



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu

Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Staat van Infectie- ziekten in

Staat van Infectieziekten in Nederland 2011

Nederland

2011

Staat van Infectieziekten in Nederland 2011

P. Bijkerk
S.M. van der Plas
L. van Asten
E.B. Fanoy
A. Kroneman
M.E.E. Kretzschmar

Colofon

Redactie Staat van Infectieziekten: P. Bijkerk¹, S.M. van der Plas¹, L. van Asten¹, E.B. Fanoy^{1, 2}, A. Kroneman³, M.E.E. Kretzschmar^{1, 4}

Contact: paul.bijkerk@rivm.nl

Hoofdstuk 1: Inleiding

P. Bijkerk¹

Hoofdstuk 2: Veranderingen in de epidemiologie

P. Bijkerk¹, E.B. Fanoy^{1, 2}

Hoofdstuk 3: Mogelijkheden van syndroomsurveillance

L. van Asten¹, E.B. Fanoy^{1, 2}, M.P.G. Koopmans³, R. Enserink^{1, 4}, M. Hooiveld⁴, S. de Jong⁵, C. Koppeschaar⁶, C.B.E.M. Reusken³, J.E. van Steenbergen^{7, 8}, M.J. Veldman-Ariesen¹, L.A. van Wuyckhuise⁹, A. Ziemann¹⁰, M.E.E. Kretzschmar^{1, 11}

Hoofdstuk 4: Bioinformatica en infectieziekten

S.M. van der Plas¹, A. Kroneman³, P. Bijkerk¹, M.P.G. Koopmans³, F.R. Mooij³, D. van Soelingen³, W.M. van Ballegooien¹, M.A.B. van der Sande¹, P.F.M. Teunis¹, M.E.E. Kretzschmar^{1, 11}

1. Epidemiologie en Surveillance, Centrum Infectieziektebestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
2. GGD Midden-Nederland, Zeist
3. Laboratorium voor Infectieziekten en Screening, Centrum Infectieziektebestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
4. NIVEL, Utrecht
5. GGD Zuid-Holland Zuid, Dordrecht
6. Science in Action, Amsterdam
7. Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding, Centrum Infectieziektebestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
8. Centrum voor Infectieziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
9. Gezondheidsdienst voor Dieren, Deventer
10. Caphri, Universiteit Maastricht
11. Julius Centrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht

RIVM Rapport 210211008/2012

ISSN: 1875-0885

Dit rapport is gemaakt door Epidemiologie en Surveillance van het RIVM Centrum Infectieziektebestrijding, in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, directie Publieke Gezondheid.

© RIVM 2012

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

Rapport in het kort

Staat van Infectieziekten in Nederland, 2011

In 2011 en de eerste helft van 2012 waren de meest in het oog springende ontwikkelingen op het gebied van infectieziekten in Nederland de uitbraken van bof en kinkhoest. Dit blijkt uit de *Staat van Infectieziekten in Nederland, 2011*, die inzicht geeft in ontwikkelingen van infectieziekten bij de Nederlandse bevolking. Het rapport beschrijft ook de ontwikkelingen in het buitenland die voor Nederland relevant zijn. Met deze jaarlijkse uitgave informeert het RIVM beleidsmakers van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).

Elk jaar komt een thema aan bod; dit keer is dat bioinformatica en de relevantie van deze wetenschap voor infectieziekteonderzoek en infectieziektebestrijding. In de bioinformatica komen biologie, wiskunde en computerwetenschappen samen met als doel de informatie in biologische moleculen te ontsleutelen. Door het gebruik van geavanceerde diagnostische technieken in het laboratorium en de beschikking over steeds krachtiger computers is de bioinformatica een zich sterk ontwikkelend wetenschapsveld.

Gegevens over de structuur van DNA, RNA en eiwitten in ziekteverwekkers komen steeds vaker in grote hoeveelheden beschikbaar. Door software en analysemethoden te ontwikkelen maakt de bioinformatica het mogelijk om deze complexe gegevens te sorteren, inzichtelijk te maken en te duiden. Zo vergroten bioinformatische methoden ons inzicht in de (moleculaire) epidemiologie, in de mogelijkheden van ziekteverwekkers om te muteren, in hun interacties met gastheren en in hun evolutionaire strategieën. Deze kennis biedt de infectieziektebestrijding een nieuw perspectief. De bioinformatica is echter veelzijdig van karakter. Daarom is het van belang om keuzes te maken voor de bestrijding van infectieziekten bij de ontwikkeling van expertise, diagnostiek en onderzoek.

Trefwoorden:

Staat van Infectieziekten, bioinformatica, infectieziekten, meldingsplichtige ziekten

State of Infectious Diseases in the Netherlands, 2011

In 2011 and the first half of 2012 outbreaks of mumps and pertussis were the most striking events concerning infectious diseases in the Netherlands. This is concluded in the *State of Infectious Diseases* in 2011. The purpose of this report is to provide insight into developments of infectious diseases in the Dutch population. This report also describes current international developments that are relevant to the Netherlands. The information contained in this yearly publication is compiled for policymakers at the Ministry of Health, Welfare and Sport (VWS).

One particular topic is highlighted each year. This time the focus is on bioinformatics and its relevance for infectious disease research and public health. In bioinformatics biology, mathematics and computer science come together with the aim to unravel information coded in biological molecules. Development of advanced sequencing techniques in the laboratory and the availability of increasingly powerful computers make bioinformatics into a rapidly evolving research field.

Data on the structure of DNA, RNA and proteins in pathogens are increasingly available in large quantities. Analysis software makes it possible to sort these complex data, to visualize and to interpret them, thus increasing our understanding of (molecular) epidemiology, the possibilities of pathogens to mutate, their interactions with their hosts and evolutionary strategies. This knowledge provides new perspectives for the control of infectious diseases. Bioinformatics is a diverse research field. Therefore it is important to set priorities in the development of bioinformatics expertise, diagnostic and research tools that contribute to infectious diseases control.

Keywords:

State of Infectious Diseases, bioinformatics, infectious diseases, notifiable diseases

Inhoud

Rapport in het kort	3
Abstract	3
Inleiding	7
1.1 Opbouw	7
1.2 Verantwoording	7
2 Veranderingen in de epidemiologie	9
2.1 Inleiding	9
2.2 Groep A-ziekten	9
2.3 Groep B1-ziekten	11
2.4 Groep B2-ziekten	11
2.5 Groep C-ziekten	13
2.6 Overige relevante gebeurtenissen	14
2.7 Literatuur	17
3 Mogelijkheden van syndroomsurveillance	19
3.1 Inleiding	19
3.2 Wat kun je potentieel met syndroomsurveillance?	20
3.3 Voorbeelden van syndroomsurveillance in andere Europese landen	21
3.4 Voor- en nadelen van syndroomsurveillance	23
3.5 Het nut van syndroomsurveillance	24
3.6 Overzicht van Nederlandse syndroomsurveillance-activiteiten	25
3.7 Literatuur	29
4 Bioinformatica en infectieziekten	31
4.1 Inleiding	31
4.2 De betekenis van bioinformatica	31
4.3 De rol van bioinformatica in de diagnostiek, de epidemiologie en de bestrijding	33
4.4 Andere toepassingen van bioinformatica	36
4.5 Beleidsrelevante consequenties	37
4.6 Literatuur	38

1

Inleiding

Dit is de zevende maal dat de *Staat van Infectieziekten* verschijnt, met ook dit jaar weer een overzicht van belangrijke ontwikkelingen en gebeurtenissen op het gebied van (de epidemiologie van) infectieziekten. Het themahoofdstuk gaat dit jaar over bioinformatica en de relevantie voor de volksgezondheid. De jaarlijkse uitgave van de Staat van infectieziekten informeert beleidsmakers bij het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en bij het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het RIVM. De onderwerpkeuze is in samenspraak met hen tot stand gekomen.

1.1 Opbouw

Deze Staat van infectieziekten begint in hoofdstuk 2 met de opmerkelijkste gebeurtenissen in Nederland uit 2011. Ook is er aandacht voor de belangrijkste internationale gebeurtenissen die van belang zijn voor Nederland. In dit hoofdstuk is tevens het jaaroverzicht van de meldingsplichtige ziekten opgenomen.

In hoofdstuk 3 wordt een overzicht gegeven van de mogelijkheden van syndroomsurveillance en de activiteiten op dit gebied in Nederland. In hoofdstuk 4, het themahoofdstuk, wordt de bioinformatica en de relevantie voor de infectieziektebestrijding besproken.

1.2 Verantwoording

Het overzicht van relevante gebeurtenissen in 2011 (hoofdstuk 2) is gebaseerd op het signaleringsoverleg en het bestuderen van vier tijdschriften (*New England Journal of Medicine*, *The Lancet*, *The Lancet Infectious Diseases* en *Current Opinions in Infectious Diseases*). Dit hoofdstuk is geschreven door Paul Bijkerk (RIVM), in samenwerking met Ewout Fanoy (RIVM en GGD Midden-Nederland). Het overzicht van meldingsplichtige ziekten is gemaakt door Jelle Sijtsma (RIVM) en Paul Bijkerk. Delen van de tekst zijn voorgelegd aan de volgende deskundigen: Susan Hahné, Birgit van Benthem, Harrie van der Avoort, Katina Kardamanidis, Ingrid Friesema, Daan Notermans, Titia Kortbeek, Frits Mooi, Sabine de Greeff, Nicoline van der Maas, Chantal Reuskens, Kitty Maassen, Joke van der Giessen, Dick van Soolingen, Wilfrid van Pelt en Marieta Braks (allen RIVM).

Het hoofdstuk over de mogelijkheden van syndroomsurveillance (hoofdstuk 3) werd geschreven door Liselotte van Asten (RIVM) en Ewout Fanoy in samenwerking de volgende deskundigen: Marion Koopmans (RIVM), Remko Enserink (RIVM en UMCU), Mariëtte Hooiveld (NIVEL en RIVM), Sandra de Jong (GGD Zuid-Holland Zuid), Carl Koppeschaar (Grote Griepmeting), Chantal Reusken (RIVM), Jim van Steenberghe (RIVM en LUMC), Marie-José Veldman-Ariesen (RIVM), Linda van Wuyckhuise (Gezondheidsdienst voor Dieren), Alexandra Ziemann (Universiteit Maastricht) en Mirjam Kretzschmar (RIVM en UMCU).

Het themahoofdstuk (hoofdstuk 4) werd geschreven door Simone van der Plas (RIVM), Annelies Kroneman (RIVM), Paul Bijkerk en Mirjam Kretzschmar (RIVM en UMCU) in samenwerking met de volgende deskundigen: Peter Teunis, Marion Koopmans, Frits Mooi, Marijn van Ballegooien, Dick van Soolingen (allen RIVM).

De gehele tekst van dit rapport werd becommentarieerd door Roel Coutinho en Marianne van der Sande (beiden RIVM). De begeleiding van het productieproces van het rapport werd gedaan door Marjolein Niebeek (RIVM).

2

Veranderingen in de epidemiologie

P. Bijkerk en E.B. Fanoy

2.1 Inleiding

In dit hoofdstuk worden de relevante gebeurtenissen ten aanzien van de epidemiologie van de meldingsplichtige infectieziekten in 2011 beschreven. Voor het jaaroverzicht van alle meldingsplichtige infectieziekten, zie Tabel 2.1. Naast ontwikkelingen in Nederland van de betreffende ziekte, worden, waar van belang, ook relevante ontwikkelingen in het buitenland geschetst. Aan het eind van het hoofdstuk wordt ingegaan op ontwikkelingen rond infectieziekten die niet meldingsplichtig zijn.

2.2 Groep A-ziekten

Polio

Wereldwijd werden in 2011 650 patiënten met poliomyelitis gerapporteerd door de WHO, waarvan 341 gevallen werden gemeld in de laatste 4 endemische landen Nigeria (62 gevallen), India (1 geval), Pakistan (198 gevallen) en Afghanistan (80 gevallen) en 309 gevallen verspreid over Angola, de Democratische Republiek Congo, Congo, Centraal Afrikaanse Republiek, Mali, Niger, Tsjaad, Gabon, China, Guinea, Kenya en Ivoorkust.

Op 13 januari 2012 was het precies een jaar geleden dat voor de laatste keer een geval van polio werd gezien in

India. Ook in rioolwatermonsters in een aantal Indiase steden kon het virus niet worden aangetoond in 2011. India is nu meer dan een jaar poliovrij; een enorme prestatie dankzij vele vaccinatieronden met trivalent of bivalent oraal poliovaccin (zes maal per jaar onder bijna 200 miljoen kinderen onder de 5 jaar). Het succes van het polio-eradicatieprogramma in India staat in schril contrast met de ontwikkelingen in Pakistan en Afghanistan. In Pakistan worden steeds meer gevallen van polio gemeld. Daarnaast bevatten veel afvalwatermonsters wildtype poliovirus 1, ook in gebieden zonder gevallen van polio. De onzekere politieke situatie, corruptie en overstromingen zijn de oorzaken van het falen van het programma in het afgelopen jaar. Bovendien is het Pakistaanse poliovirus ook opgedoken in China, waardoor de poliovrije status van de Western Pacific WHO-regio onder druk staat. In Nigeria, het vierde endemische land, stijgt het aantal poliogegevallen weer. De continue export van het poliovirus naar omringende landen is bijna overal gestopt, behalve naar Tsjaad (www.polioeradication.org). De laatste polio-epidemie in Nederland was in 1992-1993. Alle patiënten waren om religieuze redenen niet gevaccineerd. Een mogelijke risicofactor voor de ongevaccineerden in Nederland is de introductie van het poliovirus via reizigers of immigranten uit landen waar polio voorkomt.

Tabel 2.1 Aantallen meldingsplichtige ziekten 2004-2011.

Groep	Infectieziekten	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Groep A	Pokken	0	0	0	0	0	0	0	0
	Polio	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe acute respiratory syndrome (SARS)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Nieuwe Influenza A (H1N1)	b	b	b	b	b	3413	541	0
Groep B1	Humane infectie met een dierlijk influenzavirus	b	b	b	b	0 ^c	0	0	0
	Difterie	0	0	0	0	0	0	0	1
	Pest	0	0	0	0	0	0	0	0
	Rabiës	0	0	0	0	1	0	0	0
	Tuberculose*	1299	1131	1027	998	1014	1158	1072	1007
Groep B2	Virale hemorrhagische koorts	0	0	0	0	1	0	0	0
	Buiktyfus (typhoid fever)	32	34	23	22	29	20	33	18
	Cholera	1	4	3	3	5	3	1	3
	Hepatitis A	442	222	258	168	183	176	274	128
	Hepatitis B acuut	309	282	267	223	225	202	219	187
	Hepatitis B chronisch	1434	1536	1512	1563	1640	1742	1787	1721
	Hepatitis C**	35	28	30	44	45	52	47	71
	Kinkhoest	8926	6759	4163	7374	8704	6503	4337	6348
	Mazelen	11	3	1	10	109	15	15	51
	Paratyfus A	20	10	20	10	10	12	24	13
	Paratyfus B	17	9	15	21	26	14	17	27
	Paratyfus C	0	2	0	2	1	3	0	1
	Rubella	34	362	13	4	2	7	0	3
	STEC/enterohemorragische E.coli-infectie	43	61	45	96	141	264	396	656
	Shigellose	348	415	268	384	356	465	573	596
	Invasieve groep A-streptokokkeninfectie	b	b	b	b	2 ^c	252	222	199
	Voedselinfectie***	85	92	91	100	84	36	49	52
Groep C	Antrax	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bof	b	b	b	b	7 ^c	32	567	652
	Botulisme	0	0	1	1	7	0	0	0
	Brucellose	8	5	6	5	8	4	6	1
	Ziekte van Creutzfeldt-Jakob - klassiek	14	20	14	18	18	7	26	36
	Ziekte van Creutzfeldt-Jakob - variant	0	1	0	1	0	0	1	0
	Gele Koorts	0	0	0	0	0	0	0	0
	Invasieve <i>Haemophilus influenzae</i> type b-infectie	b	b	b	b	0 ^c	0	45	21
	Hantavirusinfectie	b	b	b	b	0 ^c	8	18	7
	Legionellose	241	280	452	325	341	240	477	344
	Leptospirose	28	29	22	37	37	25	30	31
	Listeriose	b	b	b	b	3 ^c	47	74	89
	Malaria	302	310	251	210	225	243	251	262
	Meningokokkenziekte	305	260	168	195	162	153	153	108
	MRSA-infectie (clusters buiten ziekenhuis)	b	b	b	b	0 ^c	10	16	10
	Invasieve pneumokokkenziekte (bij kinderen t/m 5 jaar)	b	b	b	b	0 ^c	35	60	56
	Psittacose	34	48	76	52	85	72	72	81
	Q-koorts	19	5	10	132	1013	2317	547	89
	Tetanus	b	b	b	b	0 ^c	1	2	6
	Trichinose	0	0	0	0	1	1	0	1
	West-Nijlvirusinfectie	b	b	b	b	0 ^c	0	1	1

* aantallen afkomstig van KNCV Tuberculosefonds

** vanaf 1 oktober 2003 is uitsluitend de acute vorm van hepatitis C meldingsplichtig

*** dit aantal betreft het aantal explosies en niet het aantal patiënten

^b niet meldingsplichtig in het betreffende jaar

^c meldingsplichtig vanaf 1 december 2008, hierdoor zijn de aantallen mogelijk incompleet

2.3 Groep B1-ziekten

Humane infectie met een dierlijk influenzavirus

Wereldwijd komen al jaren sporadisch humane infecties met aviaire influenzavirus A(H5N1) voor. Ondanks wereldwijde blootstelling aan geïnfecteerd pluimvee wordt humane infectie niet vaak aangetoond (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/index.html). Het aantal bevestigde humane infecties met H5N1 is vanaf 1 januari 2003 tot en met 2 mei 2012 603 patiënten; hiervan zijn 356 personen overleden. In 2011 werden in totaal 25 gevallen gemeld (3 gevallen in Bangladesh, 2 in Cambodja, 1 in China, 9 in Egypte, 6 in Indonesië en 4 gevallen in Vietnam), waarvan er 16 overleden.

Difterie

In 2011 werd een geval van cutane difterie gemeld in Nederland. De infectie werd opgelopen in het buitenland. De epidemiologische veranderingen van difterie gedurende de periode 2000-2009 in de WHO-regio Europa zijn door Wagner en collega's beschreven.¹ De meeste gevallen doen zich voor in het oosten van Europa. Het totale aantal gemelde ziektegevallen in Europa is met meer dan 95% afgenomen (van 1,82/miljoen inwoners in 2000 tot 0,07/miljoen in 2009). De meeste sterfgevallen deden zich voor onder nog niet gevaccineerde kinderen of volwassenen boven de 40 jaar. Van de overleden volwassenen was het grootste deel (74%) ongevaccineerd. De gevaccineerde sterfgevallen waren mogelijk vatbaar door geleidelijke afname van de vaccingelanceerde immuniteit. Hoewel de meeste sterfgevallen zich in endemische landen voordoen, is de kans op sterfte bij ziekte hoger in niet-endemische Westerse landen. Waarschijnlijk komt dat door onbekendheid met de ziekte en daardoor vertraging van de diagnose en behandeling.¹ Het in 2011 gemelde geval van cutane difterie is het enige bekende geval van cutane difterie in de periode 2004-2011 (Tabel 2.1).

