

INFECTIEZIEKTEN | *Bulletin*

BIJLAGE BIJ NUMMER 9 OKTOBER 2006

JAARGANG 17

Staat van Infectieziekten in Nederland, 2000 - 2005

Een selectie van de onderwerpen

- Aviaire influenza A H5N1: nieuw humaan pandemisch virus in wording?
- Toenemend internationaal handelsverkeer: infectieziekten en vectoren reizen mee
- Vergrijzing en nieuwe behandelmogelijkheden: toename in infecties door schimmels en gisten

rivm

Rijksinstituut
voor Volksgezondheid
en Milieu

Ontwerp en layout

Uitgeverij RIVM

Productie

Reprocentrum RIVM

Het Infectieziekten Bulletin op Internet: <http://www.infectieziektenbulletin.nl>

ISSN-nummer: 0925-711X

1. Inleiding

Waarom dit rapport?

Het is bijna 10 jaar geleden dat het RIVM voor het laatst een overzicht gemaakt heeft van "Infectieziekten in Nederland".¹ Drie jaar eerder had de Gezondheidsraad in haar Jaaradvies Gezondheidszorg 1992/1993 een meer beschouwend overzicht gegeven van infectieziekteproblematiek in Nederland.² Op een terrein waar zoveel verandert, is 10 jaar een lange periode. Het was daarom hoog tijd voor een actueel overzicht. Dat overzicht ligt nu voor u. Het heeft de enigszins zware titel "Staat van Infectieziekten in Nederland 2000-2005" gekregen. Toch dekt deze titel de lading. Met "staat" bedoelen we de huidige toestand, "infectieziekten" zijn beperkt tot die ziekten die voor de volksgezondheid en het beleid relevant zijn. Het perspectief van dit rapport is "Nederland", daarmee wijkt het af van recente rapporten die infectieziekten vanuit het perspectief van de hele wereld bekijken. De periode die dit rapport bestrijkt is 2000-2005, waarmee direct de beperkte houdbaarheid van dit rapport is aangegeven.

Deze Staat van Infectieziekten is gemaakt om informatie te leveren voor het maken van beleidskeuzes door het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb). Door dit rapport als bijlage bij het Infectieziekten Bulletin te verspreiden hopen we iedereen te bereiken die in de inhoud van dit rapport geïnteresseerd is.

Inhoud van het rapport

De Staat van Infectieziekten beoogt inzicht te geven in de infectieziekteproblematiek in Nederland. Dit inzicht wordt verkregen door een inschatting te maken van de omvang van de infectieziekteproblematiek in Nederland, en door een beschrijving te geven van de dynamiek in het optreden van infectieziekten.

De bijdrage van infectieziekten aan de huidige gezondheidstoestand in Nederland is een maat voor de ernst van infectieziekten in Nederland (hoofdstuk 2). Hierbij is van belang: sterfte, incidentie, hoe lang mensen aan een ziekte lijden en wat het effect op de kwaliteit van leven is. Ook de kosten van preventie en zorg zijn een maat voor de omvang van de problematiek.

Infectieziekten zijn veranderlijk. Nieuwe infectieziekten duiken op, infectieziekten die voorheen voorkwamen nemen toe in incidentie, of veranderen in geografische verspreiding, gastheer en/of vectorenspectrum. Deze dynamiek van infectieziekten wordt beschreven aan de hand van de veranderingen in epidemiologie van infectieziekten

in Nederland (hoofdstuk 3). In hoofdstuk 4 worden andere relevante (vaak buitenlandse) ontwikkelingen beschreven.

Het is niet gemakkelijk te voorspellen hoe een infectieziekte zich in de toekomst zal gaan ontwikkelen en welke infectieziekten een probleem zullen gaan vormen. Een complexe mix van elkaar beïnvloedende factoren speelt een rol. In hoofdstuk 5 doen we voor zover mogelijk uitspraken over de verwachte ontwikkelingen in de nabije toekomst.

Deze Staat van Infectieziekten zou niet compleet zijn zonder een tabel met de officiële aantallen gemelde infectieziekten in het kader van de Infectieziektenwet (Bijlage).

Verantwoording

Deze Staat van Infectieziekten is geschreven door Janette Rahamat, Hans van Vliet, Anita Suijkerbuijk, Paul Bijkerk, Nancy Hoeymans en René Poos, allen werkzaam op het RIVM. De inhoud is van commentaar voorzien door Annette de Boer, Marion de Boer, Marina Conyn, Eline op de Coul, Roel Coutinho, Yvonne Doorduyn, Joke van der Giessen, Susan Hahné, Han de Neeling, Susan van den Hof, Daan Notermans, Wilfrid van Pelt, Chantal Reusens, Bart van Rotterdam, Marianne van der Sande, Dick van Soolingen, Olaf Stenvers, Edine Tiemersma en Harry Vennema. Verder hebben meegewerkt: Marjan Kramer, Alies van Lier en Jan Muilwijk.

Hoofdstuk 2 is geheel gebaseerd op gegevens zoals die verzameld zijn voor de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) 2006 en beschreven worden in het Nationaal Kompas Volksgezondheid.

Hoofdstuk 3 en 4 zijn gebaseerd op de inhoud van het signaleringsoverleg en een speciaal voor dit rapport uitgevoerde literatuurstudie. De dataverzameling voor deze twee hoofdstukken heeft gelopen tot juli 2006.

In hoofdstuk 5 hebben we een inschatting gemaakt van de te verwachten ontwikkelingen in de nabije toekomst. De tabel van meldingsplichtige ziekten is gemaakt op basis van gegevens uit OSIRIS.

2. Omvang van infectieziekteproblematiek in Nederland

Infectieziekten hebben effect op de gezondheidstoestand van de bevolking. Om een inschatting van de infectieziekteproblematiek in Nederland te krijgen, zijn in dit hoofdstuk de incidentie, het effect op de kwaliteit van leven, de ziektelast en de kosten voor de gezondheidszorg van 10 (groepen) infectieziekten in kaart gebracht.

Inleiding

Infectieziekten in het perspectief van de volksgezondheid

In deze beschrijving van infectieziekten vanuit volksgezondheidsperspectief staat de bijdrage van infectieziekten aan de huidige gezondheidstoestand in Nederland centraal. Hierbij is allereerst de sterfte van belang, waarbij we een antwoord zoeken op de vraag hoeveel mensen jaarlijks in Nederland overlijden en welk deel van de totale sterfte veroorzaakt is door een infectie. Omdat lang niet elke infectieziekte echter tot sterfte leidt, gaat het bij de beschrijving van infectieziekten vanuit het perspectief van de huidige volksgezondheid ook om het aantal mensen dat een infectieziekte krijgt (incidentie). Daarnaast is van belang hoe lang mensen aan een ziekte lijden en hoe erg de ziekte ingrijpt in het dagelijks leven, of met andere woorden, wat het effect op de kwaliteit van leven is. Om tot een rangorde te komen van de belangrijkste ziekten in Nederland combineren we al deze gezondheidsaspecten in één maat, de DALY (Disability-Adjusted Life-Year, ofwel de voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren). Ook hierbij bekijken we welk deel van de totale ziektelast toegeschreven kan worden aan infectieziekten.

Daarnaast, enigszins afgeleid van het volksgezondheidsperspectief gaat het om de kosten van ziekten. Daarbij beantwoorden we de vraag welk deel van de totale kosten van de gezondheidszorg toegeschreven kan worden aan infectieziekten. Ook kijken we hier naar de kosten van preventie.

Tabel 2.1: Selectie van infectieziekten in de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2006 ³

Infecties maagdarmkanaal
Tuberculose
Hersenvliesontsteking
Sepsis
AIDS en HIV-infectie
Soa: chlamydia, gonorroe, syfilis, genitale wratten, hepatitis B, herpes genitalis
Infecties bovenste luchtwegen: sinusitis, faryngitis, tonsillitis, nasofaryngitis
Infecties onderste luchtwegen: longontsteking, bronchiolitis, bronchitis
Influenza
Acute urineweginfecties

Selectie van infectieziekten gebaseerd op de VTV

Dit overzicht maakt gebruik van gegevens zoals die verzameld zijn voor de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2006 (VTV-2006) en beschreven worden in het Nationaal Kompas Volksgezondheid.³⁻⁵ Hiervoor zijn ongeveer 60 ziekten geselecteerd die van belang zijn voor de volksgezondheid, op basis van vier criteria: 1) de bijdrage aan de totale morbiditeit in Nederland; 2) de bijdrage aan de (vroegtijdige) sterfte in Nederland; 3) de “vermijdbaarheid” van ziekten; en 4) de bijdrage aan de kosten in de gezondheidszorg. In deze selectie van ziekten is een tiental (groepen van) infectieziekten opgenomen (zie tabel 2.1). Alle gegevens zijn gebaseerd op cijfers uit 2003, maar we verwachten niet dat de situatie sindsdien sterk gewijzigd is.

Ziekte, sterfte en kwaliteit van leven

Sterfte en verloren levensjaren: longontsteking is 6^e doodsoorzaak in Nederland

In Nederland overleden in 2003 ongeveer 142.000 mensen. De meeste mensen overleden aan hart- en vaatziekten (47.000) en kanker (40.000). Aan infectieziekten* overleden ongeveer 8.500 mensen, ofwel 6% van de totale sterfte in Nederland in 2003. Longontsteking en andere onderste luchtweginfecties zijn hiervan veruit de belangrijkste doodsoorzaak, met bijna 6.500 overledenen in dat jaar. De onderste luchtweginfecties vormen dan ook de 6^e doodsoorzaak in Nederland. Daarnaast zijn ook sepsis, en in mindere mate influenza, infecties van het maagdarmkanaal, AIDS en hersenvliesontsteking belangrijke doodsoorzaken.

Naast het aantal mensen dat aan een bepaalde ziekte overlijdt, is ook van belang op welke leeftijd mensen overlijden. Daarom presenteren we naast sterftcijfers ook verloren levensjaren, waarbij we er vanuit gaan dat iemand die jong sterft meer levensjaren verliest dan iemand die oud is bij overlijden. Onderste luchtweginfecties en sepsis zijn dan nog steeds de belangrijkste twee doodsoorzaken binnen de infecties, maar het belang van AIDS en hersenvliesontsteking neemt toe. De mensen die aan deze ziekten overlijden zijn relatief jong (zij verliezen gemiddeld ongeveer 30

* Infectieziekten zijn in dit geval alle ziekten in hoofdgroep 1 (infectieziekten en parasitaire ziekten) van de ICD-10, aangevuld met de luchtweginfecties en urineweginfecties.

levensjaren). Gemiddeld genomen zijn mensen die aan een infectieziekte overlijden echter relatief oud. In het bijzonder sterfte aan onderste luchtwegen en influenza vindt plaats bij ouderen: mensen die hieraan overlijden verliezen gemiddeld zo'n 7 à 8 levensjaren.

Incidentie van meeste infectieziekten is hoog

Er zijn ook veel infectieziekten, waar we niet aan overlijden, maar die wel vaak voorkomen. Vooral infecties van de luchtwegen en acute urineweginfecties komen vaak voor, de laatste vooral bij vrouwen. In de top 10 van de meest voorkomende ziekten (incidentie) in Nederland in 2003 zijn maar liefst 5 infectieziekten te vinden. Andere ziekten of aandoeningen met een hoge incidentie zijn letsels door ongevallen (vooral sportblessures en privé-ongevallen) en nek- en rugklachten.

