonderzoek wordt in 2009 met name ingezet voor kinkhoest, influenza, HPV, hepatitis B en BCG.

Op onderdelen gaat het onderzoek van het Clb voor het RVP meer de diepte in, bijvoorbeeld het onderzoek naar mechanismen in vaccineïnduceerde immuniteit¹⁴ en de aanwezigheid en persistentie van memory-immuniteit¹⁵, met name tegen kinkhoest en BMR. Bij kinkhoest wordt onderzocht of genomics in combinatie met bioinformatica snel inzicht kunnen geven in voor de volksgezondheid belangrijke veranderingen in populaties van pathogenen¹⁶. Deze onderzoeken worden gefinancierd uit het budget voor Strategisch Onderzoek RIVM.



¹¹ Project: B. Pertussis adaptation to vaccination; PbCib2009, blz. 129

¹² Project: CHILD-INNOVAC; PbCib2009, blz. 140

¹³ Project: Serologische evaluatie HBV, PbCib2009, blz. 151

¹⁴ Immune Pathways in vaccination; PbCib2009, blz. 126

¹⁵ Memory Immunity; PbCib2009, blz. 127

¹⁶ Microarrays to Map B. Pertussis Adaptation; PbCib2009, blz. 128

De acceptatie van het vaccinatieprogramma door de bevolking is een kostbaar, maar ook kwetsbaar goed, zeker in tijden van veranderingen. De mogelijkheid van continue monitoring van de attitude ten aanzien van vaccinatie middels een enquête bij een herhaalde steekproef van de bevolking wordt verkend; daarbij kan naast de ontwikkelingen bij religieus bezwaarden ook zicht worden gehouden op andere groepen zoals antroposofen en ‘kritisch prikkers’ en kunnen schommelingen aan uitbraken en issues in de media worden gerelateerd.

Zowel surveillance en diagnostiek als epidemiologisch en microbiologisch onderzoek ondersteunen de signaleringsfunctie van het CIB, of het nu gaat om signalering van epidemische verheffingen of om signalering van wetenschappelijke ontwikkelingen die relevant zijn voor het volksgezondheidsbeleid. Op basis van deze signalering zal het CIB de minister informatie geven over beleidsrelevante ontwikkelingen in relatie tot mogelijke aanpassingen van het RVP. Het CIB zoekt afstemming met het Nederlands Vaccin Instituut op het gebied van vaccingerelateerd onderzoek, met de Gezondheidsraad die bij zijn advisering onder andere gebruik maakt van onze rapportages en met andere Europese lidstaten via het Europese Centrum voor Infectieziektebestrijding (ECDC).

In 2009 wordt de bruikbaarheid van prestatie-indicatoren voor het RVP verder verkend¹⁷. De vaccinatie-toestand blijft daarbij centraal staan; de rapportage zal met een verdere specificatie van de vaccinatie-toestand naar postcodegebieden worden uitgebreid en er zal nog meer worden ingezoomd op tijdigheid. Andere indicatoren zijn: de epidemiologisch ontwikkelingen, te weten het optreden van de doelziekten bij al dan niet gevaccineerden (vaccinfalen) en gerapporteerde bijwerkingen, die beide ook al sinds jaar en dag worden gevolgd.

Communicatie over het RVP

Het CIB stelt jaarlijks vast welke leeftijdsgroepen voor welke vaccinaties in aanmerking komen en verspreidt informatie hierover aan betrokken partijen (circulaire ‘Richtlijn RVP 2009’). De medisch adviseurs stellen een begeleidend document op met de praktische uitvoeringsregels voor het RVP. Daarnaast coördineert het CIB de communicatie over het RVP. Zo maakt het CIB, in overleg met onder andere de regio-kantoren, draaiboeken, instructies en informatiepakketten bij veranderingen in het RVP. Ook publiceert het CIB Vaste Prik (het blad voor professionals) en folders over het RVP en de doelziekten en verzorgt het CIB elektronische nieuwsbrieven en de website www.rvp.nl. In 2009 zal een lezersonderzoek onder de doelgroep van Vaste Prik worden uitgevoerd. De lijn wordt doorgezet om meer folders per prikmoment te maken in plaats van voor elke ziekte afzonderlijk. Veel aandacht zal uitgaan naar de begeleiding van de introductie van HPV.¹⁸

Internationale samenwerking

Het CIB fungeert als referentielaboratorium voor MLST- en VNTR-typing van *Bordetella*, als ‘WHO national reference laboratory for polio’ en samen met het Erasmus Medisch Centrum als ‘WHO collaborative centre for measles elimination’. Op het gebied van bacteriële meningitis wordt al jaren intensief samengewerkt met het Nationaal Referentielaboratorium Bacteriële Meningitis (NRBM) van het Academisch Medisch Centrum¹⁹.

Het CIB wisselt kennis en ervaring op het gebied van surveillance, onderzoek en beleid uit in Europees verband. Zo nemen we deel aan EU-IBIS, EUVAC.NET (Surveillance Community Network for Vaccine Preventable Infectious Diseases), VENICE (Vaccine European New Integrated Collaboration Effort), EUpertstrain (kinkhoest kiemsurveillance) en Dipnet en aan relevante werkgroepen van het ECDC. De verwachting is dat onze internationale positie op het gebied van het RVP versterkt zal worden doordat wij gedurende drie jaar de Europese opleidingsmodule op het terrein van ‘vaccine-preventable diseases’ zullen verzorgen, in opdracht van het ECDC.

¹⁷ Project Beleid infectieziektebestrijding; PbCIB2009, blz. 55

¹⁸ Project: Communicatie infectieziektebestrijding; PbCIB2009, blz. 48

¹⁹ Project: Bacteriële meningitis; PbCIB2009, blz. 18

Uitgelicht Kinkhoest; resistentie tegen het vaccin

Frits R Mooi en Sabine de Greeff

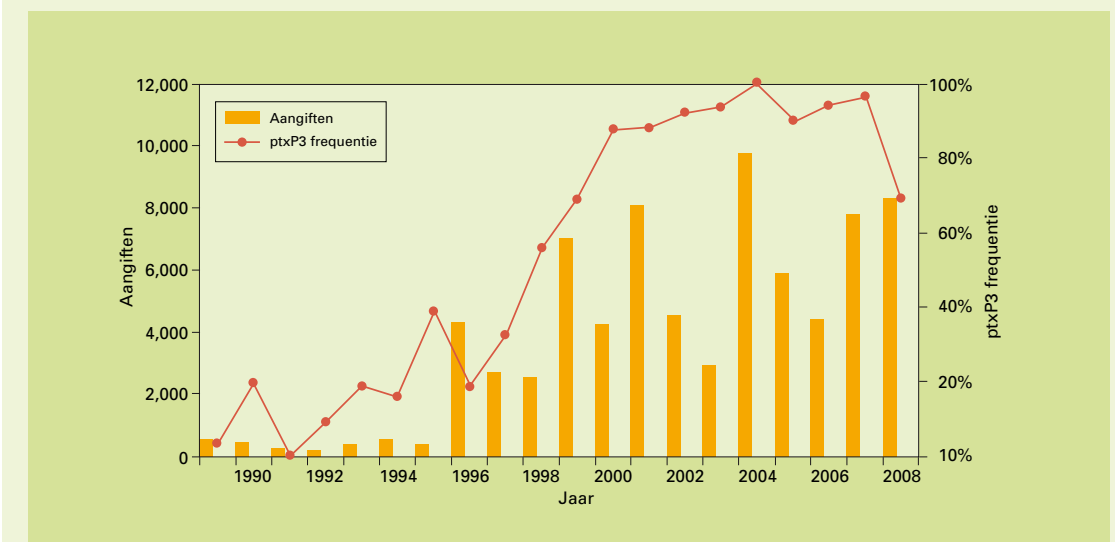
Introductie

Voordat vaccinatie halverwege de vorige eeuw werd ingevoerd, was kinkhoest één van de grootste oorzaken van kindersterfte. In de negentiger jaren vond een heropleving van kinkhoest plaats in gevaccineerde populaties en kinkhoest is tegenwoordig de meest voorkomende infectieziekte waar- tegen gevaccineerd wordt in ontwikkelde landen. In Nederland wordt de infectiefrequentie van kinkhoest geschat op 6,6% voor de leeftijdscategorie 3 tot 79 jaar. Vergelijkbaar hoge percentages zijn gevonden in de VS. Eén van de kenmerken van de heropleving van kinkhoest is een relatieve verschuiving van de incidentie van kinderen naar adolescenten en volwassenen.

Oorzaken van de toename in kinkhoest

Er zijn een aantal mogelijke oorzaken voor de kinkhoesttoename: meer volledige en betere diagnostiek, sub-optimale vaccins, wegebbende immuniteit en verandering van de pathogeenpopulatie. Pathogeenadaptatie als oorzaak wordt ondersteund door een aantal waarnemingen. In de loop van de tijd zijn veranderingen opgetreden in de veroorzaker van kinkhoest, *Bordetella pertussis* waardoor een mismatch is ontstaan tussen vaccin en pathogeen. Naast antigene variatie heeft recent RIVM-onderzoek een tweede adaptatie van *B.pertussis* geïdentificeerd. In de negentiger jaren zijn stammen opgekomen die een mutatie hebben in het erfelijk materiaal. Deze zogeheten *ptxP3*-stammen produceren meer pertussis-toxine dan de oorspronkelijke stammen. Het toxine onderdrukt de gastheerafweer en veroorzaakt leukocytose. De graad van leukocytose in zuigelingen is gerelateerd aan mortaliteit. Het lijkt dan ook waarschijnlijk dat een hogere pertussis-toxineproductie resulteert in ernstigere kinkhoestinfecties. Epidemiologisch onderzoek uitgevoerd door het RIVM en door Zweedse collega's lijkt deze veronderstelling te bevestigen. De *ptxP3*-stammen blijken wereldwijd voor te komen en alles wijst er op dat hier sprake is van een nieuwe, succesvolle, virulentere, *B.pertussis* stam.

Uit diverse bronnen blijkt dat naïeve kinderen voor een groot deel verantwoordelijk waren voor de verspreiding van kinkhoest vóór de introductie van vaccins. Verwijdering van deze transmissiebron heeft waarschijnlijk geleid tot de selectie van *B.pertussis* stammen die efficiënter worden verspreid door oudere leeftijdscategorieën die, door vaccinatie, (partiële) immuniteit hebben opgebouwd.

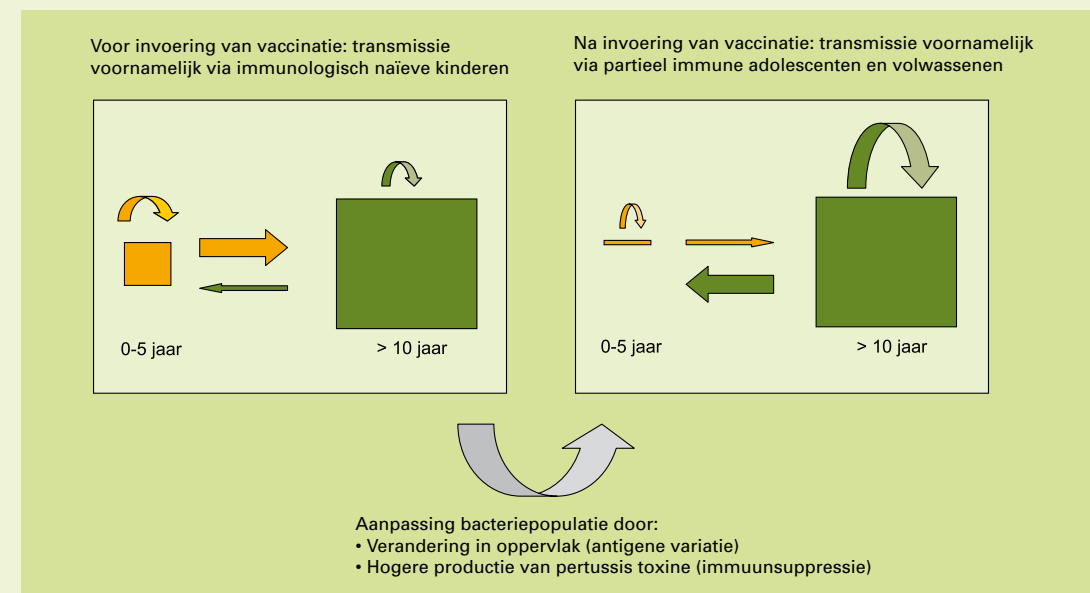


Figuur 2. Relatie tussen de opkomst van de *ptxP3* stam en kinkhoestaangiften in Nederland.

Mogelijke interventie om de kinkhoestlast bij zuigelingen te reduceren

Door het invoeren van boostervaccinaties voor adolescenten en volwassenen kan men de ziektelast bij zuigelingen verminderen. Onderdrukking van de pathogeencirculatie vermindert de transmissie naar zuigelingen die niet of onvolledig zijn gevaccineerd. Er kleven echter een aantal bezwaren aan adolescenten- en volwassenenvaccinatie. De kosten zijn hoog en de vaccinatiegeïnduceerde immuniteit ebt na 6-10 jaar weg, zodat volwassenen regelmatig gerevaccineerd moeten worden. Waarbij het de vraag is of het lukt om adolescenten en volwassenen te motiveren mee te doen. Gerichtere maatregelen om zuigelingen te beschermen verdienen daarom de voorkeur, zoals maternale vaccinatie, neonatale vaccinatie en cocooning. Maternale vaccinatie en neonatale vaccinatie vereisen klinische trials en kunnen daarom niet op korte termijn ingevoerd worden. Cocooning, waarbij de directe omgeving van de zuigeling wordt gevaccineerd (moeder, vader, evt. zorgpersoneel) is sneller uitvoerbaar, omdat geregistreerde vaccins voor handen zijn. Uit de RIVM BINKI studie blijkt dat een groot gedeelte van de zuigelingen (ca. 70%) door gezinsleden wordt geïnfecteerd, zodat het aannemelijk lijkt dat cocooning zinvol is.

De immuniteit geïnduceerd door kinkhoestvaccins kan verbeterd worden door aanpassing van het vaccin aan stammen die nu circuleren. De verwachting is dat met name vaccins die toxine neutraliserende antilichamen induceren die lang persisteren, een belangrijke rol kunnen spelen bij het terugdringen van kinkhoest. Bij de huidige kinkhoestvaccins wordt gebruikt gemaakt van chemisch gedetoxificeerd pertussis toxine. Onderzoek laat zien dat het genetisch gedetoxificeerd pertussis toxine aanzienlijk immunogener is en het gebruik hiervan in kinkhoestvaccins is te overwegen.



Figuur 3 Factoren die geleid hebben tot veranderingen in de B.pertussis populatie. Voor de invoering van vaccinatie waren immunologisch naïeve kinderen van 0 t/m 5 jaar voornamelijk verantwoordelijk voor transmissie van B.pertussis. Oudere leeftijdscategorieën speelden een geringe rol. Door vaccinatie zijn immunologisch naïeve kinderen als infectiebron grotendeels verwijderd. Hierdoor is een selectie opgetreden van stammen die efficiënt door oudere leeftijdscategorieën, met partiële immuniteit, worden verspreid. Deze categorie speelt dan ook tegenwoordig de hoofdrol bij de transmissie van kinkhoest. De bacteriepopulatie heeft zich aangepast aan partieel immune gastheren door veranderingen in oppervlak (antigene variatie) en hogere pertussis toxine productie (onderdrukking van afweer).

Samenvatting

Pathogenen kunnen zich snel aanpassen aan menselijke interventies, zoals blijkt uit de toename van resistentie tegen antibiotica. Men spreekt dan ook wel van 'moving targets'. Is antibioticaresistentie al jaren een belangrijk onderwerp, 'vaccinresistentie' is dat veel minder. Het kinkhoestonderzoek van het Clb heeft een aantal mechanismen blootgelegd die pathogenen kunnen gebruiken om resisten-

tie tegen vaccinatie te ontwikkelen. Inzicht hierin is belangrijk omdat het wegeen aangeeft voor rationele interventies en voor vaccinatiestrategieën die voorkomen dat pathogenen zich aanpassen, en zelfs virulenter worden, zoals bij *B.pertussis* het geval lijkt te zijn. Een belangrijke vraag is of andere pathogenen die voor transmissie voornamelijk afhankelijk zijn van immunologisch naïeve kinderen, ook virulenter zullen worden door vaccinatie. Het onderzoek van het Clb is er op gericht de bestrijding van kinkhoest en andere pathogenen te optimaliseren.

Uitgelicht: Regie op de uitvoering van het RVP

Pieter de Hoogh

Het Ministerie van VWS heeft de regiefunctie voor de uitvoering van het RVP aan het Clb gedelegeerd. Hierdoor kreeg het Clb een duidelijke verantwoordelijkheid voor de uitvoering van een belangrijk onderdeel van de collectieve preventie.

Om de regiefunctie goed in te vullen is de landelijke organisatiestructuur van het RVP aangepast en zijn de entadministraties geïntegreerd in het RIVM/Clb. Het RIVM beschikt nu over regiokantoren voor de regionale coördinatie van de preventieprogramma's. Vanuit deze kleine kantoren coördineert het Clb de uitvoering van het Rijksvaccinatieprogramma, de hieprikscreening (Neonatale screening, NNS) en het bloedonderzoek bij zwangeren (Prenatale screening infectieziekten en erytrocytenimmunisatie, PSIE). Hierbij wordt nauw samengewerkt met het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM. De relatie tussen het beleid en de surveillance aan de ene kant en uitvoering aan de andere kant wordt op deze wijze versterkt.

Regiokantoren

De entadministraties en de Landelijke Vereniging van Entadministraties (LVE) zijn nu gebundeld binnen de Regionale Coördinatie Programma's (RCP) van het Clb. Het landelijke bureau is centraal ondergebracht bij het Clb in Bilthoven en de negen voormalige entadministraties zijn ondergebracht in vijf regiokantoren. De herstructurering naar 5 regio's is in aansluiting op het model voor andere functies binnen de publieke gezondheid zoals infectieziektebestrijding.

- Regio Noord (Groningen, Friesland en Drenthe, kantoor in Groningen)
- Regio Oost (Overijssel en Gelderland, kantoor in Deventer)
- Regio Midden-West (Utrecht, Noord-Holland en Flevoland, kantoor in Utrecht)
- Regio Zuid-West (Zuid-Holland, kantoor in Zoetermeer)
- Regio Zuid (Zeeland, Noord-Brabant en Limburg, kantoor in Eindhoven)

Taak

RCP ondersteunt de jeugdgezondheidszorg van de GGD'en, de thuiszorginstellingen, de verloskundigen, de ziekenhuizen en de laboratoria bij hun uitvoeringstaken. Zij doet dit door het distribueren van vaccins naar de uitvoerende instellingen, het houden van toezicht op het handhaven van de 'cold chain', het geven van medische advies, voorlichting en bijscholing, het oproepen voor vaccinaties en de registratie van vaccinatiegegevens. Nauwe en goede contacten met deze instellingen is van groot belang.

Data

Voor het oproepen en de registratie van vaccinatiegegevens heeft RCP toegang tot de gegevens van de Gemeentelijke Basisadministratie (GBA). Daarnaast maakt RCP gebruik van het verzekerdenbestand van de Ziektekostenregeling Asielzoekers. De gegeven vaccinaties en laboratoriumuitslagen worden geregistreerd in het landelijke elektronische informatiesysteem Praeventis. Daarin zijn opgenomen dossiers van kinderen tot 13 jaar (voor kinderen van asielzoekers tot 18 jaar) en dossiers

van zwangere vrouwen. Per 1 januari 2009 wordt Praeventis aangevuld met de dossiers van meisjes tot 18 jaar in verband met de voorgenomen uitbreiding van het RVP met de vaccinatie tegen HPV. De gegevens uit Praeventis dienen als input voor de rapportage over de vaccinatiegraad die het Clb jaarlijks uitbrengt.