Tuberculose

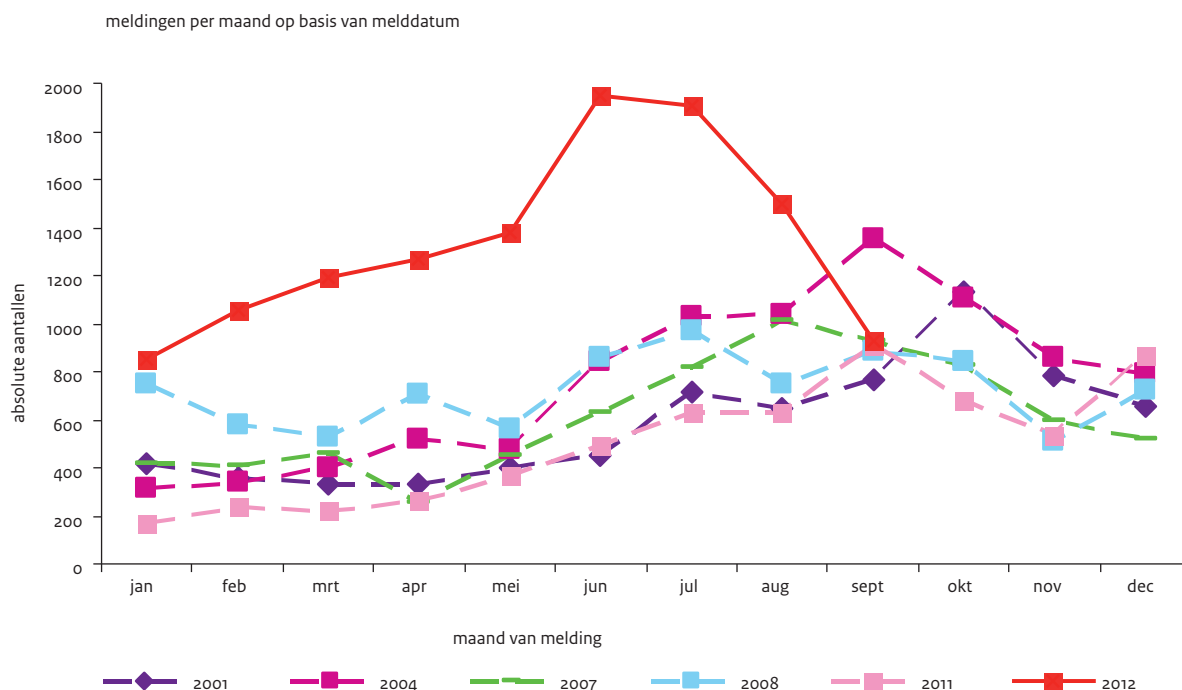
In 2011 werden 1.007 tuberculosepatiënten gemeld in Nederland. Dit is vergelijkbaar met voorgaande jaren. Tuberculose (tbc) komt in Nederland wel in toenemende mate voor bij mensen van niet-Nederlandse afkomst. In de groep tbc-patiënten die buiten Nederland geboren zijn (eerste generatie allochtonen) is de groep Somaliërs, net als voorgaande jaren, het grootst. Het aantal patiënten afkomstig uit Somalië daalde met 22%; van 199 in 2010 tot 155 in 2011. Het aantal patiënten met een multiresistente (MDR) tuberculose bedroeg in 2011 15, in 2010 waren dat er over het gehele jaar 11. Van deze 15 patiënten zijn er 2 epidemiologisch en moleculair geclusterd waardoor transmissie aannemelijk is. Bij geen van deze gevallen was sprake van nog uitgebreidere resistentie (extensief resistente (XDR) tbc). De patiënten wonen verspreid over Nederland. Het algemene niveau van resistentie tegen

afzonderlijke anti-tbc-middelen vertoont een stijgende trend in de afgelopen jaren en dit is gelijk aan de trend in de ons omringende landen (publicatie in voorbereiding). In 2012 werden enkele patiënten in India beschreven met een totaal-drugresistente tuberculose (TDR-tbc).² Dit is het tweede TDR-tbc uitbraak die beschreven is na een eerdere melding van TDR-tbc in 2009 vanuit Iran.³ TDR-tbc is ongevoelig voor alle gangbare eerste- en tweedelijnsmedicatie. De prognose voor TDR-tbc patiënten is dan ook ronduit slecht. Bij 3 van de TDR-tbc patiënten uit het artikel is een anamnese afgenomen en daaruit bleek dat ze bij een eerder gediagnosticeerde MDR-tbc aan verkeerd gekozen en gedoseerde medicatie waren blootgesteld, voorgeschreven door verschillende artsen, die ze bovendien zonder supervisie innamen. De extra resistentie lijkt daarom verworven. India heeft ruim 100.000 geregistreerde MDR-tbc-patiënten, van wie slechts 1% toegang heeft tot de juiste medicatie die wordt toegediend volgens de 'Directly Observed Treatment' (DOT). Het werkelijke aantal MDR-tbc-patiënten in India is waarschijnlijk vele malen hoger, omdat adequate laboratoriumdiagnostiek veelal ontbreekt en omdat een meerderheid van de MDR-tbc-patiënten zelden de juiste therapie voorgeschreven krijgt. Dit kan leiden tot het verwerven van XDR- en uiteindelijk ook TDR-tbc. De vraag is hoe overdraagbaar deze vrijwel onbehandelbare vorm van tbc is. In Nederland en Europa zijn nog geen patiënten gediagnosticeerd met deze vorm van tuberculose. In de surveillance van het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/european_tuberculosis_surveillance_network/Pages/index.aspx) van internationale transmissie van MDR/XDR-tbc in Europa, gecoördineerd door het RIVM, is gebleken dat ongeveer de helft van de onderzochte MDR/XDR-tbc gevallen in de EU afkomstig is van overdracht en niet van verworven resistentie in individuele patiënten. Een goede surveillance van resistente tbc in Nederland blijft van groot belang.

2.4 Groep B2-ziekten

Kinkhoest

In 2011 was er net als in 1999, 2001, 2004, 2007 en 2008 een toename van het aantal kinkhoestmeldingen. Dit past in het patroon sinds de epidemie van 1996: elke 2 à 3 jaar is er sprake van een epidemische verheffing. De periode waarin de huidige toename zich afspeelt is wel bijzonder omdat deze in de eerste helft van 2012 doorzette in plaats van een daling te laten zien, zoals in voorgaande jaren (Figuur 2.1).



Figuur 2.1 Meldingen van kinkhoest per maand op basis van melddatum.

De stijging doet zich voor in alle leeftijdscategorieën, maar is het duidelijkst in de leeftijdscategorie van 8 tot 15 jaar, dus vanaf 4 jaar na de boostervaccinatie op 4-jarige leeftijd. De vaccineffectiviteit neemt in deze periode af, maar bij gevaccineerden verloopt de ziekte meestal milder. In Australië en de Verenigde Staten is ook een toename van kinkhoest waargenomen, ondanks dat in deze landen op andere leeftijden wordt gevaccineerd.^{4,5} RIVM-onderzoek heeft aangetoond dat de toename van kinkhoest in Nederland is geassocieerd met het opkomen van de P3-stam die meer pertussistoxine produceert.⁶ Deze stam is ook geassocieerd met de toename van kinkhoest in België, Finland en Australië. Momenteel worden stammen uit 2012 geanalyseerd om te onderzoeken of genetische veranderingen hier mede een verklaring kunnen zijn voor de huidige verheffing. In Nederland worden kinderen ingeënt tegen kinkhoest wanneer ze 2, 3, 4 en 11 maanden zijn, en krijgen een booster op 4-jarige leeftijd.

Mazelen

In Nederland werden in 2011 51 mazelenpatiënten geregistreerd (zie Tabel 2.1). Van deze meldingen was 85% niet gevaccineerd. De toename van het aantal gevallen in 2011 ten opzichte van voorgaande jaren wordt verklaard door een kleine toename van het aantal importgevallen, en het optreden van clusters rond een deel van deze importgevallen. Eén van deze clusters omvatte 14 gevallen, en was gerelateerd aan een school met een lage vaccinatiegraad (Rozenkruisersschool). Daarnaast was er een

ziekenhuiscluster van 4 gevallen. In verschillende Europese landen zijn in het afgelopen jaar uitbraken van mazelen geweest: Oekraïne, Frankrijk, België, Spanje, Noorwegen, Roemenië en Zwitserland.⁷⁻¹² Zie ook de surveillancerapportage van het ECDC (http://ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance_reports/vpd/Pages/emmo.aspx). Gezien de groepen met een lage vaccinatiegraad in Nederland en de uitbraken in Europa is er een aanzienlijke kans op een mazelenepidemie onder bevindelijk gereformeerden in ons land.

STEC/Enterohemorragische E. coli-infectie

Het aantal meldingen van STEC/Enterohemorragische E. coli-infectie neemt de laatste jaren toe (Tabel 2.1), maar dit is volledig toe te schrijven aan de introductie van moleculaire diagnostiek. Het aantal O157-gevallen is al jaren stabiel.

In mei en juni 2011 was er een grote uitbraak van enterohemorragische *Escherichia coli* O104:H4 (EHEC/STEC) in Duitsland. Ook in andere Europese landen, waaronder Nederland, werden ziektegevallen gemeld.¹³ Tijdens de uitbraak meldde het Robert Koch Instituut 4.321 gevallen in Duitsland, waarvan 852 STEC-patiënten met hemolytisch uremisch syndroom (HUS) en 3.469 STEC-patiënten. In totaal overleden 50 patiënten, waarvan 32 met HUS. In Nederland werden 11 patiënten gemeld. In het begin van de uitbraak werden enkele rauwe groenteproducten aangewezen als mogelijke bron. Uiteindelijk bleek de bron van de uitbraak te liggen in kiemgroenten gekweekt uit fenegriekzaden die in 2009 en 2010 uit Egypte werden ingevoerd.¹⁴ In dezelfde periode werd in de regio Bordeaux in het zuidwesten van Frankrijk een cluster geïdentifi-

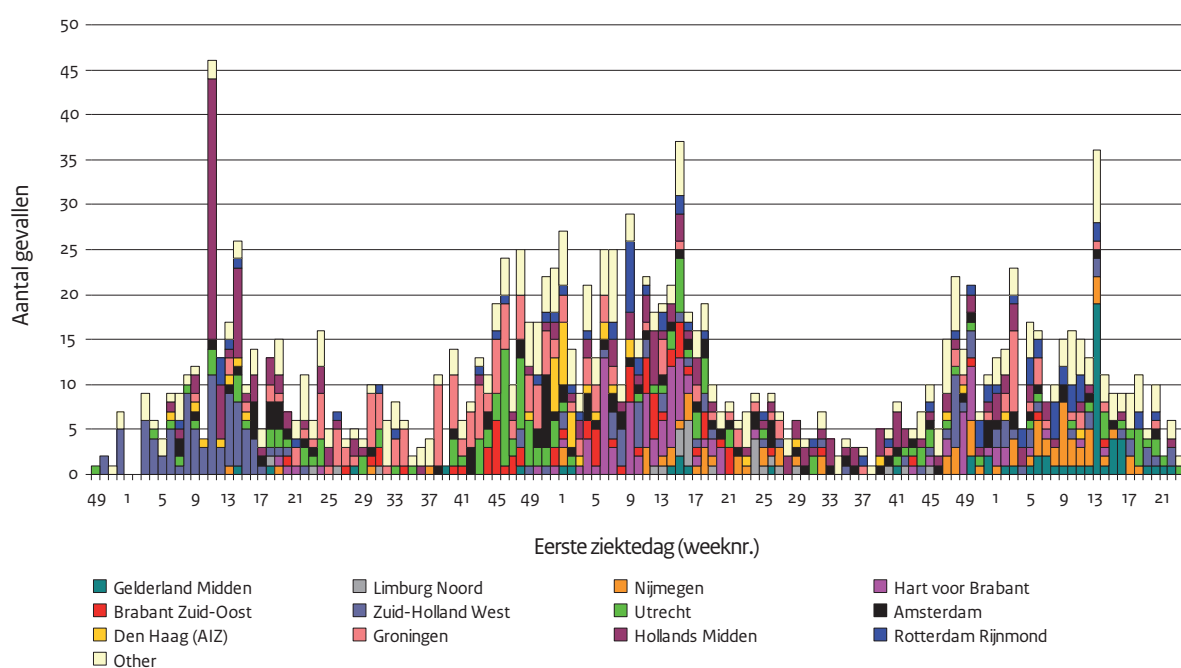
ceerd van patiënten met bloederige diarree, waarvan 8 patiënten een HUS ontwikkelden.¹⁵ Bij 6 patiënten werd STEC aangetoond met hetzelfde serotype en antibiogram dat bij het Duitse STEC-cluster werd aangetroffen. De patiënten hadden deelgenomen aan een evenement in Beglès begin juni, waarbij een aantal patiënten aangaf dat zij kiemgroente (rucola, mosterd en fenegriekkiemen) hadden gegeten tijdens het evenement. De kiemgroente bleek in Frankrijk geproduceerd en niet vanuit Duitsland geïmporteerd. De gebruikte fenegriekzaden bleken echter afkomstig van dezelfde Egyptische partij als de zaden die in Duitsland werden gebruikt. In Nederland zijn in 2 tuincentra mogelijk besmette zaden van deze partij verkocht. De Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) voerde hiervoor een terughaalactie uit (<http://www.vwa.nl/actueel/nieuws/nieuwsbericht/2014340/mogelijk-besmette-fenegriekzaden-verkocht-bij-2-limburgse-tuincentra>). Er zijn geen patiënten gemeld die ziek zijn geworden van de mogelijk besmette zaden. Er waren een aantal bijzonderheden aan de Duitse uitbraak. Allereerst het grote aantal HUS-patiënten, namelijk 20% van het totale aantal gemelde gevallen. Verder was bijzonder dat het in 88% van de ziektegevallen die HUS ontwikkelden volwassen vrouwen betrof. Ook bleek het *Escherichia coli*-serotype bijzonder: een O104:H4 die een combinatie van virulentiefactoren bevatte die te vinden zijn bij STEC (namelijk shigatoxine) en EAEC (enteroaggregatieve *E. coli*, namelijk aggR).¹³ Van de enteroaggregatieve bacteriën is bekend dat ze heel goed

aan de darmwand kunnen hechten. Naar aanleiding van de Duitse uitbraak onderzocht Italië retrospectief een deel van hun *E. coli*-stammencollectie nader.¹⁶ Daarbij werd een *E. coli* O104:H4 uit 2009 gevonden, bij een patiëntje met HUS. Deze patiënt was in Tunesië op vakantie geweest.

2.5 Groep C-ziekten

Bof

Sinds begin december 2009 is er een bofuitbraak gaande onder met name studenten. De epidemie begon in Utrecht, Delft en Leiden en verspreidde zich onder andere via een feest naar andere studentensteden. Er werden vanaf 1 december 2009 tot en met 19 juni 2012 in totaal 1462 bofgevallen gemeld (Figuur 2.2). De meest frequent gemelde complicatie van de bof is orchitis. Gevaccineerden met bof hebben een kleinere kans op complicaties en ziekenhuisopname dan ongevaccineerde bofpatiënten.¹⁷ Ongevaccineerde en eenmaal gevaccineerde studenten wordt aangeraden zich te laten vaccineren met een dosis BMR. De vaccinatiegraad onder de gemelde personen met bof was erg hoog (meer dan 80% was ten minste eenmaal gevaccineerd, ongeveer driekwart van de personen van 10 jaar of ouder was volledig gevaccineerd (2 doses)). De bofepidemie onder studenten is naar alle waarschijnlijkheid het gevolg van een afname van de door het vaccin verkregen immuniteit in combinatie met intensief contact met leeftijdsgenoten. Daarnaast zou het huidige circule-



Figuur 2.2 Bofgevallen (n = 1462) per GGD naar week van eerste ziektegedag, 1 december 2009 tot en met 19 juni 2012.

rende wildtype bofvirus (genotype G) hierbij een rol kunnen spelen. Van dit type is bekend dat het grote uitbraken van bof kan veroorzaken, ook onder gevaccineerden. Het RIVM voert in samenwerking met GGD'en, de academische werkplaats AMPHI en het Academisch Medisch Centrum Amsterdam onderzoek uit naar de bofepidemie.¹⁸ Ook in andere landen in Europa en daarbuiten werden in 2011 bofuitbraken gemeld.^{19, 20} De uitbraken van bof zijn duidelijk seizoensgerelateerd, met een piek in het najaar en de winter.

Q-koorts

In 2011 werden er in totaal 89 meldingen van Q-koorts in Osiris gerapporteerd. Het aantal patiënten is aanzienlijk lager dan in 2008, 2009 en 2010 waarin respectievelijk 1013, 2317 en 547 patiënten gemeld werden. Mede door de bestrijdingsmaatregelen om geiten te ruimen en te vaccineren is de Q-koortsepidemie nu voorbij. Voor zover bekend bij het RIVM zijn in de periode 2008-2011 24 patiënten overleden aan Q-koorts.

Tetanus

Gedurende 2011 zijn er in totaal 6 tetanusgevallen gemeld. Deze 6 gevallen betroffen personen boven de 60 jaar en die geboren zijn voor de invoering van tetanusvaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma (Tabel 2.1). Iedereen die na 1951 is geboren en het Rijksvaccinatieprogramma heeft doorlopen, beschikt over voldoende antistoffen tegen het tetanustoxoid. De groep mensen geboren vóór de invoering van het Rijksvaccinatieprogramma hebben een lagere beschermingsgraad en vormen een risicogroep.²¹

2.6 Overige relevante gebeurtenissen

Derde in Nederland opgelopen geval van *Echinococcus multilocularis*

Eind 2011 werd bij een 69-jarige patiënte bij toeval een grote afwijking in de lever gevonden. Deze voorheen asymptomatische laesie bleek te worden veroorzaakt door een infectie met *Echinococcus multilocularis* (vossenlintworm). De laesie is operatief radicaal verwijderd. De diagnose kon worden vastgesteld met behulp van PCR (Polymerase Kettingreactie) op materiaal van de afwijking in de lever. De diagnose werd in een Zwitsers referentielaboratorium bevestigd. Opvallend is dat bij deze patiënte geen duidelijke bron kon worden vastgesteld. De patiënte is niet in endemische gebieden geweest (zoals onder andere Centraal-Europa). De patiënte woont in het midden van het land waar, voor zover bekend, geen *E. multilocularis*-geïnfecteerde dieren voorkomen. Dit is de derde patiënt waar de diagnose *E. multilocularis* werd gesteld en die de infectie waarschijnlijk in Nederland heeft opgelopen. De eerste patiënt werd in 2008 gevonden in Zuid-Limburg.²² De 4 patiënten waar vóór 2008 de

diagnose echinokokkose werd gesteld hadden allemaal een sterke link met het buitenland (Zwitserland, Turkije). Sinds 1997 wordt de vossenlintworm in ons land bij vossen gevonden, tot nu toe alleen in Groningen en Zuid-Limburg. Doordat de laatste jaren steeds vaker natuurgebieden met elkaar verbonden zijn is het leefgebied van vossen vergroot. Hierdoor is het niet uitgesloten dat in de toekomst meer gevallen van in Nederland opgelopen echinokokkose-infecties bij de mens worden gediagnosticeerd.

Uitbraak van een OXA-48 carbapenemaseproducerende *Klebsiella pneumoniae*

In het Maasstad Ziekenhuis was een uitbraak veroorzaakt door een ESBL-producerende, carbapenemaseproducerende OXA-48 *Klebsiella pneumoniae*. Carbapenemaseproducerende stammen vergezeld met ESBL worden gekenmerkt door verminderde gevoeligheid voor bijna alle beschikbare bètalactamantibiotica, waaronder de cefalosporines en carbapenems. Omdat het ziekenhuis de uitbraak laat ontdekte, moesten uiteindelijk 4.340 patiënten onderzocht worden op een mogelijke besmetting. In de weken na het bekend worden van de *Klebsiella*-uitbraak heeft het ziekenhuis deze patiënten onderzocht op dragerschap van *Klebsiella*. In totaal is deze *Klebsiella* bij 115 patiënten aangetoond. Waarschijnlijk overleden 3 patiënten aan de gevolgen van de infectie. Om dit soort uitbraken in de toekomst te voorkomen heeft het RIVM in samenwerking met de NVMM, WIP, SWAB, het Ministerie van VWS, VHIG en IGZ een signaleringsstructuur opgezet voor het oppikken van uitbraken in ziekenhuizen. Zonodig kan worden opgeschaald naar een responsstructuur en Outbreak Management Team. Zie persbericht: http://www.rivm.nl/Bibliotheek/Algemeen_Actueel/Nieuwsberichten/2012/Steunpunt_bacteriële_ziekenhuisinfecties_van_start.