Gegevens over incidentie zijn afkomstig van medische registraties, vooral bij de huisarts. Dit betekent dat we alleen die ziektegevallen meetellen waarvoor mensen naar de huisarts gaan. Vooral voor de meer onschuldige infecties als bovenste luchtweginfecties en infecties van het maag-darmkanaal betekent dit dat er in werkelijkheid veel meer infecties per jaar optreden dan hier genoemd. Verder gaat het in deze cijfers niet om het aantal personen dat een infectie heeft doorgemaakt, maar om het aantal infecties. Eén persoon kan meerdere keren per jaar een infectie doormaken.

Verlies aan kwaliteit van leven: rol van infectieziekten is beperkt

Het belang voor de volksgezondheid is zowel afhankelijk van het aantal mensen met een ziekte als van de ernst van

de ziekte, of de inbreuk die ziekten hebben op het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven. Dit effect is uitgedrukt in 'ziektejaarequivalenten', een maat voor het aantal jaar dat mensen leven met een verminderde kwaliteit van leven. In Nederland gaat de meeste kwaliteit verloren door chronische ziekten, en dan in het bijzonder de psychische stoornissen. Infectieziekten zijn meestal kortdurend en daarom niet te vinden in de top 10 van ziekten met het meeste verlies aan kwaliteit van leven in de Nederlandse bevolking.

Ziektelast in DALY's

Combinatie van gegevens over sterfte, verloren levensjaren, incidentie en kwaliteit van leven levert inzicht in de bijdrage van ziekten aan de volksgezondheid. In tabel 2.2 is alle informatie van belang voor de volksgezondheid van infectieziekten samengevat: het aantal doden, de verloren levensjaren, de incidentie, de wegingsfactor voor de ernst van de ziekte, de ziektejaarequivalenten als maat voor het verlies aan kwaliteit van leven, en tot slot de ziektebelasting in DALY's. Zie ook tekstblok voor uitleg over DALY's. De top 20 van ziekten met de meeste ziektebelasting in Nederland wordt aangevoerd door coronaire hartziekten, angststoornissen, beroertes, depressies en COPD. De eerste infectieziekten (de onderste luchtweginfecties) staan op de 13^e plaats. De ziektebelasting van de overige infectieziekten is te vinden in tabel 2.2.

In totaal leveren de geselecteerde infectieziekten een kleine 3% van de totale ziektebelasting in Nederland in 2003. Dit is echter een onderschatting omdat van hepatitis B en sepsis alleen verloren levensjaren zijn meegenomen en niet het verlies aan kwaliteit van leven. Ook is een deel van infectie-

Tabel 2.2: Sterfte, ziekte en ziektebelasting van een selectie van infectieziekten in Nederland in 2003. Voor details en bronnen, zie Nationaal Kompas Volksgezondheid: http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o1676n18840.htm.

Ziekte	Sterfte		Ziekte			Ziektebelasting
	Aantal doden	Verloren levensjaren	Prevalentie of incidentie	Wegingsfactor	Ziektejaarequivalenten	DALY's
Onderste luchtweginfecties ³	6.447	46.536	686.375	0,04	27.272	73.808
Acute urineweginfecties ³	14	76	752.768	0,01	11.175	11.251
Sepsis ¹	926	11.022				11.022
Infectieziekten van het maag-darmkanaal ³	94	1.068	327.451	0,03	9.824	10.892
Bovenste luchtweginfecties ³	25	281	404.753	0,02	8.095	8.377
Influenza ^{3,4}	166	1.363	545.386	0,01	5.454	6.817
Aids	87	2.883	2.370	0,57	1.350	4.233
Hersenvliesontsteking ²	83	2.430	3.603	0,32	1.149	3.578
Tuberculose ²	72	930	584	0,23	134	1.065
Hepatitis B ¹	26	517				517

¹) DALY's voor sepsis en hepatitis B zijn alleen gebaseerd op verloren levensjaren.

²) prevalentie is gebaseerd op incidentie en duur

³) ziekte is gewogen als jaarprofiel (zie tekstblok 1 voor uitleg)

⁴) Incidentie is gecorrigeerd voor de geschatte fractie van de griep patiënten die hiermee naar de dokter gaat (ca. 30%).

Ziektelast in DALY's

De DALY combineert informatie over sterfte, ziekte en kwaliteit van leven

De ziektebelasting (in het engels 'Burden of Disease'), de hoeveelheid gezondheidsverlies in een populatie die veroorzaakt wordt door ziekten, wordt uitgedrukt in DALY's ('Disability-Adjusted Life-Years'). De DALY is opgebouwd uit twee componenten: verloren levensjaren en ziektejaar-equivalenten (een maat voor het verlies aan kwaliteit van leven). Deze componenten worden opgeteld.

Het aantal verloren levensjaren is gebaseerd op het aantal mensen dat overlijdt aan een bepaalde ziekte, waarbij rekening gehouden wordt met de leeftijd op het moment van overlijden. Hierdoor telt sterfte op jongere leeftijd zwaarder mee.

Ziektejaar-equivalenten worden berekend door de prevalentie van een ziekte (of de incidentie maal de duur) te vermenigvuldigen met een wegingsfactor voor de ernst van de ziekte. Door deze weging worden de jaren geleefd met ziekte onderling vergelijkbaar en vergelijkbaar met de jaren verloren door sterfte. Als bijvoorbeeld een ziekte een wegingsfactor van 0,5 heeft, betekent dit dat een jaar leven met deze ziekte equivalent wordt beschouwd aan een half jaar verloren door vroegtijdige sterfte. Voor een aantal kortdurende ziekten is het gewicht afgeleid als 'jaarprofiel'. Dit betekent dat de ernst van het hele jaar met daarin een periode ziek wordt beoordeeld (bijvoorbeeld heel jaar gezond, met daarin 2 weken griep). De wegingsfactor mag in dit geval vermenigvuldigd worden met de incidentie.

ziekten niet opgenomen in de selectie van ziekten. De infectieziekten die we missen zorgen echter waarschijnlijk voor relatief weinig ziektebelasting. Resultaten van de 'Global Burden of Disease Study' komen op een totaal van 3,3%. Het verschil komt vooral voor rekening van de seksueel overdraagbare aandoeningen, otitis media en voor een kleiner deel pertussis.

Kosten van ziekten

Infectieziekten 3,3% van alle zorgkosten

In 2003 is in Nederland 57,5 miljard euro uitgegeven aan de gezondheidszorg (volgens de zorgrekeningen van het CBS). Maar liefst 22% hiervan kwam voor rekening van de psychische stoornissen (vooral verstandelijke handicap en dementie). Infectieziekten waren verantwoordelijk voor 1,9% van de kosten, ofwel ruim €1 miljard (zie tabel 2.3). Dit zijn echter alleen de infectieziekten in de ICD-hoofdgroep 'infectieziekten en parasitaire ziekten'. Infectieziekten in een specifiek orgaan zijn binnen de ICD onder ziekten van het betreffende orgaan geclassificeerd en niet onder de infectieziekten. Onderste en bovenste luchtweginfecties zijn dan ook nog goed voor 388 respectievelijk 297 miljoen euro. En urineweginfecties kostten Nederland 174 miljoen euro. Het totaal aan infectieziekten komt daarmee op bijna 2 miljard euro, ofwel 3,3% van de totale zorgkosten in Nederland in 2003. Dit is echter nog steeds een onderschatting omdat een deel van de infectieziekten niet meegenomen is. Zo zijn bijvoorbeeld infectieziekten als otitis media, endocarditis en perinatale infecties niet apart onderscheiden.

Groot deel kosten preventie infectieziekten buiten de gezondheidszorg

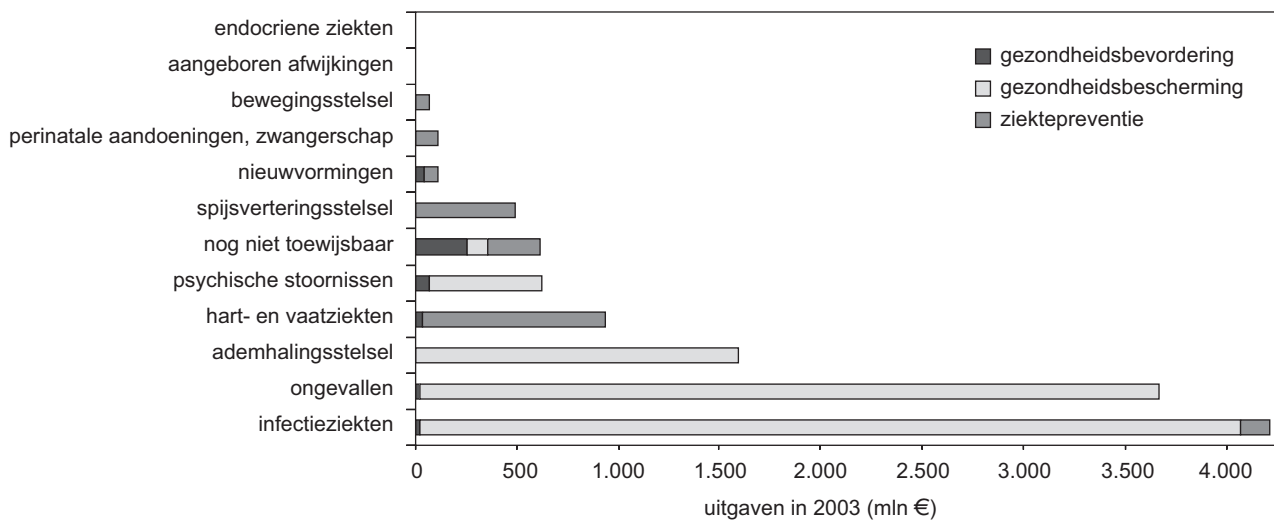
In totaal werd in 2003 €12,5 miljard uitgegeven aan preventie, waarvan €10 miljard buiten de gezondheidszorg. Dit betreft vooral gezondheidsbeschermende maatregelen als de drinkwatervoorziening, verbeteren van luchtkwaliteit en voorzieningen voor de verkeersveiligheid.

Infectieziekten spelen tegenwoordig een relatief bescheiden rol als het gaat om ziektebelasting en kosten. Dit is de grote winst van veel preventiemaatregelen die al sinds lange tijd ingevoerd zijn. Door verbeteringen in hygiëne, riolering,

Tabel 2.3: Kosten van infectieziekten binnen de Nederlandse gezondheidszorg (inclusief de openbare gezondheidszorg) in 2003.⁵

Ziekte /aandoening	miljoenen €
Tuberculose	50
Sepsis	44
Infecties maag-darmkanaal	43
Seksueel overdraagbare aandoeningen	41
Meningitis	22
HIV/AIDS	20
Overige infectieziekten ^a	837
Totaal ICD-hoofdgroep 'infectieziekten en parasitaire ziekten	1.067
Longontsteking en influenza	388
Bovenste luchtweginfecties	297
Acute nier- en urineweginfecties	174
Totaal infectieziekten	1.926

^a) overige infectieziekten in ICD-hoofdgroep 'infectieziekten en parasitaire ziekten', waaronder bijvoorbeeld rode hond, mazelen en de categorie 'overige en niet-gespecificeerde parasitaire- en infectieziekten'.



Figuur 2.1: Totale uitgaven aan preventieve maatregelen naar ziektegroepen en preventiemethode in Nederland in 2003.⁶

vuilnisophaal en -verwerking, drinkwatervoorzieningen en een hoger niveau van welvaart, is het grootste deel van de infectieziekten verdwenen. Dit betekent echter niet dat we hiervoor geen kosten meer maken. Als we de totale uitgaven aan preventieve maatregelen in Nederland optellen, blijkt maar liefst één derde hiervan gericht te zijn op het voorkomen van infectieziekten (zie figuur 2.1).⁶ Een belangrijke nuancering hierbij is dat de maatschappelijke waarde van deze maatregelen inmiddels groter is dan alleen de bestrijding van infectieziekten, terwijl in deze berekening deze kosten geheel toegeschreven zijn aan infectieziektebestrijding.