RVP online

Medewerkers van JGZ-instellingen, die daartoe geautoriseerd zijn, kunnen via de webapplicatie RVP-Online rechtstreeks toegang krijgen tot de actuele vaccinatiestatus van de kinderen. Zij kunnen onder andere zien welke vaccinaties het kind heeft gehad en welke nu moet worden toegediend. Dit verkleint de kans op fouten. De gegeven vaccinaties kunnen vervolgens online ter registratie aan Praeventis worden aangeboden. RVP-Online zorgt dus voor een efficiëntere werkwijze.

Thema Opkomende infectieziekteproblemen

Marion Koopmans et al.

Het Clb heeft een regierol toegewezen gekregen in de bestrijding bij opkomende infectieziekteproblemen en ‘outbreaks’. Om haar rol goed te kunnen vervullen investeert het Clb in surveillanceactiviteiten. Medewerkers van het Clb trachten gezamenlijk de hele breedte van het veld van infectieziekten te overzien en nieuwe ontwikkelingen of lacunes in kennis en kunde te signaleren. Geprobeerd wordt een goede inschatting te maken welke bedreigingen op ons afkomen en hoe ons daarop voor te bereiden. De afgelopen jaren heeft het Clb er voor gekozen haar expertise te vergroten op de gebieden van zoönosen; ziekten die van dier naar mens worden overgedragen, én ziekten die door vectoren worden overgedragen, zoals teken en muggen. Aandachtsgebieden die anno 2009 ook nog actueel zijn en waar het Clb zich verder op zal versterken²⁰.

Trends volgen is belangrijk, maar niet voldoende om goed voorbereid te zijn. Het Clb wordt vaak geconfronteerd met dreigingen of uitbraken die niet op voorhand te voorspellen zijn, maar waar wel snel actie op moet worden genomen. Een gecoördineerde aanpak en snel handelen is daarbij van groot belang. De LCI coördineert de respons op uitbraken en dreigingen, zoals bij de Marburg casus in de zomer van 2008. Bij dreigende crises wordt het (Outbreak management team) OMT bijeengeroepen en worden de besluiten van het Bestuurlijk algemeen overleg (BAO) doorgeleid naar het veld. Tevens coördineert de LCI de uitvoering van de bestrijding bij landelijke crises²¹.

Om de regierol goed te kunnen vervullen, behoren ook in 2009 signalering, risico-inschatting en voorbereiding op nieuwe (acute) infectieziekteproblemen tot de kernactiviteiten van het Clb. Het moge duidelijk zijn dat het Clb voor een goede bestrijding afhankelijk is van anderen in het veld van infectieziekten. Investeren in structurele samenwerkingsverbanden heeft dan ook continue aandacht.

Signalering en surveillance

Bij acuut opkomende infectieziekteproblemen is signalering een sleutelbegrip. Elke donderdagochtend is er een korte bijeenkomst met vertegenwoordigers van verschillende eenheden van het Clb en de VWA waarin gestructureerd een aantal gegevensbronnen wordt bekeken op mogelijke signalen.²² Die bronnen zijn de verschillende nationale en internationale surveillancesystemen waarin het Clb participeert, de ‘WHO outbreak and verification list’, het Europese ‘early warning’ systeem, Promed, gegevens uit de Clb-laboratoria en signalen van contractpartners (onderzoeksgroepen of instituten waarmee het Clb formele afspraken heeft). De signalen worden kort besproken en beoordeeld. Vervolgacties kunnen zijn:

- navragen bij de inzendende laboratoria (bijvoorbeeld bij een toename in meldingen van Cryptosporidium),
- melden aan het veld (bijvoorbeeld de start van het RSV-seizoen),
- brononderzoek door de VWA (bijvoorbeeld bij toename van meldingen van een zeldzaam type Salmonella), of
- het doorspelen van de vraag naar een expert voor interpretatie (bijvoorbeeld bij de introductie van Chikungunya virus in Italië).

De afhandeling van casussen is geüniformeerd via een kwaliteitssysteem. Hiertoe behoort ook de afhandeling, volgens een vaste procedure, van Europese meldingen via EWRS, zowel tijdens als buiten kantoor tijden.

²⁰ Project: Zoönose-overdracht door dieren; PbClb2009, blz.59

²¹ Project: Respons; PbClb2009, blz. 42

²² Project: Surveillance en signalering; PbClb2009, blz. 37

Bij dringende zaken laat de directeur van het Clb op basis van het signaal een advies opstellen en besluit hij eventueel om aanvullend onderzoek te laten doen binnen of buiten het Clb. Bijvoorbeeld de toename in de zomer van 2008 van meldingen van Q-koorts.

Het Clb heeft in 2009 een beperkt deel van haar budget gereserveerd voor aanvullend onderzoek bij calamiteiten²³. Mocht dit ontoereikend zijn dan wordt het ministerie van VWS om aanvullende financiering gevraagd.

De reguliere surveillance is gebaseerd op diagnostische informatie over het vóórkomen van bekende pathogenen. De signalering van infectieziekteproblemen op basis van surveillance is dus per definitie vrij laat in het ziekteproces. Het Clb onderzoekt daarom of, en zo ja onder welke omstandigheden en met welke registraties een syndroomsurveillancesysteem²⁴ toegevoegde waarde kan hebben (zie uitgelicht).

Risico-inschatting

Teken^{25, 26}

De afgelopen tien jaar is het aantal mensen met een tekenbeet en erythema migrans (= huidafwijking) in Nederland verdrievoudigd. Teken kunnen besmet zijn met *Borrelia burgdorferi* en daardoor de ziekte van Lyme overdragen op de mens. Hoe groot de kans is op besmetting is echter niet bekend. Onderzoek heeft aangetoond dat veel Nederlandse teken ook besmet zijn met *Rickettsia helvetica*, waarvan de klinische betekenis onduidelijk is. Het Clb doet sinds mei 2007 onderzoek in heel Nederland naar tekenbeten en de ziekte van Lyme vanuit de huisartsenpraktijk. In 2007 heeft het Clb samengewerkt met de GGD'en van Groningen, Friesland en Drenthe. In 2008 is dit onderzoek uitgebreid met nieuwe huisartsen. In 2009 worden de resultaten van dit onderzoek verwacht.

*Tijgermuggen*²⁷

Afgelopen jaar is, na een periode van betrekkelijk rust, opnieuw het aantal *Aedes albopictus* muggen toegenomen op bedrijven die lucky bamboo planten importeren. Ook zijn er signalen dat de mug vanuit Italië bezig is met een opmars in noordelijke richting. Hoewel er nog geen sprake is van een concreet volksgezondheidsprobleem, illustreren deze bevindingen de noodzaak voor aandacht voor deze vectoren, die diverse arbovirussen kunnen overdragen²⁸. Het Clb investeert in kennis op het gebied van de entomologie. Naast dat zij twee entomologen in dienst heeft genomen, heeft de samenwerking met de Plantenziektkundige Dienst (PD) en Wageningen Universiteit en Research (WUR) geïntensiveerd. In 2009 zal onder meer gekeken worden naar het effect van klimaatsveranderingen²⁹ (zie Uitgelicht).

Naast aandacht voor de vector wordt ook gekeken naar het voorkomen van het pathogeen en de mogelijke insleep door reizigers. In 2009 wordt in samenwerking met infectiologen en de laboratoria die arbovirusdiagnostiek uitvoeren, gewerkt aan mogelijkheden voor systematische evaluatie van gezondheidsklachten bij reizigers. Dat vergroot de ervaring en kennis over o.a. arbovirale problemen.



23 Project: Beleid Infectieziektebestrijding; PbClb2009, blz. 55
24 Project Virale diagnostiek; PbClb2009, blz. 13
25 Project: Tekenoverdraagbare zoönosen; PbClb2009, blz. 34
26 Project: Vectoren en vectoroverdraagbare ziekten - teken; PbClb2009, blz 77
27 Project: Vectoren en vectoroverdraagbare ziekten – muggen; PbClb2009, blz 79
28 Project: Muggenoverdraagbare aandoeningen; PbClb2009, blz. 79
29 Project: Klimaat effecten op vectoroverdraagbare infectieziekten; PbClb2009, blz. 36

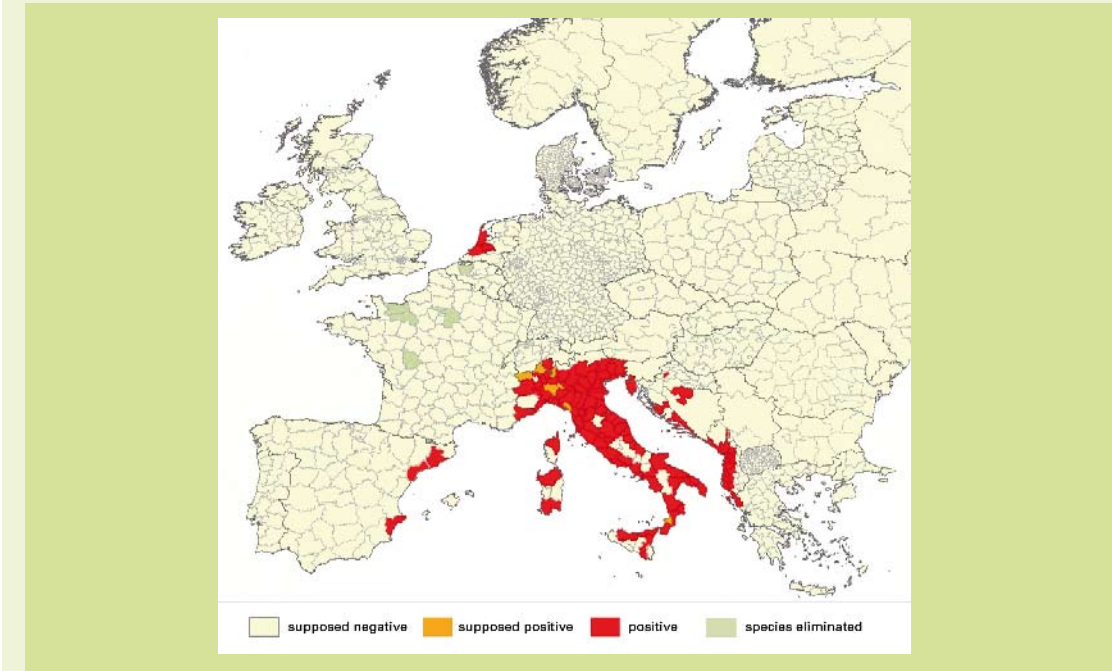
Uitgelicht: Klimaat en vectoren³⁰

Marieta Braks

Ziektes veroorzaakt door vectoroverdraagbare pathogenen zijn het resultaat van complexe interacties tussen drie zeer verschillende soorten organismen: de gastheer (mens en eventuele andere vertebraten), de vector en het pathogeen. Zij reageren elk op (a)biotische omgevingsveranderingen. In recente jaren zijn verschillende vector-overdraagbare ziekteverwekkers (opnieuw) opgedoken in verschillenden delen van de wereld. Dat wordt gekoppeld aan klimaatsveranderingen, landschapsveranderingen en andere menselijke activiteiten die de ecologie van de ziekte beïnvloeden. De hierboven beschreven complexiteit van vector-overdraagbare infecties maakt het voorspellen van toekomstige voorvallen van deze ziektes zeer lastig.



De laatste jaren is desalniettemin veel gespeculeerd over de mogelijke gevolgen van veranderende omgevingsfactoren, met name klimaatsveranderingen op vectoroverdraagbare infecties. Klimaatmodellen voorspellen voor West Europa dat de temperaturen zullen stijgen, de winters natter worden en extreme weersituaties (stormen en hittegolven) frequenter worden. Elementaire modellen voor vectoroverdraagbare infectieziektes suggereren dat hogere temperaturen de transmissiesnelheid zullen verhogen en het gebied van de ziekten zullen vergroten. De snelheid van biologische



Figuur 4: Voorkomen van Aedes albopictus in Europa. Bron: Scholte E.-J. & Schaffner F., Waiting for the tiger: establishment and spread of the Aedes albopictus Mosquito in Europe. In Emerging pests and vector-borne disease in Europe (Takken W. & Knols B.G.J., Eds.), 2007, Wageningen Academic Publishers, Wageningen

30 Project: Klimaat effecten op vectoroverdraagbare infectieziekten; PbClb2009, blz. 36

processen (bijvoorbeeld geboorte, sterfte, ontwikkeling, steekgedrag, transmissie tussen gastheer en vector) variëren onafhankelijk en vaak in tegengestelde richting op elke klimaatvariabele (temperatuur, neerslag, lucht vochtigheid, wind). Verhoogde temperatuur versnelt de ontwikkeling van zowel vectoren als pathogenen in de vector, en verhoogt de steekfrequentie en de daarmee samenhangende sterftekans (verlaagde transmissiesnelheid). Toegenomen droogte kan de sterftekans nog verder verhogen en de aanwezigheid van broedplaatsen verminderen. In de gematigde gebieden met kenmerkende seizoenen zijn de jaargemiddelden voor temperatuur en neerslag niet voldoende om het risico van infectie in te schatten. Subtropische vectorsoorten overleven meestal niet in een hete droge zomer of een koude winter. Voor conclusies over de toekomstige infecties zijn daarom meer gegevens nodig dan alleen een enkele klimaatvariabele.

Het is dus van groot belang om veranderingen op de voet te volgen. Een voorwaarde voor het registreren van veranderingen is echter kennis van de huidige situatie. Helaas is deze kennis in Nederland, met name van vectoren, ontoereikend. Een surveillancesysteem voor het monitoren van de verspreiding en dichtheden van vectoren in Nederland is zeer wenselijk en essentieel in het onderzoek naar risicofactoren van transmissie en geassocieerde gezondheidsrisico's.

Aviare influenza

Sinds 2007 wordt onderzoek gedaan naar aviaire influenza³¹. Dat gebeurt in samenwerking met de faculteit Diergeneeskunde en het Erasmus MC, met een subsidie van het CDC/NIH en met FES-gelden. Het Clb doet onderzoek naar alternatieve serologische methoden, om te kunnen aantonen of personen zijn blootgesteld aan aviaire influenzavirussen die een geringe antistofrespons opwekken. Ook worden gegevens die de faculteit Diergeneeskunde, het crisisteam van LNV en het Clb hebben verzameld tijdens de H7N7-epidemie in 2003, aan elkaar gekoppeld om te onderzoeken of er een dosis-respons relatie is. Ten slotte wordt onderzoek gedaan om (aviaire) influenzasurveillance te optimaliseren. Daarvoor worden methoden ontwikkeld om snel en routinematig te kunnen vaststellen wat de specifieke subtypes zijn, aan welke receptor de influenzavirussen bij voorkeur bindt en hoe het resistentieprofiel is van de gevonden virussen. Het Clb verkent of op dit terrein (verdere) samenwerking mogelijk is met het NIHRD in Indonesië het CDC Guangdong. Inmiddels zijn met CDC Guangdong enkele samenwerkingsprojecten gestart.

Voorbereiding

*Respons*³²

Voor de bestrijding bij een uitbraak en nieuwe infectieziekteproblemen is een responsplan opgesteld. Hierin zijn de rollen en verantwoordelijkheden van de diverse betrokken partijen en belanghebbenden vastgelegd. De situaties waarbij volgens dit plan is gewerkt (Q-koorts, Salmonella in kaas) zijn geëvalueerd. Een van de gesignaleerde aandachtspunten was de interne samenhang van een dergelijke respons en professionalisering daarvan. Daarom is een start gemaakt met het trainen van enkele medewerkers per Clb-eenheid in de specifieke eisen die gesteld worden aan vertegenwoordigers uit de verschillende partijen tijdens een uitbraak. De ervaringen zijn ook gebruikt in een internationale cursus ('integrated laboratory and epidemiological respons to outbreaks') die het Clb de komende jaren gaat verzorgen in opdracht van het ECDC, voor teams van epidemiologen en microbiologen uit heel Europa. Ook is een pilot voor een Europese 'public health' microbiologie gestart, waarbij het Clb samen met HPA Colindale het programma verder ontwikkelt, eveneens in opdracht van het ECDC.

31 Project: Emerging Infections; PbClb2009, blz. 23

32 Project: Respons; PbClb2009, blz. 42

Het Clb beschikt ook over een intern responsplan waarin is vastgelegd wie Clb-intern betrokken is bij welk opschalingsniveau. In 2009 wordt dit responsplan geactualiseerd. Na actualisatie zal het Clb oefenen met deze nieuwe structuur.³³

Versterken van de diagnostiek

Om goed voorbereid te zijn op uitbraken en opkomende infectieziekten heeft het Clb de afgelopen jaren ingezet op het versterken van de diagnostiek voor 'emerging infections' (inclusief bioterrorisme). Bij opkomende infectieziekteproblemen neemt de vraag naar aanvullende diagnostiek, bij bijvoorbeeld bron- en contactonderzoek toe.

Naast het voor handen hebben van goede opsporing- en detectiemethoden is het in huis hebben van voldoende expertise hierbij vereist. Bij het Clb, maar ook bij de verschillende medisch-microbiologische laboratoria waar de reguliere patiëntendiagnostiek voornamelijk plaatsvindt. Dit vereist een gecoördineerde aanpak met een open discussie over de betrouwbaarheid van de gebruikte methoden, de noodzaak van koppeling met epidemiologische gegevens en de maatregelen die nodig zijn rondom een eventuele besmetting. Het is de taak van het Clb alert te blijven op voldoende expertise in Nederland, en op tijd te signaleren als de vraag toeneemt.

Goede diagnostiek vraagt om betrouwbare detectie- en typeringsmethoden. Er zijn detectie- en typeringsmethoden ontwikkeld voor pathogenen die op grond van internationale dreigingslijsten en expertmeetings als 'hoog risico' werden bestempeld en waarvoor onvoldoende mogelijkheden voor snelle detectie beschikbaar waren (bijvoorbeeld orthopoxvirussen, antrax, Brucella, Francisella, Yersinia, Coxiella, aviaire influenza). Daarbij gaat het om zowel patiëntendiagnostiek³⁴ als detectie van pathogenen in omgevingsmonsters³⁵. Voor dit doel heeft het Clb een 24-uursbereikbaarheidsdienst, een BSL-3-laboratorium met een 'handschoenenkast' voor het werken met gevaarlijk materiaal én protocollen met afspraken met derden. Bovendien is in 2008 de bouw van een BSL-4-laboratorium gestart³⁶ (zie Uitgelicht) In 2009 gerealiseerd en gestart met testen.

De import case van Marburg hemorrhagische koorts toonde aan dat het inrichten van diagnostiek voor blootgestelde contacten specifieke knelpunten oplevert. De microbiologische laboratoria blijken in veel gevallen nog niet voldoende toegerust te zijn voor de meer bestrijdingsgerichte vragen. Het Clb werkt samen met de laboratoria aan het oplossen van deze hiaten³⁷.

Uitgelicht: De CAP studie³⁸

Community-acquired'pneumonie (CAP) is een veel voorkomende aandoening die levensbedreigend kan zijn, maar waarvan de verwekker in veel gevallen onbekend is. Hoewel veel verschillende bacteriële en virale pathogenen geassocieerd zijn met CAP, blijft de verwekker bij 30-60% van de patiënten onbekend. Vooral ouderen en mensen die aan meerdere chronische ziekten (comorbiditeit) leiden kunnen ziek worden en overlijden aan CAP. Dit was een belangrijke reden om in november 2007 van start te gaan met de CAP-studie: een samenwerkingsverband tussen het Clb, het Jeroen Bosch Ziekenhuis in 's Hertogenbosch en het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein. Het doel van deze studie is het verbeteren van het inzicht in de etiologie van CAP in Nederland. Een secundair doel is prospectieve validatie van nieuwe diagnostische testen voor bepaalde pathogenen, evenals de vergelijking van bekende biomarkers voor infectie met potentieel nieuwe biomarkers.