Patiënt met tularemie opgelopen in Nederland

Eind 2011 werd een geval van tularemie gemeld. Met behulp van PCR werd de bacterie *Francisella tularensis* subspecies *holarctica* (synoniem *palaeartica*) aangetoond. Tularemie is een bacteriële zoönose. Transmissie kan rechtstreeks plaatsvinden door besmettingsbronnen van dierlijke oorsprong, door inademing van stof gecontamineerd met uitwerpselen, via vliegen en teken of via ingestie van verontreinigd oppervlaktewater. De betrokken GGD kon geen duidelijke bron bij de patiënt achterhalen. Tularemie is endemisch in verschillende Europese landen. Sinds 1953 is er geen autochtone tularemiecasus in Nederland meer gemeld en de bacterie is tot nu toe niet bij Nederlands wild of andere potentiële vectoren gevonden.

Schmallenbergvirus aangetroffen bij runderen en schapen

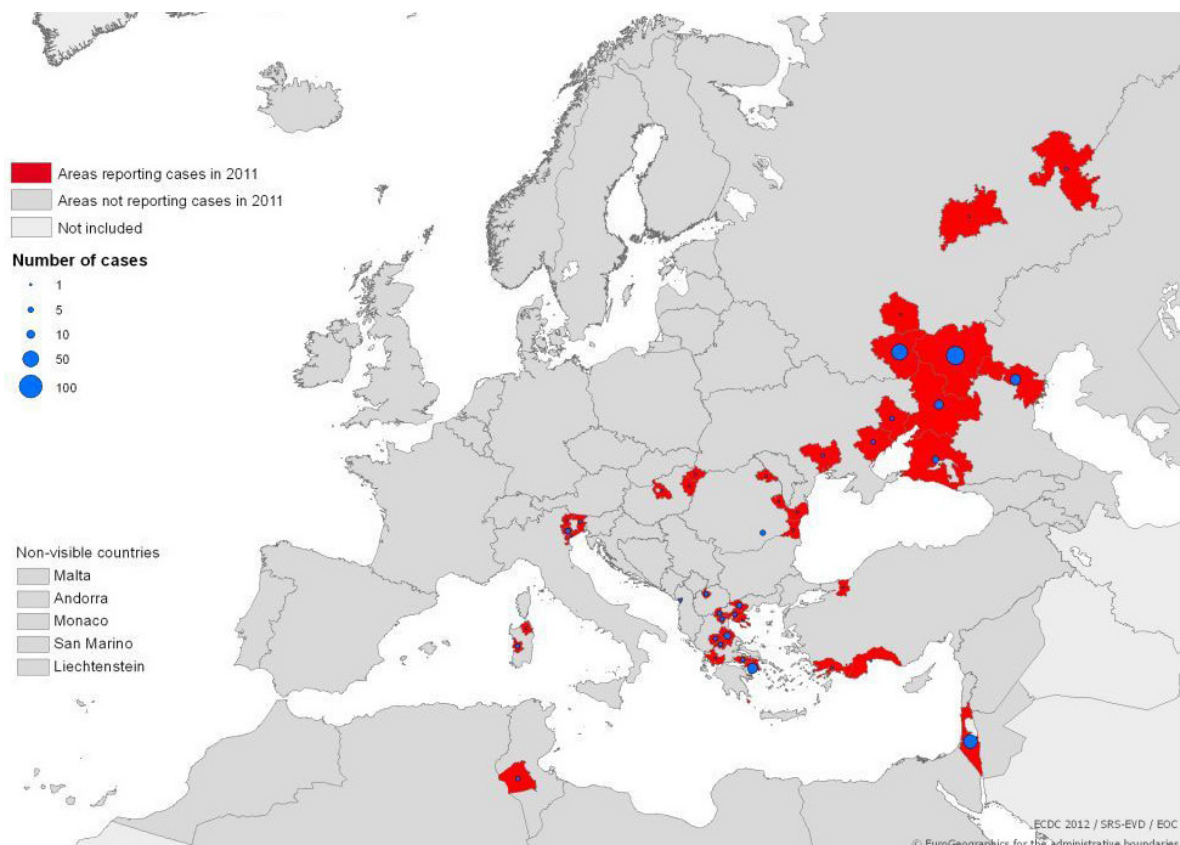
In de Duitse plaats Schmallenberg werd in november 2011 een nieuw virus ontdekt – genaamd Schmallenbergvirus

(SBV) – bij runderen die last hadden van diarree, koorts en een verminderde melkproductie. Ook in Nederland hadden runderen in de nazomer last gehad van diarree, koorts en verminderde melkproductie. Op 8 december 2011 toonde het Centraal Veterinair Instituut het virus retrospectief aan in serum van runderen met diarreeklachten van verscheidene bedrijven. Vanaf begin december 2011 werden bij de Gezondheidsdienst voor Dieren (GD) een ongewoon hoog aantal meldingen gedaan van misvormd geboren lammeren, beschreven als artrogrypose. Vervolgens werd op 15 december 2011 in de hersenen van twee van deze misvormde lammeren SBV aangetroffen. Sinds begin januari 2012 werd ook een toename in het aantal meldingen van misvormd geboren kalveren gemeld. Meldingen van diarreeproblemen en van misvormd geboren schapenlammeren en kalveren kwamen uit heel Nederland. SBV behoort tot het genus van de Orthobunyavirussen in de familie van de *Bunyaviridae* en is het meest verwant aan Sathuperivirus en Shamondavirus. Van deze virussen is bekend dat deze typische congenitale afwijkingen kunnen optreden na infecties van herkauwers tijdens de dracht. De orthobunyavirussen worden overgedragen door knutten en/of steekmuggen. Het virus is inmiddels aangetroffen in

diverse knuttensoorten en in de zomer van 2012 is gebleken dat het succesvol overwinterd heeft en opnieuw infecties veroorzaakt onder herkauwers in Europa. In december 2011 werd door het RIVM een inschatting van de humane risico's van SBV gemaakt. De conclusie was dat op basis van de beschikbare gegevens een infectie van de mens met SBV niet kan worden uitgesloten (<http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:60483&type=org&disposition=inline>). Daarom onderzocht het RIVM in samenwerking met de GGD'en en de Gezondheidsdienst voor Dieren door middel van een serologische studie veehouders en dierenartsen om humane infectie met het Schmallenbergvirus uit te sluiten. De resultaten van dit onderzoek gaven geen aanwijzingen voor een infectie ten gevolge van het virus bij deze potentieel hoog blootgestelde groep. Op basis van dit onderzoek werd het zeer onwaarschijnlijk geacht dat het virus een infectie bij de mens kan veroorzaken (http://www.rivm.nl/Bibliotheek/Algemeen_Actueel/Nieuwsberichten/2012/Infectie_met_Schmallenbergvirus_niet_aangetoond_bij_mensen).

West-Nijlvirusbesmettingen in een aantal Europese landen

In 2011 werd duidelijk dat West-Nijlvirusinfectie (WNV)



Figuur 2.3 West-Nijlvirusgevallen in Europa in 2011 (bron: ECDC).

endemisch is in bepaalde delen van Europa waarbij een toename in de geografische verspreiding wordt waargenomen (zie Figuur 2.3). Humane WNV-gevallen binnen de EU zijn bekend sinds de jaren zestig van de vorige eeuw, maar het aantal uitbraken lijkt de afgelopen 15 jaar toe te nemen. Ook bij plasmadonoren uit Centraal-Europa worden in toenemende mate antistoffen tegen WNV aangetoond.²³ Volgens het ECDC circuleren er twee genetische WNV-varianten binnen de EU, namelijk lineage-1 en 2. De laatstgenoemde variant circuleerde eerder in Afrika, maar is voor het eerst in 2004 gedetecteerd binnen de EU en zorgde in 2010 voor veel humane gevallen in Griekenland. In 2011 zijn humane gevallen gemeld in Griekenland, Roemenië, Italië, Rusland, Israël, Turkije, Albanië, Macedonië en Kroatië.²⁴⁻²⁷ Volgens de World Organisation for Animal Health (OIE) zijn er in 2011 gevallen van WNV-infecties onder paarden gemeld in Griekenland, Zuid-Spanje en Italië. De oorzaak van deze toename is niet duidelijk en wordt momenteel in Europees verband in verschillende onderzoeksprojecten onderzocht. De ECDC voerde een Rapid Risk Assessment uit naar de humane WNV-infecties binnen de Europese Unie (http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110920_TER_Rapid%20risk%20assessment_WNV.pdf). In Nederland is WNV-infectie sinds eind 2008 meldingsplichtig. In Nederland komen een aantal muggensoorten voor die in potentie als vector voor het virus kunnen fungeren. Vooralsnog is WNV een importziekte, maar bij elke melding moet worden uitgesloten dat de ziekte in Nederland is opgelopen. In 2010 en 2011 zijn 2 importgevallen van WNV gemeld.

Malaria in Griekenland

De Griekse gezondheidsautoriteiten meldden in 2011 36 malariagevallen in Griekenland bij personen die geen recente reisgeschiedenis hadden.²⁸ Ook bij een Roemeense reiziger naar Griekenland werd malaria gemeld.²⁹ Het betrof gevallen met *Plasmodium vivax*. De patiënten woonden op het platteland in de streken Lakonia, Evoia, Attiki, Larissa en Viotia. In deze streken verblijven veel gastarbeiders uit malaria-endemische gebieden zoals India en Afghanistan. Waarschijnlijk is *Plasmodium vivax* via een besmette gastarbeider in de lokale *Anopheles*-muggenpopulatie terechtgekomen. Mogelijk worden er al vanaf 2009 op lokaal niveau mensen besmet met *P. vivax* (zie ECDC-risicobeoordeling: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110823_TER_Risk_Assessment_Malaria_Greece.pdf).

2.7 Literatuur

1. Wagner KS, White JM, Lucenko I, Mercer D, Crowcroft NS, Neal S, et al. Diphtheria in the postepidemic period, Europe, 2000-2009. *Emerg Infect Dis.* 2012 Feb;18(2):217-25.
2. Udawadia ZF, Amale RA, Ajbani KK, Rodrigues C. Totally drug-resistant tuberculosis in India. *Clin Infect Dis.* 2012 Feb 15;54(4):579-81.
3. Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, Tabarsi P, Ghanavi J, Ziazarifi AH, et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran. *Chest.* 2009 Aug;136(2):420-5.
4. Octavia S, Sintchenko V, Gilbert GL, Lawrence A, Keil AD, Hogg G, et al. Newly emerging clones of *Bordetella pertussis* carrying *prn2* and *ptxP3* alleles implicated in Australian pertussis epidemic in 2008-2010. *J Infect Dis.* 2012 Apr 15;205(8):1220-4.
5. Witt MA, Katz PH, Witt DJ. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak. *Clin Infect Dis.* 2012 Jun;54(12):1730-5.
6. Mooi FR, Van Loo IH, Van Gent M, He Q, Bart MJ, Heuvelman KJ, et al. *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis.* 2009 Aug;15(8):1206-13.
7. Delgado de Los Reyes J, Arencibia Jimenez M, Navarro Gracia J, Alonso Echabe E, Garcia Puente P, Banqueri Guerrero E, et al. Ongoing measles outbreak in Elche, Spain, 29 January to 9 March 2012. *Euro Surveill.* 2012;17(11).
8. Vainio K, Ronning K, Steen TW, Arnesen TM, Anestad G, Dudman S. Ongoing outbreak of measles in Oslo, Norway, January-February 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(8).
9. Stanescu A, Janta D, Lupulescu E, Necula G, Lazar M, Molnar G, et al. Ongoing measles outbreak in Romania, 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(31).
10. Sabbe M, Hue D, Hutse V, Goubau P. Measles resurgence in Belgium from January to mid-April 2011: a preliminary report. *Euro Surveill.* 2011;16(16).
11. Delaporte E, Richard JL, Wyler Lazarevic CA, Lacour O, Girard M, Ginet C, et al. Ongoing measles outbreak, Geneva, Switzerland, January to March 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(10).
12. Cilla G, Montes M, Artieda J, Pineiro L, Arriola L, Perez-Trallero E. Measles genotypes D4 and G3 reintroduced by multiple foci after 15 years without measles virus circulation, Gipuzkoa, the Basque Country, Spain, March to June 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(43).
13. Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, Van der Heiden M, et al. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med.* 2011 Nov 10;365(19):1771-80.
14. Buchholz U, Bernard H, Werber D, Bohmer MM, Remschmidt C, Wilking H, et al. German outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 associated with sprouts. *N Engl J Med.* 2011 Nov 10;365(19):1763-70.
15. Gault G, Weill FX, Mariani-Kurkdjian P, Jourdan-da Silva N, King L, Aldabe B, et al. Outbreak of haemolytic uraemic syndrome and bloody diarrhoea due to *Escherichia coli* O104:H4, south-west France, June 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(26).
16. Scavia G, Morabito S, Tozzoli R, Michelacci V, Marziano ML, Minelli F, et al. Similarity of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 strains from Italy and Germany. *Emerg Infect Dis.* 2011 Oct;17(10):1957-8.
17. Hahne S, Whelan J, Van Binnendijk R, Swaan C, Fanoy E, Boot H, et al. Mumps vaccine effectiveness against orchitis. *Emerg Infect Dis.* 2012 Jan;18(1):191-3.
18. Sande MAB van der. Bofuitbraken onder gevaccineerden: wat kunnen we in de toekomst verwachten? *Infectieziekten Bulletin.* 2011;22(9):333-4.
19. Walker J, Huc S, Sinka K, Tissington A, Oates K. Ongoing outbreak of mumps infection in Oban, Scotland, November 2010 to January 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(8).
20. Hukic M, Ravlija J, Dedic Ljubovic A, Moro A, Arapic S, Muller CP, et al. Ongoing large mumps outbreak in the Federation of Bosnia and Herzegovina, Bosnia and Herzegovina, December 2010 to July 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(35).
21. Steens A, Mollema L, Berbers GA, Van Gageldonk PG, Van der Klis FR, De Melker HE. High tetanus antitoxin antibody concentrations in the Netherlands: a seroepidemiological study. *Vaccine.* 2010 Nov 16;28(49):7803-9.
22. Van Dommelen L, Stoot JH, Cappendijk VC, Abdul Hamid MA, Stelma FF, Kortbeek LM, et al. The first locally acquired human infection of *Echinococcus multilocularis* in the Netherlands. *J Clin Microbiol.* 2012 May;50(5):1818-20.
23. Rabel PO, Planitzer CB, Farcet MR, Orlinger KK, Ilk R, Barrett PN, et al. Increasing West Nile virus antibody titres in Central European plasma donors from 2006 to 2010. *Euro Surveill.* 2011;16(10).
24. Bagnarelli P, Marinelli K, Trotta D, Monachetti A, Tavio M, Del Gobbo R, et al. Human case of autochthonous West Nile virus lineage 2 infection in Italy, September 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(43).
25. Chaskopoulou A, Dovas C, Chaintoutis S, Bouzalas I, Ara G, Papanastassopoulou M. Evidence of enzootic circulation of West Nile virus (Nea Santa-Greece-2010, lineage 2), Greece, May to July 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(31).
26. Costa AN, Capobianchi MR, Ippolito G, Palu G, Barzon L, Piccolo G, et al. West Nile virus: the Italian national transplant network reaction to an alert in the north-

- eastern region, Italy 2011. Euro Surveill. 2011;16(41).
27. Danis K, Papa A, Papanikolaou E, Dougas G, Terzaki I, Baka A, et al. Ongoing outbreak of West Nile virus infection in humans, Greece, July to August 2011. Euro Surveill. 2011;16(34).
28. Danis K, Baka A, Lenglet A, Van Bortel W, Terzaki I, Tseroni M, et al. Autochthonous Plasmodium vivax malaria in Greece, 2011. Euro Surveill. 2011;16(42).
29. Florescu SA, Popescu CP, Calistru P, Ceausu E, Nica M, Toderan A, et al. Plasmodium vivax malaria in a Romanian traveller returning from Greece, August 2011. Euro Surveill. 2011;16(35).

3

Mogelijkheden van syndroom-surveillance

L. van Asten, E.B. Fanoy (gedeeld eerste auteurs), M.P.G. Koopmans, R. Enserink, M. Hooiveld, S. de Jong, C. Koppeschaar, C. Reusken, J.E. van Steenberghe, M.-J. Veldman-Ariesen, L.A. van Wuyckhuise, A. Ziemann, M.E.E. Kretzschmar

3.1 Inleiding

Begin 21e eeuw was de angst voor terroristische aanslagen na de aanval op de Twin Towers in New York en de antraxaanslagen in 2001 de drijfveer achter de ontwikkeling van syndroomsurveillance in de Verenigde Staten. Het oorspronkelijke doel was om zo vroeg mogelijk een biologische aanslag te kunnen detecteren en vervolgens de verspreiding van besmetting zo snel mogelijk in te dammen. In het afgelopen decennium bleven aanslagen in het Westen grotendeels uit maar syndroomsurveillance werd doorontwikkeld (ondertussen ook buiten de Verenigde Staten) tot een methode die breed inzetbaar is om een vinger aan de pols van de volksgezondheid te houden. Waar de traditionele infectieziektesurveillance over het algemeen gebaseerd is op specifieke ziekten onderbouwd met laboratoriumuitslagen, zoals bijvoorbeeld bij hiv en kinkhoest, is syndroomsurveillance o.a. gericht op klachten, symptomen en gedrag in de bevolking.¹ Waar de traditionele surveillance grotendeels gericht is op het topje van de surveillancepyramide (zie Figuur 3.1), is syndroomsurveillance voornamelijk gericht op de

gegevens in de lagen daaronder waardoor deze beide vormen van surveillance elkaar goed aan kunnen vullen.



Figuur 3.1 Surveillancepyramide.

Syndroomsurveillance maakt (near) realtime gebruik van allerlei ziekte-indicatoren om een indruk ('situational awareness') te verkrijgen van morbiditeit in de populatie. Ofwel: weten wat er gebeurt in tijd en ruimte betreffende klachten en gedragingen die gerelateerd kunnen zijn aan een uitbraak van een infectieziekte of een andersoortig incident (bijvoorbeeld milieugerelateerd). Gegevens die worden gebruikt zijn bijvoorbeeld klachten en sympto-

men, medicatiegebruik, ziekteverzuim of productiedaling bij vee. Meestal wordt gebruikgemaakt van data die al voor andere doeleinden wordt verzameld en die bij voorkeur automatisch gegenereerd wordt. Deze vorm van surveillance is vaak minder specifiek dan de traditionele surveillance, maar kan wel sensitief en snel zijn.² Syndroomsurveillance heeft zich in de afgelopen jaren ontwikkeld tot een brede methode met meerdere potentiële doelen:

- vroegsignalering bij uitbraken van infectieziekten;
- monitoren van de impact van een infectieziekte of milieugebeurtenis (het volgen van de schaal, verspreiding, en tempo van melding van ziekteklachten);
- monitoren van ziekte-trends (niet-laboratorium geconfirmeerde klachten en diagnoses);
- geruistellen dat een ziekteverheffing niet of nauwelijks heeft plaatsgevonden;
- monitoren van de ziektelast of benodigde

zorgcapaciteit;

- waarschuwen bij een onopgemerkte (bio)terroristische aanslag.

Er bestaat geen officiële definitie van syndroomsurveillance, hoewel een aantal beschrijvingen vaak wordt aangehaald, waaronder een definitie van het Amerikaanse CDC opgesteld in 2004.^{2,3} Een Europees panel heeft recentelijk de volgende definitie opgesteld, zie kadertekst.⁴

Het panel dat deze definitie heeft opgesteld bestaat uit deelnemers aan het ‘Syndromic Surveillance Systems in Europe’ (Triple-S)-project (<http://www.syndromicsurveillance.eu>).⁴ Dit project loopt van 2010 tot 2013 en wordt gefinancierd door de Europese Unie. Het heeft tot doel syndroomsurveillance-activiteiten in Europa in kaart te brengen, kennis uit te wisselen en richtlijnen op te stellen voor het opzetten van syndroomsurveillance.