Binnen de bestrijding van infectieziekten wordt het meest uitgegeven aan maatregelen voor de *gezondheidsbescherming* (zie tabel 2.4). Behalve de eerder vermelde maatregelen als afvalverwerking, riolering en drinkwatervoorziening, is ook het bevorderen van de voedselveiligheid een belangrijk thema. Veilig voedsel (voedingsmiddelen zonder voor de mens schadelijke hoeveelheden micro-organismen, chemische stoffen of andere bestanddelen) is gericht op het bereiken van een hoog beschermingsniveau van de gezondheid van de consument. Bevorderen van veilig voedsel bestaat vooral uit een combinatie van wet- en regelgeving - waaronder normstelling - en controle (door de Voedsel en Waren Autoriteit) op de naleving hiervan door het bedrijfsleven.

Naast gezondheidsbescherming zijn er ook andere preventiemaatregelen om infectieziekten te voorkomen. *Gezondheidsbevordering* richt zich vooral op het veranderen van gedrag. Zo kan de incidentie van HIV/AIDS en soa teruggedrongen worden door het bevorderen van veilig vrijen. Deze veilig vrijen boodschap is vooral gericht op specifieke risicogroepen, zoals homomannen, jongeren, prostituees en hun klanten, mensen met HIV, etnische minderheden

en druggebruikers. Onder *ziektepreventie* zijn een aantal belangrijke vaccinatieprogramma's genoemd, zoals het Rijksvaccinatieprogramma en het vaccinatieprogramma tegen influenza.

Tabel 2.4: Uitgaven preventiemaatregelen tegen infectieziekten naar preventiemethode.⁶

Maatregel	Uitgaven in mln. € (2003)
Gezondheidsbescherming	
Activiteiten voedselveiligheid (VWA/KvW/RVV)	155,9
Drinkwaterkwaliteit (drinkwatervoorziening, inspectie)	1.466,0
Zwemwaterkwaliteit	17,7
Riolering (kosten inzameling afvalwater)	797,1
Afval: huishoudelijk afvalbeheer, VROM-inspectie, controle afval door politie	1604,0
Inspectie hygiëne: inspecties van kinderopvangvoorzieningen, seks- en relaxhuizen en sauna's	6,5
Gezondheidsbevordering	
Campagnes / voorlichting Stichting Aids-fonds / stichting ondersteuning Aids / Voorlichting en preventieprojecten Rutgers Nisso Groep	6,0
Condoomgebruik	13,2
Ziektepreventie	
Rijksvaccinatieprogramma (vaccinatie tegen bof, mazelen, difterie, kinkhoest, poliomyelitis, tetanus, rode hond, Hib)	53,1
Hepatitis B vaccinatie	3,6
Griepvaccinatie	33,4
Reizigersvaccinatie	14,6
soa-screening	14,6
Tuberculose screening (inclusief screening TBC taken KNVC en TBC screening asielzoekers en periodieke onderzoeken)	23,3
bloedscreening hepatitis B	2,5
Totaal	4211,5

3. Veranderingen in epidemiologie van infectieziekten in Nederland, 2000-2005

De epidemiologie van infectieziekten in Nederland verandert. Seksueel overdraagbare aandoeningen nemen toe, net als de ziekte van Lyme. Microbiële resistentie is een beperkt, maar groeiend probleem. Ook blijft Nederland kwetsbaar voor ziekten waartegen gevaccineerd wordt. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste veranderingen in de periode van 2000 tot en met 2005 belicht.

Toename van seksueel overdraagbare aandoeningen

In de periode 2000-2005 is de situatie onder mannen die seks hebben met mannen (MSM) verslechterd.^{7 8} Toenames of uitbraken van meerdere soa treden vrijwel gelijktijdig in deze groep op (syfilis, resistente gonorroe, Lymphogranuloma venereum (LGV), HIV). In 2005 lijkt alleen syfilis voor het eerst sinds jaren weer wat te zijn afgenomen (figuur 3.1).

De sterkste toename wordt gevonden bij nieuwe diagnoses van HIV. Personen waarvan bekend is dat ze HIV-positief zijn, nemen een belangrijk deel van de soa voor hun rekening: 14% van alle gonorroe, Chlamydia en syfilis in MSM wordt gevonden bij bekende HIV-positieven. Het tegelijk optreden van meerdere soa verhoogt de overdrachtskans van HIV.

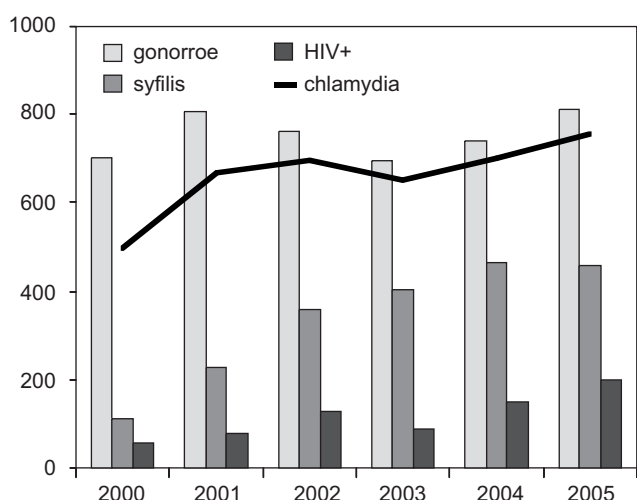
Ook de uitbraak van rectale LGV, voor het eerst vastgesteld in 2003, vond vooral plaats onder HIV-positieve MSM. De uitbraak heeft zich binnen het MSM-netwerk verspreid naar andere landen in Europa, VS en Canada. In een cluster HIV-positieve LGV-patiënten in Nederland is eveneens transmissie van hepatitis C aangetoond.⁹ In april 2004 is

een geïntensiveerde surveillance van LGV gestart. Op 1 januari 2006 zijn 178 gevallen van LGV gemeld, en lijkt de epidemie over haar hoogtepunt heen (figuur 3.2). In andere Europese landen wordt nog wel een toename gezien.

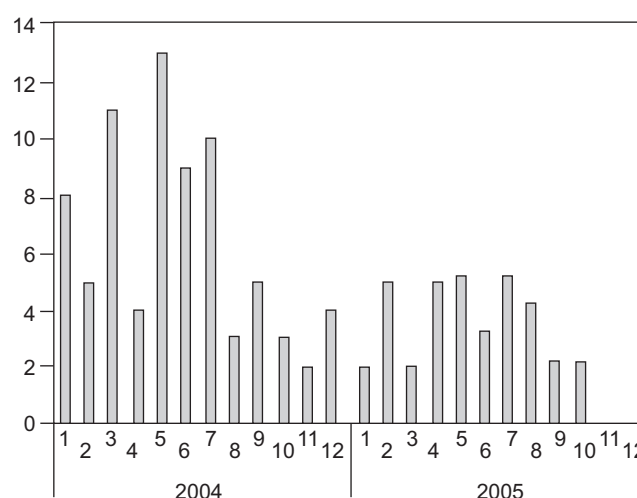
Het seksueel risicogedrag bij MSM is onverminderd hoog met een reëel risico op verdere verspreiding van HIV en soa. Continue alertheid en innovatieve methoden in preventie en interventie zijn nodig om verdere verspreiding te voorkomen.⁸

Heteroseksuele (jonge) mannen en vrouwen vormen een andere risicogroep voor soa. Vooral het aantal gediagnosticeerde Chlamydia-infecties neemt toe (figuur 3.3). Het aantal nieuwe Chlamydia-infecties wordt op grond van een onderzoek onder 21.000 personen in de leeftijd 15 tot 30 jaar geschat op 60.000 per jaar.^{10 11}

Gebaseerd op gegevens van de soa-peilstations lopen vrouwen jonger dan 25 jaar het grootste risico op Chlamydia. Twee derde van de vrouwen met Chlamydia is jonger dan 25 jaar, tegen 32% van de mannen met Chlamydia. Chlamydia komt vaker voor bij sommige etnische groepen (afkomstig uit Suriname, de Nederlandse Antillen en Aruba).⁸ De Gezondheidsraad heeft in een advies gepleit



Figuur 3.1 Aantal gevallen van gonorroe, syfilis, HIV en Chlamydia bij homo- en biseksuele mannen.
(Bron: thermometer 2006)



Figuur 3.2 Aantal bevestigde gevallen van LGV per maand, 2004-2005.
(Bron: thermometer 2006)

voor een proefbevolkingsonderzoek naar Chlamydia-infecties in grote steden.¹¹

Concluderend kan worden gesteld dat de afgelopen vijf jaar een toename te zien is voor syfilis (+134% sinds 2000), HIV-diagnoses (+172%) en Chlamydia (+76%), gebaseerd op data van soa-peilstations.⁷ De stijging van het aantal soa is het sterkst onder mannen die seks hebben met mannen. Infectie met *Chlamydia trachomatis* is de meest voorkomende bacteriële seksueel overdraagbare aandoening in Nederland, en neemt vooral toe onder heteroseksuele (jonge) mannen en vrouwen.^{7,11} Mogelijke oorzaken van de toename in soa zijn een toename van onveilig vrijgedrag, verbeterde registratie en een actiever testbeleid.

Een andere zorg is de toename van gelijktijdige infectie van HIV en andere soa. Dit maakt de overdracht van HIV makkelijker. Het is van belang de verdere verspreiding van soa en HIV tegen te gaan door intensievere preventie, gericht op specifieke risicogroepen, zoals het stimuleren van veilig vrijen en het vroegtijdig opsporen en behandelen van soa.

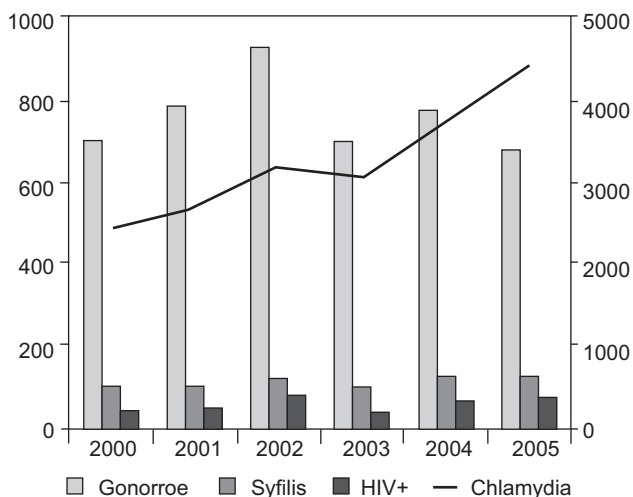
Nederland kwetsbaar voor RVP-gerelateerde ziekten

Rubella

In september 2004 werden de eerste niet gevaccineerde, bevindelijk gereformeerde patiënten met rubella gemeld vanuit de regio Twente. De epidemie verspreidde zich verder door de "bible belt" tot aan Zeeland toe. Verspreiding heeft ook plaatsgevonden naar Canada: er bestaan nauwe banden tussen de in Nederland woonachtige groep bevindelijk gereformeerden en dergelijke groepen in Canada.^{12,13} In totaal werd bij 379 patiënten infectie met rubellavirus bevestigd met laboratoriumonderzoek, waaronder 30

zwangeren (figuur 3.4). Bij 15 pasgeborenen is congenitale rubella infectie vastgesteld, waarvan er 9 ook lichamelijke afwijkingen hebben. Het werkelijk aantal rubellavirus-infecties is veel hoger omdat alleen laboratoriumbevestigde gevallen worden gemeld en slechts bij een minderheid van de gevallen laboratoriumonderzoek wordt uitgevoerd. Naar aanleiding van deze epidemie is met name aan vrouwen uit deze groep vaccinweigeraars alsnog vaccinatie aangeboden. Zwangere vrouwen en pasgeborenen uit deze groep worden actief gevolgd aan de hand van de ontwikkelde richtlijn "Rubella in de zwangerschap en congenitale rubellavirus infectie".¹⁴