33 Project: Richtlijnen; PbClb2009, blz. 44

34 Projecten: Bacteriële, parasitaire en virale diagnostiek; PbClb2009, blz's 10, 11 en 13

35 Project: Beveiliging drinkwater; Biothreat DNA Micro-arrays; PbClb2009, blz. 123

36 Project: Realisatie High Containment Faciliteit, PbClb2009, blz. 56

37 Project: Regionale ondersteuning Medische Microbiologie, PbClb2009, blz. 41

38 Project: Respiratoire Infecties, PbClb2009, blz. 21

Logistiek

Patiënten vanaf 18 jaar die vanwege (verdenking op) CAP op de spoedeisende hulp van de ziekenhuizen terechtkomen, wordt gevraagd deel te nemen aan het onderzoek. Met een uitgebreid pakket van microbiologische technieken wordt in verschillende patiëntenmaterialen gekeken naar de mogelijke verwekker(s) van de pneumonie. Daarnaast wordt gekeken naar de relatie tussen de aangetoonde verwekkers en gastheerfactoren, zoals leeftijd, comorbiditeit en de ernst van CAP. Bij de patiënten worden bloedmonsters, keel/neuswabs, sputum en urinemonsters afgenomen. Hierop wordt zowel routine- als additionele diagnostiek uitgevoerd. De routinediagnostiek vindt plaats in de ziekenhuizen. Het LIS verricht additionele microbiologische methoden, zoals PCR voor detectie van respiratoire virussen, *Streptococcus pneumoniae* en *Coxiella burnetii*, de verwekker van Q-koorts. Het Clb coördineert de CAP-studie. Alle data, onder andere patiëntengegevens en resultaten uit microbiologisch en klinisch chemisch onderzoek, worden verzameld en gekoppeld in een centrale database. Deze gegevens worden geanalyseerd in 2009.

Eerste resultaten

De eerste conclusies die uit het onderzoek getrokken kunnen worden, zijn al opmerkelijk te noemen. Virale diagnostiek op sputum blijkt veel vaker dan verwacht een mogelijke ziekteverwekker op te leveren. Coronavirussen worden, in deze studie bij volwassenen, zelfs uitsluitend aangetoond in sputum. Aangezien de uitbraak van Q-koorts ook in een van de regio's speelt die aan het onderzoek meedoen, worden waardevolle gegevens verzameld over de waarde van verschillende diagnostische methoden en het belang van deze pathogeen als oorzaak van CAP.

Samenwerking

Zoönosen

Het Clb heeft zoönosen als een van haar speerpunten voor onderzoek gemaakt. Dit mede naar aanleiding van het Gezondheidsraadadvies over 'emerging zoönoses', en de gezamenlijke expertconsultatie van de WHO, FAO en OIE, waarbij diverse vectoroverdraagbare zoönosen als opkomend probleem werden genoemd.

Het Clb werkt op het gebied van zoönosen samen met partners in de veterinaire en medische wereld, zowel intern als extern, nationaal en internationaal³⁹. Eén van de projecten is gefinancierd met subsidie van LNV en is gericht op samenwerking op het gebied van emerging zoönosen en varkens-MRSA. Voor efficiënte signalering en effectieve bestrijding is een goede afstemming van de humane- en veterinaire infectieziektebestrijding van essentieel belang. Bij de Q-koortsuitbraak bleek opnieuw dat dit een punt van zorg is.

Het Clb probeert in 2009 de relaties op het gebied van zoönosen met alle betrokken partijen verder te versterken⁴⁰.

³⁹ Project: Internationaal Netwerk Zoönosen. PbClb2009, blz. 61

⁴⁰ Project: Verbetering samenwerking VWA en GGD inzake voedsel- en zoönotische infecties, PbClb2009, blz. 103

Uitgelicht: Surveillance in wildlife

Joke van der Giessen en Titia Kortbeek

Het Clb doet op specifieke terreinen surveillance in dierreservoirs, bijvoorbeeld voor brononderzoek bij patiënten met hantavirus of als early warning systeem voor een infectieziekte die zich nog niet bij de mens heeft voorgedaan, maar wel een grote dreiging vormt (bv. *Echinococcus multilocularis*).

Hantavirus⁴¹

Puumala hantavirus is de veroorzaker van 'nephropathica epidemica', een ziekte met acuut nierfalen. Sinds 2005 is in België, Noord-Frankrijk, Luxemburg en delen van Duitsland een toename van deze ziekte bij de mens vastgesteld. In Nederland is die toename niet gezien, maar de vraag is of er sluipende veranderingen optreden in de verspreidingsgebieden van hantavirus. De epidemiologie van humane puumalavirus infecties is nauw gekoppeld aan de ecologie van zijn reservoir gastheer, de rosse woelmuis, en de overleving van het virus in het milieu.

Het Clb onderzoekt welke knaagdiersoorten in Nederland reservoir zijn voor hantavirussen en welke typen hantavirussen in Nederland circuleren. Daarnaast worden indicatoren voor verhoogde woelmuispopulaties en virusoverleving in het milieu geïdentificeerd voor toepassing in een early-warning systeem. Bij clusters van patiënten wordt bronopsporing gedaan.



Echinococcus multilocularis⁴²:

De vossenlintworm *E. multilocularis* is de veroorzaker van alveolaire echinococose bij de mens. Bij een infectie ontstaat een ontstekingsproces in de lever met uitgebreide necrose en verkalkingen. De ziekte kan zich door het lichaam verspreiden in de buikholte, naar de longen en de milt. De infectie gedraagt zich als een infectieuze kanker, waarbij de sterftekans meer dan 80% bedraagt als niet tijdig een diagnose wordt gesteld.

Mensen kunnen besmet raken wanneer ze met eieren van de parasiet in aanraking komen. Dit kan zijn door contact met vossen(ontlasting), maar ook besmette honden kunnen in met name hoog endemische gebieden als infectiebron dienen.

Besmetting treedt meestal op in de kinderjaren en kan tien tot dertig jaar onopgemerkt blijven. Wanneer klachten optreden, is er vaak al sprake van een uitgebreide, slecht te behandelen aandoening. Tijdige opsporing van humane patiënten is daarom van groot belang, omdat in die fase medicamenteuze behandeling goed mogelijk is.

Verspreidingsgebied

Echinococcus multilocularis komt endemisch voor bij vossen in Duitsland en België. Sinds 1996 weten we dat deze lintworm ook voorkomt in de vossenpopulatie in Zuid-Nederland en Oost-Groningen. In Zuid-Limburg ligt het percentage geïnfecteerde vossen momenteel rond de 12 %. Uit modelberekeningen blijkt dat deze parasiet zich met een snelheid van circa 2 km per jaar vanuit Limburg in noordelijke richting verspreidt. Ook is uit Duitse studies en modelstudies door het Clb gebleken dat bestrijding van deze parasiet in het wild praktisch onmogelijk is.

⁴¹ Project: Wildlife zoönosen- hantavirussen, PbClb2009, blz.71

⁴² Project: Wildlife zoönosen- Echinococcus, PbClb2009, blz.75

Patiënten waarbij een infectie is geconstateerd zijn in Nederland nog niet aangetroffen. De verwachting is dat door de lange incubatietijd in de toekomst wel patiënten worden gevonden in Nederland. In 2004 zijn in Luik, in België vlak bij de Nederlandse grens, de eerste Belgische patiënten gediagnosticeerd.

Diagnostiek

De diagnose berust op een combinatie van serologie, beeldvorming (echo, CT-scan, MRI) en anamnese. De beschikbare serologie kan alleen in combinatie met beeldvormende technieken goed worden geïnterpreteerd. De bruikbaarheid van deze serologie voor de Nederlandse situatie, bijvoorbeeld als screeningstest in Zuid-Limburg om vroegtijdig patiënten te kunnen identificeren, zal verder onderzocht moeten worden. Waarbij bekeken wordt in hoeverre de bevolking van Zuid-Limburg of toeristen in dat gebied een verhoogd risico hebben op een infectie. Daarnaast is een goede voorlichting richting behandelende artsen van belang. Vanwege de lage aantallen patiënten met alveolaire echinococose, zijn slechts weinig artsen bekend met het ziektebeeld.



Uitgelicht: Syndroomdiagnostiek en ontwikkeling nieuwe tools

Johan Reimerink en Gert-Jan Godeke

Bij bijna 90% van de patiënten met een mogelijke virale infectie bij een neurologische ziekte (encefalitis, meningitis) wordt geen oorzaak voor de klachten gevonden. Naast moleculaire diagnostiek, die steeds meer beschikbaar is in klinische laboratoria, zijn detectiemethoden nodig gebaseerd op specifieke antistoffen tegen de verwekker. Omdat de specifieke verwekker vaak al verdwenen is als de ziekte zich openbaart, zijn moleculaire technieken beperkt bruikbaar. Daarnaast zijn serologische methoden veelal geschikt voor studies naar oorzaken van onbegrepen klachten, waarbij naar een breed scala aan pathogenen wordt gekeken. Voor de standaard diagnostische serologie (vaak ELISA of IFA) is relatief veel biologisch materiaal nodig en de doorlooptijd beperkt. Het CIB werkt aan een set serologische micro-arrays waarbij simultaan serologische responsen worden gemeten tegen een groot aantal verschillende pathogenen. Deze aanpak is gebaseerd op proteomics. Er worden geconserveerde antigenen gekozen om een breed reactieve (generieke) assay te ontwikkelen. De technologie is opgezet zoals de gestandaardiseerde serologische bepalingen die gebruikt worden voor screening op antistoffen tegen RVP-ziektes. Hieruit is gebleken dat met de micro-array reproduceerbare resultaten worden verkregen in vergelijking met de internationale referentiestandaarden voor bof, mazelen en rubella. De techniek zal nog verder worden verfijnd voor het gebruik van speeksel of vingerprikbloed.

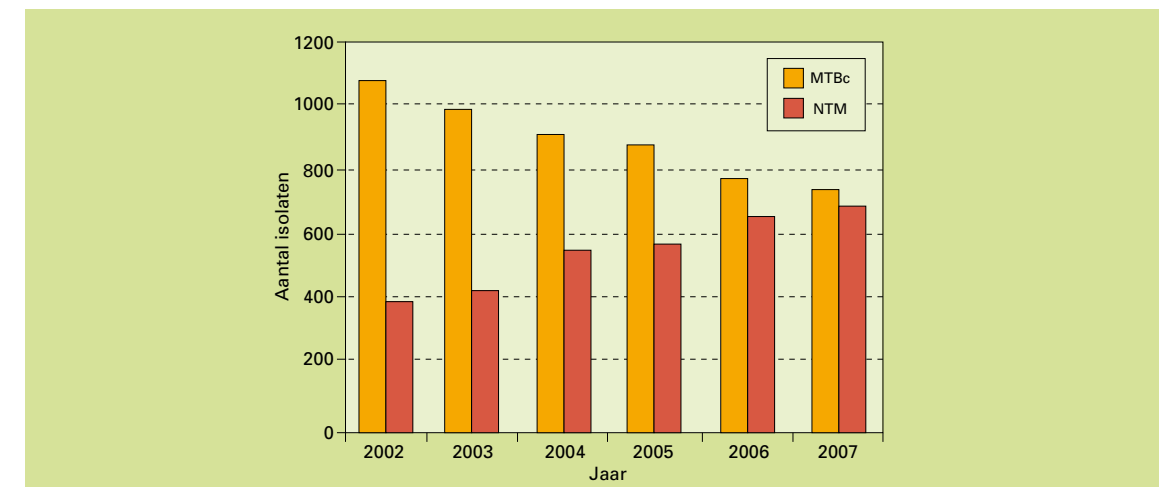
Inmiddels wordt gewerkt aan een eerste serologische 'syndroom-array' voor detectie van mogelijke virale oorzaken van neurologische klachten. Validatie zal plaatsvinden in samenwerking met partners binnen het European network for diagnostics of imported viral diseases (ENIVD) netwerk.

Thema Tuberculose

Dick van Soolingen et al.

Het CIB voert referentietaken uit op het gebied van de laboratoriumdiagnostiek van tuberculose in Nederland. Perifere laboratoria zetten kweken in en sturen deze naar het RIVM. Per jaar zijn dat ongeveer 800 kweken van *Mycobacterium tuberculosis* complex en 700 kweken van nontuberculeuze mycobacteriën (zie figuur 5). Het RIVM identificeert deze *Mycobacterium* isolaten en bepaalt de resistentie tegen tuberculostatika. De resultaten worden niet alleen gebruikt voor therapiebegeleiding van de individuele patiënten, maar ook om het resistentieniveau van *M. tuberculosis*-isolaten te monitoren. Deze gegevens worden onder andere gebruikt door KNCV Tuberculosefonds, het Europese Centrum voor Infectieziektebestrijding (ECDC) en de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) voor de jaarlijkse surveillance van (multidrug)resistentie.⁴³

Daarnaast vinden moleculaire typering plaats om transmissie van tuberculose in Nederland te onderzoeken. De clustering van DNA-profielen van *M. tuberculosis* isolaten wordt gebruikt bij bronopsporings- en contactonderzoek. Tevens wordt de actieve transmissie van tuberculose inzichtelijk op landelijk en regionaal niveau. Dit is een noodzakelijk onderdeel van het outbreakmanagement: voortgaande groei van een cluster duidt op voortgaande transmissie en leidt eventueel tot aanvullende interventies. In 2009 wordt een nieuwe, snellere moleculaire typering ingevoerd, die meer real-time het outbreakmanagement ondersteunt.



Figuur 5: Aantal *Mycobacterium* isolaten ingestuurd naar het CIB. Mtb: *M. tuberculosis* complex; NTM: nontuberculeuze mycobacteriën.

Infecties door non-tuberculeuze mycobacteriën; een onderschat probleem

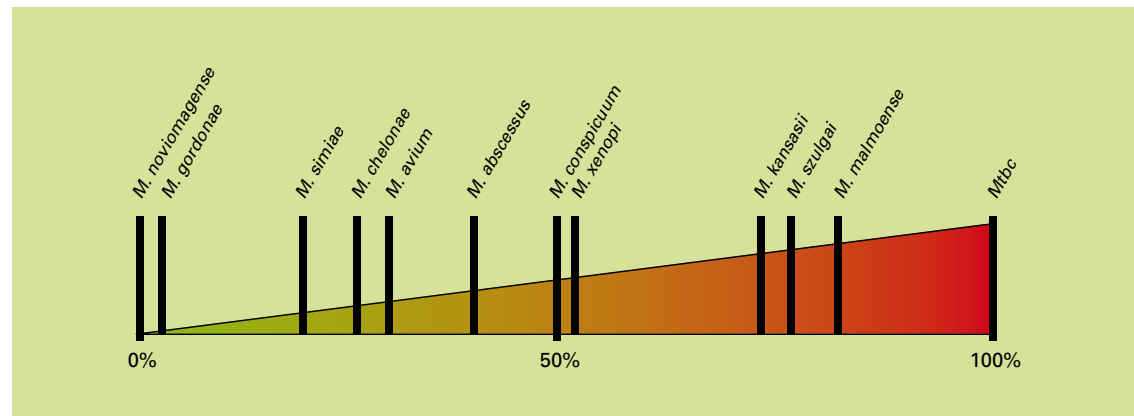
Het genus *Mycobacterium* omvat 3 takken: het *M. tuberculosis* complex (de verwekkers van tuberculose), *Mycobacterium leprae* (de verwekker van lepra) en de atypische of nontuberculeuze mycobacteriën (NTM). De laatste groep is een heterogene populatie van meer dan 130 soorten, met grote onderlinge verschillen in groeisnelheid, pathogeniciteit en gevoeligheid voor antibiotica. NTM zijn milieubacteriën die veelvuldig in water en grond aanwezig zijn. Het milieu is dan ook de bron van infecties bij de mens. Overdracht van mens op mens, zoals bekend van tuberculose, is tot op heden nooit aangetoond, ook niet in settings waar vele infectiegevoelige patiënten bij elkaar komen.

⁴³ Project: Mycobacteriosen, PbCIB2009, blz. 20

De meeste NTM-infecties worden gevonden in de long en zijn klinisch nauwelijks te onderscheiden van 'conventionele' tuberculose. Deze infecties treffen over het algemeen patiënten die al aan een andere longziekte lijden, zoals COPD, of mensen die eerder tuberculose hebben doorgemaakt. Deze patiënten hebben in feite een lokaal verminderde weerstand. Infecties buiten de long zijn veel zeldzamer. Een bijzondere ziektevorm buiten de long die veroorzaakt wordt door NTM betreft lymfeklierinfecties bij kinderen, doorgaans van lymfeklieren in de hals of kaaklijn. Ook huidinfecties door *Mycobacterium marinum* (het zogenaamde 'fish tank granuloma') komen met enige regelmaat voor, in het bijzonder bij eigenaren van een tropisch aquarium. Overige ziektevormen buiten de long worden vrijwel uitsluitend gezien bij patiënten met een sterk verminderde afweer, zoals bij hiv-infectie, leukemie of afweerverlagende medicatie.

Om de diagnose 'NTM-infectie' zeker te mogen stellen, is een aantal criteria ontwikkeld door de Amerikaanse longartsenvereniging. Deze stelt dat een patiënt langdurige longgerelateerde symptomen moet hebben, met radiologisch bewijs van een mycobacterieel infect en meerdere positieve kweken en liefst met zichtbare zuurvaste staven bij directe microscopie van longmonsters. Het radiologisch beeld kan gelijk zijn aan tuberculose, met holtevorming in de longtoppen, maar ook de combinatie van nodulaire afwijkingen en bronchiectasieën wordt gevonden. Met deze criteria kan men in de kliniek een inschatting maken van de klinische relevantie van gekweekte nontuberculeuze mycobacteriën.

Het RIVM en Universitair Longcentrum Dekkerswald, onderdeel van het Universitair Medisch Centrum Nijmegen, hebben in de afgelopen periode een aantal NTM-studies gepubliceerd in internationale tijdschriften. In 2009 verschijnt een proefschrift gewijd aan dit onderwerp. Uit dit onderzoek is gebleken dat de klinische relevantie van NTMs verschilt per NTM-species (zie figuur 6). De komende tijd wordt in goed overleg bepaald of het beleid aangaande diagnostiek, behandeling en surveillance van NTM moet worden bijgesteld.



Figuur 5: Percentage patiënten dat voldoet aan de criteria van de Amerikaanse longartsenvereniging, per species. Mtb: *M. tuberculosis* complex.

Evolutionaire ontwikkeling van *M. tuberculosis*

In de afgelopen jaren is het duidelijk geworden dat de populatiestructuur van *M. tuberculosis* per regio sterk verschilt. In het algemeen kan men stellen dat de *M. tuberculosis* kweken in regio's met een hogere prevalentie van TB veel klonaler zijn dan de kweken die men in de westerse wereld vindt. Dit lijkt erop te duiden dat bepaalde genotypen zich aan het verspreiden zijn met selectieve voordelen.

Zo zijn er aanwijzingen dat het Beijing genotype, een type dat sterk geassocieerd wordt met de resistentieproblematiek, zich wereldwijd aan het verspreiden is. Een mogelijke verklaring voor deze 'succesvolle' verspreiding is de veranderingen in het DNA-repair mechanisme van deze bacteriën. Het CIB heeft een EU-project geïnitieerd waarin met 11 internationale instituten de evolutionaire ontwikkeling van *M. tuberculosis* nader wordt onderzocht.⁴⁴

⁴⁴ Project: Whole genome analysis *M. tuberculosis*; PbCIB2009, blz. 122

Met behulp van DNA-sequencing worden binnen het CIB de verschillen onderzocht tussen de huidige, de zich wereldwijd sterk verspreidende Beijing genotype stammen en de voorlopers daarvan. De verwachting is dat in het komende jaar belangrijke conclusies kunnen worden getrokken. In september zal een student van de Hogere Laboratorium Opleiding, die gedurende 6 maanden getraind is bij het RIVM, voor een jaar bij een gerenommeerd Zuid-Afrikaans laboratorium gaan werken aan de fylogenie van Beijing genotype stammen. Dit zal informatie opleveren over de verspreiding over de wereld van diverse takken van de Beijing genotype familie, de klonaliteit en het tijdsbestek waarin dit heeft plaatsgevonden.