Definitie van syndroomsurveillance

A real-time (or near real-time) collection, analysis, interpretation, and dissemination of health-related data to enable the early identification of the impact (or absence of impact) of potential human or veterinary public health threats that require effective public health action. Syndromic surveillance is based not on the laboratory-confirmed diagnosis of a disease but on non-specific health indicators including clinical signs, symptoms as well as proxy measures (e.g. absenteeism,

drug sales, animal production collapse) that constitute a provisional diagnosis (or “syndrome”). The data are usually collected for purposes other than surveillance and, where possible, are automatically generated so as not to impose an additional burden on the data providers. This surveillance tends to be non-specific yet sensitive and rapid, and can augment and complement the information provided by traditional test-based surveillance systems.

3.2 Wat kun je potentieel met syndroomsurveillance?

Vroege, prediagnostische ziekte-indicatoren zoals klachten en symptomen worden in Nederland al langer gebruikt voor een klein aantal specifieke ziekten, zoals de registratie van influenza-achtige ziektebeelden in de influenzasurveillance en van acute slappe verlamming in de surveillance van polio.^{5,6} Voor influenza-achtig ziektebeeld bestaat het European Influenza Surveillance Network (EISN). Dit netwerk verzamelt informatie over de influenza-activiteit in Europa. Hiervoor ontvangt EISN klinische gegevens over het aantal nieuwe gevallen van influenza van (voornamelijk) huisartsen.⁷ Een ander voorbeeld is polio. Hoekstenen van het beleid om Europa poliovrij te houden zijn enerzijds een optimale surveillance op klinisch verdachte gevallen (acute slappe verlamming) en anderzijds een accurate implementatie van maatregelen

len bij een bevestigd geval.⁸ In Europa dienen artsen reeds bij een klinisch vermoeden op polio dit, vanwege de internationale gezondheidsregeling, te melden aan de gezondheidsautoriteiten. De WHO krijgt vervolgens vanuit deelnemende landen alle gevallen van verdachte acute verlamming doorgemeld. Deze gevallen dienen nader onderzocht te worden om polio uit te sluiten. De WHO publiceert deze ‘syndroomsurveillance-achtige’ cijfers maandelijks.⁹ Een ander voorbeeld van syndroomsurveillance in Nederland is het monitoren van de impact van hitte op sterfte tijdens de warme zomer van 2006: wekelijks turfdien huisartsen van de CMR-peilstations (NIVEL) sterfgevallen en dit werd aan het ministerie van VWS doorgegeven.¹⁰

Een Nederlandse evaluatie van de verdere mogelijkheden van syndroomsurveillance op basis van retrospectieve data uit verschillende medische registraties (dus niet op een bestaand syndroomsurveillancestelsel), concludeerde dat syndroomsurveillance de potentie heeft om

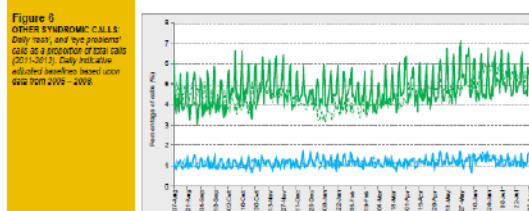
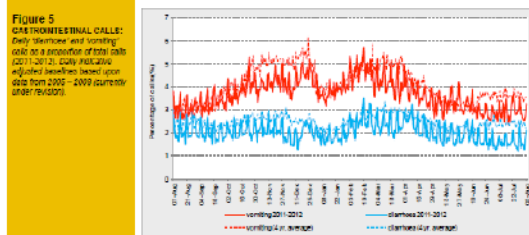
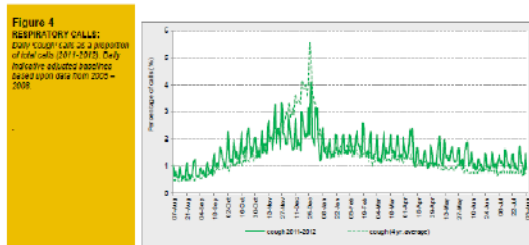
traditionele surveillancesystemen aan te vullen door detectie van onverwachte lokale uitbraken, het monitoren van ziektelast in de populatie en het monitoren van veranderingen in virulentie van gangbare pathogenen. Zo werd gevonden dat de impact van influenza op morbiditeit verschuift ten opzichte van de impact op mortaliteit en dat dit samenvalt met verschuivingen in antigeniciteit van de circulerende virusvarianten.¹⁰ Ook werd gezien dat norovirus een grotere impact heeft dan gedacht doordat het samengaat met sterfte onder ouderen.¹¹ Tevens kunnen uitbraken potentieel versneld gesignaleerd worden. Of het nut heeft om influenza- of norovirusinfecties nog eerder op te sporen dan nu gebeurt, valt te bediscussieren. Echter, de *Legionella*-uitbraak in 1999 en 2006 hadden met syndroomsurveillance mogelijk eerder opgespoord kunnen worden.¹¹ Ook was de Q-koortsepidemie die begon in 2007 mogelijk eerder ontdekt met syndroomsurveillance.¹²

3.3 Voorbeelden van syndroomsurveillance in andere Europese landen

De afgelopen jaren zijn in Europa verscheidene syndroom-surveillance-systemen opgezet. Zo hebben bijvoorbeeld Engeland en Frankrijk uitgebreide systemen met wekelijkse 'dashboards', ofwel bulletins met tabellen en visuele 'thermometers' op het web (Engeland,¹³ Frankrijk¹⁴) die een overzicht geven van verschillende syndromen in de bevolking (zie Figuur 3.2).^{13, 15, 16} Verschillende databronnen worden hierbij gebruikt zoals telefonische medische hulpdiensten, registraties van huisartsen en eerstehulp-posten en sterftecijfers.

3.3.1 Grote publieksevenementen

Het meest recente voorbeeld van syndroomsurveillance is de uitbreiding van het al bestaande Engelse syndroomsurveillance-systeem vanwege de Olympische Spelen in



Figuur 3.2 Enkele pagina's van het wekelijkse Engelse webbulletin gebaseerd op medische telefoonhulpdiensten van NHS Direct; dit is een van de databronnen van het Engelse syndroomsurveillance-systeem.¹³

Engeland in 2012.^{4, 17-20} Het syndroomsurveillancesysteem gebaseerd op de nationale medische telefonische hulpdienst werd aangevuld met het monitoren van gegevens (24-tal syndromen) van eerstehulpafdelingen, huisartsen (binnen kantooruren) en huisartsenposten (buiten kantooruren). Deze uitbreiding is gedaan zodat incidenten die een potentiële dreiging vormen voor de volksgezondheid tijdens de spelen snel ontdekt kunnen worden waardoor adequaat ingrijpen mogelijk wordt. Ook kan de impact van een incident beter gevolgd worden. Het is de bedoeling dat deze uitbreiding van het Engelse syndroomsurveillancesysteem blijft voortbestaan na afloop van de Spelen.

Eerdere evenementen waarbij Engeland syndroomsurveillance heeft gebruikt zijn de G20-bijeenkomsten in Londen in 2009 en 2010, de Ryder Cup in 2009, en het bezoek van Paus Benedictus XVI in september 2010. In Griekenland was voor de Olympische Spelen in 2004 ook een syndroomsurveillancesysteem opgezet,²¹ evenals in de Verenigde Staten tijdens de Olympische Winterspelen van 2002.²² Syndroomsurveillance is een van de weinige manieren om bij massale evenementen uitbraken te kunnen detecteren en te vervolgen. Het biedt zorgprofessionals de mogelijkheid een vinger aan de pols te houden van de gezondheid van de bezoekers en de lokale bevolking.

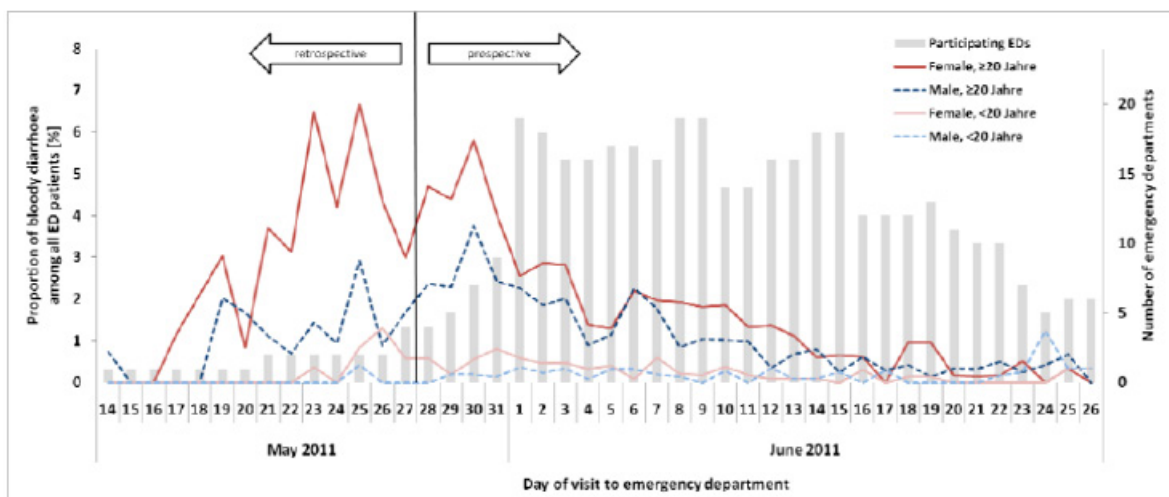
3.3.2 Onverwachte infectieziekte-uitbraken

Tijdens de *E. coli* O104-uitbraak in 2011 in Duitsland is syndroomsurveillance ingezet omdat zowel de bron als de te verwachten omvang onduidelijk waren. De WHO had geadviseerd om bij patiënten met klachten van bloederige

diarree (een veelvoorkomend eerste symptoom in EHEC-patiënten), die bovendien rauw vlees of rauwe groenten hadden geconsumeerd of in Noord-Duitsland waren geweest, diagnostiek te verrichten.²³ Het Duitse Robert Koch Instituut (RKI) heeft destijds syndroomsurveillance op klachten van bloederige diarree opgestart waaraan 181 eerstehulpdiensten verspreid over verschillende deelstaten meededen. De gegevens werden dagelijks via fax of e-mail verzonden naar het RKI. Uit de analyse bleek dat bloederige diarree meer voorkwam in de noordelijke deelstaten (3,3% op de eerste hulpdiensten versus 0,7% in andere deelstaten) en dat vrouwen vooral in de beginperiode oververtegenwoordigd waren (zie Figuur 3.3).²⁴ In de laatste week van de uitbraak (20-26 juni) waren de noordelijke deelstaten weer terug op de normale gemiddelde waarden van 0,8% patiënten met bloederige diarree. Verder onderzoek liet zien dat klassieke labsurveillance, doordat vooral bij ernstige gevallen aanvullend onderzoek gedaan wordt, een overschatting van de ernst en een onderschatting van de totale omvang van een epidemie zou geven. Syndroomsurveillance vangt ook een deel van de mildere gevallen en verbetert daarom de representativiteit van de incidentieschattingen tijdens een uitbraak.²⁵

3.3.3. Milieu- en omgevingsincidenten

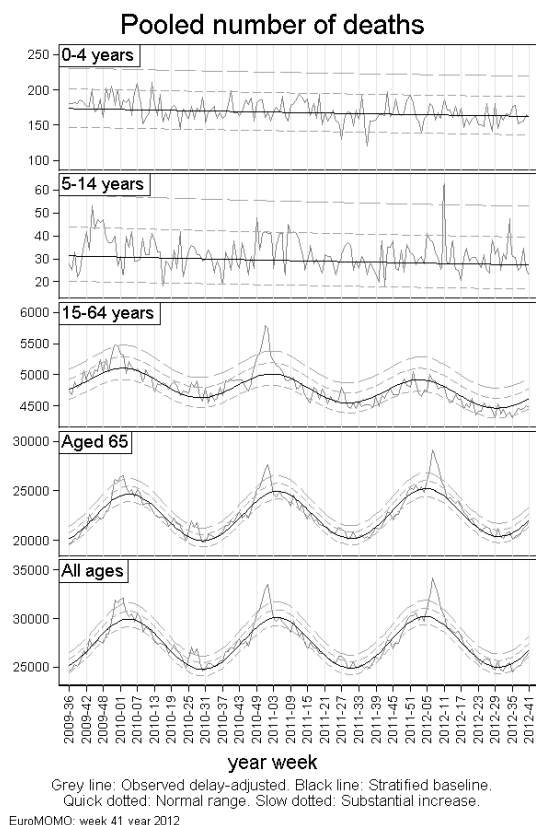
Tijdens de hittegolf in Europa van 2003 overleden onverwacht veel mensen (geschat totaal: 70.000 doden in Europa).²⁶ In bijna geen enkel Europees land bestond toen een sterftemonitoringsysteem. Sindsdien zijn in meerdere Europese landen zulke systemen opgezet en bestaat er ook een gezamenlijk Europees monitoringsysteem waar



Figuur 3.3 Proportie patiënten met bloederige diarree van alle bezoekers van eerstehulpdiensten, op basis van geslacht en leeftijd, en het aantal deelnemende eerstehulpdiensten in noordelijke Duitse deelstaten, mei en juni 2011 (n=1021).²⁴

ook Nederland aan meedoet samen met 14 andere Europese landen (European Mortality Monitoring (EuroMoMo)-Project). Zie Figuur 3.4 voor een voorbeeld van de gepoolde sterftedata.^{16, 27, 28} Op een aantal momenten was de gepoolde sterfte hoger dan verwacht, voornamelijk tijdens extreme koude, hitte en tijdens verheffingen van influenza.

Syndroomsurveillance is toegepast tijdens de uitbraak van de IJslandse vulkaan in 2010, waarvan de aswolk boven delen van Europa terechtkwam. In Engeland en Schotland werd data van huisartsen en medische telefoondiensten gebruikt om de volksgezondheid te monitoren.²⁹ Er bleek geen onverwachte toename te zien in de gemonitorde gezondheidsklachten.²⁹ Ook binnen andere Europese landen werd door het syndroomsurveillance-netwerk SIDARTha op het niveau van de spoedeisende hulp geen merkbaar effect gemeten van de aswolk.³⁰ Sidartha was een Europees project dat syndroomsurveillance op basis van gegevens van spoedeisende hulpdiensten heeft opgezet in een aantal regio's van een aantal Europese landen (<http://www.sidartha.eu>).



Figuur 3.4 Sterftcijfers in de EuroMoMo-regio, 2009-2012 www.euromomo.eu

Een lokale uitbraak in Engeland van cryptosporidiose door gecontamineerd drinkwater werd met syndroomsurveillance gemonitord.³¹ Uit de surveillance bleek dat de uitbraak groter was dan uit het standaard uitbraakonderzoek bleek. Tijdens het incident was er een piek in zowel de telefonische meldingen van diarreeklachten aan een nationale medische telefoonhulpdienst, als in het aantal huisartsconsulten voor diarree en gastro-enteritis. Deze aantallen lagen flink hoger (422 extra diarreegevallen) dan de 33 klinische gevallen die waren geïdentificeerd door traditioneel uitbraakonderzoek.

In Zweden bestaat vroegdetectie van norovirusgevallen. Het surveillancesysteem is gebaseerd op zoektermen (klachten van overgeven) ingevoerd op een gezondheidswebsite van de gemeente Stockholm met meer dan 1 miljoen bezoekers per maand.³² Deze websurveillance loopt 1 tot 4 weken voor op de labdiagnostiek. Op basis van deze surveillance wordt op de gezondheidssite van de overheid en via de media gewaarschuwd dat het norovirusseizoen is begonnen. Ook het Engelse syndroomsurveillancestelsel dat is gebaseerd op de telefonische hulpdienstdata laat zien dat dit een vroegdetectie voor norovirusuitbraken in ziekenhuizen oplevert.³³ In Zweden is onderzocht hoe het webzoekgedrag voor influenzasyndroom samenhangt met de trends in influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) en positieve labdiagnostiek. Dit model wordt nu gebruikt om het aantal IAZ-gevallen en positieve labuitslagen te voorspellen. Deze schattingen zijn onderdeel van de gangbare IAZ-surveillance geworden.^{34, 35} Deze surveillance op basis van internetzoektermen levert toegang tot een populatie van zieke personen die zich grotendeels (nog) niet bij een zorgverlener hebben gemeld.

3.4 Voor- en nadelen van syndroomsurveillance

Eerder onderzoek met retrospectieve data van Nederlandse medische registraties liet zien dat syndromen de gangbare trends van enkele bekende ziekteverwekkers kunnen reflecteren. Ook kunnen door syndroomsurveillance de verschuivingen in ziektelast en virulentie worden gevolgd. Bovendien kunnen nieuwe infectieziekte-uitbraken tijdig worden gedetecteerd.³⁶ Een ander voordeel van surveillance op basis van syndromen (klachten en gedrag) ten opzichte van surveillance op basis van ziekteverwekkers is dat het sneller kan zijn. Er hoeft immers niet gewacht te worden op diagnostiekuitslagen en het kan dus een bijdrage leveren aan de vroege signalering van infectieziekte-uitbraken. Bovendien zal met laboratoriumonderzoek een nieuw (type) pathogeen of een bepaalde antimicrobiële resistentie-eigenschap niet of niet altijd gediagnosticeerd kunnen worden. Hierdoor kan een uitbraak gemist worden die op basis van syndromen wel

opgemerkt zou kunnen worden. Daarnaast kan syndroom-surveillance tijdens een uitbraak helpen om de omvang, ernst, geografische spreiding en het tijdsbeloop te volgen. Met lopende syndroomsurveillance kan de geruststelling gegeven worden dat een gebeurtenis (zoals een veranderd pathogeen of een milieuramp) *niet* gepaard gaat met een toename van morbiditeit of mortaliteit in de bevolking. Signalen van onverwachte verheffingen van ziektebeelden kunnen gebruikt worden om vroegtijdig infectiebestrijding te initiëren of bijvoorbeeld de beschikbare zorgcapaciteit tijdig te kunnen op- of afschalen. Syndroomsurveillance kan een andere populatie monitoren dan bestaande huisarts- of ziekenhuisgeoriënteerde surveillancesystemen. Namelijk, niet iedereen bezoekt bij relatief milde klachten even snel een huisarts. Syndroomsurveillance, bijvoorbeeld gebaseerd op internetzoekgegevens, kan een andere patiëntencategorie vangen en zo een completer beeld geven van de impact van een uitbraak. Ook het analyseren van syndromen op retrospectieve gegevens (dus niet realtime syndroomsurveillance) is een waardevolle aanvulling gebleken om de impact van uitbraken van nieuwe varianten van bekende verwekkers inzichtelijk te maken.

Er zijn ook nadelen te noemen. Syndroomsurveillance kan de werklast en de kosten verhogen. Immers, een signaal dient geverifieerd te worden en vervolgens moet er actie op ondernomen worden, zoals het inzetten van diagnostiek en het uitvoeren van een veldstudie om het tijdsbeloop, de plaats en de persoonskenmerken van een signaal beter te definiëren. Een goede afstelling van detectiealgoritmes is noodzakelijk om het aantal foutpositieve signalen tot een minimum te beperken. Daarnaast doven veel uitbraken zonder interventies vanzelf uit. Bovendien zal een deel van de signalen die daadwerkelijk relevant zijn voor de volksgezondheid wellicht iets later, maar meestal toch tijdig genoeg gedetecteerd worden door de bestaande, op laboratoriumdiagnostiek gebaseerde surveillance-systemen. Het verifiëren van signalen kan ingewikkeld zijn vanwege privacyregels. Patiënten kunnen niet of niet altijd benaderd worden voor bemonstering om de veroorzakende ziekteverwekker te diagnosticeren.