De rubella-epidemie staat niet op zichzelf. Het (vrijwillige) Rijksvaccinatieprogramma (RVP) is effectief, veilig en efficiënt. De vaccinatiegraad in Nederland ligt boven de 95%.^{15,16} Een aantal groepen in de samenleving staat echter kritisch tegenover deelname aan het RVP. De belangrijkste groep weigert vaccinatie uit godsdienstige overtuiging. In een strook die loopt van zuidwest naar noordoost Nederland wonen, in sociaal en geografisch opzicht, clusters van bevindelijk gereformeerden, waarvan een gedeelte vaccinatie afwijst. De omvang van deze groep is naar schatting 200.000-300.000 personen. De clustering van een grote groep ongevaccineerden maakt hen kwetsbaar voor uitbraken van RVP-gerelateerde infectieziekten. Door de hoge vaccinatiegraad in Nederland wordt in de algemene bevolking een effectieve verspreiding van de betreffende ziekteverwekkers voorkómen. Voor de groep bevindelijk gerefor-



Figuur 3.3 Aantal soa bij heteroseksuele vrouwen en mannen (aantal Chlamydia op rechter y-as).

(Bron: thermometer2006)

Rodehond (R)ubella 1-9-2004 tot 13-09-2005

laboratorium bevestigde gevallen

Aantal
● 11
● 1

— provincies



Bron: Osiris

Figuur 3.4 Laboratorium bevestigde gevallen van rubella 1-9-2004 tot 13-09-2005

(Bron: Nationale Atlas Volksgezondheid)

meerden die vaccinatie afwijst, vormt de hoge vaccinatiegraad in de algehele populatie daarentegen een risicofactor voor het oplopen van ernstige ziekte, omdat infectieziekten als mazelen en rubella minder op kinderleeftijd doorgehaakt worden en infectie op oudere leeftijd vaak aanleiding geeft tot ernstige gevolgen.

Polio en mazelen

Vanwege de kwetsbaarheid van Nederland voor RVP-gereleerde ziekten moeten hier ook de ontwikkelingen rondom polio en mazelen genoemd worden. Het uitroeiingsprogramma van polio liep wereldwijd vertraging op nadat in 2001 in het noorden van Nigeria religieuze leiders vaccinatie afraadden waarop een polio-epidemie begon. Vanuit Nigeria heeft verspreiding plaatsgevonden naar diverse andere landen, zowel in Afrika als daarbuiten. Ook in India, Pakistan en Afghanistan zijn nog steeds niet alle poliohaarden gedoofd.¹⁷

Een mogelijke risicofactor voor de ongevaccineerden in Nederland is introductie van polio via reizigers naar poliohaarden of via immigranten die thuislanden bezoeken waar polio voorkomt. In 2005 is opnieuw rioolwateronderzoek gestart in gebieden met een lage vaccinatiegraad om een mogelijke polio-epidemie in Nederland vroegtijdig te kunnen signaleren.

In 2005 en 2006 is in verschillende landen in Europa melding gemaakt van uitbraken van mazelen onder vooral ongevaccineerden, onder andere in de grensstreek van Duitsland met Nederland.¹⁸⁻²²

In Nederland zijn enkele patiënten met mazelen gemeld (zie bijlage), dit heeft niet tot verdere transmissie geleid. De laatste epidemie van mazelen in Nederland is inmiddels 6 jaar geleden; een nieuwe epidemie onder bevindelijk gereformeerden is de komende jaren te verwachten.

Bof

Sinds 2003 is er een grote uitbraak van bof in het Verenigd Koninkrijk onder niet of onvolledig (één dosis) gevaccineerde jong volwassenen.²³⁻²⁴ Deze groep heeft nooit een volledige serie vaccinaties aangeboden gekregen, en is vanwege de verminderde circulatie van het bofvirus ook niet op natuurlijke wijze immuun geraakt. In de VS begon eind 2005 een grote uitbraak van bof, die zich over elf staten verder verspreidde. Ook hier betrof het jong volwassenen, echter een groot deel hiervan was volledig, dat wil zeggen met twee doses, gevaccineerd.²⁵

Ook in Nederland zijn er meldingen van (uitbraken van) bof geweest.²⁶⁻²⁷ In september 2004 werd een uitbraak van bof op een internationale school vastgesteld. In totaal werd bij 320 personen de klinische diagnose bof gesteld. Ook hier gaven veel patiënten aan in het verleden één of tweemaal gevaccineerd te zijn met BMR. De surveillance van

bof in Nederland is incompleet en gebaseerd op data van de virologische weekstaten, ziekenhuisopnames en sterfgevallen. Een goed inzicht in de incidentie van bof ontbreekt hierdoor.²⁸

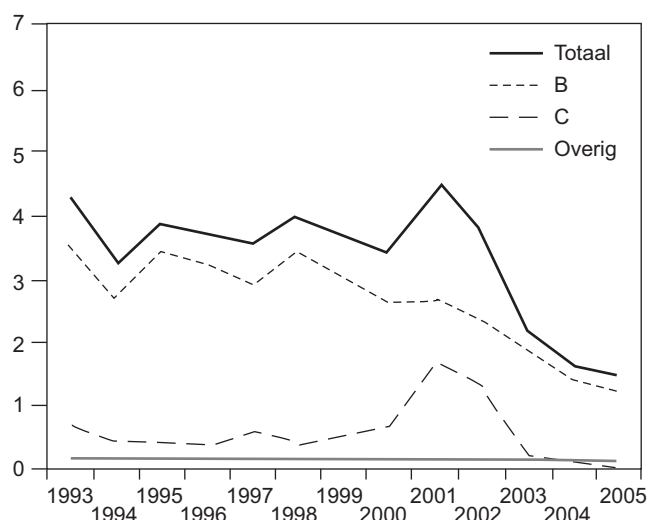
Een drietal nieuwe vaccins is in de afgelopen 5 jaar opgenomen in het RVP.

Meningokokken C vaccin

In 2001 bracht de Gezondheidsraad een positief advies uit over vaccinatie tegen pneumokokken en meningokokken.²⁹ In datzelfde jaar werd een stijging in de incidentie van meningokokkenziekte veroorzaakt door serogroep C gezien. Tevens traden er in 2001 en 2002 een aantal clusters van meningokokkenziekte door serogroep C op.³⁰⁻³¹ Naar aanleiding van het Gezondheidsraadadvies, de toename van meningokokken C en het optreden van clusters besloot de minister van VWS per 1 september 2002 de meningokokken-C-vaccinatie op de leeftijd van 14 maanden op te nemen in het RVP. Daarnaast werd in een landelijke vaccinatiecampagne kinderen van 14 maanden tot 18 jaar eenmalig een vaccinatie aangeboden. De incidentie van meningokokken-C-ziekte is na de vaccinatiecampagne en de opname van de vaccinatie in het RVP sterk afgenomen, zowel onder gevaccineerden als onder niet-gevaccineerden (ten gevolge van indirecte bescherming) (figuur 3.5).³² Tot op heden zijn er geen gevallen van vaccinfalen bekend.

Acellulaire kinkhoestvaccin

Het grote aantal jaarlijkse kinkhoestmeldingen, met elke 2 tot 3 jaar een epidemische verheffing, heeft ertoe geleid dat in 2001 een extra vaccinatie tegen kinkhoest op 4-jarige leeftijd is ingevoerd. Vanwege een gunstiger bijwerkingenprofiel is gekozen voor de acellulaire kinkhoestvaccinatie.³³



Figuur 3.5 Incidentie per 100.000 inwoners van meningokokkenziekte (serogroep B, C, en overig) in Nederland per jaar vanaf 1993.

Recente gegevens van het RIVM geven aan dat de incidentie onder cohorten die in aanmerking zijn gekomen voor vaccinatie op 4-jarige leeftijd vanaf 2002 is afgenomen ten opzichte van voor de invoering van deze booster.³² Ook het aantal meldingen van kinkhoest bij zuigelingen is na invoering van de boostervaccinatie voor 4-jarigen afgenomen. Dit wijst mogelijk op afgenomen transmissie van kleuters naar zuigelingen.³⁴ Het aantal adolescenten en volwassenen met kinkhoest is daarentegen de afgelopen jaren sterk toegenomen.

In 2004 heeft de Gezondheidsraad geadviseerd om zo snel mogelijk over te gaan op het gebruik van een acellulair kinkhoestvaccin voor het gehele RVP, mede door het gunstiger bijwerkingenprofiel en effectiviteit.³⁵ De minister van VWS heeft dit advies overgenomen en het acellulaire kinkhoestvaccin in januari 2005 daadwerkelijk ingevoerd in het RVP.

Pneumokokkenvaccin

Op 1 april 2006 is een pneumokokkenvaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma opgenomen. De vaccinatie wordt gegeven op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden, samen met de DKTP-Hib vaccinatie. Het gekozen 7-valente conjugaatvaccin Prevenar zou in theorie bijna de helft van de in Nederland circulerende pneumokokken kunnen elimineren. Het vaccin beschermt niet alleen degene die is gevaccineerd, maar biedt ook indirecte bescherming van ongevaccineerden.³⁶ Door het wegvangen van vaccin gerelateerde serotypen, zouden infecties door niet vaccin gerelateerde serotypen juist kunnen toenemen. Ook zouden mogelijk andere pathogenen als *Staphylococcus aureus* de plaats van vaccin gerelateerde serotypen in kunnen nemen. Om inzicht te krijgen in de effecten van vaccinatie op de pneumokokkenpopulatie voert het RIVM in samenwerking met het Nederlands Referentie laboratorium voor Bacteriële Meningitis surveillance uit.

Bacteriële resistentie en *Clostridium difficile* associated disease

Veelvuldig gebruik van antimicrobiële middelen gaat gepaard met een selectie van resistente varianten/mutanten van bacteriestammen.³⁷ Verspreiding van deze resistente varianten kan leiden tot een volksgezondheidsprobleem: patiënten worden niet (op tijd) met de juiste middelen behandeld, of moeten behandeld worden met duurdere, soms minder effectieve middelen, of met middelen met meer bijwerkingen of complexere toedieningsvormen.³⁸ In Nederland is resistentie (nog) een beperkt probleem, dankzij het beperkte gebruik van antimicrobiële middelen samen met infectiepreventiemaatregelen. Toch zijn er wel enkele ontwikkelingen te noemen.

MRSA en VRE

In Nederland is het percentage Meticilline Resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) laag in vergelijking met het buitenland (in 2005 2,1% van alle *Staphylococcus aureus* isolaten), zij het dat het percentage resistentie nog niet eerder op dit niveau is geweest en er sprake kan zijn van een beginnende trend naar hogere niveaus.^{39 40} De meest voorkomende stammen waren in 2005 PFGE type 15 (ST22 of EMRSA 15), 18 (ST8) en 22 (ST5). Dit zijn over de wereld bekende epidemische clusters.