Uitgelicht: Tuberculosebestrijding in Nederland kan beter

Hans van Vliet (CIB) en Paul van Gerven (KNCV)

Het CIB werkt samen met KNCV Tuberculosefonds. Deze organisatie geeft vorm aan de beleidsontwikkeling, de ondersteuning van het landelijke professionele overleg (Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding (CPT)) en de coördinatie en ondersteuning van de uitvoering van de bestrijding. CIB en KNCV geven samen de tuberculosesurveillance vorm, waarbij het CIB voornamelijk de laboratoriumsurveillance doet. Via de CPT, met ook vertegenwoordigers van het CIB, worden richtlijnen en protocollen voor de dagelijkse bestrijding geschreven en geoptimaliseerd. Het Landelijk Overleg Infectieziekten (LOI), gecoördineerd door het CIB-LCI, toetst deze. KNCV Tuberculosefonds ontvangt voor zijn taken een subsidie van het CIB.

In opdracht van het KNCV Tuberculosefonds en CIB werd in april 2008 een evaluatie uitgevoerd van de tuberculosebestrijding in Nederland.

De evaluatie

De evaluatie werd gedaan door een 'review team' bestaande uit vijf vooraanstaande (inter)nationale tuberculosedeskundigen. Het team kreeg als opdracht mee om de tuberculosebestrijding te evalueren in het licht van de afname van de aantallen tuberculosepatiënten binnen NL. Doordat de incidentie van TB in Nederland in voorgaande jaren is afgenomen, dreigt een afname van de expertise op het gebied van diagnostiek en behandeling van TB. Het team is gevraagd om de rol van de overheid en de andere betrokken organisaties te evalueren en de sterke en zwakke kanten te identificeren. Om een goed beeld te krijgen van de situatie in Nederland legde het team bezoeken af aan de KNCV, CIB-RIVM, diverse GGD'en, ziekenhuizen en laboratoria.

Aanbevelingen

Het 'review team' had veel waardering voor de verworvenheden van de Nederlandse tuberculosebestrijding, zoals de integratie van onderzoek en praktijk, de goede toegankelijkheid en kwaliteit van de zorg en de kwaliteit van de surveillance. Echter op een aantal terreinen achtte het team verbetering noodzakelijk. Het team deed onder andere de volgende aanbevelingen.

- Stem de taken en verantwoordelijkheden tussen KNCV en CIB beter af.
- Maak het RIVM het officiële referentielaboratorium voor tuberculose.
- Zet het regionaliseringproces in de tuberculosebestrijding voort.
- Zorg voor een betere samenwerking tussen KNCV, SWAB, WIP en CIB/LCI bij het ontwikkelen van richtlijnen.
- Stel een richtlijn op voor Hiv-testen bij tuberculosepatiënten en omgekeerd.
- Vergroot de aandacht voor richtlijnen voor contactonderzoek. De volledigheid en tijdigheid van contactonderzoek moet goed worden gedocumenteerd.
- Garandeer de kwaliteit van de tuberculosediagnostiek in laboratoria door kwaliteitscontroles.
- Zorg dat alle labs voldoen aan de veiligheidsrichtlijnen (BSL) bij tuberculosediagnostiek.
- Onderzoek de diagnostische vertraging en het relatief hoge aantal niet-bacteriologisch bevestigde gevallen van tuberculose.

- Maak bij de screening van risicogroepen meer gebruik van de tuberculinehuidtest en IGRA.
- Zorg voor routinematige rapportage uit de backoffices over tuberculose en tuberculosebestrijding, waardoor onderlinge vergelijking mogelijk wordt.
- Besteed meer aandacht aan tuberculose in de opleiding van infectiologen en basisartsen.
- Bied tuberculoseartsen aanvullende training in epidemiologische methoden en technieken en in de rapportagemogelijkheden van Osiris-NTR.

Uitwerking en verder in 2009

De aanbevelingen zullen worden opgepakt door de KNCV en het CIB, en zullen terug te vinden zijn in het TBC-bestrijdingsplan 2008-2015 ‘Op weg naar eliminatie’ van KNCV Tuberculosefonds. Een deel van aanbevelingen is reeds opgepakt en heeft al geleid tot acties. Zo overleggen KNCV en CIB over de onderlinge taakverdeling en is een Tuberculose-HIV richtlijn bijna gereed. In 2009 zal in overleg met de veldpartijen nagegaan worden hoe de referentiefunctie van het RIVM vorm hoort te krijgen⁴⁵.

Innovatie moleculaire typering *M. tuberculosis* door invoering VNTR-typing

Vanaf het begin van de jaren negentig heeft het CIB structureel DNA-fingerprinting van *M. tuberculosis* toegepast.⁴⁶ Dit heeft een schat aan gegevens opgeleverd over de transmissie van tuberculose. In de internationale context werd de gebruikte restrictie fragment lengte polymorfisme (RFLP) typering gestandaardiseerd. Dat heeft de internationale betekenis van de moleculaire epidemiologie bij deze infectieziekte sterk verhoogd. De RFLP-typing kent echter ook zijn beperkingen. Daarom heeft het CIB, in samenwerking met het Institut Pasteur in Lille en tal van internationale onderzoekers, in het afgelopen jaar een nieuwe standaard voor typering van *M. tuberculosis* gepubliceerd: de variable tandem repeat typering (VNTR). Deze op DNA-amplificatie gebaseerde methode is veel makkelijker uitvoerbaar, heeft een kortere doorlooptijd, vraagt maar weinig DNA en is toepasbaar op bacteriën in klinisch materiaal of in vroeg positieve kweken. De typeerresultaten zullen daarmee sneller beschikbaar komen voor bronopsporings- en contactonderzoek.

Omdat in de epidemiologie van tuberculose de soms jarenlange incubatietijd van deze ziekte een rol kan spelen, is het voor het koppelen van cases noodzakelijk om de DNA-profielen van de *M. tuberculosis* isolaten uit voorbijgaande jaren beschikbaar te hebben. Het CIB heeft op dit moment een database van 14.500 RFLP-profielen van alle *M. tuberculosis* isolaten uit Nederland, geïsoleerd vanaf 1993. Het CIB heeft daarom besloten om een aanzienlijk deel van deze collectie isolaten te hertypen met VNTR-typing. De eerste evaluatie van deze vergelijkende studie laat zien dat in 83% van de typering eenzelfde clustering wordt gevonden. Er wordt op dit moment onderzocht waar de discordantie in 17% van de typering aan te wijten is. Toch is de mate van overeenstemming dermate groot dat we begin 2009 overschakelen van RFLP- naar VNTR-typing.

Internationale bijdrage CIB aan tuberculoseonderzoek

Het CIB draagt bij aan *capacity building* in ontwikkelingslanden. Dit gebeurt door buitenlandse gasten te ontvangen, door het geven van trainingen in andere landen en door consultancy. Het CIB is ‘WHO supranationaal referentie lab’ en ondersteunt vanuit dien hoofde een aantal geselecteerde landen. Er is bijvoorbeeld een langdurige samenwerking met de referentielaboratoria voor tuberculoseonderzoek in Vietnam. Hierbij wordt de laboratoriumdiagnostiek geoptimaliseerd, maar ook gezamenlijk onderzoek uitgevoerd. In de afgelopen periode werd een resistentie-survey uitgevoerd in Vietnam waarbij het CIB de kwaliteit van de resistentiebepalingen controleerde. Recent werden medewerkers uit Vietnam bij het CIB getraind om de isolaten van deze survey ook te typeren, om de verspreiding van genotypen en associaties met resistentie in Vietnam te onderzoeken.

45 Project: Beleid Infectieziektebestrijding; PbCib2009, blz. 55

46 Project: Hertyping *M. tuberculosis*; PbCib2009, blz. 150

Het RIVM heeft een overeenkomst gesloten met het CDC in Beijing om te gaan samenwerken op het gebied van de bestrijding van infectieziekten. In dit kader is een plan uitgewerkt om in tuberculose-instituten in Guangdong en in Beijing de laboratoriumdiagnostiek van tuberculose te optimaliseren. In maart 2008 hield het CIB een workshop in Beijing waar vertegenwoordigers van 10 provincies van China werden voorgelicht over modernisering van de diagnostiek van TB. Op verzoek van de WHO werd een cursus in Bolivia verzorgd over de epidemiologie en diagnostiek van TB en werd een bezoek gebracht aan het TB referentielaboratorium van Turkmenistan. Ook hier zal in 2009 een workshop over optimalisatie van de TB-diagnostiek worden georganiseerd. Met KNCV Tuberculosefonds en VWS is een overleg gaande over meer structurele ondersteuning van de internationale activiteiten van het CIB in TB-onderzoek.

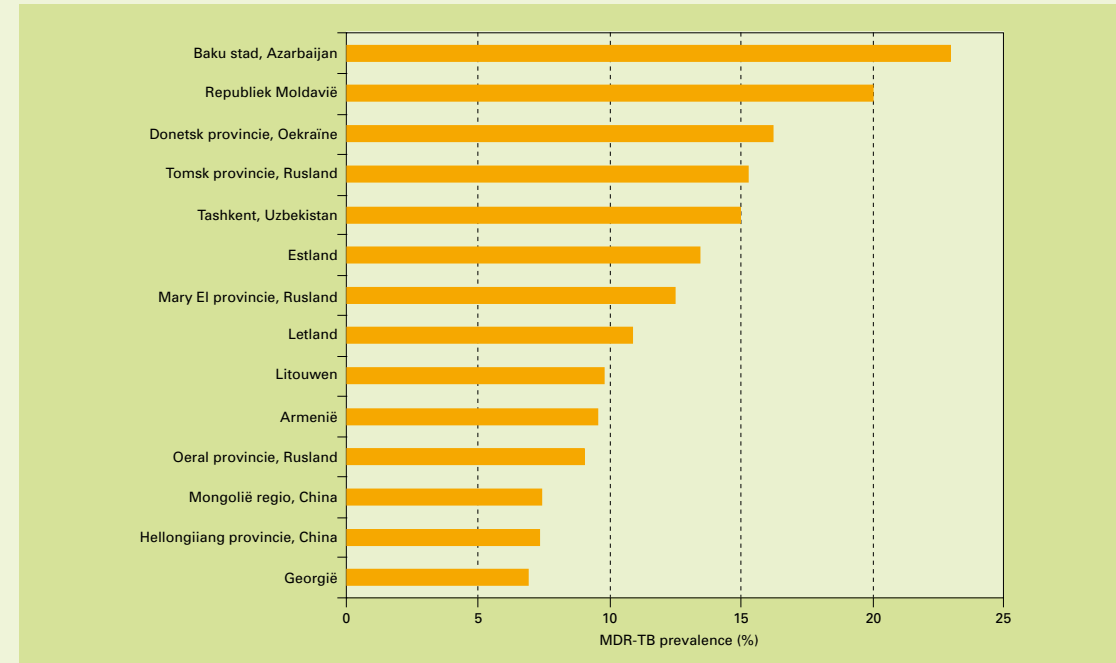
Jaarlijks verzorgt het CIB, in samenwerking met het Universitair Medisch Centrum Nijmegen, een cursus Biotechnologie bij de WHO in Geneve/Lausanne. Een groep van zo’n 20 onderzoekers uit verschillende ontwikkelingslanden leren de beginselen (en de praktijk) van biotechnologie en moleculaire epidemiologie.

Uitgelicht: Moleculaire surveillance van multidrug-resistente tuberculose in Europa

Kristin Kremer et al.

Multidrug-resistente tuberculose

Multidrug-resistente tuberculose (MDR-TB) is een toenemend probleem. Sinds het begin van het nieuwe millennium is de wereldwijde prevalentie van MDR-TB gestegen van 1% van alle tuberculosegevallen tot 5% in 2006. Ongeveer tweederde van de gevallen komt voor in China, India en landen van de voormalige Sovjet-Unie. In een aantal voormalige Sovjetrepublieken is de prevalentie van MDR-TB zelfs meer dan 15% (figuur). MDR-TB is resistent tegen ten minste de twee belangrijkste



Figuur 7: Landen/settings met een MDR-TB prevalentie van meer dan 5% onder nieuwe gevallen, 2002-2007. Bron: Anti-tuberculosis drug resistance in the world, report no. 4, WHO, 2008.

antituberculosemiddelen: isoniazide en rifampicine. De overleving van met MDR-TB geïnfecteerde patiënten is significant minder dan die van patiënten geïnfecteerd met een gevoelige *M. tuberculosis* stam. De recente uitbraken van extreem drug-resistente tuberculose (XDR-TB; MDR-TB met aanvullende resistentie tegen ten minste een fluoroquinolon en een tweedelijs injecteerbaar antituberculosemiddel) onder HIV-geïnfecteerde patiënten in Afrika hadden fatale gevolgen voor vrijwel alle patiënten.

Vooralsnog is multidrug-resistentie in Nederland een beperkt probleem; ongeveer 1% van de *M. tuberculosis* isolaten is MDR.

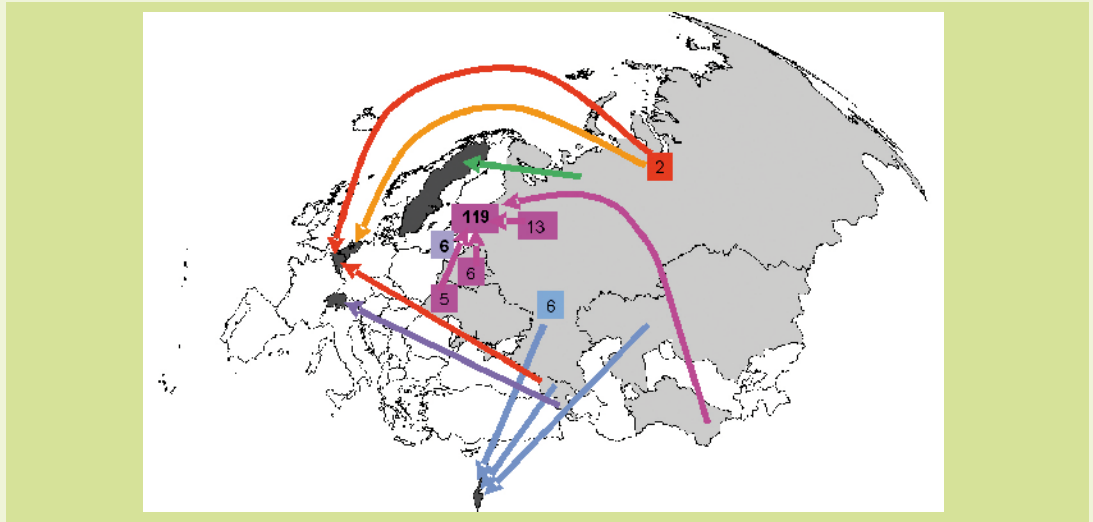
Organisatie van moleculaire surveillance MDR-TB in Europa

Het CIB is de afgelopen jaren samen met EURO-TB, Institut de Veille Sanitaire in Parijs, de trekker geweest van de moleculaire surveillance van MDR-TB in Europa. Binnen deze samenwerking verzamelde EURO-TB de gegevens van alle tuberculosegevallen in Europa. Het CIB verzamelde de DNA-fingerprintpatronen van MDR *M. tuberculosis* isolaten en beheerde de Europese database van deze patronen. Elk kwartaal werden de moleculaire gegevens gekoppeld aan de epidemiologische gegevens en werden de participerende landen op de hoogte gebracht van de resultaten.

Sinds begin 2008 is EURO-TB in zijn geheel overgeplaatst naar het ECDC. Het ECDC heeft besloten het moleculaire deel van de surveillance voort te zetten en heeft hiervoor het CIB als partner gekozen. Sinds 1 februari 2009 is deze hernieuwde moleculaire surveillance van MDR-TB een feit.

Resultaten moleculaire surveillance MDR-TB in Europa

In de periode januari 2003 t/m juni 2007 rapporteerden 24 Europese landen 2494 MDR-TB gevallen. Van 672 (40%) van deze MDR-TB gevallen uit 19 landen werden DNA-fingerprintpatronen van de respectievelijke *M. tuberculosis* isolaten opgestuurd naar de database op het CIB. Alle deze patronen werden met elkaar vergeleken om clusters van identieke patronen afkomstig uit 2 of meer Europese landen te identificeren. In totaal behoorden 288 (43%) van de 672 patronen tot 18 Europese clusters. Het grootste cluster bevatte 175 cases afkomstig uit 12 landen, met name uit Estland (zie figuur), en werd veroorzaakt door een *M. tuberculosis* stam van het Beijing genotype. In totaal werden zeven clusters, die in totaal 84% van de geclusterde MDR-TB gevallen bevatten, veroorzaakt door stammen



Figuur 8: Oorsprong van de patiënten in het grootste Europese cluster van MDR-TB gevallen in Europa. De patiënten werden gerapporteerd in 12 Europese landen. Vijf landen hadden geen informatie over de herkomst van de patiënten die daar gerapporteerd werden. Voor de patiënten gerapporteerd in de met zwart gekenmerkte landen wordt met pijlen aangegeven waar deze patiënten oorspronkelijk vandaan kwamen. De 6 patiënten gerapporteerd in Litouwen zijn daar ook geboren. Van de 148 patiënten gerapporteerd in Estland waren er 119 ook geboren in Estland, de overige patiënten kwamen uit Rusland (13), Wit-Rusland (6), Oekraïne (5), Litouwen (1), en Turkmenistan (1).

van het Beijing genotype. Clustering van MDR-TB was dus sterk geassocieerd met het Beijing genotype en ook met oorsprong van de patiënt in de Baltische Staten en andere voormalige Sovjetrepublieken, en in mindere mate met XDR-TB.

XDR-TB in Europa

De gegevens die verzameld werden in het kader van de surveillance van MDR-TB boden voor het eerst de mogelijkheid om ook inzicht te krijgen in het voorkomen van XDR-TB in Europa. In 19 van de 24 participerende landen waar MDR-TB gevallen gemeld werden, werden gevoeligheidsbepalingen uitgevoerd voor twee of meer tweedelijs antituberculosemiddelen. In die 19 landen werden 149 XDR-TB gevallen gevonden, die representatief zijn voor 10% van de MDR-TB isolaten die voor tweedelijs middelen werden getest. XDR-TB is sterk geassocieerd met herkomst van de patiënt in een van de voormalige Sovjetrepublieken.

Thema Antibioticaresistentie

Hajo Grundmann et al.

Antimicrobiële resistentie (AMR) en zorggerelateerde infecties (ZI) bedreigen het succes van medische interventies in de gezondheidszorg. AMR en ZI zijn gezondheidsbedreigingen met lokale, regionale, nationale en internationale dimensies. ZI en AMR bedreigen de meest kwetsbare groepen in de samenleving. In tegenstelling tot andere mogelijke bedreigingen van de openbare gezondheidszorg (b.v. ‘emerging infections’, zoönosen, bioterrorisme en pandemische influenza) lijkt hun dynamiek goed voorspelbaar.