Het opzetten en onderhouden van een syndroomsurveillance-systeem blijkt een investering. De participatie van belanghebbenden is hierbij essentieel. Een netwerk van zorgprofessionals is nodig en moet worden opgebouwd. Een bestaande dreiging kan de participatie vereenvoudigen. Een succesvolle participatie vanuit het veld kan bereikt worden als er een minimale inspanning van de belanghebbenden nodig is of bij een naadloze aansluiting op bestaande informatiesystemen. Ook is regelmatige terugkoppeling vanuit een lopend surveillance-systeem richting belanghebbenden raadzaam om betrokkenheid te bestendigen.

In veel landen bestaan nu syndroomsurveillance-systemen waar het een flexibele methode is om surveillance op te

starten. In het huidige digitale tijdperk worden veel gezondheidsgegevens door zorgverleners dagelijks geregistreerd in geordende datasets, waardoor syndroom-surveillance een optie is geworden om het inzicht van gezondheidsautoriteiten in het vóórkomen van ziekten en klachten onder de bevolking te verbeteren.

3.5 Het nut van syndroomsurveillance

Het nut van syndroomsurveillance wordt veelal beoordeeld op vroege detectie van uitbraakclusters. De meeste studies over het nut van syndroomsurveillance evalueren dan ook of een incident werd opgepikt. Er bestaat weinig literatuur waarin het bredere nut van syndroomsurveillance werd bestudeerd, zoals inzicht in het normale voorkomen van symptomen of in de ernst van de ziektelast of zorgvraag ten tijde van uitbraken. Uit het Engelse en Franse systeem kan indirect geconcludeerd worden dat deze landen syndroomsurveillance de moeite waard vinden. In deze landen is syndroomsurveillance routinematig opgenomen in de nationale surveillanceprogramma's.⁴ Het Engelse systeem is in de loop der jaren uitgebreid qua dekking en databronnen. De uitbreiding die is gedaan voor de Olympische Spelen in Londen in 2012 wordt ook na de Spelen in stand gehouden. In Duitsland was tijdens de EHEC-uitbraak niet meteen een antwoord te geven op de vraag wat de bron van de besmettingen was en in welke mate en in welke geografische regio's besmetting had plaatsgevonden. Hierbij vormde syndroomsurveillance naar bloederige diarree een van de gereedschappen om meer vat op de uitbraak te krijgen.²⁴ Evaluaties over de behaalde gezondheidswinst en de kosteneffectiviteit van deze systemen zijn niet beschikbaar en waarschijnlijk moeilijk uit te voeren.

De eerdergenoemde Europese voorbeelden van syndroomsurveillance hebben tot een aantal gevolgen geleid zoals: 1) preventie en bestrijding van infectieziekten, zoals extra aandacht voor hygiënemaatregelen bij de start van een norovirusuitbraak in ziekenhuizen en onder de bevolking; 2) geruststelling van de bevolking; 3) het bijhouden van de stand van zaken en het schatten van de mate van de gezondheidsklachten onder de bevolking. Hoewel er al een aantal jaren geleden een basisstructuur is opgezet door het Amerikaanse CDC om te evalueren of een surveillance-systeem uitbraken tijdig detecteert, zijn er nog geen criteria opgesteld waarmee besloten kan worden of de behaalde successen de moeite van het systeem waard zijn.³ In een Engelse evaluatie werd omschreven dat het doorgeven van signalen aan lokale gezondheidsprofessionals regelmatig leidde tot (niet nader omschreven) bestrijdingsmaatregelen.³⁷ Ook leidde het systeem tot additioneel wetenschappelijk onderzoek en het ontstaan van netwerken tussen volksgezondheidsprofessionals. Een Nederlandse evaluatie van de mogelijkheden van

syndroomsurveillance concludeerde dat het de potentie heeft om de blinde vlekken van andere surveillancesystemen af te dekken, dankzij het detecteren van onverwachte lokale uitbraken, het monitoren van ziektelast in de populatie en van veranderingen in resistentie en virulentie van gangbare ziekteverwekkers.³⁸

Om in Nederland het vóórkomen van infectieziekten in de gaten te houden en de gevolgen van incidenten te kunnen monitoren wordt de NIVEL-surveillance van huisartsen uitgebreid. De dekkingsgraad wordt verhoogd en syndromen worden wekelijks geanalyseerd. Er is in Nederland een aantal initiatieven met gebruik van een syndroomsurveillancebenadering (zie paragraaf 3.6) waarbij de traditionele manier van uitbraakonderzoek niet volledig voldoet aan de behoefte van betrokken onderzoekers en zorgprofessionals. De praktijk moet uitwijzen of syndroomsurveillance tot toepasbare informatie leidt voor de infectieziekte- en rampenbestrijding en voor bestuurders. Eerder genoemde voorbeelden geven bovendien aan dat syndroomsurveillance niet alleen toepasbaar is voor infectieziekten, maar dat het een breder inzetbaar middel is voor het monitoren van allerlei soorten incidenten. Wat betreft de volksgezondheid is het soms moeilijk om aan te tonen wat het nut is van preventie van ziekte. Dit is, gezien de onvoorspelbaarheid van uitbraken, niet eenvoudig te onderzoeken. Ook is het lastig om vooraf exact inzichtelijk te maken hoeveel ziektegevallen voorkomen worden met een lopend syndroomsurveillancestelsel, omdat dit ook afhankelijk zal zijn van de acties die op een signaal genomen worden. Wel is er zonder surveillance minder inzicht in het vóórkomen en in de ernst van ziekten. Syndroomsurveillance is complementair aan de traditionele surveillance. Het is een manier om een vinger aan de pols te houden van klachten onder de bevolking, waardoor mogelijk eerder, alerter en beter geïnformeerd ingegrepen kan worden.

3.6 Overzicht van Nederlandse syndroomsurveillance-activiteiten

In het voorjaar van 2012 heeft het RIVM geïnventariseerd welke syndroomsurveillanceprojecten er lopen of gepland zijn. Tijdens een recente bijeenkomst van de Triple-S-studie⁴ (Brussel, juni 2012) is door betrokkenen verslag gedaan over de opzet van de verschillende Nederlandse systemen.

3.6.1 NIVEL- influenza- en morbiditeitsurveillance

Al sinds 1970 rapporteren de CMR-Peilstations van het NIVEL wekelijks het aantal patiënten dat hun huisarts

consulteert met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ).³⁹ Bij een aantal patiënten wordt een keel- en een neuswat afgenomen, die door het RIVM geanalyseerd worden. Als een monster positief is voor het influenzavirus dan wordt het vervolgens getypeerd. De virusisolaten worden, evenals de isolaten van ziekenhuislaboratoria, verzameld door het Erasmus MC voor verdere karakterisering. Deze informatie wordt daarna gebruikt voor advisering over de samenstelling van vaccins. Voor de internationale surveillance worden de gegevens doorgegeven aan het ECDC en aan de WHO. Om de surveillance naar kleinere geografische regio's of leeftijdsgroepen mogelijk te maken heeft het NIVEL de dekkingsgraad verhoogd naar ongeveer 5% van de bevolking (circa 200 huisartspraktijken met circa 800.000 ingeschreven patiënten). Deze grotere dataverzameling onder de naam Surveillance Netwerk Nederland (SuNN) is gebaseerd op routinematig beschikbare (geanonimiseerde) informatie over morbiditeit, zoals wordt vastgelegd in de elektronische medische patiëntendossiers. Met deze gegevens, die wekelijks verzameld worden, kan niet alleen het vóórkomen van infectieziekten in de gaten worden gehouden, maar ook de gevolgen van zoonosen, bioterroristische aanslagen, rampen en hittegolven. Door de geautomatiseerde wijze van gegevens verzamelen is ook een dagelijkse rapportage indien gewenst mogelijk (Samenwerkingsproject van NIVEL, Erasmus MC en RIVM-Cib).

3.6.2 Grote Griepmeting

Sinds november 2003 is de website en database www.degrotegriepmeting.nl, en haar Belgische variant www.degrotegriepmeting.be, in functie als online epidemiologisch onderzoek naar de actuele verspreiding van verkoudheid en het griepvirus in Nederland en België. Inmiddels zijn in 10 Europese landen websites opgezet en is er een gezamenlijke Europese website, te weten www.influenzanet.eu. Vrijwillige deelnemers melden zich aan op www.degrotegriepmeting.nl en ontvangen vervolgens elke week een e-mail met een oproep om via de website een lijst van symptomen in te vullen. Verzamelde en geanonimiseerde gegevens zijn ondermeer leeftijd, geslacht, huishouden, vaccinatie en de eerste vier cijfers van de postcode. Op de website wordt een kaart gegenereerd van de Benelux om inzichtelijk te maken waar griep en verkoudheid zich ophouden en hoe die zich ontwikkelen gedurende het winterseizoen (november-mei). Er zijn gemiddeld 30.000 deelnemers per griepseizoen. Uit een evaluatie bleek dit systeem zinvol te zijn om vroegtijdig influenza-activiteit waar te nemen. Risicogroepen zoals jonge kinderen en ouderen zijn nog ondervertegenwoordigd.⁴⁰ Om een virologisch beeld te krijgen worden in België inmiddels monsters afgenomen via de huisarts, waarbij de patiënt meteen wordt verzocht om deel te

nemen aan de griepmeting. Binnenkort wordt een mondiale organisatie opgezet met verscheidene partners voor een bredere (dus niet alleen griep) online ziektemonitoring.

(De Grote Griepmeting is een project van Science in Action en wordt gefinancierd door de Europese Commissie en door advertenties en sponsorbijdragen. Voor de mondiale organisatie wordt samengewerkt met Harvard Medical School, de Amerikaanse Skoll Foundation en het Australische Flu Tracking).

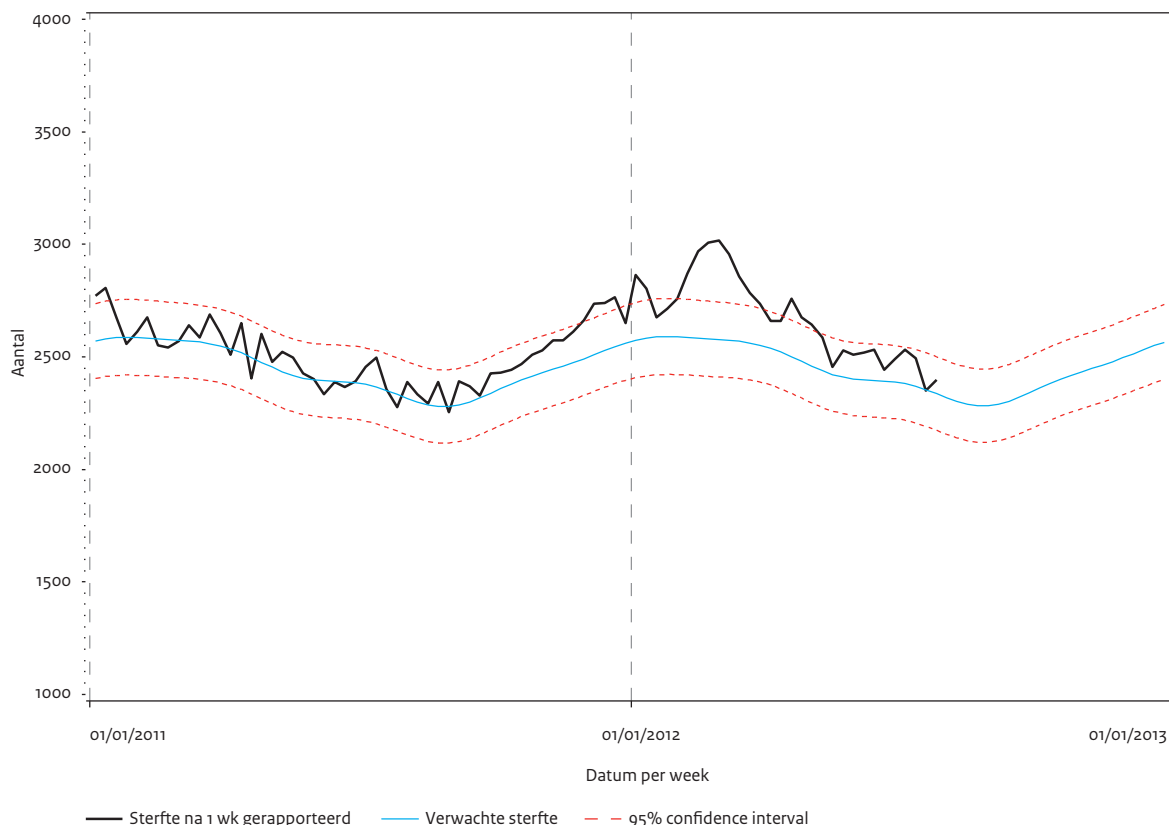
3.6.3 Monitoren van sterfte

Sinds 2009, het jaar waarin de influenzavirus A/H1N1-pandemie uitbrak, voert het RIVM-CIb in samenwerking met het CBS de sterftemonitoring uit. Het doel van deze surveillance is om wekelijks inzicht te geven in de aantallen gemelde sterfgevallen in Nederland. De huidige sterfte wordt vergeleken met de verwachte sterfte en overschrijdingswaarden, die zijn bepaald op basis van historische gegevens (2004-2011). Een wekelijkse rapportage wordt onder andere toegestuurd naar het

Signaleringsoverleg van het RIVM en doorgestuurd naar het 'European mortality monitoring'-project.²⁸ In het winterseizoen 2011/2012 zijn er 4 duidelijke verheffingen geweest in de sterfte. De pieken vielen samen met, deels overlappende, verheffingen in RSV, influenzavirus A en een periode van extreme koude. Met retrospectieve analyses wordt getracht te kwantificeren in welke mate elk van deze factoren heeft bijgedragen aan de verhoogde sterfte, zoals al eerder is gedaan: voor norovirus⁴¹, pandemische influenza⁴² en een aantal gangbare infecties in Nederland (Samenwerkingsproject RIVM -CIb en Centraal Bureau voor de Statistiek).⁴³

3.6.4 Surveillance op kinderdagverblijven naar infectieziekten

Kinderdagverblijven zijn een bron van infectieziekten voor kinderen en hun ouders/verzorgers. Het doel van Kinderdagverblijven Infectieziekten Surveillance Systeem (KIzSS) is ziekteverwekkers, risicofactoren en ziektelast van infectieziekten in Nederlandse kinderdagverblijven in kaart te brengen. Daarnaast wordt de effectiviteit getoetst



Figuur 3.5 Wekelijkse sterfte in Nederland 2011/2012 (sterftes binnen 2 weken gemeld aan CBS). Blauw: verwachte sterfte; Rood: overschrijdingswaarden. (Samenwerkingsproject van RIVM-CIb en Centraal Bureau voor de Statistiek).

van (hygiëne)richtlijnen die bestaan om infectieziekten in kinderdagverblijven te bestrijden. KlzSS is een initiatief van het RIVM-CIb en er wordt samengewerkt met het Julius Centrum (Universiteit Utrecht) en het Laboratorium voor Infectieziekten in Friesland. In totaal leveren 104 kinderdagverblijven gegevens aan KlzSS. Wekelijks turft men het aantal zieke kinderen in het kinderdagverblijf, de symptomen die optreden, afwezigheidsduur, antibioticumgebruik, huisartsbezoek en ziekenhuisopname. Maandelijks worden 10 fecesmonsters verzameld van 10 willekeurige kinderen (zowel met als zonder zichtbare ziekteklachten). Deze monsters worden getest op *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Clostridium*, norovirus, sapovirus, rotavirus, adenovirus, astrovirus, *Dientamoeba*, *Giardia* en *Cryptosporidium*. KlzSS is gestart op 1 maart 2010 en duurt in ieder geval tot 1 maart 2014 (Samenwerkings-project van het RIVM-CIb, Julius Centrum Utrecht en het Laboratorium voor Infectieziekten in Friesland).

3.6.5 Infectieziektensurveillance-netwerk in Verpleeghuizen

Surveillance Netwerk Infectieziekten in Verpleeghuizen (SNIV) heeft als doel inzicht te krijgen in het vóórkomen van infectieziekten in verpleeghuizen om daarmee hygiëne en infectiepreventie in verpleeghuizen te verbeteren. Verpleeghuizen registreren wekelijks infectieziekten op basis van klinische definities: gastro-enteritis, influenza-achtig ziektebeeld, vermoedelijk pneumonie en urineweg-infecties. Daarnaast wordt wekelijks het aantal sterfgevallen geteld. Er nemen 27 verpleeghuizen deel aan dit surveillance-netwerk, gelijkmatig verspreid over Nederland. Om inzicht te krijgen in de verwekkers wordt voor influenza-achtig ziektebeeld aanvullende diagnostiek gedaan (getest wordt er op de volgende ziekteverwekkers: Influenzavirus, RSV, Enterovirus, Rhinovirus). SNIV is gestart op 1 januari 2009 (Project van het RIVM-CIb).

3.6.6 Regionale syndroomsurveillance tijdens de influenzapandemie

Omdat de gegevens over het aantal patiënten met influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) niet op GGD-regioniveau beschikbaar waren tijdens de griepandemie van 2009, heeft de GGD Zuid-Holland Zuid destijds een tijdelijk regionaal syndroomsurveillance-systeem opgezet van het influenza-achtig ziektebeeld met een capaciteits-monitoring in huisartspraktijken.⁴⁴ Deze pilot ontstond uit de wens om meer (dagelijks) inzicht te krijgen in de regionale situatie wat betreft de pandemie en om ketenpartners tijdens een ernstige epidemie dagelijks te kunnen adviseren over onder meer opschaling op basis van regionale informatie. De praktijkassistenten uit huisartspraktijken hielden bij hoeveel patiënten zich in de

praktijk meldden met IAZ-klachten, waarbij zowel telefoontjes, consulten als visites dagelijks werden geturfd op papier en dagelijks per fax of via een web-based vragenlijst naar de GGD werden opgestuurd. Ten minste twee keer per week werden de ingestuurde gegevens geanalyseerd; bij een stijgende trend werd dagelijks geanalyseerd. De griepcoördinatoren van de huisartswaarnemgroepen ontvingen wekelijks een overzicht van de capaciteitsdata. De implementatie van dit monitorings-systeem heeft laten zien dat het mogelijk is om op korte termijn en relatief onvoorbereid een tijdelijk regionaal monitorings-systeem op te zetten met voldoende dekking. Ook geeft de data aan dat een epidemie zich regionaal mogelijk afwijkend kan ontwikkelen ten opzichte van de landelijke trend, wat zou kunnen wijzen op een toegevoegd nut van regionale surveillance indien de pandemie zich ernstiger had ontwikkeld. Dit onderzoek onderstreept ook het nut van het uitbreiden van het NIVEL huisartsen-surveillance-systeem om de dekkingsgraad over heel Nederland te verhogen. Ten opzichte van ad-hocsystemen biedt een continu lopend systeem naast organisatorische voordelen het voordeel van het beschikbaar hebben van baseline informatie (aantallen te verwachten gezondheidsklachten) waartegen prevalenties tijdens uitbraken of andere incidenten afgezet kunnen worden om beter inzicht te krijgen in de mate van verhoging (Project van GGD Zuid-Holland Zuid).

3.6.7 Syndroomsurveillance in Haaglanden en Hollands Midden

Integrated Crises Alert and Response System (ICARES) heeft als doel crisissituaties eerder te onderkennen en eerder en dus beter te beheersen. Hiervoor wordt een web-based systeem opgezet in de regio's Haaglanden en Hollands Midden dat real-time eventuele clusters van ziektebeelden kan signaleren (in tijd en plaats). In de pilotfase zal worden gefocust op uitbraken van infectieziekten. Er zullen dagelijks gegevens over drie syndromen worden verzameld uit huisartsenpraktijken, huisartsenposten, spoedeisende hulpen en intensive care units (luchtweginfecties, leverinfecties en infecties van het centraal zenuwstelsel). Eventuele verheffingen leiden tot nader onderzoek via de aangesloten huisartsen en instellingen. Dit pilotproject zal informatie leveren over de haalbaarheid, randvoorwaarden en toegevoegde waarde van een geautomatiseerd syndroomsurveillance-systeem. Zo mogelijk zal het uitgebreid worden met data uit andere domeinen (bijvoorbeeld laboratoria, gevaarlijke stoffen, ambulancediensten en begrafenisondernemers) (Samenwerkingsproject van LUMC, RIVM-CIb en Academische Werkplaats Publieke Gezondheid Noordelijk Zuid-Holland).