In de afgelopen jaren is er met name vanuit de Verenigde Staten toenemend melding gemaakt van MRSA infecties bij vaak jonge en overigens gezonde mensen, zonder bekende risicofactoren (community acquired MRSA).^{41 42} Ook in Nederland zijn patiënten gemeld met een dergelijke CA-MRSA infectie.^{43 44} CA-MRSA is meestal gevoelig voor non-beta-lactam-antibiotica, wat in ziekenhuis gerelateerde MRSA infecties niet altijd het geval is. De meeste CA-MRSA isolaten hebben een gemeenschappelijke virulentiefactor: Panton-Valentine leucocidine (PVL). PVL veroorzaakt weefselnecrose, en zou bij kunnen dragen aan het klinisch beeld van CA-MRSA infecties (furunculose, ernstige necrotiserende pneumonie).⁴⁵ PVL wordt niet uitsluitend bij CA-MRSA gevonden. Ook ziekenhuisisolaten dragen PVL bij zich. In 2003 was 8% van de naar het RIVM ingestuurde isolaten PVL-positief.^{43 46}

In 2005 is bij 3 patiënten die contact hadden gehad met Nederlandse varkens MRSA aangetoond.⁴⁷ Het MRSA type van de patiënten was niet te onderscheiden van het MRSA type dat bij een van de varkens was aangetoond. Nader onderzoek onder 26 varkensboeren toonde aan dat 6 van hen (23%) drager waren van dit 'varkenstype MRSA' (niet typeerbare MRSA). Uit een prevalentiestudie onder 540 slachtvarkens verspreid over Nederland blijken 209 (39%) MRSA positief te zijn.⁴⁸ Er zijn ook aanwijzingen dat dit type MRSA geassocieerd is met contact met rundvee. Op basis van deze gegevens heeft de Werkgroep Infectiepreventie (WIP) de richtlijnen ten aanzien van MRSA binnen zorginstellingen aangescherpt.^{49 50} Personen die beroepsmatig in direct contact komen met levende varkens op varkensbedrijven (zoals varkenshouders, dierenartsen/veeartsen, medewerkers van slachthuizen etc.) zullen voorafgaand aan de behandeling of opname in een ziekenhuis of verpleeghuis éérst op MRSA getest worden en indien nodig op een 1-persoonskamer met hygiënemaatregelen worden verpleegd. Dit geldt ook voor alle personen die op een varkensbedrijf wonen. Personen die beroepsmatig nauw contact hebben met levende vleeskalveren (zoals kalverhouders, dierenartsen/veeartsen, medewerkers van slachthuizen etc.) worden bij behandeling of opname in een ziekenhuis of verpleeghuis op MRSA getest (in het kader van onderzoek), maar niet apart verpleegd.

Op deze plaats is het ook goed aandacht te besteden aan vancomycine resistente enterokokken (VRE). Enterokokken (*Enterococcus faecalis* en *E. faecium*) behoren tot de normale darmflora van mens en dier en veroorzaken doorgaans alleen bij immuungecompromitteerde patiënten infecties. Vancomycine resistente enterokokken (VRE) kunnen eveneens in de darmflora worden aangetroffen: het zijn weinig virulente bacteriën die van nature ongevoelig zijn voor vele soorten antibiotica, maar vaak nog wel gevoelig zijn voor amoxicilline.⁵¹⁻⁵² Het gevaar van VRE zit in de overdracht van het vancomycineresistentiegen naar meer pathogene bacteriën, zoals *Staphylococcus aureus*. In geval van overdracht naar MRSA zou deze ziekenhuisbacterie onbehandelbaar worden (VRSA). Overdracht is echter nog maar zelden aangetoond, en is in Nederland nog nooit gemeld.⁵³⁻⁵⁴ In Nederland zijn in de afgelopen 5 jaar drie ziekenhuisuitbraken veroorzaakt door vancomycineresistente enterokokken beschreven.⁵⁵⁻⁵⁷ Het is gebleken dat deze ziekenhuisuitbraken veroorzaakt worden door een subpopulatie van *E. faecium*. Deze subpopulatie verschilt van de VRE-stammen die bij gezonde mensen wordt aangetroffen en wordt onder meer gekenmerkt door amoxicillineresistentie. Verspreiding van de “ziekenhuispopulatie”-VRE stam wordt beïnvloed door de mate waarin hygiënische maatregelen op de ziekenhuisafdelingen worden nageleefd, de hoeveelheid antibiotica die wordt gebruikt en de vatbaarheid van patiënten.

Aanpassing van therapie: *Escherichia coli* en *Neisseria gonorrhoeae*

Toename van resistentie kan leiden tot het aanpassen van therapie. Dit is in Nederland het geval geweest bij *Escherichia coli* en *Neisseria gonorrhoeae*. *E. coli* is de meest gerapporteerde bacterie in alle klinische materialen samen. Het is de belangrijkste oorzaak van urineweginfecties, zowel in als buiten het ziekenhuis. Het kan wondinfecties en luchtweginfecties veroorzaken en is een belangrijke veroorzaker van voedselinfecties.⁵⁸

In de huisartsenpraktijk is er sprake van een toename in resistentie van *E. coli* voor amoxicilline (> 30%) en voor trimethoprim (23%, met regionale verschillen).³⁹ Trimethoprim was het middel van eerste keus bij de behandeling van een ongecompliceerde urineweginfectie. Als gevolg van de resistentie ontwikkeling heeft het Nederlands Huisartsen Genootschap haar richtlijn urineweginfecties aangepast: nitrofurantoïne is middel van eerste keus geworden. In de ziekenhuizen neemt de resistentie tegen fluorochinolonen onder *E. coli* toe (resistentieniveau 5-10%, tegen minder dan 5% eind jaren negentig).³⁹⁻⁵⁸ Naast de toenemende resistentie tegen fluorochinolonen neemt wereldwijd ook het aantal ESBL-producerende *E. coli* toe (zie hoofdstuk 4).

Van *N. gonorrhoeae* is bekend dat er gemakkelijk antibioticumresistentie kan ontstaan. Vanaf eind jaren tachtig is achtereenvolgens toenemende resistentie waargenomen voor penicilline, tetracycline en vanaf begin 2000 ook voor fluorochinolonen. Resistentie van gonorroe voor fluorochinolonen werd in 2000 vooral gevonden bij heteroseksuelen en blanke etnische groepen. In de jaren erna nam de resistentie van gonorroe voor fluorochinolonen toe, van 6,6% in 2002 naar 9,5% in 2003.⁵⁹ Bijzonder is dat de resistentie nu vooral optreedt bij mannen die seks hebben met mannen, in tegenstelling tot de situatie in 2000.

Deze ontwikkelingen hebben geleid tot een aanpassing van het therapeutisch beleid. Cefalosporinen vervangen nu fluorochinolonen als middelen van eerste keus voor de behandeling van gonorroe.⁶⁰ Vanuit het RIVM wordt gewerkt aan een netwerk van landelijke peilstations voor gonorroeresistentie, om zo een beter inzicht te krijgen in de spreiding van resistentiepatronen over het land.⁶¹

Ernstige infecties door *Clostridium difficile*

Infecties met resistente micro-organismen treden vaak op in ziekenhuizen, bij mensen met een slecht functionerend immuunsysteem en onderliggend lijden. Dergelijke infecties beperken zich niet tot de ziekenhuisomgeving. Alhoewel er weinig bekend is over het voorkomen van (resistente) bacteriële pathogenen in verpleeghuizen, zijn er aanwijzingen dat ook in verpleeghuizen resistentie en zorggerelateerde infecties een rol spelen. Dankzij het intensieve patiëntenverkeer tussen verpleeghuizen en ziekenhuizen, zouden verpleeghuizen ook weer een bron kunnen vormen voor zorggerelateerde infecties in ziekenhuizen. Meer inzicht in de prevalentie van (resistente) pathogenen in de verpleeghuisomgeving is noodzakelijk.

Ook in de ziekenhuisomgeving is geen volledig inzicht in zorggerelateerde infecties. Het surveillancesysteem voor ziekenhuisgerelateerde infecties, PREZIES, richt zich niet op infecties veroorzaakt door specifieke pathogenen, maar op infecties gerelateerd aan specifieke aspecten van zorg, met als doel kwaliteitsverbetering.

Een veel voorkomende zorggerelateerde infectie is infectie met *Clostridium difficile*. Verstoring van de normale darmflora bijvoorbeeld door het gebruik van antibiotica kan leiden tot kolonisatie en infectie met *C. difficile*. Vooral ouderen en immuun-gecompromitteerden lopen risico de infectie op te lopen. Het klinisch beeld varieert van diarree tot ernstige ontsteking van de darmen. De impact van *C. difficile*-associated disease (CDAD) in de ziekenhuisomgeving is aanzienlijk. Patiënten moeten in isolatie verpleegd worden, met strikte infectiepreventiemaatregelen. Infectie leidt vaak tot een langer dan verwacht verblijf in het ziekenhuis.⁶²

Vanaf 2002 wordt in verschillende landen (VS, Canada en Verenigd Koninkrijk) een toename waargenomen in het aantal ziekenhuispatiënten met een ernstig verloopende

infectie met *C. difficile*. Een tot 2002 weinig voorkomend type van *C. difficile* (PCR ribotype 027) blijkt de veroorzaker van het toenemend aantal ernstige infecties.⁶³ Infectie met dit type leidt tot ernstige ziekte, en mogelijk is dit type ook minder gevoelig voor de gebruikelijke behandeling (metronidazol). In 2005 wordt dit type *C. difficile* ook in een aantal Nederlandse ziekenhuizen ontdekt. Dit heeft geleid tot het opzetten van een specifieke surveillance voor deze verwekker (verdere typering van *C. difficile* in referentielaboratorium van het LUMC, afnemen vragenlijst). Ook zijn richtlijnen voor de bestrijding ervan opgesteld. In één jaar tijd (juni 2005-juni 2006) is er in 16 ziekenhuizen ribotype 027 gevonden, waarvan er in 10 transmissie van dit ribotype heeft plaatsgevonden. Verspreiding tussen instellingen lijkt beperkt te zijn, wel is het moeilijk uitbraken binnen instellingen onder controle te krijgen.⁶⁴ Naast de traditionele, met antibioticumgebruik geassocieerde, zorggerelateerde infectie wordt de afgelopen jaren toenemend melding gemaakt van community acquired CDAD bij personen zonder duidelijke risicofactoren.⁶⁵