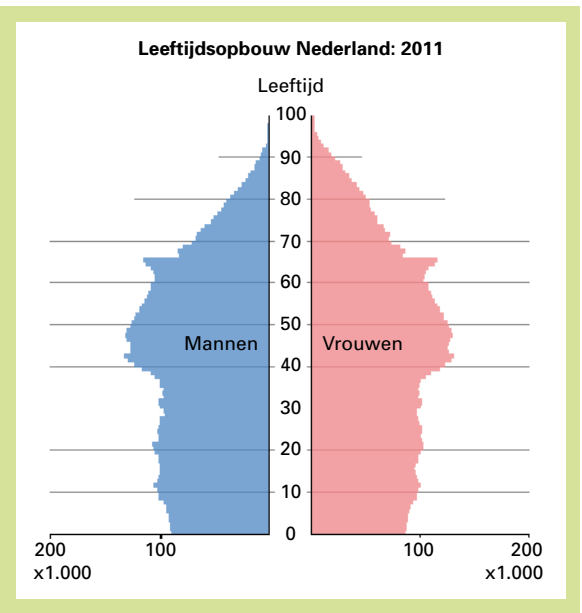
Het internationale perspectief

De toename van resistentie is deels toe te schrijven aan veranderingen op het gebied van economie en gedrag die een groot effect hebben op het patroon van het gebruik van antibiotica op wereldschaal. Door de HIV/AIDS pandemie in een groot aantal ontwikkelingslanden is de huidige generatie patiënten opgegroeid met de overtuiging dat microben ziekte veroorzaken. Dit heeft geleid tot een sterk veranderde vraag naar gezondheidszorg, met name in armere samenlevingen en een groeiende vraag naar antimicrobiële therapie en antibiotica. De verwachting is dat dit een verschuiving zal geven in het optreden van AMR en de daarop volgende toename in de ziektelast door micro-organismen die resistent zijn tegen antimicrobiële middelen.

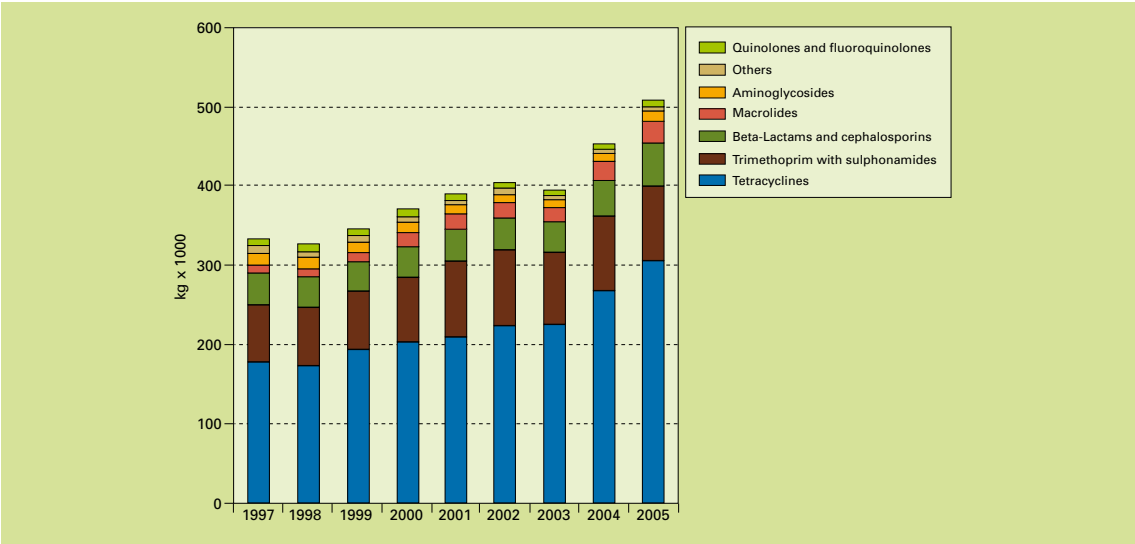
Bevordering van resistentie gebeurt door extrinsieke factoren, die minder voorspelbaar zijn en deels in dezelfde categorie vallen als sommige bedreigingen die hierboven zijn genoemd. Resistentie wordt bevorderd door overdracht van ziekten en migratie. Maatschappelijke onrust en uitingen van klimaatveranderingen (droogte en overstromingen) ontwrichten menselijke leefomstandigheden, wat leidt tot opeengepakte menigten en tekorten aan voedsel en water. Ondervoeding en gebrek aan schoon drinkwater, persoonlijke hygiëne en migratie bevorderen de snelle verspreiding van AMR pathogenen. Dit geldt met name voor de verspreiding van MRSA, die patiënten kunnen hebben opgelopen tijdens hun opname in volle ziekenhuizen die (in crisissituatie) moeite hebben hun hygiënische standaarden hoog te houden.

De situatie in Nederland

In Nederland is tot op heden het voorkomen van resistentie bij ZI en ‘community-acquired’ infecties lager dan in buurlanden. Dit succes wordt mede toegeschreven aan de consequente toepassing van maatregelen op het gebied van infectiepreventie in ziekenhuizen en aan het restrictieve antibioticabeleid. De verwachte ontwikkelingen zoals deze hierboven staan beschreven betekenen een risico voor de houdbaarheid van de ‘Nederlandse aanpak’. Sommige ziekenhuizen hebben, vanwege een tekort aan verpleegkundigen, nu al moeite om zich ten allen tijde te houden aan de richtlijnen die isolatie aanbevelen van patiënten met AMR pathogenen. Daarnaast valt te verwachten dat vanwege de demografische ontwikkelingen de vraag naar gezondheidszorg voor ouderen en naar verpleeghuiszorg toeneemt en dus het voorschrijven van antibiotica.



Figuur 9



Figuur 10

Tegelijkertijd neemt de gemiddelde ziekenhuisopname af en nemen parameters voor ziekenhuisactiviteit toe, vanwege een grotere ‘turnover’ van patiënten door het opheffen van bedden en andere kostenreducerende maatregelen. Dit vergroot niet alleen de werklust in ziekenhuizen, maar ook de frequentie waarmee patiënten die mogelijk AMR pathogenen bij zich dragen, worden opgenomen en heropgenomen in verschillende instellingen. Dit doet denken aan de situatie die voorafging aan de landelijke ‘outbreak’ van MRSA in het Verenigd Koninkrijk begin jaren negentig.⁴⁷

Vergeleken met andere Europese landen is in Nederland het antibioticagebruik laag en zijn er strikte maatregelen op het gebied van infectiepreventie. Deze inspanningen kunnen tevergeefs blijken als alternatieve routes voor de introductie van AMR niet worden onderkend. Er zijn in Nederland ongeveer 15 miljoen grote landbouwhuisdieren (vooral varkens, runderen). Het gebruik van antimicrobiële middelen in dit deel van de veterinaire sector is hoog in vergelijking met de humane gezondheidszorg.

Er is onvoldoende bekend over de directe risico’s voor mensen van AMR-pathogenen die afkomstig zijn van landbouwhuisdieren, aangezien er vooralsnog geen adequate surveillancesystemen zijn.

Uitgelicht: MRSA typering

Han de Neeling

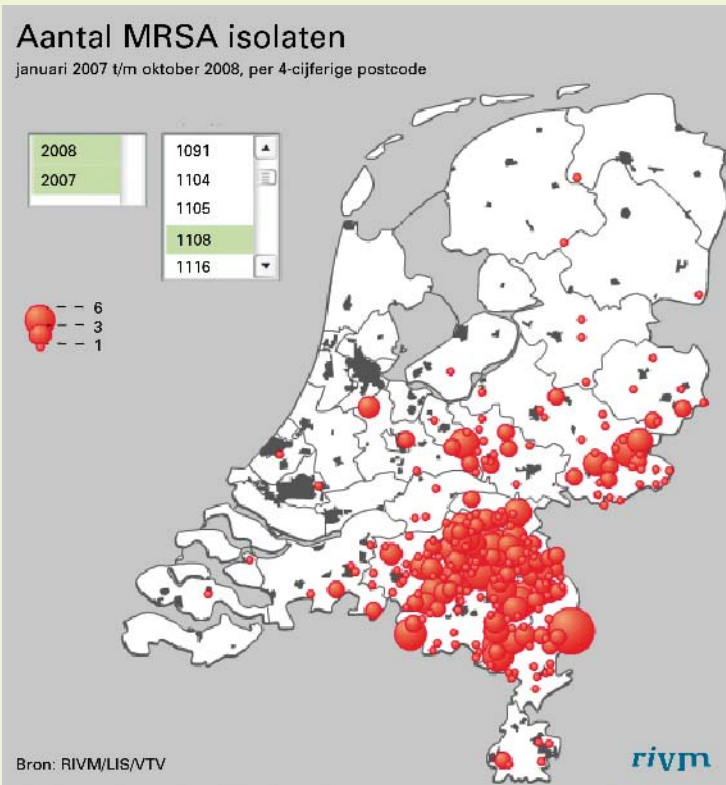
Meticilline-resistente varianten van *Staphylococcus aureus* (MRSA) duiken de laatste twee decennia overall in de wereld op, met name in ziekenhuizen en andere zorginstellingen. Een infectie met MRSA is vaak moeilijk te behandelen, vraagt om duurdere therapieën, en gaat gepaard met hogere ziekte- en sterftcijfers.

Vergeleken met andere Europese landen, heeft Nederland nog steeds een lage prevalentie van MRSA-dragers. De laatste jaren wordt echter in Nederland vaker dan voorheen melding gemaakt van kolonisatie met MRSA buiten de ziekenhuizen of verpleeghuizen, waarbij de besmetting niet is opgelopen in het buitenland, zoals voorheen vaak het geval was.

Om de lage prevalentie te behouden, is het noodzakelijk om een beter inzicht te krijgen in de verspreiding van MRSA zodat tijdig kan worden ingegrepen bij het opduiken van nieuwe typen, zoals recent de MRSA van vee.

47 Project: Modelling the future of MRSA in the Netherlands, PbCib2009, blz. 130

Het Cib tracht daarom meer inzicht te krijgen in de verspreiding van de verschillende typen MRSA in Nederland.



Figuur 11. Snapshot van de keuze-kaart op de website www.rivm.nl/mrsa, waarmee een ieder het vóórkomen van verschillende typen MRSA (zgn. spa-typen) bij mensen in beeld kan brengen. Gekozen is voor spa-type t108, één van de twee meest voorkomende typen afkomstig van vee.

Surveillance
Medisch microbiologische laboratoria sturen al sinds 1989 van iedere MRSA-drager (patiënt of personeelslid) een afenting (isolaat) naar het Cib/LIS. Na identificatie wordt het DNA-type teruggerapporteerd, per post en via de website www.rivm.nl/mrsa. Tevens worden van ieder isolaat epidemiologische gegevens verzameld, zowel op papier als via het Osiris-systeem. Deze samenwerking met lokaal werkzame hygiënist en medisch microbiologen volgens het principe “do ut des” maken het mogelijk om op de hoogte te blijven van wat er speelt op het gebied van MRSA in ons land.

Onderzoek
De stammenverzameling van MRSA heeft in de periode november 2007 tot november 2008 circa 2.500 isolaten opgeleverd. Daarbij komen nog de isolaten die in het kader van onderzoek naar vee-gerelateerde MRSA naar ons zijn gestuurd voor typering. Deze grote collectie is uniek in de wereld en geeft ons de mogelijkheid verder onderzoek te doen, o.a. naar nieuwe typeermethoden en de klinische betekenis van de verschillende typen MRSA.

Werkterrein 2009
Het RIVM kan bevolkingsonderzoek combineren met laboratoriumanalyse en een sterke IT-infrastructuur. Bij het RIVM werken niet alleen demografen, epidemiologen en microbiologen, maar ook experts op het gebied van het milieu en van veterinaire vraagstukken. Dit heeft een direct strategisch voordeel, specifiek voor ZI en AMR.

Vijf onderzoeksprioriteiten zijn geïdentificeerd:

1. Onderzoek naar het effect van demografische en economische transitie op het optreden van ZI en de verspreiding van AMR in Nederland⁴⁸.

In 2005 is voorgesteld om verpleeghuizen in een surveillancenetwerk onder te brengen, om het voorkomen van AMR pathogenen bij verpleeghuisbewoners te onderzoeken. Dit plan wordt uitgebreid met het afnemen van niet-invasieve monsters (neusswabs, faeces- en urinemonsters). Met deze bepalingen kunnen parameters worden geschat voor netwerkmodellen die mathematische modelleers momenteel ontwikkelen. Deze modellen zijn gebaseerd op een grote CBS-database over het gebruik van de gezondheidszorg (patiëntenstromen in en uit gezondheidszorginstellingen)



voor de gehele Nederlandse bevolking over de laatste 10 jaar. Op basis van realistische schattingen van de prevalentie van AMR in verschillende instellingen, kunnen de effecten van verschillende factoren (zoals reductie van de isolatiecapaciteit, beschikbare tijd voor verpleegkundige handelingen, toename van de bezetting van ziekenhuisbedden, demografische veranderingen) op het gehele systeem worden onderzocht. Dat maakt wellicht duidelijk hoe verspreiding van AMR kan worden tegengaan.⁴⁹

2. Onderzoek naar de rol van landbouwhuisdieren als reservoir voor AMR en determinanten voor resistentie.

Er is weinig bekend over het effect van het gebruik van antimicrobiële middelen bij landbouwhuisdieren, maar er wordt veel over gespeculeerd. Het gaat hierbij om belangrijke thema's als marktoverwegingen en het welzijn van mens en dier. Een betere meting van de consumptie van antimicrobiële middelen in de veterinaire sector en betere inzicht in de mate van resistentie moet beter zicht geven op de potentiële bedreigingen van de intensieve veehouderij op de gezondheid van de mens. Dit zou kunnen leiden tot ecologische modellen die de toename in AMR voorspelt. Ook is een risicoschatting van vee-MRSA voor mensen gepland. Het is belangrijk om de surveillance van vee-MRSA te continueren. Zo kunnen we evolutionaire veranderingen identificeren die de verspreiding en overdracht tussen mensen zouden kunnen verbeteren, speciaal in ziekenhuizen.^{50,51}

3. Verbetering van de rol van het RIVM als kennis- en service-instituut dat tegemoetkomt aan de behoeften van MMLs, GGD'en, huisartsen, beleidsmakers en het algemene publiek.

De belangrijkste rol voor het RIVM is het fungeren als kennis- en service-instituut voor wat betreft de verspreiding en evolutie (resistentie, virulentie en overdraagbaarheid) van AMR-pathogenen in Nederland. Hiertoe moet het op basis van verbeterde referentietaken mogelijk zijn om het optreden van klonen met specifiek belang voor de volksgezondheid, zoals *S. aureus* (vooral MRSA) en gram-negatieve bacteriën (met de snelle verspreiding van ESBL's). We hebben drie prioriteiten vastgesteld:

- de snelle implementatie van een moleculair platform om DNA-sequentiedata op te slaan en uit te wisselen
- de implementatie van het on-line ISIS systeem voor AMR met specifiek belang voor de volksgezondheid
- de ontwikkeling van laboratoriumcapaciteit om een referentiefunctie te kunnen vervullen voor ESBL's, wat gezien wordt als een belangrijke witte plek in Nederland⁵².

48 Project: MRSA of Unknown origin; PbCib2009, blz. 157

49 Project: Antibioticaresistentie; PbCib2009, blz. 24

50 Project: Surveillance en Epidemiologie van Antimicrobiële Resistentie (AMR); PbCib2009, blz. 25

51 Project: MRSA: Occupational exposure, dynamics of carriage associated disease in livestock farmers and their household members; PbCib2009, blz. 156

52 Project: The REBEL study; PbCib2009, blz. 158

4. Onderzoek naar het voorkomen, verspreiding, evolutie en effectiviteit van interventies gericht op ZI en AMR in Nederland.

Het RIVM wil multidisciplinaire teams met alle relevante experts versterken, om onderzoek te doen naar het voorkomen, verspreiding, evolutie en beheersing van AMR in gezondheidszorginstellingen in Nederland. Met de kern van samenwerkende verpleeghuizen kunnen verschillende hypothesen en interventies worden onderzocht over antimicrobiële expositie en maatregelen op het gebied van infectiepreventie.

5. 'Capacity building' via de werving van academische toponderzoekers.

Voor de toekomst van het Cib en het leiderschap van het Cib in onderzoek naar ZI en AMR is het cruciaal om jonge en veelbelovende wetenschappers aan te trekken. Hiertoe zouden fondsen beschikbaar moeten komen en zouden de huidige medewerkers meer proactief moeten zijn in het wetenschappelijk onderwijs om studenten geneeskunde, diergeneeskunde en andere studierichtingen te enthousiasmeren voor onderzoek bij het Cib. Op het gebied van ZI en AMR zouden Cib-medewerkers kunnen bijdragen aan de cursussen voor hygiënisten.

Uitgelicht: Veegerelateerde MRSA

Arjen van de Giessen en Brigitte van Cleef

In 2004/2005 werd door oplettende medisch-microbiologen een verband gelegd tussen onverwachte gevallen van MRSA in het ziekenhuis en het hebben van contact met varkens. Uit onderzoek onder een selecte groep varkenshouders bleek vervolgens dat een kwart van deze personen drager was van MRSA. Het bleek hier te gaan om een nieuwe variant van MRSA welke niet-typeerbaar (NT) is met de standaard-typeringsmethode PFGE. Uit de MRSA-surveillance-gegevens bleek dat dit type in 2003 is opgedoken en dat het aantal inzendingen van NT-MRSA sindsdien alleen maar is toegenomen. Uit een quick scan in varkensslachterijen is gebleken dat ca. 40% van de Nederlandse slachtvarkens besmet is met dit type MRSA. Patiënt-controle heeft uitgewezen dat humaan dragerschap van dit MRSA-type verband houdt met het hebben van contact met varkens of runderen (vleeskalveren). Naar aanleiding van deze eerste onderzoeksresultaten heeft een aanpassing van de MRSA-richtlijn plaatsgevonden, waarbij personen die contact hebben met levende varkens of vleeskalveren zijn toegevoegd aan de categorie van personen met een hoog risico van MRSA-dragerschap. Dit houdt in dat deze personen bij ziekenhuisopname gescreend worden op MRSA en zonodig worden behandeld totdat ze vrij van MRSA zijn.

LNV/Cib-onderzoeksprogramma

Naar aanleiding van bovenstaande ontwikkelingen heeft het ministerie van LNV in 2006 opdracht verleend aan een consortium van kennisinstellingen onder leiding van het RIVM en de Faculteit Diergeneeskunde voor uitvoering van een onderzoeksprogramma MRSA. Het programma bestaat uit vijftien projecten en heeft onder andere als doel het voorkomen en risicofactoren in kaart te brengen van MRSA in de varkens-, pluimvee-, kalver- en melkveesector (zie figuur). Gelet op de noodzakelijke geïntegreerde aanpak van deze veegerelateerde MRSA-problematiek, is aan verschillende van deze projecten tevens een humane onderzoekscomponent gekoppeld gefinancierd door VWS/Cib. Hierbij vindt ondermeer onderzoek plaats naar de prevalentie en de risicofactoren van MRSA-besmetting bij personen die leven of werken op dierhouderijen en bij medewerkers van slachterijen. Voortgaand onderzoek naar de transmissieroutes en verspreiding van veegerelateerde MRSA in dierlijke productietens moet handvatten opleveren voor interventiestrategieën.

Onderzoek op varkenshouderijen

In 2007 is een onderzoek gestart met als doel het schatten van de prevalentie van en risicofactoren op MRSA bij personen die werken of wonen in de varkenshouderij. Dragerschap voor MRSA is gede-

finieerd als een positieve neusweek, een positief bedrijf is gedefinieerd als het positief zijn van ten minste één varken- of stofmonster. Complete data zijn verzameld van 232 personen afkomstig van 50 bedrijven verspreid over Nederland:

De prevalentie van MRSA op varkenshouderijen is hoog. Dertig procent van de bedrijven had positieve personen, 56% van de bedrijven had positieve dieren of stof. Op individueel niveau was 14% van de onderzochte personen drager van MRSA, op positieve bedrijven was zelfs 24% drager (zie tabel). Dit is sterk verhoogd ten opzichte van de achtergrondprevalentie van MRSA in de algemene bevolking van < 1%.

De transmissieroute van MRSA gaat hoogstwaarschijnlijk van varken naar mens. Positieve personen werden alleen gevonden op positieve bedrijven. Significante associaties zijn gevonden tussen positiviteit van dieren en stof en positiviteit van mensen. Spa-types (zie bovenstaand kader "Uitgelicht: MRSA typering") kwamen voor 91% overeen tussen varken, stof en mens.