3.6.8 Surveillance, Assurance & Monitoring in de Euregio Maas-Rijn

De afdeling International Health van de Universiteit Maastricht werkt samen met de veiligheidsregio Zuid-Limburg (EMRIC+) in het pilotproject Surveillance, Assurance & Monitoring in de Euregio Maas-Rijn (SAM@EMR). Dit project ontwikkelt een syndroomsurveillancesysteem voor de regio Maas-Rijn (grensgebied België, Duitsland en Nederland) op basis van gegevens van spoedeisende hulpdiensten. In dit real-time systeem zullen medische patiëntendata dagelijks gegroepeerd worden tot syndromen (bijvoorbeeld, influenza-achtige ziekte, cardiovasculaire problemen) en vervolgens geanalyseerd en (geo-)grafisch weergegeven worden. SAM@EMR kan zo real-time informatie verschaffen over de gevolgen voor de gezondheid van plotseling optredende potentieel bedreigende gebeurtenissen die in de grensstreek plaatsvinden en relevant zijn voor capaciteitsplanning en verbeterde samenwerking in het grensgebied (Samenwerkingsproject van afdeling International Health van de Universiteit Maastricht en de veiligheidsregio Zuid-Limburg (EMRIC+)).

3.6.9 Veterinaire syndroomsurveillance

In Nederland is sinds 2002 een monitorings- en surveillanceprogramma actief dat door de Gezondheidsdienst voor Dieren (GD) wordt uitgevoerd. Onderdeel van dit programma zijn een telefonische helpdesk voor dierenartsen (GD-veekijker), analyse van sectiezaalresultaten, en het bijhouden van de aantallen ingestuurde laboratoriummonsters voor specifieke onderzoeken. De GD-veekijker wordt door dierenartsen benaderd voor ziektesymptomen waar geen diagnose bij past en bij veranderingen in ziektebeelden van bekende aandoeningen. In de pluimvee- en varkenssector geven een aantal gespecialiseerde dierenartsenpraktijken elke week de aantallen syndromen door waarvoor bedrijfsvisites zijn afgelegd. Aanvullend pathologisch onderzoek is uitermate geschikt om onbekende of in Nederland niet-voorkomende aandoeningen op te sporen. Actieve componenten van het monitorings- en surveillancesysteem zijn het analyseren van gecombineerde gegevens van meerdere agrarische bedrijven om trends in de tijd op te sporen. In de afgelopen 10 jaar heeft dit programma meerdere keren haar nut bewezen (bijvoorbeeld bij het opsporen van parafilariose, vergiftigingen, blauwtong en Schmallenbergvirus).⁴⁵⁻⁴⁸ Ook voor aviaire influenza bij pluimvee bestaat vroege detectie via syndroomsurveillance waarbij afspraken zijn gemaakt (ook op Europees niveau) om bij een zeker percentage mortaliteit dieren in te sturen voor onderzoek. (Project Gezondheidsdienst voor Dieren).⁴⁹⁻⁵¹

3.6.10 Labsurveillance op syndromen

Wanneer syndroomsurveillance systemen een verheffing signaleren is het van belang voor de bestrijding om snel de ziekteverwekker te bepalen of uit te sluiten. Het Laboratorium voor Infectieziekten en Screening van het RIVM (RIVM-LIS) ontwikkelt testen en testalgoritmes voor verschillende syndromen in samenwerking met nationale en internationale partners. Een goede connectie tussen syndroomsurveillance en diagnostiek is belangrijk om maatregelen op te kunnen baseren voor infectiebestrijding (de respons). Daarom moet diagnostiek idealiter laagdrempelig zijn (weinig of niet-invasief), snel, en er moet getest worden op basis van doordachte algoritmen van waarschijnlijk verwekkers. Aanvragen voor laboratoriumdiagnostiek zijn potentieel geschikt voor syndroomsurveillance.³⁶ Op dit moment worden trends in negatieve uitslagen vooral gebruikt als onderdeel van de kwaliteitsbewaking van laboratoriumdiagnostiek, om mogelijke problemen met bepalingen te signaleren. Binnen de werkgroep Arbovirussen in Nederland wordt onderzocht in hoeverre aanvragen voor deze diagnostiek bij reizigers (afgestemd op regio van herkomst) geschikt te maken is voor een vorm van signalering. Ook wordt er in China en Vietnam een antistofarray getest om bij mensen en kippen met luchtwegklachten te screenen op onder andere dierlijke influenza. Deze testen kunnen ook bij een Nederlandse uitbraak gebruikt worden. Tot slot kan bij een cluster met vlekjesziekten middels weinig invasieve diagnostiek gescreend worden op verscheidene potentiële verwekkers zoals rubella, mazelen en parvo-B19-virus (Project RIVM-LIS).

3.7 Literatuur

1. van den Wijngaard CC, van Asten L, van Vliet JA, van Pelt W, Koopmans M. Syndroomsurveillance om uitbraken van ongebruikelijke infectieziekten vroegtijdig te signaleren [Syndromic surveillance for the detection of outbreaks of unusual infectious diseases]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149(40):2243-5.
2. Henning KJ. What is syndromic surveillance? *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53 Suppl:5-11.
3. Buehler JW, Hopkins RS, Overhage JM, Sosin DM, Tong V. Framework for evaluating public health surveillance systems for early detection of outbreaks: recommendations from the CDC Working Group. *MMWR Recomm Rep* 2004;53(RR-5):1-11.
4. Project TS. Assessment of syndromic surveillance in Europe. *Lancet*;378(9806):1833-4.
5. Heijnen ML, Dorigo-Zetsma JW, Bartelds AI, Wilbrink B, Sprenger MJ. Surveillance of respiratory pathogens and influenza-like illnesses in general practices - The Netherlands, winter 1997-98. *Euro Surveill* 1999;4(7):81-84.
6. Hertzberger LI, Huisman J, Wilterdink JB. [The global eradication of polio by the year 2000]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142(17):972-3.
7. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/ademhalingswegen/influenza/hoe-werkt-eiss/>.
8. <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/communicable-diseases/poliomyelitis/policy/what-to-do-about-a-suspected-polio-case>.
9. <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/communicable-diseases/poliomyelitis/facts-and-figures/monthly-data-summary-tables-for-vaccine-preventable-diseases>.
10. Donker GA. Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland 2006: NIVEL, 2007.
11. van den Wijngaard CC, van Asten L, van Pelt W, Doornbos G, Nagelkerke NJ, Donker GA, et al. Syndromic surveillance for local outbreaks of lower-respiratory infections: would it work? *PLoS One* 2010;5(4):e10406.
12. van den Wijngaard CC, Dijkstra F, van Pelt W, van Asten L, Kretzschmar M, Schimmer B, et al. In search of hidden Q-fever outbreaks: linking syndromic hospital clusters to infected goat farms. *Epidemiol Infect* 2011;139(1):19-26.
13. HPA. Syndromic Systems and Bulletin archive <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/RealtimeSyndromicSurveillance/SyndromicSystemsAndBulletinArchive/>.
14. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Bulletin-SOS-Medecins/Tous-les-numeros>.
15. Flamand C, Larrieu S, Couvy F, Jouves B, Josseran L, Filleul L. Validation of a syndromic surveillance system using a general practitioner house calls network, Bordeaux, France. *Euro Surveill* 2008;13(25).
16. Josseran L, Nicolau J, Caillere N, Astagneau P, Brucker G. Syndromic surveillance based on emergency department activity and crude mortality: two examples. *Euro Surveill* 2006;11(12):225-9.
17. HPA. Mass Gatherings Syndromic Surveillance <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/RealtimeSyndromicSurveillance/MassGatherings/>.
18. Elliot AJ, Hughes HE, Hughes TC, Locker TE, Shannon T, Heyworth J, et al. Establishing an emergency department syndromic surveillance system to support the London 2012 Olympic and Paralympic Games. *Emerg Med J* 2012 Feb 25.
19. Harcourt SE, Fletcher J, Loveridge P, Bains A, Morbey R, Yeates A, et al. Developing a new syndromic surveillance system for the London 2012 Olympic and Paralympic Games. *Epidemiol Infect* 2012 Aug 1-5.
20. HPA. Surveillance for Undiagnosed Serious Infectious Illness (USII): London Olympic and Paralympic Games 2012 http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317134792951, 2012.
21. Dafni UG, Tsiodras S, Panagiotakos D, Gkolfinopoulou K, Kouvatseas G, Tsourti Z, et al. Algorithm for statistical detection of peaks--syndromic surveillance system for the Athens 2004 Olympic Games. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53 Suppl:86-94.
22. Gesteland PH, Gardner RM, Tsui FC, Espino JU, Rolfs RT, James BC, et al. Automated syndromic surveillance for the 2002 Winter Olympics. *J Am Med Inform Assoc* 2003;10(6):547-54.
23. WHO. Public health review of the enterohaemorrhagic *Escherichia coli* outbreak in Germany, http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/144981/EHEC_outbreak_10_June_2011.pdf, 2011.
24. RKI. EHEC/HUS O104:H4 Outbreak Germany, May/June 2011 http://www.rki.de/EN/Home/EHEC_Report.pdf?__blob=publicationFile, 2011.
25. H Englund WH. Surveillance and outbreak reports Using an outbreak to study the sensitivity of the surveillance of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* and other enteropathic *Escherichia coli* in Bavaria, Germany, January to October 2011 *Eurosurveillance* 2012;17(34).
26. Robine JM, Cheung SL, Le Roy S, Van Oyen H, Griffiths C, Michel JP, et al. Death toll exceeded 70,000 in Europe during the summer of 2003. *C R Biol* 2008;331(2):171-8.
27. Cox B, Wuillaume F, Van Oyen H, Maes S. Monitoring of all-cause mortality in Belgium (Be-MOMO): a new and automated system for the early detection and quantification of the mortality impact of public health

- events. *Int J Public Health*;55(4):251-9.
28. Mazick A, Gergonne B, Nielsen J, Wuillaume F, Virtanen MJ, Fouillet A, et al. Excess mortality among the elderly in 12 European countries, February and March 2012. *Euro Surveill* 2012 Apr 5;17(14).
 29. Elliot AJ, Singh N, Loveridge P, Harcourt S, Smith S, Pnaiser R, et al. Syndromic surveillance to assess the potential public health impact of the Icelandic volcanic ash plume across the United Kingdom, April 2010. *Euro Surveill* 2010 Jun 10;15(23).
 30. Rosenkötter N ZA, Garcia-Castrillo Riesgo L, Vergeiner G, Fischer M, Krafft T, Brand, H., Lippert F, Krämer A, Pinheiro, P. SIDARTHa Volcanic Ash Cloud Rapid Public Health Impact Assessment. Regional public health impact of volcanic ash cloud covering Europe after eruption of Eyjafjallajökull, Iceland starting April 14th, 2010. Results as of May 15th, 2010 http://www.sidartha.eu/docs/SIDARTHa_rapidassessment_volcanicashcloud2010.pdf.
 31. Smith S, Elliot AJ, Mallaghan C, Modha D, Hippisley-Cox J, Large S, et al. Value of syndromic surveillance in monitoring a focal waterborne outbreak due to an unusual *Cryptosporidium* genotype in Northamptonshire, United Kingdom, June - July 2008. *Euro Surveill* 2010 Aug 19;15(33):19643.
 32. Hulth A, Andersson Y, Hedlund KO, Andersson M. Eye-opening approach to norovirus surveillance. *Emerg Infect Dis* 2010 Aug;16(8):1319-21.
 33. Loveridge P, Cooper D, Elliot AJ, Harris J, Gray J, Large S, et al. Vomiting calls to NHS Direct provide an early warning of norovirus outbreaks in hospitals. *J Hosp Infect* 2010 Apr;74(4):385-93.
 34. Hulth A, Rydevik G, Linde A. Web queries as a source for syndromic surveillance. *PLoS One* 2009;4(2):e4378.
 35. Hulth A, Rydevik G. Web query-based surveillance in Sweden during the influenza A(H1N1)2009 pandemic, April 2009 to February 2010. *Euro Surveill* 2011 May 5;16(18).
 36. van den Wijngaard C, van Asten L, van Pelt W, Nagelkerke NJ, Verheij R, de Neeling AJ, et al. Validation of syndromic surveillance for respiratory pathogen activity. *Emerg Infect Dis* 2008;14(6):917-25.
 37. Doroshenko A, Cooper D, Smith G, Gerard E, Chinemana F, Verlander N, et al. Evaluation of syndromic surveillance based on National Health Service Direct derived data--England and Wales. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54 Suppl:117-22.
 38. van den Wijngaard CC, van Pelt W, Nagelkerke NJ, Kretzschmar M, Koopmans MP. Evaluation of syndromic surveillance in the Netherlands: its added value and recommendations for implementation. *Euro Surveill* 2011 Mar 3;16(9).
 39. Donker GA. Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland 2010, 2010.
 40. Friesema IH, Koppeschaar CE, Donker GA, Dijkstra F, van Noort SP, Smalenburg R, et al. Internet-based monitoring of influenza-like illness in the general population: experience of five influenza seasons in The Netherlands. *Vaccine* 2009;27(45):6353-7.
 41. van Asten L, Siebenga J, van den Wijngaard C, Verheij R, van Vliet H, Kretzschmar M, et al. Unspecified gastroenteritis illness and deaths in the elderly associated with norovirus epidemics. *Epidemiology* 2011;22(3):336-43.
 42. Wijngaard CC, Asten L, Koopmans MP, Pelt W, Nagelkerke NJ, Wielders CC, et al. Comparing pandemic to seasonal influenza mortality: moderate impact overall but high mortality in young children. *PLoS One* 2012;7(2):e31197.
 43. van Asten L, van den Wijngaard C, van Pelt W, van de Kasstele J, Meijer A, van der Hoek W, et al. Mortality attributable to 9 common infections: significant effect of influenza a, respiratory syncytial virus, influenza B, norovirus, and parainfluenza in elderly persons. *J Infect Dis* 2012;206(5):628-39.
 44. Jong d, Zwanenburg J-v, Kerkhof vd. Ervaringen met syndroomsurveillance influenza-achtig ziektebeeld in huisartsenpraktijken in 2009. *Infectieziektenbulletin* 2011;22(9).
 45. van Wuijckhuise L, Dercksen D, Muskens J, de Bruijn J, Scheepers M, Vrouwenraets R. [Bluetongue in The Netherlands; description of the first clinical cases and differential diagnosis. Common symptoms just a little different and in too many herds]. *Tijdschr Diergeneesk* 2006;131(18):649-54.
 46. van Wuijckhuise L, Groeneveld AG, Counotte GH, Kock P. [Suffocating, slow calves with a thick neck. Iodine deficiency in cattle]. *Tijdschr Diergeneesk* 2003;128(11):348-51.
 47. van Wuijckhuise L, Peutz J, Roumen M, Borgsteede F, Kock P. [Parafilaria: a new parasitic disease of cattle in The Netherlands]. *Tijdschr Diergeneesk* 2007;132(21):820-4.
 48. van Wuijckhuise L, Snoep J, Cremers G, Duvivier A, Groeneveld A, Ottens W, et al. [First case of pithomy-cotoxiosis (facial eczema) in the Netherlands]. *Tijdschr Diergeneesk* 2006;131(23):858-61.
 49. Elbers AR, Koch G, Bouma A. Performance of clinical signs in poultry for the detection of outbreaks during the avian influenza A (H7N7) epidemic in The Netherlands in 2003. *Avian Pathol* 2005;34(3):181-7.
 50. Elbers AR, Holtslag JB, Bouma A, Koch G. Within-flock mortality during the high-pathogenicity avian influenza (H7N7) epidemic in The Netherlands in 2003: implications for an early detection system. *Avian Dis* 2007;51(1 Suppl):304-8.
 51. Elbers AR, Loeffen WL, Koch G. Classical swine fever and avian influenza epidemics: lessons learned. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2012;125(1-2):21-6.

4 Bioinformatica en infectieziekten

S.M. van der Plas, A. Kroneman, P. Bijkerk, M.P.G. Koopmans, F.R. Mooi, D. van Soolingen, W.M. van Ballegooien, M.A.B. van der Sande, P.F.M. Teunis, M.E.E. Kretzschmar

4.1 Inleiding

Door de ontwikkeling van nieuwe technologieën is er sprake van een explosieve groei in de beschikbaarheid van biologische gegevens. Dit enorme volume aan informatie in combinatie met steeds betere gecomputeriseerde analysemethoden geeft nieuw inzicht in de preventie en bestrijding van infectieziekten. Het geheel van ontwikkelde en toegepaste methoden om grote hoeveelheden biologische gegevens te kunnen sorteren, visualiseren en interpreteren, noemen we bioinformatica (Figuur 4.1).