Teken en de ziekte van Lyme

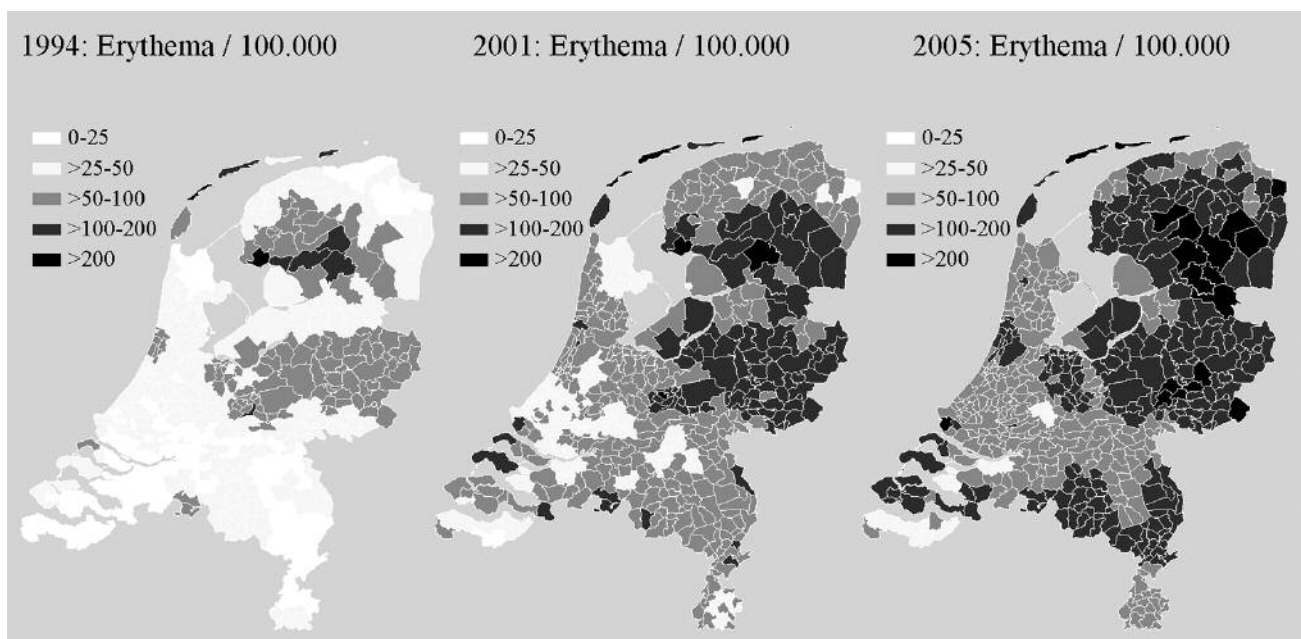
In 2006 is een derde landelijke retrospectieve studie naar het voorkomen en de geografische verspreiding van tekenbeten en erythema migrans (EM) afgerond.⁶⁶ Net als in 1994 en 2001 ontvingen alle huisartsen in Nederland een korte vragenlijst waarin gevraagd werd naar de grootte van de praktijkpopulatie en het aantal patiënten dat ze in het voorgaande jaar gezien hadden met een tekenbeet of EM. Tevens werden bij de Landelijke Medische Registratie (LMR) ontslagdiagnoses voor ziekenhuisopnames voor

Lyme borreliose van 1991 tot 2005 opgevraagd. De uitkomsten tonen, evenals in 2001, een toename van huisartsconsulten voor tekenbeten en EM. In 1994 zagen alle huisartsen samen naar schatting 6.000 patiënten met erythema migrans, in 2001 ging het om 12.000 patiënten.⁶⁷ Voor 2005 wordt het aantal patiënten met erythema migrans geschat op 17.000. Ook de ziekenhuisopnames voor de ziekte van Lyme vertonen een opvallende stijging: ging het in 1995-2001 nog om ongeveer 200 opnames, in 2003 waren dit er 300 en in 2004, 400. De geografische verdeling van ziekenhuispatiënten stemt overeen met die van patiënten met erythema migrans in het bovengenoemde onderzoek onder huisartsen (figuur 3.6). De belangrijkste risicogebieden waren in het noorden en oosten van het land, en in een strook langs de kust.

De toename in dit onderzoek is mogelijk geassocieerd met een toename van toerisme en recreatie in tekenrijke gebieden, met nieuw bos in stedelijke gebieden en met een toename van paarden (waarschijnlijk is de toename van paarden een maat voor een toename in recreatie en een afname van de intensieve veeteelt in die gebieden; daarnaast betekent een toename van paardrijden dat meer mensen op relatief intensieve wijze worden blootgesteld aan een tekenrijke vegetatie).

In 2003 is een nieuwe richtlijn voor huisartsen en specialisten uitgegeven over de diagnose en behandeling van Lyme borreliose.⁶⁸ Mogelijk heeft deze richtlijn bijgedragen aan een toename in ziekenhuisopnames en/of een toename in herkenning van EM door de huisarts.⁶⁶

Dit onderzoek geeft geen inzicht in de vraag of de toename van de ziekte van Lyme ook gerelateerd is aan een grotere tekenpopulatie in Nederland.



Figuur 3.6: Geografische verspreiding van erythema migrans in Nederland in 1994, 2001 and 2005.⁶⁶

De Animal Sciences Group van de Wageningen Universiteit heeft in de periode 2000-2005 samen met het CLB-RIVM vegetatietypen onderzocht op tekendichtheid en heeft de besmettingspercentages van de teken vastgesteld.⁶⁹ De prevalentie van geïnfecteerde teken varieerde sterk in de diverse gebieden en ook per jaar tussen 0,8%-11% voor *Borrelia burgdorferi* spp. en tussen 1-16% voor Ehrlichia/Anaplasma soorten. De hoogste prevalenties van *Borrelia* spp. werden gevonden in het onderzochte duingebied (Duin en Kruidberg) en de laagste in het heidegebied. De hoogste prevalenties *Anaplasma* werden gevonden in bosgebied en laagste in duingebied. Opvallend voor het duingebied was ook dat circa 60% van de teken daar besmet waren met *Rickettsia helvetica*. *R. helvetica* kan bij de mens tot infectie en mogelijk klinische klachten leiden, meestal relatief mild en zelf limiterend met hoofd- en spierpijn. In enkele teken is ook een niet eerder in Nederland beschreven *Babesia* soort gevonden, *Babesia* EU1. Deze soort is eerder geïdentificeerd in teken in Slovenië en bij een patiënt in Italië. Ondanks de toename van de incidentie van Tick-borne encefalitis (TBE) in Europa en de verspreiding van deze ziekte naar gebieden waar het niet eerder voorkwam (Noorwegen, Zweden), zijn er geen aanwijzingen voor de aanwezigheid van het TBE virus in teken in Nederland.⁷⁰⁻⁷²

In verschillende natuurgebieden (ruige weiden) in West-Brabant en Zeeland zijn in november 2005 *Dermacentor reticulatus* teken gevonden. De teken zijn zowel op de vegetatie als op rundvee, pony's en paarden gevonden, die in deze gebieden gehouden worden. De *Dermacentor* teek lijkt zich hiermee definitief in Nederland gevestigd te hebben. De Faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht doet in samenwerking met de Groep Geneeskunde Gezelschapsdieren onderzoek naar het voorkomen van teken bij honden. Aanleiding hiervoor zijn 23 gevallen van autochtone babesiose in 2004 bij honden in de omgeving van Den Haag en Arnhem. De vector voor *Babesia canis*, niet pathogeen voor de mens, is *Dermacentor reticulatus*. De dieren in de natuurgebieden waarop recent deze teken zijn gevonden hebben, voor zover bekend, geen klinische verschijnselen vertoond. De gevolgen voor de Nederlandse volksgezondheid zijn nog niet bekend. Elders in Europa zijn *Dermacentor* teken vectoren van verschillende zoönosen. Met welke pathogenen de Nederlandse *Dermacentor* teken zijn besmet, wordt nog verder onderzocht.

Uitbraak van aviaire influenza A H7N7

In 2003 kreeg Nederland te maken met een omvangrijke vogelgriep epidemie. Het ging om een infectie met influenza A virus met als subtype H7N7. Ondanks bestrijdingsmaatregelen zoals het ruimen van naburige bedrijven vond een snelle verspreiding plaats naar pluimveehouderijen in

verschillende gebieden in Nederland. Op ruim 250 bedrijven werden infecties bij pluimvee gerapporteerd; meer dan 25 miljoen dieren werden gedood. Ook deden zich besmettingen voor bij mensen. Bij 336 personen leidde een infectie met het virus tot een conjunctivitis (oogontsteking), bij 85 personen tot een Influenza Achtig Ziektebeeld. Een dierenarts overleed aan een pneumonie door een infectie met influenza A H7N7. Drie maanden na aanvang eindigde de vogelgriep epidemie.⁷³

Toenemend internationaal handelsverkeer

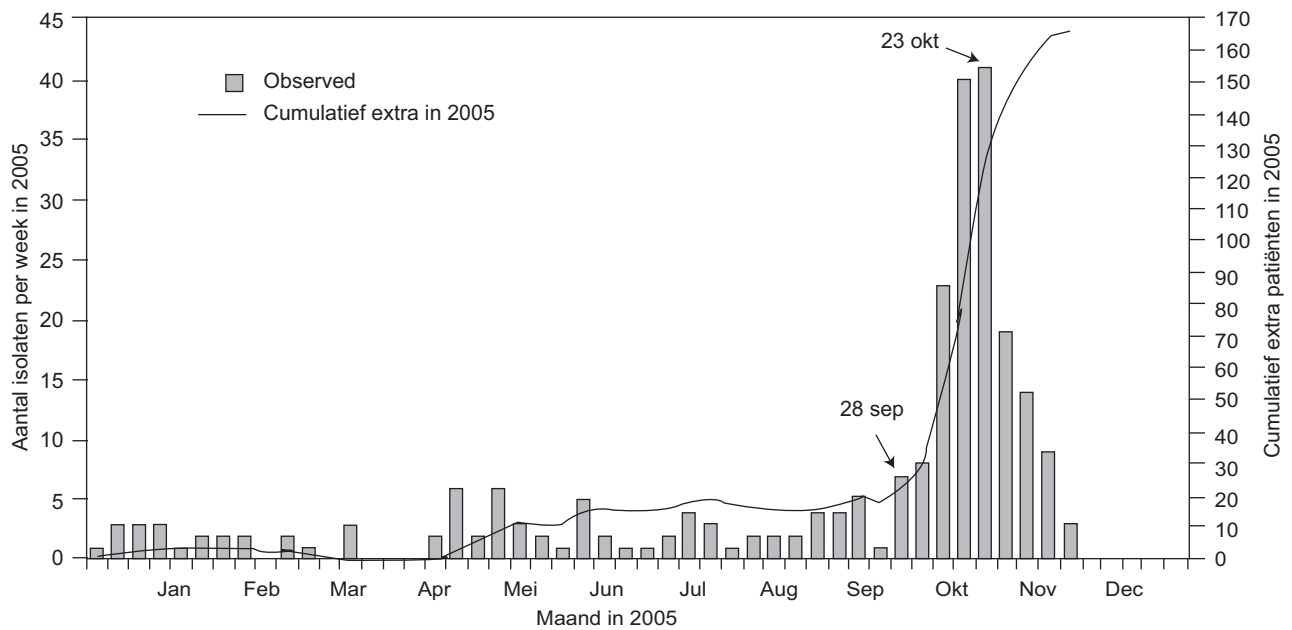
De toename van het internationale verkeer van mensen, dieren, voedsel en goederen vergroot de kans op introductie en verspreiding van micro-organismen.⁷⁴ De groeiende import van (exotische) planten en dieren vergemakkelijkt de introductie van nieuwe micro-organismen. Dit werd de afgelopen jaren duidelijk door de problemen rondom geïmporteerde prairiehonden besmet met tularemie en monkeypox. In 2002 wordt een uitbraak van tularemie gemeld onder prairiehonden bij een importbedrijf in Texas, VS.⁷⁵ Ongeveer 400 prairiehonden zijn naar Nederland geëxporteerd. De prairiehonden zijn in Nederland niet traceerbaar, maar worden standaard bij binnenkomst behandeld met een fluorochinolon, wat voor tularemie adequaat is. Uiteindelijk heeft de VWA vier van de 400 dieren kunnen achterhalen. Bacteriologisch en serologisch onderzoek naar *Francisella tularensis* bleek negatief.