Contact met varkens is een belangrijke risicofactor voor MRSA-dragerschap bij mensen. Van de personen die werkzaam waren in de varkenshouderij, en dus intensief contact met varkens hadden, was 29% MRSA-positief. Op positieve bedrijven was dit zelfs 49%. Alhoewel vleesvarkens vaker MRSA bij zich droegen dan zeugen, kwam MRSA bij mensen vaker voor op zeugenbedrijven. Een verklaring hiervoor is dat het houden van zeugen langer en meer direct contact met de dieren geeft dan het houden van vleesvarkens. Deze data geven aan dat naast positief zijn van de varkens ook de mate van contact met varkens een risicofactor is voor MRSA-dragerschap bij mensen.⁵³

Naast de voortzetting van bovengenoemd onderzoek wordt er een studie uitgevoerd in een aantal gemeentes in Nederland die een hoge "varkensdichtheid" bevatten. De algemene achtergrondprevalentie van MRSA wordt bepaald, met als doel vast te stellen of de vee-gerelateerde MRSA zich ook buiten de varkenshouderijen verspreidt, of binnen de bedrijven blijft. Dataverzameling hiervoor wordt thans uitgevoerd.

Een derde studie is een longitudinaal onderzoek bij varkenshouders, om de dynamica van dragerschap alsmede de ziektelast van dit specifieke type MRSA vast te stellen. Financiering hiervoor is aangevraagd.



Van den Broek IVF, Van Cleef BAGL, Haenen A, Broens EM, Van der Wolf PJ, Van den Broek MJM, Huijsdens XW, Kluytmans JAJW, Van de Giessen AW and Tiemersma EW. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in people living and working in pig farms. *Epidemiol Inf.* Published online 24 October 2008.

53 Project: MRSA: occupational exposure, dynamics of carriage and associated disease in livestock farmers and their Household members, PbCib2009, blz. 156

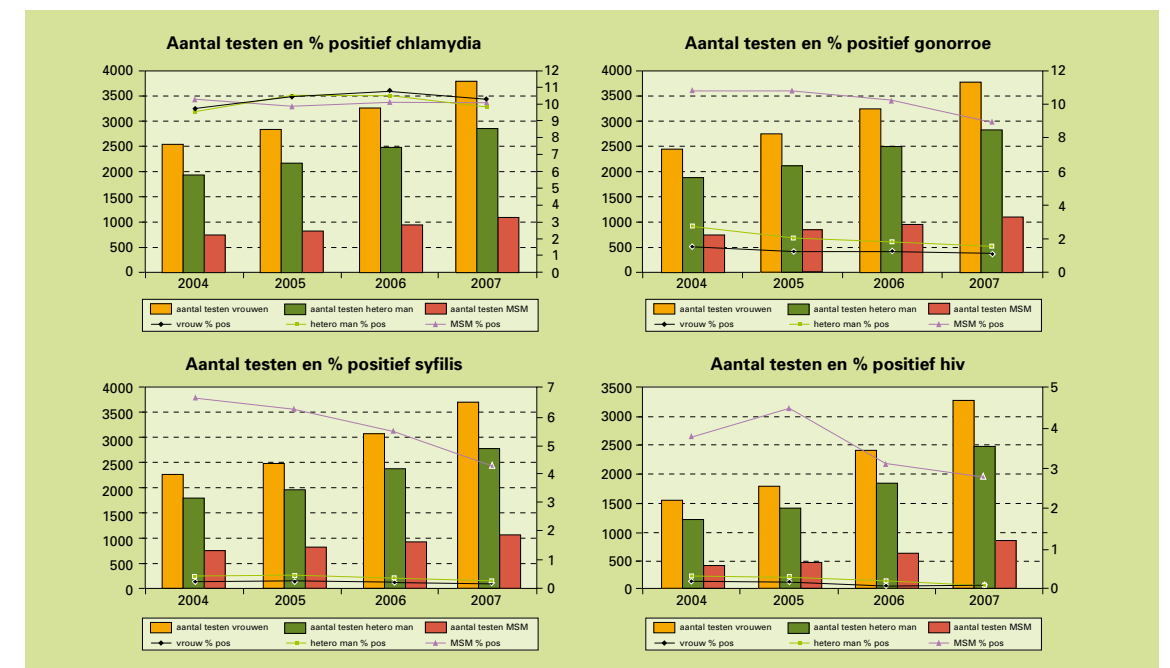
Thema Seksueel overdraagbare aandoeningen

Marianne van der Sande et al.

Surveillance

Het Clb zorgt, op basis van nationale surveillancedata, voor actuele en betrouwbare trendanalyses voor seksueel overdraagbare aandoeningen (soa; inclusief hiv).⁵⁴ Hierbij wordt ook gebruik gemaakt van relevante gegevens van andere beroepsgroepen en organisaties, zoals de Stichting Hiv Monitoring (SHM). De trendanalyses dienen ter ondersteuning van beleid, operationeel en verdiepend onderzoek, primaire en secundaire preventie en behandeling. Surveillancedata voor soa, inclusief hiv, worden inmiddels ook op Europees niveau bij de ECDC bij elkaar gebracht en geanalyseerd.

Na diverse jaren van een stijgend aantal meldingen en een toenemend percentage positieve testen bij de soa-centra, lijkt hier verandering in te komen. In 2006 en 2007 bleek dat de trends voor de meeste soa bij hoogrisicogroepen gezien op de soa-klinieken zich stabiliseerden of afnamen. Dit is een bemoedigende ontwikkeling en kan samenhangen met de vele inspanningen en campagnes gericht op primaire en secundaire preventie van soa in het algemeen en bij specifieke hoogrisicogroepen.



Figuur 12: Trends in aantal testen per soa (gonorrroe, chlamydia, syfilis, hiv), en percentage positief per geteste soa, 2004-2007, landelijke soa registratie soa-centra

Het aantal bezoekers dat gebruikt maakt van hoogwaardige aanvullende curatieve soazorg op de soa-centra neemt nog steeds jaarlijks met ca. 10% toe, terwijl het percentage bezoekers met een soa rond de 13% blijft liggen. Uit data van het NIVEL blijkt dat ook het aantal soa-consulten bij de huisarts de afgelopen jaren flink is gestegen. Dat geeft geen reden te veronderstellen dat er een verschuiving is opgetreden uit de reguliere zorg naar de soa-centra. Dit kan betekenen dat er enerzijds nog steeds veel mensen risico lopen op soa, maar anderzijds ook dat meer mensen weten dat het van belang is zich bij gelopen risico te laten onderzoeken en indien nodig behandelen. Najaar 2008 is deze regeling geëvalueerd. (zie Uitgelicht).

54 Project: Soa-Hiv, PbCib2009, blz. 56

Ondanks de bemoedigende trends in de algehele vindpercentages, blijven soa zich frequent verspreiden binnen specifieke hoogrisiconetwerken. Binnen deze netwerken is vaak sprake van co-infecties met meerdere soa en worden regelmatig infecties op meerdere lichaamslocaties (urethraal/vaginaal, anorectaal, oraal) gediagnosticeerd. Behalve bekende prevalentie soa zoals chlamydia en gonorroe, kunnen zich binnen dergelijke hoogrisicopopulaties ook nieuwe, ‘emerging’ soa manifesteren, zoals lymphogranuloma venerum (LGV) en meer recent hepatitis C virus (HCV). Het hoogste vindpercentage op de soa-centra wordt gevonden onder hiv-positieve mannen die sex hebben met mannen (MSM) (46%). Het afgelopen jaar is derhalve een pilot project opgezet om gerichte soa-preventie en diagnostiek aan te bieden aan de bekend hiv-geïnfecteerde MSM, in samenwerking met hiv behandelcentra, GGD-en en SHM. Daarnaast is het afgelopen jaar gestart met het verzamelen van surveillancedata op de soa-centra over een mogelijk nieuwe hoogrisico groep ‘swingers’: heteroseksuele stellen, die als stel seksuele contacten hebben met andere heteroseksuelen.

Onderzoek

Op basis van de geobserveerde trends in prevalentie en transmissie van soa, stimuleert het Clb onderzoek naar determinanten van deze trends en effectiviteit van interventies op transmissie. Hiertoe voert het Clb samen met andere organisaties op diverse terreinen onderzoek uit.

De meest prevalentie bacteriële soa in Nederland is een chlamydia-infectie. In 2008 is onder coördinatie van Soa Aids Nederland (SANL) een proefimplementatie van een populatiescreening gestart. In Amsterdam en Rotterdam kunnen jongeren tussen de 16 en 29 jaar via het web een chlamydia-test aanvragen. Dit geldt eveneens voor jongeren in Zuid-Limburg die aan een bepaald risicoprofiel voldoen. Het Clb is verantwoordelijk voor de proces- en effectevaluatie.⁵⁵

Om het effect van screenen op de prevalentie van chlamydia te kunnen bepalen, is gekozen voor een trapsgewijze, gerandomiseerde implementatie. Daarnaast wordt getracht het effect van screenen op de incidentie van langere termijn complicaties, zoals eileiderontstekingen, in kaart te brengen. Data uit de evaluatie worden ook gebruikt worden voor mathematische modellering van de transmissie-effecten van screening.

Pathogenen kunnen zich ook aan de bestaande bestrijdingsmethodes onttrekken door antimicrobiële resistentie te ontwikkelen. Dit is een bekend probleem met gonokokken, de bacterie die gonorroe veroorzaakt. Sinds 2006 is er een nationaal surveillanceprogramma binnen de soa-centra (gonokokken resistentie antibiotica surveillance, GRAS) waaraan inmiddels ruim 80% van alle GGD'en en bijbehorende laboratoria meedoen.⁵⁶ De eerste resultaten bevestigen dat een zeer hoog percentage isolaten inmiddels resistentie heeft verworven tegen penicilline en/of tetracycline, en inmiddels ook tegen ciprofloxacin. Gelukkig waren alle onderzochte isolaten tot nu toe wel gevoelig voor 3e generatie cefalosporines, de huidige eerste-keus therapie. In de toekomst kan wellicht multidrugtherapie een bijdrage leveren aan de bestrijding, aangezien het niet is uitgesloten dat gonokokken ook tegen de huidige, nog beschikbare klasse antibiotica resistentie gaan ontwikkelen.

Het gezamenlijk analyseren van epidemiologische data en resistentiepatronen levert meer inzicht in risicofactoren voor infectie en transmissie. De isolaten uit de GRAS-surveillance zullen jaarlijks naar het Clb worden gestuurd voor verdere karakterisering. We kunnen nagaan in hoeverre moleculaire typering van resistente en niet resistente isolaten meer inzicht kan geven in transmissiepatronen.

HIV

In 2005 waren in Nederland naar schatting circa 18.500 hiv-geïnfecteerden, van wie ruim 14.000 geregistreerd bij een hiv-behandelcentrum en in de zorg. Inmiddels worden samen met Europese partners en de WHO nieuwe manieren ontwikkeld om preciezere schattingen te maken van de omvang van de hiv-epidemie in diverse populaties (zie ook uitgelicht). Met ondersteuning van ZonMw zijn we een onderzoek gestart samen met de Stichting HIV Monitoring en een aantal GGD'en om zicht te krijgen op het tijdsinterval tussen een positieve hiv-test en de start van de hiv-behandeling en wat de risicofactoren

55 Project: Chlamydia positivity and prevalence, PbClb2009, blz. 135

56 Project: Soa-Hiv, PbClb2009, blz. 31

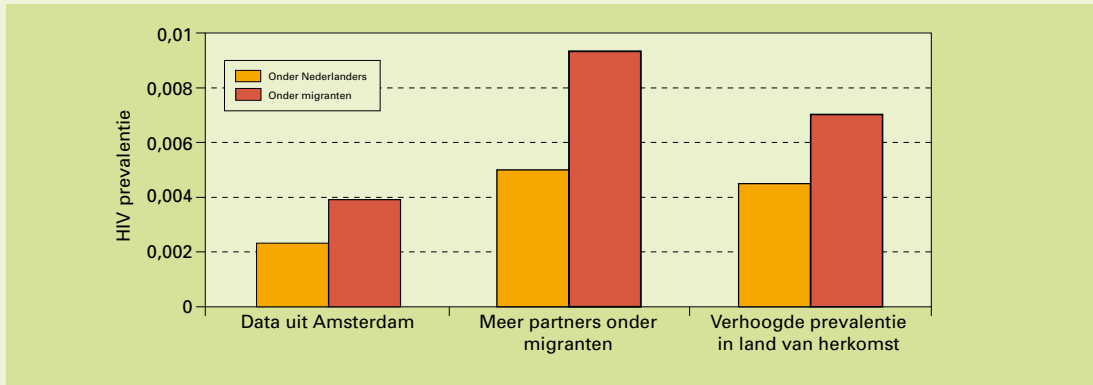
zijn voor verlate registratie. Verder zullen we op basis van virologische en gedragsdata met modellering bepalen wat het effect hiervan is op de voortgaande hiv-transmissie in Nederland.⁵⁷

Uitgelicht: Modellering en SOA's

Maria Xiridou et al.

HIV

Migranten reizen regelmatig naar het land van herkomst om hun familie te bezoeken. Tijdens deze bezoeken hebben ze soms seksuele contacten met vaste of losse partners. In Nederland zijn hun partners meestal uit hun eigen land, maar soms ook uit Nederland. Migranten uit hoogendemische landen vormen dan een brugpopulatie die hiv importeert uit deze landen naar Nederland. Het Clb heeft, in samenwerking met de GGD Amsterdam, een model ontwikkeld voor de verspreiding van hiv onder migranten in Nederland en de import van nieuwe infecties vanuit hoogendemische landen. Analyses van het model tonen aan dat hiv-prevalentie onder Nederlanders sterk gerelateerd is aan het gedrag van migranten (zie figuur ‘hiv prevalentie’). Als migranten meer partners hebben, dan stijgt hiv-prevalentie onder migranten maar ook onder Nederlanders. Maar zelfs als de prevalentie in hun land hoger wordt, dan hebben migranten een hogere kans om geïnfecteerd te worden en nieuwe infecties naar Nederland te importeren. Dus stijgt hiv-prevalentie ook onder Nederlanders. Op het gebied van hiv-modellering werkt het Clb samen met de Engelse Health Protection Agency en WHO/EURO voor het schatten van hiv-prevalentie. Op basis van de resultaten zal de WHO/EURO advies geven over de keuze van een methode en de data die nodig zijn. Het Clb neemt ook deel aan een internationale groep van modelleers die met steun van de ‘European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction’ de verspreiding van hiv, hepatitis B en C onder druggebruikers bestudeert.



Figuur 13. Hiv-prevalentie: Hypothetisch scenario van hiv prevalentie onder Nederlanders (blauw) en onder migranten (rood). De eerste set van kolommen is bepaald met data over seksueel risicogedrag van migranten uit Suriname en de Nederlandse Antillen die in Amsterdam wonen. Bij de tweede set van kolommen wordt uitgegaan van een 50% stijging in het aantal seksuele partners ten opzichte van de eerste twee kolommen. Bij de derde set is aangenomen dat het land van de migranten een verhoogde hiv prevalentie heeft ten opzichte van de prevalentie in de eerste twee kolommen.

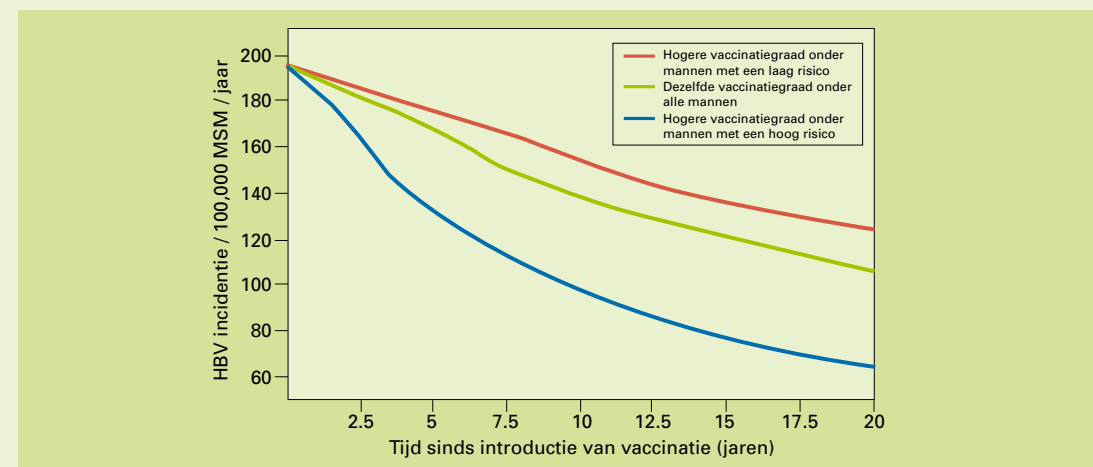
Hepatitis B virus (HBV)

Nederland kent een HBV-vaccinatiecampagne die gericht is op hoogrisico groepen zoals mannen die seks met mannen hebben (MSM), hard-druggebruikers en heteroseksuelen met veel partners. In Amsterdam was 12% van MSM gevaccineerd in de eerste zes jaren maar het aantal gerapporteerde

57 Project: Has harm reduction really worked? Implications from trends in the incidence and prevalence of blood borne infections for design of interventions in injecting drug user population, PbClb2009, blz. 152

nieuwe acute HBV-gevallen bleef stabiel. Dit kan verklaard worden door de lage vaccinatiegraad of door stijging in seksueel risicogedrag. Of misschien is de vaccinatiecampagne onder MSM niet effectief, en moet het gestopt worden? Om deze vraag te beantwoorden werd een wiskundig model gebruikt. De resultaten laten zien dat, met de huidige lage vaccinatiegraad, de daling in incidentie in de eerste jaren van de campagne klein is, en daarom moeilijk waar te nemen (zie figuur 'Hepatitis B incidentie'; zie ook Uitgelicht: moleculaire epidemiologie). Bovendien, als de meeste gevaccineerden diegenen zijn met een laag risicogedrag, zal de daling in incidentie nog kleiner zijn.

Verschillende HBV-vaccinatiestrategieën zijn vergeleken en hun kosteneffectiviteit is berekend in een andere scenariostudie. Deze studie houdt rekening met transmissie via homoseksuele en heteroseksuele contacten en transmissie door migranten uit hoogendemische landen. Deze studies hebben bijgedragen aan de beslissing van 2007 om de vaccinatie van MSM voor te zetten maar die van heteroseksuelen niet (vaccinatie wordt nu alleen aangeboden aan heteroseksuele contacten van HBV-dragers).



Figuur 14: Hepatitis B incidentie: Schattingen van incidentie van hepatitis B virusinfecties onder MSM in Amsterdam. De vaccinatiegraad is gemiddeld 2% per jaar in de hele MSM populatie, maar hij is hoger onder hoogrisico mannen (blauwe lijn), of hij is hoger onder laagrisico mannen (rode lijn), of hij is gelijk onder alle risicogroepen. Uit: Xiridou et al. (2008) *Epidemiology & Infection*. DOI:10.1017/S0950268808000976.

Lange termijneffecten

Afgezien van directe klachten, kunnen soa ook ernstige lange termijneffecten hebben op de gezondheid. Het was al langer bekend dat gonorroe en chlamydia tot ontsteking in het kleine bekken en infertiliteit kunnen leiden, syfilis tot ernstige cardiovasculaire en neurologische afwijkingen, en dat hiv de oorzaak is van AIDS. Ook andere virale soa kunnen tot langdurige ernstige systemische complicaties leiden. Humaan papillomavirus (HPV) is een soa die (net als Herpes Simplex Virus (HSV) infectie) bij de meesten al zeer snel na het eerste seksueel contact optreedt. Meestal wordt deze soa geklaard, maar in een kleine minderheid blijft het virus aanwezig, en bepaalde typen van het virus kunnen dan uiteindelijk leiden tot baarmoederhalskanker. Door het invoeren van vaccinatie zal naar verwachting de transmissie afnemen van de HPV-types die in het vaccin worden opgenomen.⁵⁸ Dit proces zal als eerste zichtbaar kunnen worden binnen de hoogrisico populatie die op de soa-centra gezien wordt. Ook kan bijgehouden worden in hoeverre type replacement in de populaties gaat optreden.