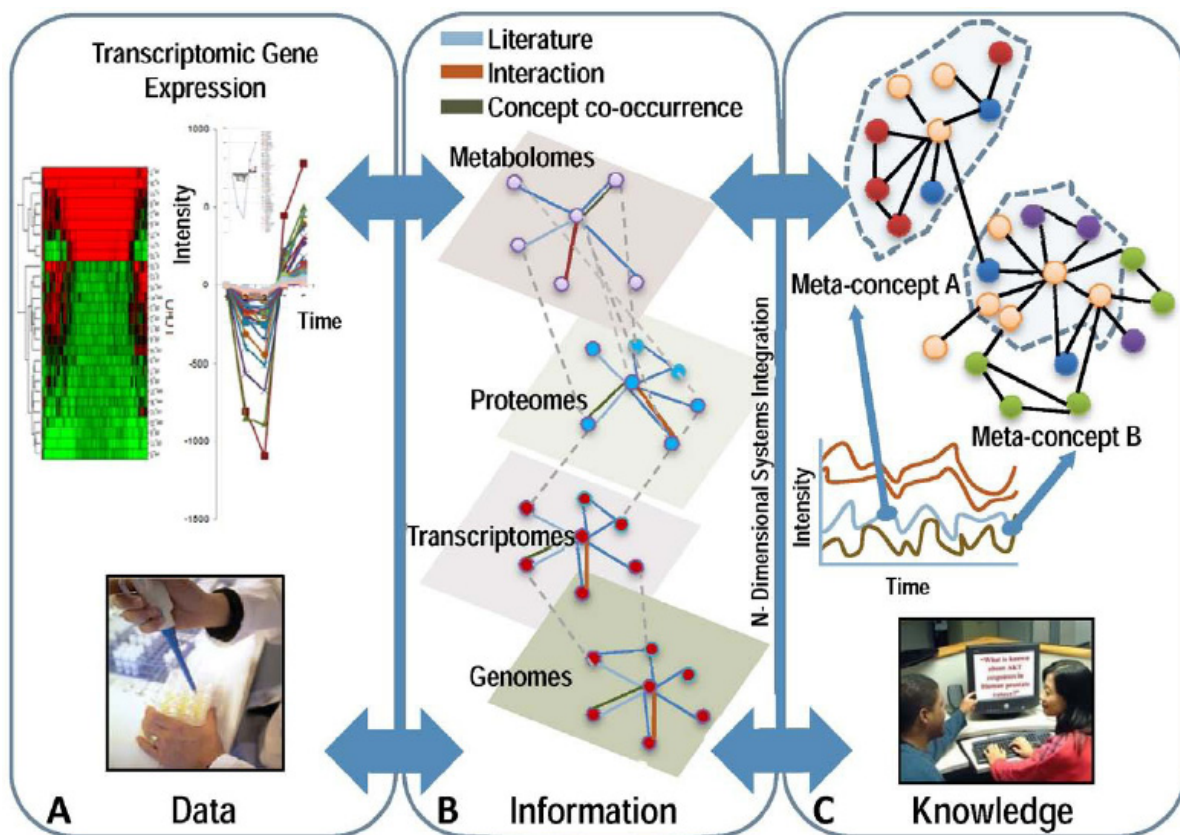
4.2 De betekenis van bioinformatica

De moleculaire biologie en de computerwetenschappen zijn nauw met elkaar verbonden sinds het begin van de jaren 70. Toen werden de eerste RNA-sequenties van kleine moleculen beschreven. In die tijd werd duidelijk dat de ruimtelijke structuur van RNA mogelijk voorspeld zou kunnen worden met de computer. Na het vaststellen van de eerste DNA sequenties in 1977, werd de samenwerking tussen computerwetenschappers en biologen intensiever. Naast algoritmes om DNA-sequenties te vertalen naar

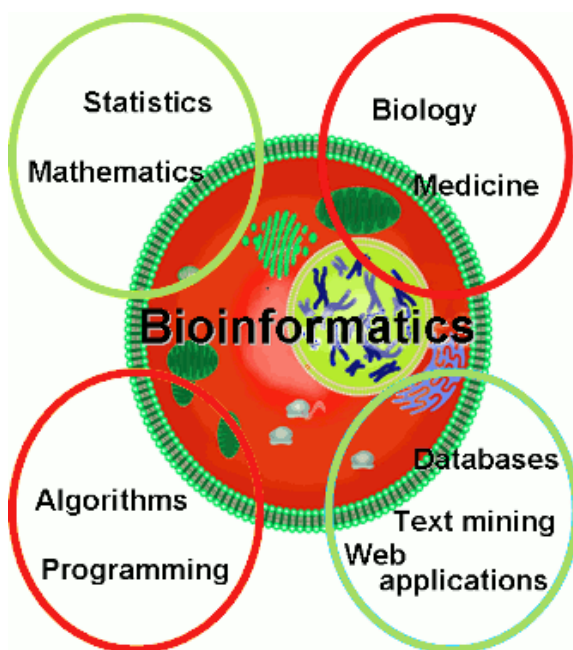
eiwitsequenties, kwamen er programma's om meer gecompliceerde patronen in het DNA te ontdekken. Snel daarna werd de bioinformatica geboren als wetenschapsveld.^{1,2}

De wetenschap bioinformatica kan worden verdeeld in twee subdisciplines: 1) onderzoek naar en ontwikkeling van de informatie-infrastructuur die nodig is voor de moderne biologie. En 2) de discipline die gewijd is aan het onderzoeken en beantwoorden van fundamentele en toegepaste biologische vragen. Zo combineert de bioinformatica wiskundige technieken, computerwetenschappen en biologie met als doel de variatie in biologische data te begrijpen (Figuur 4.2).³

Een van de kenmerken van bioinformatica is dat er relaties worden gelegd tussen grote hoeveelheden experimentele en/of routinematig vergaarde gegevens. Dit kunnen bijvoorbeeld gegevens zijn over de expressie van genen, getest in een micro-array waarin gelijktijdig duizenden genexpressies gemeten kunnen worden. Zo kan bijvoorbeeld onderzocht worden hoe genen uit een leukocyt reageren na blootstelling aan een pathogeen micro-organisme. Een gen dat steeds tot expressie komt na blootstelling, zou mogelijk kunnen dienen als biomarker bij het diagnosticeren van infecties door dat specifieke micro-organisme. Ook interacties tussen eiwitten, bijvoorbeeld tussen antistoffen en antigenen, worden steeds vaker met een micro-array getest. Door de voortgaande ontwikkeling van de sequencingme-



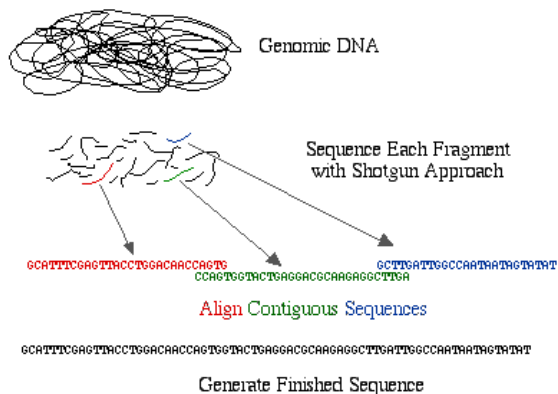
Figuur 4.1 Bioinformatica is het geheel van ontwikkelde en toegepaste methoden om grote hoeveelheden biologische gegevens te kunnen sorteren, visualiseren en interpreteren.



Figuur 4.2 Bioinformatica combineert wiskundige technieken, computerwetenschappen en biologie met als doel de variatie in biologische data te begrijpen.

thoden waarmee de nucleotidevolgorde van DNA, RNA of de aminozuurvolgorde van eiwitten wordt vastgesteld, is er een sterke groei in de beschikbaarheid van dit soort biologische gegevens. Moderne sequencingmethoden worden in toenemende mate gebruikt omdat deze resultaten sneller beschikbaar zijn dan resultaten van klassieke sequencingmethoden op basis van radioactief labelen.⁴ Ook 'whole genome sequencing' (WGS), waarbij de nucleotidevolgorde van een heel genoom wordt bepaald, vindt op steeds grotere schaal plaats. Hier speelt mee dat, sinds de komst van moderne sequentiebepalende technieken ('next generation sequencing'-methoden), de kosten om een sequentie te bepalen exponentieel zijn gedaald. Met de komst van nieuwe technieken zal deze kostendaling waarschijnlijk verder doorzetten.^{2,5} Door de beschikbaarheid van deze technieken staan vele biologische specialismen voor de uitdaging om de grote hoeveelheden complexe gegevens te analyseren, waarbij de conventionele analysemethoden niet meer voldoen. De bioinformatica biedt hier uitkomst. Door ontwikkeling van algoritmen en bijbehorende software kunnen sequentie-resultaten worden geassembleerd en functionele domeinen in genoomsequenties worden voorspeld (Figuur 4.3). Op dezelfde wijze ondersteunt de bioinformatica de analyse van grote hoeveelheden gegevens die uit micro-array-

Whole Genome Shotgun Sequencing Method



Figuur 4.3 Bioinformatica ontwikkelt algoritmen en bijbehorende software waarmee onder andere sequentieresultaten kunnen worden geassembleerd. Het proces waarmee de nucleotidevolg-orde van DNA wordt vastgesteld (Whole sequencing methode), verloopt als volgt: 1) DNA van een heel genoom van een mens, bacterie of virus wordt gefragmenteerd., 2) Gelijktijdig bepalen van de sequenties van afzonderlijke fragmenten. Dit levert, afhankelijk van de methode duizenden tot miljarden korte sequenties op., 3) Aan elkaar leggen van overlappende sequenties met behulp van bioinformatische technieken en een referentie genoom., 4) Genereren van de sequentie van het hele genoom.

experimenten komen. Door samenwerking tussen bio-informaticaspecialisten en andere wetenschappers ontstaat vervolgens nieuwe kennis. Zo krijgen we op het gebied van infectieziekten steeds meer inzicht in de moleculaire epidemiologie van pathogenen, in de mogelijkheden van virussen en bacteriën om te muteren, in hun interacties met gastheren en in hun evolutionaire strategieën.

De volgende paragrafen beschrijven de betekenis van de bioinformatica voor de diagnostiek, onze epidemiologische kennis van infectieziekten, de bestrijding en de wijze waarop we bestrijdingsmaatregelen evalueren. Daarnaast schetsen we wat nodig is om de ontwikkelingen in de bioinformatica te integreren in de dagelijkse praktijk van de infectieziektebestrijding.

4.3 De rol van bioinformatica in de diagnostiek, de epidemiologie en de bestrijding

4.3.1 Onderzoek naar nieuwe biomarkers voor diagnostiek, medicatie en vaccins

De genomische kennis over infectieziekten en hun pathogenese, die onder andere via de bioinformatica verworven wordt, geeft een impuls aan de ontwikkeling

van diagnostiek, de ontwikkeling van vaccins en de ontwikkeling van nieuwe antivirale en antibacteriële medicatie.⁶ Bioinformatische analyses kunnen namelijk leiden tot het vinden van nieuwe doelwitten voor diagnostiek en vaccins.⁷ Door sequenties uit de publieke databases in verband te brengen met gegevens uit klinische databases kunnen associaties tussen een bepaald fenotype, genotype of een bepaalde gastheerreactie worden geïdentificeerd.^{8,9} Dit is een van de manieren om te leren over de (functie van) genen die betrokken zijn bij moleculaire interactiemechanismen tussen pathogeen en gastheer of over het resistentiemechanisme van pathogenen. Vervolgens kunnen de sequenties of hun expressieproducten, die een belangrijke rol spelen bij deze mechanismen, gebruikt worden als biomarker voor diagnostiek of nieuwe behandelingen.

Ook voor het versneld identificeren van kandidaat-eiwitten voor vaccins gebruiken we gecomputeriseerde voorspellingen van immunogeniciteit en prevalentie van alle antigenen in een bepaald pathogeen.^{10,11} De antisera die op basis van een selectie van deze antigenen kunnen worden vervaardigd zouden mogelijk een specifiekere immuunrespons kunnen genereren dan de conventionele vaccins.¹² Het identificeren van de juiste beschermende antigenen uit een lange lijst van immunogene eiwitten is desalniettemin een uitdaging. Ook dan blijven conventionele methoden nodig om de significantie van een nieuw ontdekte kandidaat aan te tonen.¹¹ Echter, er bestaan ook interessante technologische ontwikkelingen die het mogelijk maken om dergelijke screenings op grote schaal uit te voeren met de daarbij behorende noodzaak voor complexe data-analyse.¹³

4.3.2 Standaardisatie en gebruik van typeringsgegevens

De bioinformatica maakt het mogelijk om moleculaire data, gegenereerd in verschillende laboratoria, te combineren en snel te analyseren op eventuele verheffingen en trends. Dit kan echter alleen als de gebruikte typeringsmethoden voor een bepaald pathogeen goed zijn afgestemd tussen laboratoria.⁹ Laboratoriumnetwerken, zoals NoroNet, delen sequentiegegevens van gevonden norovirusstammen in een gezamenlijke besloten database op het internet. Aan de database is een 'norovirus typing tool' gekoppeld die zorgt voor een gestandaardiseerde naamgeving van alle gevonden sequenties.¹⁴ Een soortgelijke tool is door het RIVM ontwikkeld voor typering van bacteriële pathogenen waaronder *Bordetella pertussis*.¹⁵ Een typeringstool bevat de sequenties van een representatieve set genomen van een bepaald pathogeen, die regelmatig wordt geactualiseerd.¹⁶ Laboratoria kunnen deze zogenaamde 'referentiegenomen' gebruiken om te bepalen tot welk type een pathogeen behoort. In routine-laboratoria bepaalt namelijk het dagelijkse werk welk deel

van de virus- of bacteriesequentie wordt gebruikt om een type vast te stellen. Dit maakt typeringsuitslagen tussen laboratoria beperkt vergelijkbaar. Het gebruik van een typeringstool is een eerste stap in de standaardisatie van typeringsanalyses.

Ook publieke databases als GenBank, MLSTNET, PulseNet en BioPortal dragen bij aan de verbeterde kennis van pathogenen. In deze databases kunnen sequenties van bacteriële en virusisolaten worden vergeleken met al bekende sequenties.

Systematische en bij voorkeur routinematige verzameling van genotyperingsgegevens is van belang voor de surveillance van infectieziekten. Genotypering geeft namelijk inzicht in de evolutie van het pathogeen in relatie tot de gastheer.¹⁷ Genetische variatie tussen pathogenen ontstaat onder andere door variaties in de immuniteit van de gastheer, vaccinatie, migratie van gastheren en seizoensinvloeden. 'Nieuwe' mutanten kunnen bestaande immuniteit omzeilen en zo tot uitbraken leiden. Op deze manier beïnvloedt de evolutie van pathogenen de epidemiologie. Voor snel evoluerende infectieziekten is de epidemische dynamiek moeilijk te begrijpen zonder inzicht in hun evolutie.

Onderzoek naar de wederzijdse relatie tussen evolutie en epidemiologie wordt fyldynamica genoemd. Bij dit onderzoek wordt, aan de hand van genotypering, de stamboom van een pathogeen bepaald ('fylo'). De vorm van deze stamboom bevat informatie over het historische voorkomen van een pathogeen binnen een populatie ('dynamica'). De stamboom toont bijvoorbeeld of het voorkomen van een pathogeen in het verleden groeide of kromp.

4.3.3 Kwaliteit van diagnostiek

Behalve dat bioinformatische methoden van nut kunnen zijn bij de karakterisering van pathogenen, kunnen deze methoden ook bijdragen aan de evaluatie van de kwaliteit van klassieke typeringsmethoden, zoals fingerprinting en Pulsed Field Gelelektroforese (PFGE). De sequenties verkregen door WGS kunnen hierbij als gouden standaard dienen. Dan blijkt bijvoorbeeld dat klassieke typeringsmethoden minder goed onderscheid kunnen maken tussen genetisch nauw verwante stammen.⁵ Of dat ze de ware fylogenetische relaties tussen stammen minder goed herkennen dan de moderne WGS-analyse of een analyse gebaseerd op single nucleotide polymorfismen.¹⁸ Vergeleken met klassieke methoden levert WGS dus betere informatie over verscheidenheid tussen stammen. Daarnaast kan WGS zijn meerwaarde hebben in die gevallen waarin standaard diagnostische tests falen, zoals bij langzaam groeiende culturen of bij het identificeren van een nieuwe variant of een volledig nieuw pathogeen. In het eerste geval zal toepassing van WGS waarschijnlijk leiden tot meer typeringen. In het tweede geval kan een

nieuwe PCR-test, op basis van de genetische informatie, goedkoper en sneller worden ontwikkeld.¹⁹ Een nadeel van WGS is dat de huidige sequentiemachines nog niet in staat zijn om langere sequenties te lezen. Dit is echter wel van belang aangezien bij bepaalde pathogenen juist mutaties in herhaalde stukken van het genetisch materiaal (zogenaamde 'repeats') een grote rol kunnen spelen in de pathogenese en de aanpassing van stammen. Vanwege de kosten en de complexiteit van de data-analyse wordt WGS nog weinig gebruikt in routinelaboratoria. Naar mate de kosten dalen zal deze techniek waarschijnlijk een steeds belangrijkere rol gaan spelen bij het vaststellen van resistentie en bij de identificatie en genetische karakterisering van pathogenen.⁵

4.3.4 Effecten op moleculair epidemiologische kennis

Bioinformatische methoden worden op veel verschillende soorten data toegepast. Maar het gebruik van bioinformatica is veruit het grootst bij de analyse van moleculaire data. Moleculaire gegevens zijn tegenwoordig niet meer weg te denken bij het vergaren van kennis over infectieziekten. Door moleculaire gegevens krijgen we inzicht in verschillen in de etiologie, risicofactoren of erfelijke gevoeligheid. Vroeger maakte de epidemiologie nauwelijks effectief gebruik van deze moleculaire variaties. Epidemiologische analyses maakten gebruik van een klein aantal genetische en fenotypische karakteristieken, zoals mutaties, immunologische markers en genetische markers die meestal moeilijk te meten waren.²⁰

De komst van nieuwe moleculaire technieken voor het bepalen van sequenties heeft de werkwijze van de epidemiologie veranderd. Relevante sequenties van pathogenen en gastheer kunnen nu direct worden gecombineerd met epidemiologische gegevens in onderzoek naar bijvoorbeeld de verdeling van pathogenen in de populatie of genetische variaties in relatie tot virulentie.²¹

In kinkhoestonderzoek werd bijvoorbeeld gezocht naar sequentieregio's die een rol spelen bij de huidige opleving van kinkhoest. Hierbij werden genoomsequenties van stammen uit verschillende perioden vergeleken. Stammen die 50 jaar na invoer van de vaccinatie geïsoleerd werden, verschilden significant van stammen die geïsoleerd werden vóór de invoer van de vaccinatie. De recente virulente stam bleek te zijn voortgekomen uit de minder virulente stam die voor invoering van de vaccinatie werd geïsoleerd. Daarnaast liet het onderzoek zien dat de bouwstenen van de genen die geassocieerd zijn met pathogeniciteit verschilden tussen de recente stam en de oudere stam, wat een verklaring zou kunnen zijn voor de toegenomen virulentie.²²

Ook op het niveau van antigenen kan naar de evolutie van pathogenen worden gekeken. Veel van de ziektelast door

infectieziekten wordt veroorzaakt door variatie in de antigeniciteit van pathogenen. Antigene verschillen tussen stammen bepalen de mate waarin bestaande immuniteit beschermt tegen infecties door nieuwe stammen, en of een vaccin tegen een pathogeen dient te worden aangepast. Daarom is kennis van antigene verschillen van belang voor bijvoorbeeld vaccinontwikkeling.

Echter, de betekenis van antigene verschillen wordt duidelijker wanneer kennis van de genetische evolutie van een pathogeen wordt meegenomen in de interpretatie. Dit bleek uit een onderzoek naar de overeenkomsten tussen de antigene en genetische evolutie van influenzavirus A/H3N2. Op basis van influenzasurveillancedata werd vastgesteld dat de antigene evolutie en de genetische evolutie van het virus sterk overeenkwamen. Echter op aminozuurniveau werden zodanige veranderingen in de genetische evolutie gezien, dat dit tot een nieuw antigeen-cluster en tot een aanpassing van het vaccin zou kunnen leiden.²³

4.3.5 Praktijk van de infectieziektebestrijding

Inmiddels bevinden we ons in een tijdperk waarin frequent wordt aangetoond dat bioinformatica ons inzicht in het voorkomen van infectieziekten kan versterken. Een voorbeeld hiervan is het gebruik van bioinformatische methoden bij de signalering van infectieziekten. Een ziekenhuisuitbraak van methicillineresistente *Stafylococcus aureus* (MRSA) bijvoorbeeld vereist rigoureuze bestrijdingsmaatregelen om de uitbraak onder controle te krijgen. Tijdige signalering is dan van groot belang. In een onderzoek naar de effectiviteit van verschillende vroegsignaleringsalgoritmes, bleek een algoritme gebaseerd op de combinatie van epidemiologische en typeringsgegevens het meest effectief in het opsporen van MRSA-clusters in ziekenhuizen (2 of meer epidemiologisch gerelateerde patiënten met MRSA-kolonisatie of infectie). Dit algoritme vertoonde een sensitiviteit/specificiteit van respectievelijk 100% en 95,2%. Algoritmes op basis van enkel epidemiologische gegevens of enkel op basis van signalen uit patiëntstatussen, beoordeeld door een signaleringsgroep van artsen en ziekenhuishygiënist, bleken minder sensitief en specifiek bij de opsporing.²⁴

Daarnaast kunnen bioinformatische methoden helpen bij het bevestigen van vermoede clusters. Onder andere in de nationale surveillance van tuberculose en hepatitis B is gebleken dat op basis van genotypering meer epidemiologische verbanden kunnen worden vastgesteld dan bij de conventionele contactopsporing via interviews. Aan de hand van de genetische diversiteit tussen pathogenen, gevonden in monsters van patiënten, kan namelijk de afstand tussen patiënten in de transmissieketen worden vastgesteld. Zo wordt nagegaan in hoeverre bepaalde risicogroepen elkaar infecteren. Ook in ziekenhuisuitbraken konden, door analyse van sequenties, clusters van

noroviruspatiënten worden onderscheiden van sporadische gevallen uit de algemene bevolking.²⁵ Aan elkaar gelinkte gevallen bleken vrijwel identieke sequenties te hebben. Met behulp van aanvullende epidemiologische gegevens kon bovendien worden aangetoond dat transmissie vrijwel geheel plaatsvond door patiënten met symptomen (diarree, braken) en niet door asymptomatisch geïnfecteerd verplegend personeel.²⁶