In 2003 wordt voor de eerste keer in de VS melding gemaakt van een uitbraak van monkeypox.⁷⁶ Uiteindelijk worden 82 mensen verdacht van infectie, waarvan 37 bevestigd worden door laboratoriumonderzoek. Alle bevestigde monkeypoxpatiënten hadden recent contact gehad met meest zieke prairiehonden of de verblijven waar deze dieren werden gehouden. De prairiehonden zijn waarschijnlijk besmet met het monkeypoxvirus doordat ze vervoerd zijn in de nabijheid van uit Ghana geïmporteerde en met monkeypoxvirus geïnfecteerde knaagdieren. Overdracht van mens-op-mens werd in enkele gevallen vermoed maar niet aangetoond. Onderzoek onder een steekproef van getraceerde prairiehonden in Nederland toonde geen besmetting met het monkeypoxvirus aan.

Globalisering van de voedselketen

De toenemende internationalisering van de voedselmarkt heeft geleid tot een lange en complexe voedselketen. Pathogenen kunnen zich relatief makkelijk en efficiënt verspreiden en het traceren van de oorsprong van voedsel(producten) wordt steeds moeilijker. Dit wordt geïllustreerd door de uitbraak van *Salmonella typhimurium* DT 104 in 2005.

In de periode september tot november 2005 werd door het referentielaboratorium voor *Salmonella* (RIVM) een meer



Figuur 3.7. Aantal laboratorium bevestigde *Salmonella* Typhimurium DT104 infecties gerapporteerd door het Nationaal Salmonella Referentielaboratorium, uitgezet per week, en het meer dan verwacht aantal cumulatieve patiënten in 2005.⁷⁷

dan gebruikelijk aantal infecties met *Salmonella* Typhimurium DT 104 gevonden (165 meer dan verwacht) (figuur 3.7).⁷⁷

De patiënten waren verspreid over Nederland, eenzelfde hoeveelheid mannen als vrouwen, met een oververtegenwoordiging van de leeftijdsgroep 6-20 jaar. Een gestructureerde vragenlijst, afgenomen bij 19 patiënten, leidde niet tot een verdacht voedingsmiddel. Wel gaven een meer dan verwacht aantal patiënten aan dat ze in de dagen voordat ze ziek werden, rundvlees hadden gegeten (gehakt en filet américain). Moleculaire typering d.m.v. MLVA (multiple-locus variable-number tandem-repeats analysis) liet zien dat de gevonden stam identiek was aan stammen van een Deense DT 104 uitbraak in september 2005. In deze uitbraak was de bron rundvlees dat o.a. via een Nederlands bedrijf was geïmporteerd uit Italië en waar in Denemarken carpaccio van is gemaakt. Een deel van dit rundvlees was ook op de Nederlandse markt terecht gekomen. De VWA heeft geprobeerd de distributiekanaal te achterhalen en het rundvlees uit de handel te nemen. Een aanzienlijk deel van het betreffende rundvlees kon echter niet worden getraceerd. Complexe distributiekanaal en een slecht aansluitende documentatie bij de betrokken bedrijven zijn daar debet aan.

De import van voedsel kan ook andere dan gebruikelijke verwekkers van voedselinfecties met zich meebrengen, zoals geïllustreerd wordt door een uitbraak van hepatitis A onder meer dan 500 mensen in de VS veroorzaakt door uit Mexico geïmporteerde lente-uitjes en door de verschillende norovirus uitbraken in Denemarken veroorzaakt door

bevroren frambozen vanuit Polen.^{78 79} In Nederland hebben we te maken gehad met norovirus infecties veroorzaakt door besmette oesters. Via de GGD werden in maart 2006 drie personen met een gastro-enteritis gemeld die in een restaurant oesters hadden gegeten. In feces van 1 patiënt werd norovirus aangetoond. In een monster van de oesters werd eveneens norovirus aangetoond. Ook in Noorwegen en Denemarken werden met norovirus besmette oesters aangetroffen. Alle oesters bleken afkomstig te zijn uit 1 gebied in Frankrijk. De afnemers van de oesters zijn geïnformeerd. Economische belangen maakten het moeilijk de benodigde informatie over afzetgebieden boven tafel te krijgen bij de betreffende handelaar in het gebied waar de oesters vandaan kwamen.

Veranderingen in epidemiologie in het kort

- Toename van seksueel overdraagbare aandoeningen: mannen die seks hebben met mannen en jongeren
- Rubella epidemie en de kwetsbaarheid van Nederland voor RVP-gerelateerde infectieziekten
- Langzame toename in bacteriële resistentie en de opkomst van *Clostridium difficile* associated disease
- Toename in de ziekte van Lyme en veranderingen in de tekenpopulatie in Nederland
- Uitbraak van aviaire influenza A H7N7 onder pluimvee met onverwacht veel humane infecties
- Toenemend internationaal handelsverkeer: infectieziekten en vectoren reizen mee

4. Overige relevante ontwikkelingen, 2000-2005

De veelal buitenlandse ontwikkelingen in de afgelopen 5 jaar die relevant zijn voor Nederland worden in dit hoofdstuk op een rij gezet. Aan de orde komen de vogelgriep epidemie in zuidoost Azië, microbiële resistentie, infecties door schimmels en gisten, muggen, bioterrorisme, nieuwe behandelmogelijkheden en nieuw ontdekte micro-organismen.

Aviaire influenza A H5N1

De huidige uitbraak van aviaire influenza A H5N1 onder vogels begon in zuidoost Azië halverwege 2003. Negen Aziatische landen rapporteerden uitbraken: Zuid Korea, Vietnam, Japan, Thailand, Cambodja, Laos, Indonesië, China en Maleisië (Japan en Zuid Korea wisten de uitbraken te bestrijden en zijn sindsdien ziektevrij).

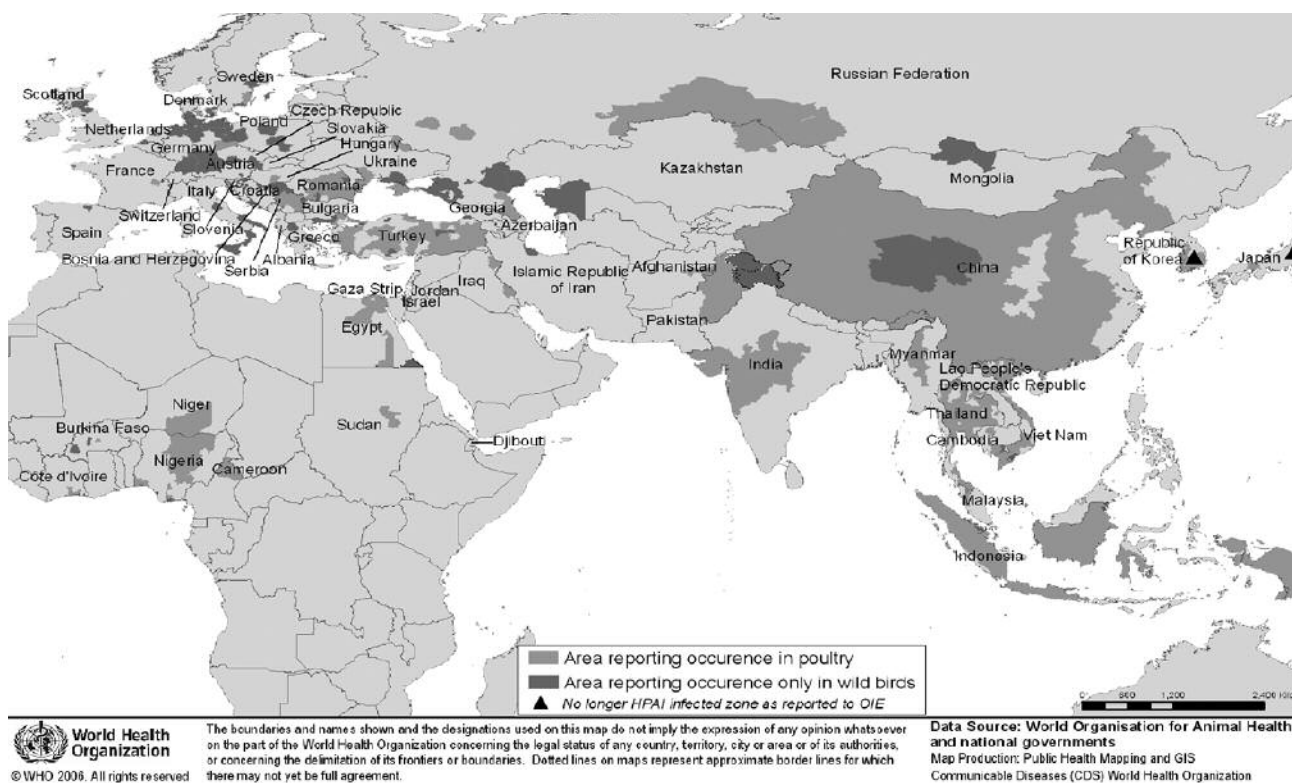
Van juli 2005 tot december 2005 verspreidde het virus zich verder, zowel in wilde vogels als in pluimvee, richting Rusland, Kazakstan, Turkije, Roemenië en de Oekraïne. Begin februari 2006 begon een derde golf van infecties onder pluimvee en wilde vogels in verschillende landen in Europa en Afrika (figuur 4.1).

Hoe het virus zich verspreidt blijft onderwerp van debat. Trekvogels zijn bekende dragers van laag pathogene aviaire influenza. Introductie in pluimvee van deze laag pathogene

vorm kan leiden tot mutatie in hoog pathogene aviaire influenza. Er is in toenemende mate bewijs dat (sommige soorten) trekvogels drager zijn van hoog pathogene aviaire influenza A H5N1, en het virus over korte en langere afstanden kunnen verspreiden. Afhankelijk van de omgevingstemperatuur kan het virus lang nadat het is uitgescheiden in de omgeving overleven. Langs de trekroutes kan het virus zo in pluimvee worden geïntroduceerd. Belangrijke factor in de verspreiding van het virus is de handel in pluimvee(producten) en versleping van het virus door mensen, voertuigen etc.⁸⁰

Humane infecties

Aviaire influenza A H5N1 heeft in 1997 en in 2003 geleid tot humane infecties in Hong Kong (resp. 18 patiënten, waarvan 6 overleden, en 2 patiënten waarvan 1 overleden). De huidige uitbraken onder vogels hebben vanaf december 2003 tot op heden geleid tot 241 humane infecties in 10



Figuur 4.1 Gebieden waar H5N1 aviaire influenza is aangetoond onder pluimvee en wilde vogels sinds 2003, tot 29 augustus 2006 (bron:WHO).

Tabel 4.1. Totaal aantal laboratorium bevestigde patiënten met aviaire influenza A H5N1, inclusief overledenen, 23 augustus 2006 (bron: WHO)

Land	2003		2004		2005		2006		Totaal	
	patiënten	overleden	patiënten	overleden	patiënten	overleden	patiënten	overleden	patiënten	overleden
Azerbeidzjan							8	5	8	5
Cambodja					4	4	2	2	6	6
China	1	1			8	5	12	8	21	14
Djibouti							1		1	
Egypte							14	6	14	6
Indonesië					17	11	43	35	60	46
Irak							2	2	2	2
Thailand			17	12	5	2	2	2	24	16
Turkije							12	4	12	4
Vietnam	3	3	29	20	61	19			93	42
Totaal	4	4	46	32	95	41	96	64	241	141

landen waarvan 141 met fatale afloop (tot 23 augustus 2006) (tabel 4.1).

Humane besmetting vindt plaats bij nauw contact met besmette vogels. Er zijn aanwijzingen dat feces van vogels een bron van besmetting kan zijn. Efficiënte mens-op-mens transmissie vindt niet plaats. Sporadische mens-op-mens transmissie is niet uit te sluiten, zoals geïllustreerd is door de cluster humane infecties in Noord-Sumatra, waar 8 personen van 1 familie besmet zijn geraakt met aviaire influenza A H5N1. Bijzonder is dat er maar weinig besmetting plaats heeft onder zogenaamde hoog risico groepen als ruimers, veeartsen en verplegend en verzorgend personeel.