⁵⁸ Project: Evaluatie en advisering RVP, PbCib2009, blz. 51

Overzichten en signalen

Het CIB maakt landelijke en regionale periodieke overzichten van de epidemiologie van soa. Signalen over veranderingen in trends of risicogroepen of epidemische verheffingen worden ingebracht in het signaleringsoverleg en gerapporteerd aan de soa-centra en, indien nodig, aan een brede groep medici en preventiewerkers. Ook wordt naar verwachting eind 2008 gestart met het doorgeven van surveillancedata aan ECDC. Signalen uit surveillance, expertmeetings of onderzoek vormen een belangrijke basis voor het ontwikkelen van interventies en stimuleren van (operationeel) onderzoek.

Diverse partijen hebben het afgelopen jaar aangegeven dat er behoefte is aan meer inzicht in de windowfase van veel voorkomende soa. Dit is de periode waarin iemand wel geïnfecteerd is en infectieus is voor anderen, maar de infectie nog niet aangetoond (en dus ook niet behandeld) kan worden. Ook zijn er vragen uit de soa centra naar de meerwaarde van testen op meerdere lichaamslocaties voor de bestrijding. Daarnaast zullen we komend jaar in samenwerking met Erasmus MC, SANL, GGD-en en hiv-behandelcentra, proberen om de effectiviteit van partnerwaarschuwing op soa-trends in kaart te brengen, en deze interventie waar mogelijk te optimaliseren. ZonMw subsidie is inmiddels aangevraagd om dit in eerste instantie voor partnerwaarschuwing van hiv-positieven uit te werken.

De belangrijkste interventies om de ziektelast van soa en hiv op korte en langere termijn te verminderen, zijn primaire preventie en snelle adequate behandeling van infecties (secundaire preventie door voorkómen van verdere transmissie). Daarnaast bieden hepatitis B virus (HBV) en HPV-vaccinatie nieuwe mogelijkheden tot primaire preventie.

Primaire preventie

Diverse organisaties in Nederland hebben primaire preventieprogramma's ontwikkeld voor hoogrisicogroepen. Het CIB verstrekkt daarvoor subsidies. Het betreft reguliere preventieprogramma's van SANL voor migranten, jongeren, sekswerkers, van Schorer voor MSM, en van de Hiv Vereniging Nederland voor hiv-geïnfecteerden. Daarnaast zijn er nieuwe initiatieven zoals het Grote Steden Project (gefinancierd door het AIDS fonds) waarin, als samenwerking tussen van GGD-en en Schorer, internet wordt ingezet om MSM te bereiken. Het is van belang om na te gaan of doelgroepen adequaat en effectief bereikt worden (procesevaluatie), en of deze programma's ook leiden tot een lagere incidentie en/of ziektelast van soa (effectevaluatie). Een goed voorbeeld hiervan is de CIB-evaluatie van het Chlamydia Screening Implementatie project (zie boven).⁵⁹



Secundaire preventie

De huisarts is meestal de eerst aangewezen persoon bij de behandeling van een soa. In de praktijk is echter gebleken dat er daarnaast behoefte was aan een laagdrempelige, gespecialiseerde aanvullende curatieve soa-zorg voor hoogrisicogroepen. Daartoe is in 2006 een landelijke dekkend systeem opgezet, waarbij het CIB via 8 coördinerende GGD'en subsidie verleent voor adequate diagnostiek en behandeling. Per juli 2007 beheren de coördinerende GGD'en ook rechtstreeks het budget voor soa-diagnostiek in hun regio.⁵⁹

In 2006 is op verzoek van VWS en de veldpartijen een interim-evaluatie uitgevoerd om na te gaan hoe de indicatiestelling en triagering voor hoogrisicogroepen in de praktijk uitpakte. Hieruit bleek dat inmiddels vrijwel iedereen die gezien werd via de aanvullende curatieve soa-zorg inderdaad tot een van de doelgroepen behoorde. In 2008 zal verder geëvalueerd worden of de juiste groepen gericht genoeg bereikt worden en hoe soa-trends in deze hoogrisicogroepen zich ontwikkelen (zie Uitgelicht).

⁵⁹ Project: Regeling aanvullende seksualiteitshulpverlening. PbCib2009, blz 32

Om kwalitatief optimale behandeling te bevorderen in de curatieve soa-zorg, heeft een breed samengestelde werkgroep van experts het afgelopen jaar kwaliteitscriteria opgesteld voor de curatieve zorg. In 2009 zullen deze de basis gaan vormen van intercollegiale toetsing door de soa-centra.

Uitgelicht: Evaluatie aanvullende curatieve soa zorg⁶⁰

Carola Koornneef,

Overdracht van soa vindt met name plaats in doelgroepen met een hoog risicogedrag en in sociaal kwetsbare groepen. De toename van het aantal soa consulten en diagnoses, de pluriforme organisatie en de behoefte aan een landelijk dekking met een passende financieringssysteem hebben bijgedragen tot de totstandkoming van de Aanvullende Curatieve Soa-bestrijding (ACS)-regeling die per 1 januari 2006 is ingegaan. Het ministerie van VWS gaf destijds het RIVM/Cib de opdracht om een netwerk van 8 coördinerende GGD'en op te zetten om deze regeling uit te voeren.

Aanvullende curatieve soa-bestrijding wil zeggen dat de zorg een aanvulling is op het reguliere aanbod dat verstrekt wordt door huisartsen en specialisten. De regeling is bedoeld om een laagdrempelige voorziening voor kwalitatief goede soa-zorg te verschaffen, gericht op hoog risicogroepen, om soa vroegtijdig op te sporen, te behandelen en daarmee verdere verspreiding te voorkomen. Het gaat hierbij om een aanvullende regeling die gericht is op doelgroepen die door de reguliere zorg moeilijk bereikt worden en een verhoogd risico op soa hebben door gedrag en/of sociale kwetsbaarheid.

Momenteel zijn er 30 soa-poli's in Nederland. Deze zijn veelal ondergebracht bij GGD'en, maar een aantal van deze poli's bevinden zich in ziekenhuizen of andere instellingen. Naast deze poli's zijn er locaties waar een aantal uren per week vanuit de GGD spreekuren gehouden worden. In totaal zijn er 50 plaatsen waar op reguliere basis spreekuren gehouden worden.

Met deze laagdrempelige voorziening voor hoog risicogroepen is ook gekozen voor een vernieuwde financieringsstructuur die past bij de doelstelling en tegelijk efficiënte zorg stimuleert. Een belangrijke component van de ACS-regeling is dat door uit te keren per gevonden soa, de GGD'en worden gestimuleerd om in de juiste risicogroepen te zoeken en om zoveel mogelijk soa op te sporen. Dit komt de effectiviteit van de soa-bestrijding ten goede. Het ministerie wilde zich in de nieuwe subsidieregeling op advies van de kwaliteitswerkgroep Aanvullende Curatieve Soa-bestrijding beperken tot financiering van kosten die samenhangen met het opsporen en behandelen van vijf belangrijke soa met ernstige risico's voor de volksgezondheid. De ACS-regeling richt zich dan ook op de vroegopsporing van chlamydia, gonorrroe, syfilis, hiv en hepatitis B.



Figuur 15

Evaluatie

In 2008 is de regeling geëvalueerd. Getoetst werd of de doelstelling van de regeling is bereikt. Input voor de evaluatie waren analyses van de data van soa-peilstations (SOAP-data) en interviews met managers van de coördinerende GGD'en, satelliet GGD'en en sociaal verpleegkundigen en artsen die werkzaam zijn op de GGD soa poli. Onder meer is gekeken naar de bereikbaarheid van de poli's, de capaciteit, het testbeleid en de financiële vergoeding.

Eind 2008 is het evaluatierapport aangeboden aan het ministerie van VWS. In 2009 zullen de conclusie en aanbevelingen besproken worden en waar nodig opgepakt.

60 Project: Programma's en voorzieningen infectieziektebestrijding PbCib2009, blz. 49

Thema Wiskundige modellering van dynamiek van infectieziekten

Jacco Wallinga

Beleidsbeslissingen met gevolgen voor de volksgezondheid vereisen een goed overzicht van de kwantitatieve gevolgen. Dit geldt zeker voor beleidsbeslissingen over infectieziektebestrijding. Maar bij infectieziekten zijn de gevolgen soms ronduit tegen-intuïtief. Een voorbeeld hiervan is vaccinatie tegen rodehond (rubella). De eerste getalsmatige verkenningen van vaccinatie, in de jaren 1970-1980, toonden aan dat het invoeren van vaccinatie van jonge kinderen bij een lage vaccinatiegraad zou leiden tot juist meer gevallen van congenitale rubella syndroom. Dit heeft destijds geleid tot een voorzichtig vaccinatieschema waarbij alleen meisjes van 11 jaar werden gevaccineerd. Pas toen duidelijk werd dat een hoge vaccinatiegraad mogelijk was, zijn alle kinderen in het vaccinatieprogramma opgenomen. Eén van de landen die toch koos voor invoering van vaccinatie van jonge kinderen bij een lage vaccinatiegraad was Griekenland. Dat land kreeg inderdaad te maken met meer gevallen van congenitaal rubella syndroom na invoering van vaccinatie. Dit is een droevige, maar duidelijke waarschuwing dat het verstandig is om de kwantitatieve gevolgen van vaccinatie goed te overzien.

Opkomende infecties

In de afgelopen jaren waren er de wereldwijde uitbraak van SARS, de dreiging van een aanslag met het pokkenvirus, en een mogelijke griep pandemie. Dat alles heeft gewezen op de noodzaak van het gebruik van wiskundige modellen bij de planning van infectieziektebestrijding. Precies voorspellen wat er gaat gebeuren bij een onverwachte epidemie kan niet. Wel kunnen we uitrekenen wat er gebeurt als, bijvoorbeeld, iedereen vatbaar zou zijn voor een nieuw griepvirus met gelijkwaardige eigenschappen als bijvoorbeeld het influenza A H1N1-virus. Hoe lang duurt het tot de piek in het aantal nieuwe ziektegevallen, hoeveel mensen worden dan besmet, hoeveel huisartsbezoeken kunnen we dan verwachten, en hoeveel ziekenhuisopnames? En kunnen de huisartsen en ziekenhuizen dat aan?⁶¹

Rijksvaccinatieprogramma

De vaccinaties die al lange tijd deel uitmaken van het Rijksvaccinatieprogramma roepen andere vragen op. Is de bescherming van het vaccin voldoende om de gevaccineerde individuen blijvend te beschermen? Worden er genoeg kinderen gevaccineerd om groepsimmunitet te bereiken zodat ook de ongevaccineerden beschermd worden? Voor bijvoorbeeld mazelen kunnen we berekenen welke fractie van de bevolking in het hele land vatbaar is voor het virus, en welke fractie vatbaar is in de gebieden met een lage vaccinatiegraad. Als de infectie opnieuw binnenkomt, kunnen we zien of de fractie vatbaren zo groot is dat we een uitbraak kunnen verwachten. Op dit moment zien we een toename van mensen die vatbaar zijn voor mazelen. Dit maakt een uitbraak van mazelen in regio's met een lage vaccinatieraad een reële mogelijkheid.

Nieuwe vaccins

De mogelijke invoering van nieuwe vaccins roept weer andere vragen op. Wat zijn de verwachte effecten op de gezondheid, en wegen deze effecten op tegen de kosten? Bij invoering van sommige nieuwe vaccins, zoals het hepatitis B-vaccin en het waterpokkenvaccin, is het niet zonder meer duidelijk dat de voordelen ook opwegen tegen de kosten.

Contactstudies

Het thema wiskundige modellering van dynamiek van infectieziekten is methodologisch georiënteerd en heeft veel dwarsverbanden met de andere werkgebieden binnen het CIB. Nieuwe concepten en ideeën die ontwikkeld zijn voor de ene groep van infectieziekten, zijn ook toe te passen bij een andere groep.

⁶¹ Project: Tracking emerging epidemics, PbCib2009, blz. 31

Een voorbeeld is het gebruik van sociale contacten als risicofactor voor oplopen van besmetting. Oorspronkelijk werden kwantitatieve methoden ontwikkeld om het risico op soa te schatten aan de hand van de gerapporteerde frequentie van seksuele contacten. Dezelfde methoden blijken ook goed bruikbaar om het risico voor besmetting van direct overdraagbare ziekten via besmettelijke druppeltjes te schatten (zoals bof en influenza) aan de hand van de frequentie van sociale contacten, zoals een kort gesprekje.⁶²

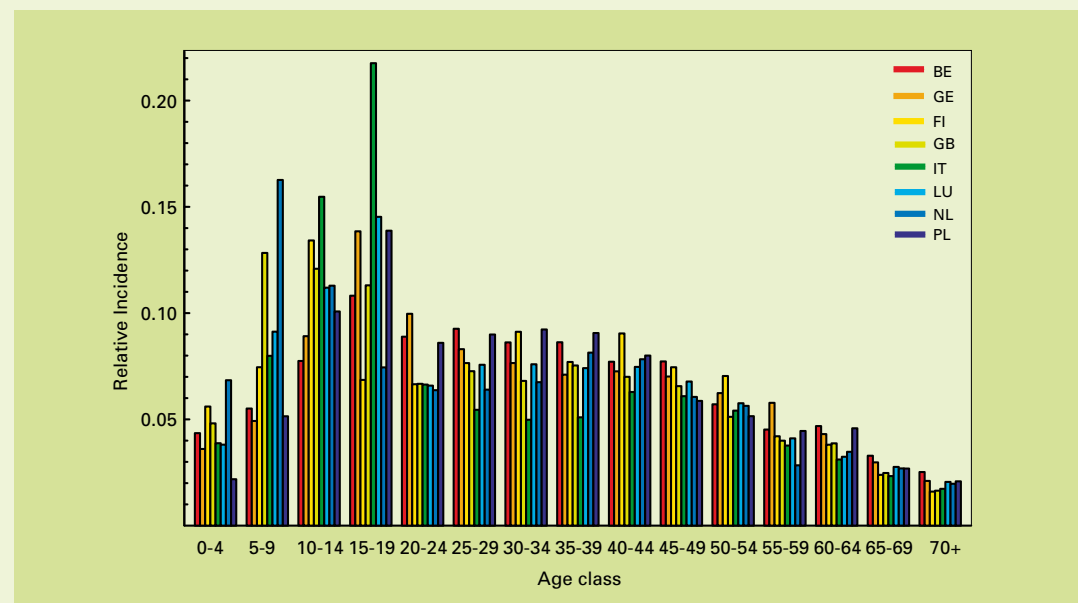
Uitgelicht: Contactstudie

Infectie met een overdraagbare aandoening vindt alleen plaats als er contact is geweest met een besmettelijk individu. Dit basale idee wordt benut bij het vinden van besmette personen door contactopsporing bij tuberculose. Maar het idee is ook te gebruiken om te voorspellen wie wie besmet. We moeten dan wel weten wie risicocontact maakt met wie.

Veel ziektes worden verspreid via direct contact of door kleine besmette druppeltjes.

Wanneer is sprake van een relevant contact? In eerste instantie werd gekozen voor het maken van een praatje. Veel mensen onthouden met wie ze wanneer een praatje maakten, en daarmee is het mogelijk om mensen zelf hun aantal contacten te laten rapporteren. Bij een grote cross-sectionele serologische studie van het RIVM in 2006 (de PIENTER 2 studie), werd een deelonderzoek uitgevoerd om te bepalen wie contact maakt met wie. Door de uitkomsten te combineren met de resultaten van de serologische bepalingen (die aangeven wie vatbaar is en wie immuun), kan worden uitgerekend of de Nederlandse bevolking goed beschermd is tegen infectieziekten in het RVP. Voor een voorspelling hoe infectieziekten zich verspreiden, moeten echter nog diverse vragen worden beantwoord.

Een eerste vraag is of mensen in een studie een betrouwbaar antwoord kunnen geven op de vraag: met hoeveel mensen maakt u een praatje? De antwoorden kunnen enigszins gecontroleerd worden doordat het maken van een praatje een symmetrisch contact is. Op populatieniveau betekent het dat we het aantal gerapporteerde contacten van 25-jarigen met 15-jarigen moeten kunnen omrekenen naar het aantal gerapporteerde contacten van 15-jarigen met 25-jarigen. Dat blijkt op hoofdlijnen te kloppen. Aannemelijk is dat mensen vrij goed inschatten wat het gemiddelde contactpatroon is.



Figuur 16

62 Project: Modelling en scenarioanalyse bedreigingen; PbCib2009, blz. 54

De tweede vraag is of de contactfrequentie tussen leeftijdsgroepen de waargenomen leeftijdsspecifieke verschillen in prevalentie van doorgemaakte infectie kan verklaren. Als test werd gekeken naar antistoffen tegen bof, zoals gemeten voordat vaccinatie tegen bof werd ingevoerd. Het bleek dat sociale contacten zeer goed overeenkwamen met het waargenomen seroprofiel.

De derde vraag is of deze contactfrequentie veel verschilt tussen culturen en landen. Deze studie is herhaald in een Europees project (POLYMOD) en het blijkt dat het contactpatroon vrij stabiel is tussen verschillende landen: mensen maken voornamelijk contact met leeftijdsgenoten. Het totale aantal gerapporteerde contacten per dag verschilt wel tussen landen (met het minste contacten in Duitsland en de meeste contacten in Italië).

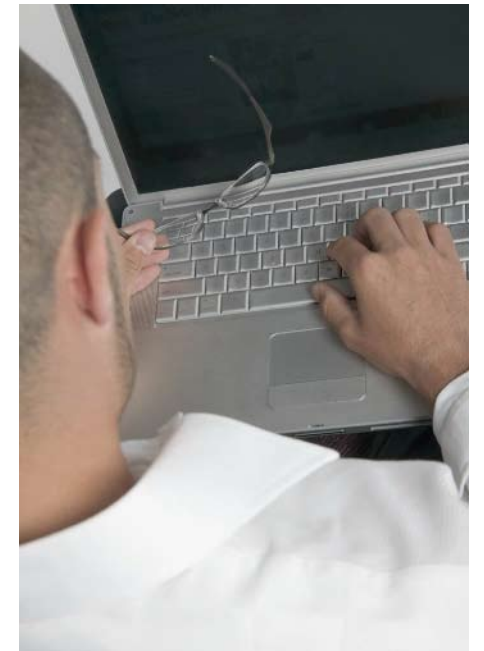
De vierde vraag is wat deze contacten kunnen zeggen over de verspreiding van een nieuwe, nog onbekende, infectie. Bij een aanname dat iedereen even vatbaar is, dat alle besmette personen even besmettelijk zijn, en dat infectie wordt verspreid via deze contacten, kan worden bepaald welke incidentie kan verwachten voor de leeftijdsgroepen. Dit laat een piek zien bij middelbare scholieren. Terugkijkend naar de gemeten infectiekans (door middel van serologische studies) tijdens een van de laatste grote influenzapandemieën, blijkt dat inderdaad de leeftijdsgroep van 15-jarigen de grootste infectiekans te heeft.

Nieuwe ontwikkelingen

Detectie en moleculaire typering van ziektekiemen worden steeds efficiënter, sneller en goedkoper. Als gevolg daarvan worden meer soorten gegevens verzameld tijdens uitbraakonderzoek en routinesurveillance. Bovendien nemen de gegevens over bevolkingsdichtheid, gezinssamenstelling, reisgedrag, sociaal en seksueel gedrag toe. Deze gegevens samen met een toenemende rekenkracht van computers maken het mogelijk om complexere statistische analyses uit te voeren die nodig zijn om parameterwaarden te schatten voor een groter arsenaal aan modellen.