Ook in voedseluitbraken kan door middel van genotype-profielen, systematisch verzameld uit zowel voedsel als uit personen met klachten, gedifferentieerd worden tussen mogelijke wijzen van transmissie.²⁷

Tevens is aangetoond dat de identificatie van de transmissieketen betrouwbaarder is wanneer genetische gegevens van pathogenen worden gecombineerd met andere soorten gegevens. In een onderzoek naar de verspreiding van het aviaire influenzavirus A/H7N7 leidde een analyse gebaseerd op genetische gegevens in combinatie met epidemiologische en geografische informatie tot nauwkeurigere transmissiebomen dan wanneer epidemiologische informatie in combinatie met alleen genetische data of geografische data werd gebruikt. Op basis van deze transmissiebomen kon vervolgens de betrokkenheid van verschillende typen kippenbedrijven bij de transmissie van het virus worden vastgesteld.^{28,29}

Ten slotte kan de bioinformatica helpen bij het identificeren van de bron. Tijdens de recente cholera-uitbraak in Haïti werden de sequenties van de *Vibrio cholerae*-stammen vergeleken met sequenties van eerder geïsoleerde stammen in Zuid-Amerika en Bangladesh. De stammen in Haïti bleken meer verwant te zijn met de stammen uit Bangladesh. Dit suggereerde dat de Haïtiaanse epidemie was begonnen met de introductie van een *V. cholerae*-stam uit een ander werelddeel.³⁰

4.3.6 Evaluatie van bestrijdingsmaatregelen

Naast het feit dat de bioinformatica de wijze van bronopsporing en signalering beïnvloedt, biedt het ook de mogelijkheid om de lopende bestrijdingsmaatregelen op een andere manier te beoordelen. In de hepatitis B-surveillance kon door het hoge aandeel asymptomatische en subklinische patiënten geen betrouwbare inschatting worden gemaakt van de impact van vaccinatie onder mannen die seks hebben met mannen (MSM). Harde conclusies gebaseerd op alleen de gegevens uit de meldingsplicht waren hierdoor niet mogelijk. De combinatie van gegevens uit de meldingsplicht en bioinformatische analyses op moleculaire sequenties bood hier uitkomst. Uit de analyses bleek dat de genetische diversiteit in het genotype dat karakteristiek was voor MSM verminderde na vaccinatie. Een verminderde diversiteit kan echter zowel worden veroorzaakt door een verminderd aantal infecties, als door toename van het gemiddelde aantal secundaire infecties veroorzaakt door een geïnfecteerd

individu. Bijvoorbeeld door toegenomen risicogedrag van MSM na invoer van de vaccinatie. Uiteindelijk leidde dit onderzoek niet tot een definitieve conclusie over de impact van de vaccinatie, maar door het gebruik van sequentiegegevens naast epidemiologische gegevens kon de impact van de interventie wel beter worden geschat.³¹ Een ander manier waarop bioinformatische methoden een bijdrage kunnen leveren aan de evaluatie van bestrijdingsmaatregelen wordt geïllustreerd door een onderzoek naar de verspreiding van *Staphylococcus aureus* als oorzaak van invasieve infecties in Europa, op basis van fyleogeografie. Hierbij werd het spa-gen uit de bacterie gebruikt om verschillen tussen *S. aureus*-isolaten te markeren. Zo kon worden vastgesteld of isolaten een recente, gezamenlijke voorouder hadden. Uit analyse van de gevonden spa-typen gecombineerd met geografische gegevens over de herkomst van de isolaten bleek dat klonen van methicillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) zich vooral regionaal, dus binnen gezondheidszorgnetwerken, verspreiden. Dit suggereert dat bestrijdingmaatregelen tussen deze netwerken zouden moeten worden aangemoedigd.³²

4.4 Andere toepassingen van bioinformatica

Onderzoek gebaseerd op bioinformatische methoden verbreedt onze blik op de dynamiek van infectieziekten. Toepassing van bioinformatische methoden hoeft echter niet beperkt te blijven tot moleculaire en epidemiologische data.

4.4.1 Surveillance op basis van zoekgedrag op het internet

Bioinformaticamethoden die ten grondslag liggen aan de analyse van DNA-, RNA- en eiwitsequenties, kunnen ook worden toegepast op andere soorten gegevens. Zo kunnen deze methoden worden gebruikt bij het herkennen van patronen in teksten. Een manier om te monitoren of mensen gezondheidszorgvragen hebben (bijvoorbeeld bij milde ziekteverschijnselen) is om gebruik te maken van zoekgedrag op het internet. Een voorbeeld hiervan is het detecteren van influenza-activiteit via zoekopdrachten binnen de internetzoekmachine van Google. Aannemend dat de frequentie van zoekopdrachten over griep gecorreleerd is met het percentage mensen dat de huisarts bezoekt met een influenza-achtig ziektebeeld, is het mogelijk om de influenza-activiteit te schatten. Hiervoor ontwikkelde Google in samenwerking met het CDC in Atlanta een wiskundig model. Zoekgedrag werd vergeleken met het Amerikaanse surveillancesysteem naar influenza-achtig ziektebeeld. Uit het onderzoek bleek dat

gegevens over zoekgedrag via Google de influenza-activiteit goed voorspelden. Daarnaast bleken schattingen verkregen via zoekgedrag 1 à 2 weken sneller beschikbaar dan gegevens uit de reguliere surveillance naar influenza. Recent zijn in Nederland 5 verschillende surveillancesystemen voor influenza met elkaar vergeleken tijdens de griepandemie in 2009. In het onderzoek werden gegevens van de reguliere NIVEL-influenzasurveillance via huisartsenpeilstations op influenza-achtig ziektebeeld, de Grote Griepmeting, de Virologische Weekstaten, Google Flu Trends en de wettelijke meldingen voor ziekenhuisopname ten gevolge van pandemisch influenza met elkaar vergeleken. Een belangrijke bevinding uit dit onderzoek was dat de onderzochte surveillancesystemen gelijktijdig een toename van pandemisch influenza detecteerden. Op basis van het influenzawerk hebben andere wetenschappers in samenwerking met Google, recent ook een methode ontwikkelt voor het detecteren van denguevirus-activiteit in Bolivia, Brazilië, India, Indonesië en Singapore met behulp van zoekgedraggegevens.^{33,34} Deze voorbeelden laten zien dat analyse van zoekgedrag naar ziekteverschijnselen (syndromen) door tekst-mining een goede aanvulling kunnen zijn op de reguliere surveillance naar bepaalde pathogenen (zie ook hoofdstuk 3).

4.4.2 Forensische vraagstellingen

De laatste decennia worden steeds vaker DNA-fingerprintmethoden gebruikt ter ondersteuning van de bewijsvoering die nodig is bij de veroordeling van verdachten voor ernstige delicten. Dit kan omdat een groot deel van het humane DNA stabiel is en weinig verandert in de tijd. Forensische experts stellen van elk spoor (haar, bloed, sperma, huid, speeksel) een DNA-profiel op. Vervolgens wordt gezocht naar significante overeenkomsten tussen dit profiel en het DNA-profiel van een groot aantal verdachten. Een stap verder gaat het bijvoorbeeld in hiv-strafzaken, waarbij de vraag is door wie een besmet persoon geïnfecteerd is geraakt. In verschillende Europese landen zijn hiervoor de laatste jaren fylogenetische analyses van hiv-stammen gebruikt in rechtzaken als bewijsvoering voor hiv-transmissie. De mutatiesnelheid van het hiv-virus zorgt er voor dat een patiënt al een paar maanden na infectie drager is van een groot aantal virusvarianten. Als deze persoon vervolgens een nieuw persoon infecteert zullen maar een of enkele virusvarianten zich vermenigvuldigen bij deze nieuw geïnfecteerde persoon. Deze varianten zullen vervolgens ook weer gaan muteren. Met fylogenetische analyses kan dit dynamische proces nauwkeurig in kaart gebracht en wiskundig geanalyseerd worden.³⁵ Meerdere strafzaken in de VS maakten van een dergelijke analyse gebruik, waarna met grote waarschijnlijkheid de index werd aangewezen. Fylogenetische analyse kan echter geen sluitend bewijs opleveren voor hiv-transmissie tussen 2 individuen. Het

blijft mogelijk dat een derde individu een rol speelde in de transmissieketen. Wel kan fylogenetische analyse van hiv-stammen van verschillende individuen, de bewijsvoering van mogelijke transmissie tussen individuen ondersteunen.

Een andere toepassing is de identificatie van verontreinigingsbronnen met behulp van bioinformatische technieken. Door genotypering van micro-organismen die specifiek zijn voor bepaalde bronnen, kan in een monster uit het milieu zoals oppervlaktewater, worden vastgesteld waar verontreiniging vandaan komt.³⁶ Op deze manier kunnen mogelijke verontreinigers worden achterhaald.³⁷

4.5 Beleidsrelevante consequenties

Bioinformatische methoden, gekoppeld aan de toenemende capaciteit om grote (genetische) datasets op te bouwen, maken het mogelijk om schattingen te maken van verschillende moleculaire en epidemiologische aspecten van een epidemie. Om die reden zal de betekenis van bioinformatische methoden voor de infectieziektebestrijding toenemen. Een solide basis voor het gebruik van bioinformatische methoden binnen de infectieziektebestrijding vereist echter investeringen in kennis, infrastructuur en beleidsontwikkeling.

4.5.1 Kennis

Wiskundige methoden voor de analyse van bioinformatische gegevens staan vaak nog in de kinderschoenen. Statistische modellen voor analyse van grote hoeveelheden gegevens uit kleine aantallen monsters zijn nog in ontwikkeling, en vereisen vaak zware rekenfaciliteiten en gespecialiseerde software. Expertise hiervoor is schaars maar onontbeerlijk.

Daarnaast is het opbouwen van expertise en verbanden tussen onderzoekers met een verschillende expertise van groot belang om de ontwikkelingen van deze multidisciplinaire wetenschap bij te houden en te implementeren in infectieziekteonderzoek. Zo kan kennis van infectieziekten die nodig is voor de bestrijding verder worden ontwikkeld. Een investering in de samenwerking tussen wetenschappers en professionals uit de praktijk van de infectieziektebestrijding is vervolgens nodig om bevindingen uit fundamenteel onderzoek te vertalen naar klinische studies, de klinische praktijk en de medische besliskunde.

4.5.2 Infrastructuur

Met de intrede van de bioinformatica worden meer eisen gesteld aan het laboratoriummanagementsysteem en de wijze van dataopslag. Bij een grootschalig onderzoek is het nodig om de data terug te kunnen zoeken vanaf de definitieve onderzoeksconclusie, via de talrijke berekenin-

gen naar de grote hoeveelheid data die de conclusies en berekeningen ondersteunt. Daarom is het belangrijk dat experimentele procedures en data worden vastgelegd, dat er een geautomatiseerde data-analyse is voor routine diagnostiek, dat er controle is op kwaliteit, en dat er een geautomatiseerde export van data plaatsvindt naar de relevante publieke databases. Zo is data, onder andere voortkomend uit WGS, snel en gemakkelijk toegankelijk voor een breed professioneel publiek. Dit brede gebruik stelt echter wel eisen aan de software die nodig is om de gegenereerde (sequentie) data te analyseren. De software moet voor ieder organisme bruikbaar zijn en verschillende berekeningen kunnen uitvoeren die onder andere leiden tot het leggen van epidemiologische verbanden en tot inzicht in resistentie.

4.5.3 Beleidsontwikkeling

Op dit moment maakt de biologie een verandering door waarbij experimenten worden verricht *in silico*, naast experimenten *in vivo* en *in vitro*. Ook in het infectieziekteonderzoek zal het analyseren van grote databestanden met bioinformatische methoden een steeds grotere rol gaan spelen. Gericht investeren in het verder ontwikkelen van deze kennis ten behoeve van de infectieziektebestrijding is dus noodzakelijk. Gezien de veelzijdigheid van de bioinformatica is het bovendien van belang om, in onderlinge samenhang, prioriteiten te stellen in de ontwikkeling van diagnostiek, gecomputeriseerde analysemethoden en bioinformatisch onderzoek. Daarnaast is er een groeiende behoefte aan gedeelde data met een hoge inter-laboratorium reproduceerbaarheid. Het formuleren van standaarden voor het genereren van deze data kan dit proces ondersteunen.

4.6 Literatuur

1. Roberts RJ. The early days of bioinformatics publishing. *Bioinformatics*. 2000 Jan;16(1):2-4.
2. Aarestrup FM. Integrating Genome-Based Infectious Disease Informatics to revolutionize infectious disease detection and response from point of care to the global village. In press.
3. Benton D. Bioinformatics--principles and potential of a new multidisciplinary tool. *Trends Biotechnol*. 1996 Aug;14(8):261-72.
4. Maxam AM, Gilbert W. A new method for sequencing DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977 Feb;74(2):560-4.
5. Schurch AC, Van Soolingen D. DNA fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis*: from phage typing to whole-genome sequencing. *Infect Genet Evol*. 2012 Jun;12(4):602-9.
6. Fraser CM, Eisen JA, Salzberg SL. Microbial genome sequencing. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):799-803.
7. Mooi FR, Van Loo IH, Van Gent M, He Q, Bart MJ, Heuvelman KJ, et al. Bordetella pertussis strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis*. 2009 Aug;15(8):1206-13.
8. Sintchenko V, Gallego B, Chung G, Coiera E. Towards bioinformatics assisted infectious disease control. *BMC Bioinformatics*. 2009;10 Suppl 2:S10.
9. Verhoef L, Williams KP, Kroneman A, Sobral B, Van Pelt W, Koopmans M. Selection of a phylogenetically informative region of the norovirus genome for outbreak linkage. *Virus Genes*. 2012 Feb;44(1):8-18.
10. Davies MN, Flower DR. Harnessing bioinformatics to discover new vaccines. *Drug Discov Today*. 2007 May;12(9-10):389-95.
11. Adamczyk-Poplawska M, Markowicz S, Jagusztyn-Krynicka EK. Proteomics for development of vaccine. *J Proteomics*. 2011 Nov 18;74(12):2596-616.
12. Fontana JM, Alexander E, Salvatore M. Translational research in infectious disease: current paradigms and challenges ahead. *Transl Res*. 2012 Jun;159(6):430-53.
13. Vigil A, Ortega R, Nakajima-Sasaki R, Pablo J, Molina DM, Chao CC, et al. Genome-wide profiling of humoral immune response to *Coxiella burnetii* infection by protein microarray. *Proteomics*. 2010 Jun;10(12):2259-69.
14. Duizer E, Kroneman A, Siebenga J, Verhoef L, Vennema H, Koopmans M. Typing database for noroviruses. *Euro Surveill*. 2008 May 8;13(19).
15. Schouls LM, Van der Heide HG, Vauterin L, Vauterin P, Mooi FR. Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis of Dutch Bordetella pertussis strains reveals rapid genetic changes with clonal expansion during the late 1990s. *J Bacteriol*. 2004 Aug;186(16):5496-505.
16. Kroneman A, Vennema H, Deforche K, Van der Avoort H, Penaranda S, Oberste MS, et al. An automated genotyping tool for enteroviruses and noroviruses. *J Clin Virol*. 2011 Jun;51(2):121-5.
17. Grenfell BT, Pybus OG, Gog JR, Wood JL, Daly JM, Mumford JA, et al. Unifying the epidemiological and evolutionary dynamics of pathogens. *Science*. 2004 Jan 16;303(5656):327-32.
18. Van Gent M, Bart MJ, Van der Heide HG, Heuvelman KJ, Kallonen T, He Q, et al. SNP-based typing: a useful tool to study Bordetella pertussis populations. *PLoS One*. 2011;6(5):e20340.
19. Koser CU, Ellington MJ, Cartwright EJ, Gillespie SH, Brown NM, Farrington M, et al. Routine use of microbial whole genome sequencing in diagnostic and public health microbiology. *PLoS Pathog*. 2012 Aug;8(8):e1002824.
20. Maojo V, Martin-Sanchez F. Bioinformatics: towards new directions for public health. *Methods Inf Med*. 2004;43(3):208-14.
21. Foxman B, Riley L. Molecular epidemiology: focus on infection. *Am J Epidemiol*. 2001 Jun 15;153(12):1135-41.
22. Bart MJ, Van Gent M, Van der Heide HG, Boekhorst J, Hermans P, Parkhill J, et al. Comparative genomics of prevaccination and modern Bordetella pertussis strains. *BMC Genomics*. 2010;11:627.
23. Smith DJ, Lapedes AS, De Jong JC, Bestebroer TM, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, et al. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science*. 2004 Jul 16;305(5682):371-6.
24. Mellmann A, Friedrich AW, Rosenkötter N, Rothganger J, Karch H, Reintjes R, et al. Automated DNA sequence-based early warning system for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreaks. *PLoS Med*. 2006 Mar;3(3):e33.
25. Sukhrie FH, Beersma MF, Wong A, Van der Veer B, Vennema H, Bogerman J, et al. Using molecular epidemiology to trace transmission of nosocomial norovirus infection. *J Clin Microbiol*. 2011 Feb;49(2):602-6.
26. Sukhrie FH, Teunis P, Vennema H, Copra C, Thijs Beersma MF, Bogerman J, et al. Nosocomial transmission of norovirus is mainly caused by symptomatic cases. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(7):931-7.
27. Verhoef L, Vennema H, Van Pelt W, Lees D, Boshuizen H, Henshilwood K, et al. Use of norovirus genotype profiles to differentiate origins of foodborne outbreaks. *Emerg Infect Dis*. 2010 Apr;16(4):617-24.
28. Ypma RJ, Bataille AM, Stegeman A, Koch G, Wallinga J, Van Ballegooijen WM. Unravelling transmission trees of infectious diseases by combining genetic and epidemiological data. *Proc Biol Sci*. 2012 Feb 7;279(1728):444-50.
29. Jonges M, Bataille A, Enserink R, Meijer A, Fouchier RA, Stegeman A, et al. Comparative analysis of avian influenza virus diversity in poultry and humans during a highly pathogenic avian influenza A (H7N7) virus

- outbreak. *J Virol*. 2011 Oct;85(20):10598-604.
30. Chin CS, Sorenson J, Harris JB, Robins WP, Charles RC, Jean-Charles RR, et al. The origin of the Haitian cholera outbreak strain. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):33-42.
 31. Van Ballegooijen WM, Van Houdt R, Bruisten SM, Boot HJ, Coutinho RA, Wallinga J. Molecular sequence data of hepatitis B virus and genetic diversity after vaccination. *Am J Epidemiol*. 2009 Dec 15;170(12):1455-63.
 32. Grundmann H, Aanensen DM, Van den Wijngaard CC, Spratt BG, Harmsen D, Friedrich AW. Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. *PLoS Med*. 2010 Jan;7(1):e1000215.
 33. Ginsberg J, Mohebbi MH, Patel RS, Brammer L, Smolinski MS, Brilliant L. Detecting influenza epidemics using search engine query data. *Nature*. 2009 Feb 19;457(7232):1012-4.
 34. Chan EH, Sahai V, Conrad C, Brownstein JS. Using web search query data to monitor dengue epidemics: a new model for neglected tropical disease surveillance. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 May;5(5):e1206.
 35. Scaduto DI, Brown JM, Haaland WC, Zwickl DJ, Hillis DM, Metzker ML. Source identification in two criminal cases using phylogenetic analysis of HIV-1 DNA sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Dec 14;107(50):21242-7.
 36. Scott TM, Rose JB, Jenkins TM, Farrah SR, Lukasik J. Microbial source tracking: current methodology and future directions. *Appl Environ Microbiol*. 2002 Dec;68(12):5796-803.
 37. Stapleton CM, Wyer MD, Kay D, Crowther J, McDonald AT, Walters M, et al. Microbial source tracking: a forensic technique for microbial source identification? *J Environ Monit*. 2007 May;9(5):427-39.

.....
P. Bijkerk | S.M van der Plas | L. van Asten | E.B. Fanoy |
A. Kroneman | M.E.E. Kretzschmar
.....

Rapport 210211008/2012

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

november 2012