Het Clb gebruikt wiskundige rekenmodellen bij kwantitatieve verkenningen van de gevolgen van mogelijke maatregelen tegen infectieziekten. Belangrijke doelen zijn het integreren van bestaande kennis en inzichten omtrent de infectiecyclus van de ziekteverwekker, het relateren van deze kennis op individueel niveau aan gegevens op bevolkingsniveau, en het vertalen naar kwantitatieve informatie die relevant is voor beleidsvorming. Kort gezegd, we gebruiken kwantitatieve methoden op het grensvlak van empirische waarnemingen en epidemiologische theorie om waarnemingen te veralgemeniseren zodat deze bruikbaar worden voor infectieziektebestrijding.

Bij het beantwoorden van de vragen en het interpreteren van de resultaten werken de modelleers, statistici en gezondheidseconomen van de modelleringsgroep nauw samen met experts binnen het Clb, het RIVM, en natuurlijk met de experts bij GGD'en en Nederlandse universiteiten. Daarnaast wordt in internationale projecten samen gewerkt met andere onderzoeksgroepen die zich bezighouden met infectieziektmodellering en projecten voor internationale organisaties⁶³ zoals de ECDC en WHO.



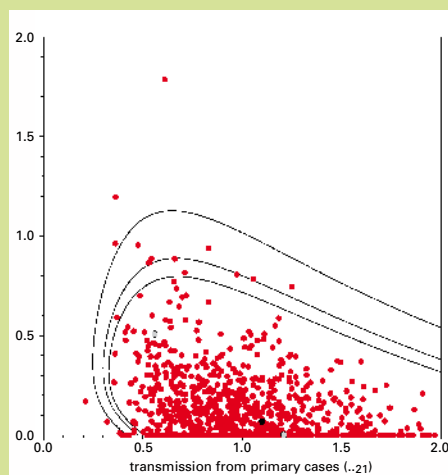
63 Project: FLUMODCONT, PbCib2009, blz. 145

Uitgelicht: Pandemische influenza en andere opkomende infectieziekten⁶⁴

Michiel van Boven et al.

Modelleren speelt op verschillende vlakken een centrale rol bij de bestrijding van opkomende infectieziekten. Ten eerste kan modellering helpen bij vroegtijdig *ontdekken* van infectieziekten die zich efficiënt kunnen verspreiden onder mensen. Ten tweede speelt modellering een centrale rol bij het *inschatten* van de aard en ernst van de bedreiging. Ten derde wordt de rol van modellering steeds belangrijker bij het *voorspellen* van mogelijke epidemieën en de verwachte impact van interventies.

In het begin van een epidemie zijn doorgaans nog weinig specifieke data beschikbaar. Dan zijn methoden van belang die kunnen omgaan met beperkte informatie en die snel toepasbaar zijn. Naar aanleiding van de recente ervaringen met SARS en vogelgriep heeft het Clb de afgelopen jaren dergelijke methoden ontwikkeld. Een voorbeeld hiervan is de vogelgriep-epidemie met het influenza A H7N7-virus in Nederland van 2003. Tijdens die epidemie bleek een verrassend groot aantal mensen besmet met het vogelgriepvirus. Virologen, epidemiologen en modelleers hebben zich daarom gezamenlijk ingespannen om een methode te ontwikkelen die infectieclusters kan herkennen die niet alleen zijn te verklaren door transmissie van vogels naar mensen, maar waarvoor aanzienlijke verspreiding onder mensen noodzakelijk is.



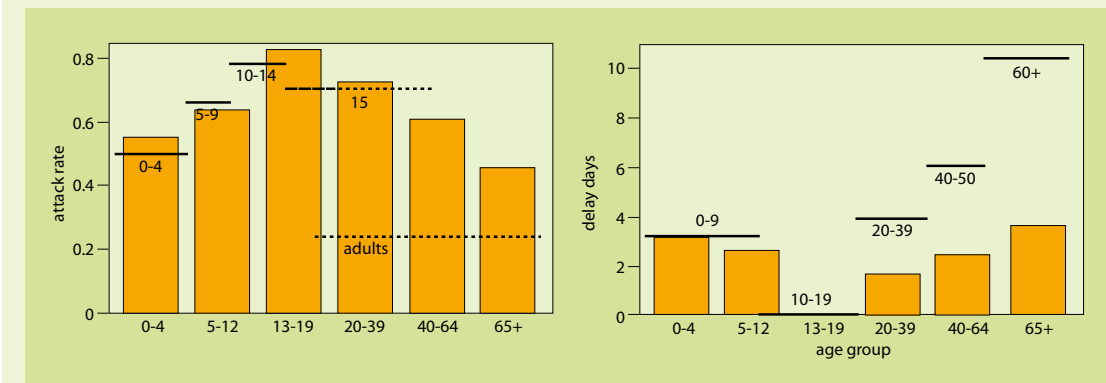
Figuur 17: Schattingen van de overdraagbaarheid van vogelgriep van een besmet persoon naar zijn/haar gezinsleden (transmission from primary cases), en onder gezinsleden van de besmette persoon (transmission from secondary cases). Het blijkt dat in de vogelgriep-epidemie van 2003 wel overdracht onder gezinsleden heeft plaatsgevonden, maar dat het niveau hiervan te laag is geweest om te leiden tot een humane epidemie. Uit: van Boven et al. (2007) Detecting emerging transmissibility of avian influenza virus in human households. *PLoS Computational Biology* 3, e145.

Het schatten van de epidemiologische eigenschappen van een nieuwe ziektekiem is van groot belang. Het Clb wil de komende jaren een inschatting maken van de overdraagbaarheid van vogelgriep van dier naar mens. Dat gebeurt met de data van de uitbraak van vogelgriep in 2003 in Nederland. Dit onderzoek zal bijdragen aan het ontwikkelen van wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen voor de omgang met geïnfecteerde vogels.

Scenariostudies die de beschikbare kennis integreren en die de ernst van uitbraken en epidemieën voorspellen, zijn nodig bij beleidsbeslissingen. De uitdaging in dit soort studies is om de verspreiding van de ziektekiem zowel eenvoudig als realistisch te beschrijven.

⁶⁴ Project: Tracking emerging epidemics; PbCib2009, blz. 131

Het Clb heeft een model voor pandemische influenza gemaakt dat informatie over de demografie van de Nederlandse bevolking, de grootte van de risicoklassen en de kansen op ziekenhuisopname en sterfte efficiënt integreert. Als het doel is om de totale sterfte of het totale aantal hospitalisaties te minimaliseren, dan blijkt dat een vaccin dat beschikbaar is aan het begin van de epidemie het best kan worden gegeven aan de groepen die het meest voor verspreiding van het virus zorgen (naar verwachting kinderen en adolescenten). Een vaccin dat beschikbaar komt tijdens de epidemie, kan het best worden gegeven aan de groepen die het meeste te lijden hebben van de infectie (naar verwachting baby's en 65+ers).



Figuur 18: Verwachte leeftijdspecifieke attack rates en timing van infectie van een pandemisch influenzavirus. De 'delay days' in de onderste figuur geven de timing van de piekincidentie ten opzichte van de groep waarin de piekincidentie het eerst wordt bereikt. De attack rate is het hoogst in adolescenten en beduidend lager in de meest kwetsbare groepen (0-4 jaar en 65+ers). Bovendien worden individuen in kwetsbare groepen gemiddeld relatief laat geïnfecteerd. Het verwachte patroon komt kwalitatief en tot op zekere hoogte ook kwantitatief overeen met observaties uit de Aziatische pandemie van 1957 (voorspelling: staafdiagram; observatie: lijnen). Uit: Mylius et al. (2008) Optimal allocation of pandemic influenza vaccine depends on age, risk and timing. *Vaccine* 26, 3742-3749.

Uitgelicht: Moleculaire epidemiologie

Marijn van Ballegooijen et al.⁶⁵

Steeds meer moleculaire data

Bij surveillance van endemische infectieziekten en bij uitbraken wordt allerlei informatie verzameld. Deze informatie over de geïnfecteerde personen wordt gebruikt om eigenschappen van de uitbraak te achterhalen. Steeds vaker wordt ook informatie over de ziekteverwekkende virussen en bacteriën zelf verzameld, bijvoorbeeld in de vorm van DNA- of RNA-sequenties. Deze moleculaire gegevens zijn een extra bron van informatie om de verspreiding en eigenschappen van ziekteverwekkers te achterhalen. Het Clb heeft vanuit zijn nationale en internationale rol toegang tot steeds meer moleculaire data.

Transmissiegeschiedenis

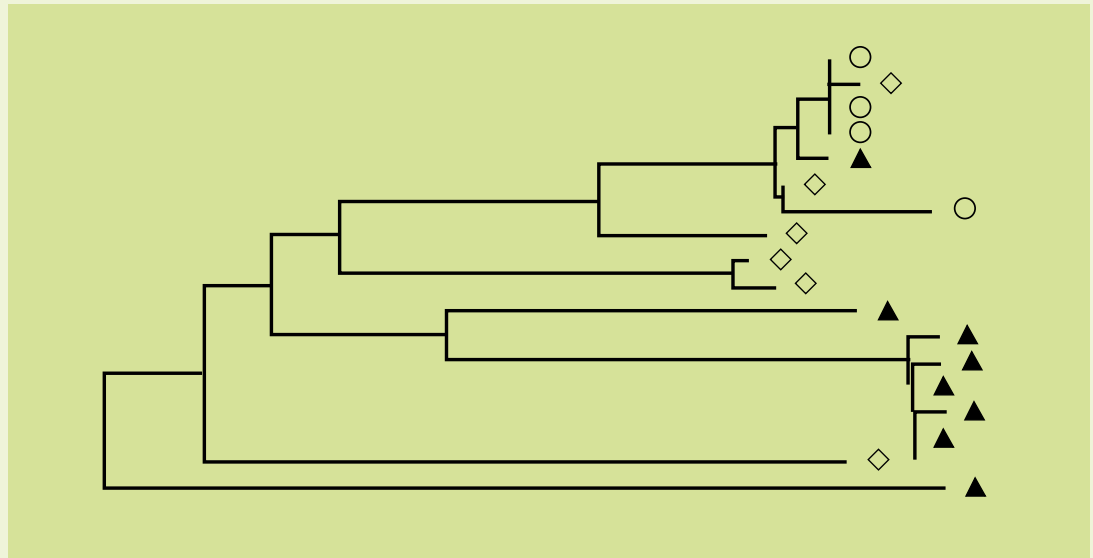
Moleculaire sequenties bevatten informatie over de transmissiegeschiedenis van ziekteverwekkers. Door mutaties treden langzaam maar zeker veranderingen op in de erfelijke eigenschappen van ziekteverwekkers. Verschillen tussen de sequentie van ziekteverwekkers geven daarom een indicatie van verwantschap. Met de moleculaire gegevens kan dan ook worden geschat wanneer een bepaalde ziekteverwekker, of een variant daarvan, in een populatie is geïntroduceerd.

⁶⁵ Project: Epidemic modelling of molecular data

De modelmatige en statistische interpretatie van moleculaire sequenties van ziekteverwekkers is een vakgebied dat zich internationaal snel ontwikkelt. Nieuwe methoden maken het bijvoorbeeld mogelijk om aan de hand van sequentiegegevens schattingen te doen over het transmissiepotentieel van een infectieziekte. Verder kunnen moleculaire gegevens helpen bij surveillance en bij het reconstrueren van de overdracht (wie is door wie geïnfecteerd). Voor de interpretatie van moleculaire sequenties ontwikkelen wij nieuwe methoden en passen we bestaande methoden aan voor gebruik in infectieziekten.

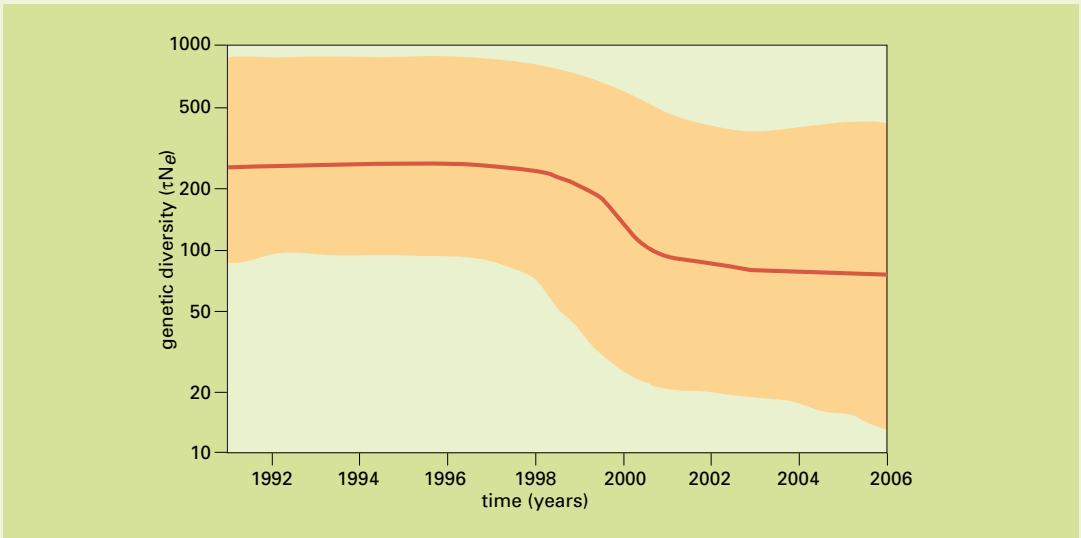
Moleculaire informatie en surveillance

De moleculaire sequenties die bij routinematige surveillance worden verzameld, zijn vaak maar een kleine steekproef van de ziekteverwekkers in een populatie. Toch kan deze kleine steekproef informatie geven over het verloop van de endemische verspreiding in de populatie. Door van de sequenties een fylogenetische stamboom te maken, krijgen epidemiologen een beeld van subgroepen of risicogroepen in de populatie. De structuur van de stamboom bevat verder informatie over de transmissiegeschiedenis van de ziekteverwekker.



Figuur 19: Een fylogenetische stamboom van Hepatitis B virus. Virussen die geassocieerd zijn met homoseksuele transmissie (○) of injecterend drugsgebruik (▲) vormen clusters. Deze onderlinge verwantschap wijst op een hecht transmissienetwerk voor deze groepen. Virussen geassocieerd met heteroseksuele transmissie (◊) zijn daarentegen meer over de stamboom verspreid.

Een voorbeeld is Hepatitis B. Door de analyse van moleculaire sequenties die in de loop der jaren in Amsterdam zijn verzameld bij homoseksuele mannen, werd het mogelijk om veranderingen in de genetische diversiteit te schatten. Een sterke daling in de genetische diversiteit werd gevonden rond het jaar 2000, mogelijk veroorzaakt door het Hepatitis B vaccinatieprogramma dat in 1998 in Amsterdam is begonnen.



Figuur 20: De genetische diversiteit van hepatitis B virus onder homoseksuele mannen in Amsterdam is afgenomen na de start van het vaccinatieprogramma in 1998. De sequentiegegevens die vaak routinematig worden verzameld, kunnen helpen om de transmissie van infectieziekten te monitoren. Voordelen zijn dat er relatief weinig sequentiegegevens nodig zijn, en dat de resultaten niet worden beïnvloed door veranderingen in het surveillancesysteem.

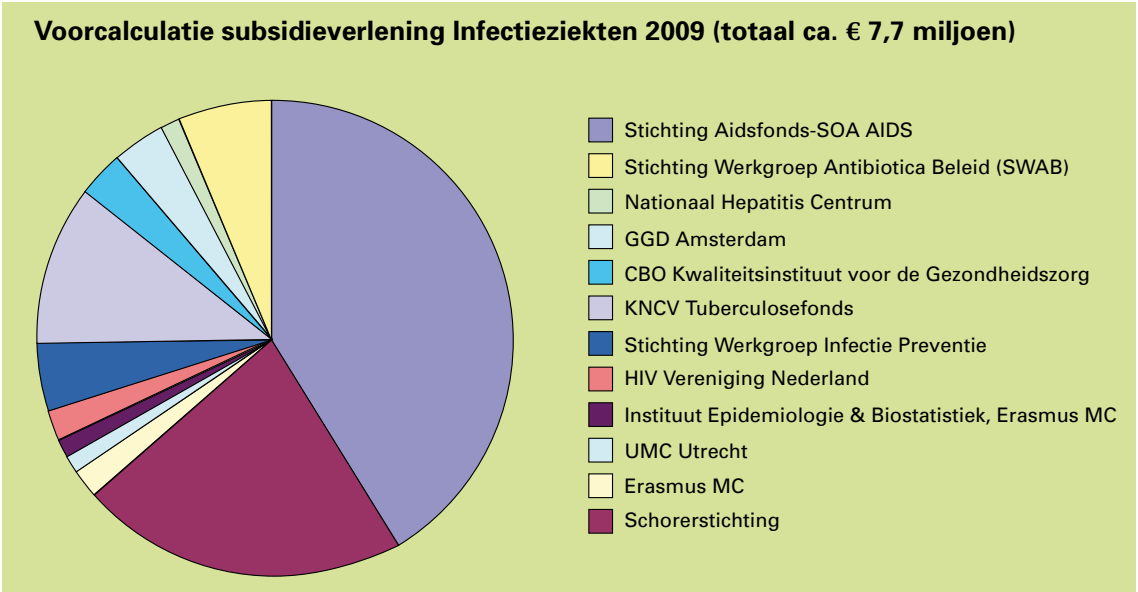
Moleculaire epidemiologie en uitbraken

Voor het bestrijden van een uitbraak is kennis nodig van epidemiologische variabelen, zoals het reproductiegetal, de incubatietijd en de generatietijd. Deze variabelen bepalen hoe intensief de bestrijding moet zijn en hoeveel tijd er is om geïnfecteerden op te sporen. De variabelen zijn niet altijd voorhanden, zeker niet als het een nieuwe opkomende infectie betreft (zie Uitgelicht: pandemische influenza en andere opkomende infectieziekten). De schatting wordt eenvoudig als we een idee krijgen wie wie heeft besmet. Als bij een uitbraak moleculaire informatie wordt verzameld, kan van een relatief groot aantal infecties een sequentie worden bepaald. Die kunnen worden gebruikt om te bepalen wie wie heeft geïnfecteerd. Bij een klein aantal infecties kan dit voor de hand liggend zijn. Maar bij een groter aantal infecties kan het lastig zijn om het transmissienetwerk te reconstrueren. Het aantal mogelijke transmissienetwerken wordt heel groot, misschien zijn er infecties onopgemerkt gebleven en de sequenties kunnen sterk op elkaar lijken. De sleutel daarbij is om moleculaire informatie te combineren met epidemiologische informatie: om een transmissieverband tussen twee infecties vast te stellen, moeten bijvoorbeeld ook de infectiedatums en de locaties kloppen. We ontwikkelen modellen die de belangrijkste epidemiologische variabelen (zoals het reproductiegetal en de generatietijd) schatten door informatie uit de moleculaire sequenties van de ziekteverwekker te koppelen aan epidemiologische informatie.

BIJLAGE 1. GESUBSIDIEERDE INSTELLINGEN

Stichting Aidsfonds-SOA AIDS Nederland
Schorer
HIV Vereniging Nederland
Erasmus MC (anonieme HIV surveillance)
GGD Amsterdam (anonieme HIV surveillance)
KNCV Tuberculosefonds
Erasmus MC (CJD Surveillance)
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Nationaal Hepatitis Centrum
Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB)
Stichting Werkgroep Infectie Preventie
CBO Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg

De relatieve grootte van de subsidies naar instellingen en soort activiteit staat vermeld in onderstaande figuur.



Figuur 21

Stichting Aidsfonds-SOA AIDS Nederland
Schorer
Erasmus MC
GGD Amsterdam
Instituut Epidemiologie & Biostatistiek, Erasmus MC
HIV Vereniging Nederland
Stichting Werkgroep Infectie Preventie
KNCV Tuberculosefonds
CBO Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg
UMC Utrecht