Besmetting leidt tot een ernstig en snel verslechterend klinisch beeld.⁸⁰ Tot op heden zijn er vrijwel geen aanwijzingen voor een subklinisch verlopende infectie. In Japan is bij 5 mensen die contact hadden met besmet pluimvee serologische infectie met aviaire influenza A H5N1 vastgesteld, zonder dat ze klinische verschijnselen hadden vertoond. Seroprevalentie studies zijn verder nog nauwelijks uitgevoerd.

Oseltamivir is het middel van eerste keuze bij de behandeling (therapeutisch en profylactisch) van aviaire influenza A H5N1. Resistentie tegen oseltamivir bij de behandeling van infectie met aviaire influenza A H5N1 is inmiddels bij 1 patiënt beschreven.⁸¹

Reassortment en adaptatie

Het aviaire influenza virus A H5N1 kan op twee manieren van mens-op-mens overdraagbaar worden. Enerzijds kan dat via reassortment, waarbij genetisch materiaal wordt uitgewisseld tussen menselijke en aviaire influenza virussen tijdens een co-infectie in de mens of in het varken. Dit kan resulteren in een plotse toename van humane infecties.

Anderzijds kan een meer geleidelijke adaptatie van het aviaire influenza virus leiden tot mens-op-mens overdracht. Dit kan zich in beginsel uiten in kleine clusters van humane infecties. Recente studies naar het virus dat in 1918 een pandemie heeft veroorzaakt laten zien dat dat virus niet ontstaan is uit reassortment, maar door adaptatie van een aviair influenza virus.⁸²

Doordat het huidige aviaire influenzavirus A H5N1 in veel landen in vogels wordt gevonden, vergroot dit de kans op humane infecties, vooral als vogels in nabijheid van mensen worden gehouden. Ook is het virus in staat gebleken andere zoogdieren te infecteren (kat, steenmarter, tijger). Als katten de mogelijkheid bieden voor aanpassing van het virus aan zoogdieren dan wordt hiermee het risico op een humane influenzapandemie vergroot.

Onderzoek naar de veranderingen in het aviaire influenza virus zijn daarom van groot belang. Sinds 1997 heeft het H5N1 virus een aantal mutaties doorgemaakt die het patroon van virustransmissie en verspreiding onder vogels hebben beïnvloed.⁸⁰ Studies hebben aangetoond dat het huidige H5N1 virus vergeleken met de virussen van 1997 en 2003 in experimenteel geïnfecteerde kippen en muizen tot meer letaliteit leidt. Ook kan het huidige virus langer in de omgeving overleven. Aangetoond is verder dat tamme eenden asymptomatisch meer en langdurig virus kunnen uitscheiden; ze kunnen daarmee een reservoir vormen voor verdere verspreiding van het virus. Ook in ogenschijnlijk gezonde trekvogels is het virus aangetoond. De gebeurtenissen rondom lake Qinghai in China eind april 2005, waar 6000 trekvogels overleden aan infectie met hoog pathogene aviaire influenza A H5N1, markeert een ommekeer in het gedrag van het virus in vogels. Voor die tijd zorgde infectie met hoog pathogene aviaire influenza A H5N1 slechts sporadisch voor sterfte onder trekvogels. Bovendien is het virus wat in uitbraken volgde op de

gebeurtenissen in lake Qinghai geïsoleerd is, vrijwel identiek aan het virus dat bij trekvogels in lake Qinghai gevonden is. Het is bijzonder dat een aviaire influenza virus maandenlang genetisch vrijwel gelijk blijft. Adaptatie van het virus aan bepaalde soorten trekvogels lijkt voor te komen.

Ook in humane isolaten zijn mutaties gevonden. Tijdens de uitbraak in Turkije zijn twee mutaties gevonden in het haemagglutinine eiwit en één in het polymerase eiwit. Hierdoor kan het virus zich gemakkelijker binden aan de humane receptorcel en daarnaast kan het virus zich beter handhaven in het koudere gedeelte van het respiratoir systeem (de neus). In de Turkse isolaten zijn voor het eerst deze mutaties tegelijkertijd gevonden. Mogelijk gevolg is het sneller verkrijgen van een humane infectie door geïnfecteerd pluimvee. Recente studies tonen aan dat deze mutaties van voorbijgaande aard waren, en zich niet in circulerende virussen hebben genesteld.

Het is onbekend welke mutaties nodig zijn om H5N1 makkelijk en efficiënt van mens-op-mens overdraagbaar te maken. De tot nu toe gevonden mutaties hebben de epidemiologie van de ziekte niet veranderd.

Microbiële resistentie

Zoals in hoofdstuk 3 al gemeld, is in Nederland resistentie (nog) een beperkt probleem, dankzij het beperkte gebruik van antimicrobiële middelen samen met infectiepreventie-maatregelen. Wereldwijd is dit echter anders. We noemen enkele relevante ontwikkelingen.

Pseudomonas aeruginosa en *Streptococcus pneumoniae*

Toenemende resistentie bij *Pseudomonas aeruginosa* en *Streptococcus pneumoniae* kunnen gevolgen hebben voor de behandeling van infecties met deze micro-organismen.

S. pneumoniae is wereldwijd (en ook in Nederland) toenemend resistent tegen macroliden.^{58 83} Dit weerspiegelt het voorschrijfsgedrag van behandelaars: steeds vaker worden macroliden gebruikt bij een lage luchtweginfectie.

De ontwikkeling van resistentie tegen macroliden vermindert de bruikbaarheid van deze middelen als empirische behandeling van infecties. Hier staat tegenover dat resistentie tegen het middel van eerste keus bij pneumokokkeninfecties, penicilline, laag is (in Nederland 2-3%). Er zijn aanwijzingen dat de introductie van het pneumokokkenconjugaat-vaccin leidt tot een afname in het voorkomen van infecties door en dragerschap van resistente stammen.⁸⁴ De vraag is of dit een langdurig effect zal zijn.

P. aeruginosa is een gramnegatieve bacterie die ernstige invasieve, meest ziekenhuisgerelateerde, infecties bij mensen met immuunstoornissen kan veroorzaken. Deze bacterie kan gemakkelijk resistentie ontwikkelen tegen vrijwel

elk antibioticum.⁸⁵ Wereldwijd is er een toename in het aantal nosocomiale infecties veroorzaakt door multidrug resistente *P. aeruginosa*.⁸⁶ In Nederland neemt het resistentie percentage voor fluorochinolonen onder klinische isolaten van *P. aeruginosa* toe (nu 5-10% van de klinische isolaten, ten opzichte van < 5% vóór 2000).³⁹

Weinig informatie over ontwikkelingen in Nederland: ESBL en *Acinetobacter baumannii*

Extended spectrum beta-lactamases zijn bacteriële enzymen, gecodeerd door plasmides, die een grote groep beta-lactam antibiotica (penicillinen en derde generatie cephalosporinen) kunnen hydrolyseren. Deze enzymen worden vooral gevonden in gramnegatieve bacteriën, met name *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*). Ook in bacteriën die via andere mechanismen als resistent tegen veel beta-lactam antibiotica worden beschouwd, worden ESBLs gevonden (*Enterobacter*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter*). Ze veroorzaken resistentie tegen een veel gebruikte groep van antibiotica, en de verspreiding van dergelijke ESBL-producerende stammen veroorzaakt wereldwijd een belangrijk, opkomend probleem.⁸⁷ ESBL-coderende plasmiden kunnen naar andere bacterie-species worden overgebracht, waardoor moeilijk te herkennen uitbraken in een ziekenhuis optreden. Op de plasmiden kunnen ook resistentiegenen voor andere antibiotica voorkomen.⁸⁸ Tot voor een aantal jaren geleden bestond de problematiek rondom ESBL vooral uit verspreiding van ESBL-producerende *K. pneumoniae* in de ziekenhuisomgeving. Carbapenems zijn de middelen van eerste keus bij dergelijke infecties, echter inmiddels zijn ook carbapenem-resistente *Klebsiella*-isolaten beschreven.^{89 90} De afgelopen jaren wordt toenemend melding gemaakt van infecties met ESBL-producerende *E. coli*, en dan vooral buiten het ziekenhuis.⁹¹ Deze verandering in epidemiologie kan consequenties hebben voor de empirische behandeling van community acquired infecties mogelijk veroorzaakt door *Enterobacteriaceae*. Ook kan de opkomst van ESBL-producerende *E. coli* in de gemeenschap leiden tot introductie en verspreiding in het ziekenhuis.

ESBLs zijn moeilijk te identificeren in het laboratorium: een combinatie van methoden is noodzakelijk om de aanwezigheid van ESBL aan te tonen. Bovendien lijken ze in vitro soms gevoelig voor bepaalde antibiotica, maar blijken dat in vivo dan niet te zijn.⁹²

In Nederland lijkt de last vooralsnog beperkt.^{93 94} Wel lijkt er een stijgende tendens te zijn in het voorkomen van resistentie tegen derde generatie cephalosporines onder klinische isolaten van *K. pneumoniae* en *E. coli*.^{39 58} In een recente studie in Amsterdam zijn 360 *Enterobacteriaceae* en non-fermenterende gramnegatieve bacteriën, geïsoleerd in 1 week in 5 ziekenhuizen in Amsterdam, onderzocht op

het voorkomen van ESBLs.⁹⁵ De prevalentie van ESBL-producerende micro-organismen was 7,8%, met de hoogste prevalentie onder non-*E.coli* non-*Klebsiella* *Enterobacteriaceae*.

A. baumannii wordt wereldwijd in toenemende mate gezien als veroorzaker van nosocomiale infecties.⁹⁶ De bacterie kan dagen overleven in de omgeving en kan van daaruit via handen van ziekenhuispersoneel overgebracht worden naar andere patiënten.⁹⁷

Patiënten gekoloniseerd of geïnfecteerd met deze bacterie kunnen ook weer een bron zijn van infectie bij andere patiënten. *A. baumannii* kan snel tegen meerdere soorten antibiotica resistentie ontwikkelen. Inmiddels is tegen vrijwel elk antibioticum resistentie aangetoond.⁹⁶ Vanaf 2002 wordt in de VS en het Verenigd Koninkrijk een toenemend aantal militairen vanuit Irak en Afghanistan gezien met infecties veroorzaakt door resistente *A. baumannii*.^{98 99}

In Nederland komen nosocomiale uitbraken veroorzaakt door resistente *A. baumannii* incidenteel voor (veelal op IC afdelingen).^{100 101}

Multi-resistente tuberculose: beperkt, maar ernstig probleem

Een resistentieprobleem dat meestal niet gerelateerd is aan nosocomiale infecties is multi-resistente tuberculose (MDR-TB). Het aantal nieuwe gevallen van tuberculose in Nederland is de laatste jaren langzaam gedaald: per jaar worden zo'n 1300 patiënten gemeld, waarvan ongeveer 70% kweekpositief is.¹⁰² Iets meer dan de helft van deze patiënten is uit het buitenland afkomstig, maar ook transmissie van tuberculose onder autochtonen speelt nog steeds een rol. Probleem is de sterk toenemende resistentie tegen tuberculostatika, met name in landen in Oost-Europa en in de voormalige Sovjet-Unie.¹⁰³ Wanneer resistentie ontstaat tegen de combinatie van INH en rifampicine, spreekt men van multi-resistente tuberculose. Inmiddels is ook resistentie beschreven tegen tweedelijns medicijnen (ingezet bij de behandeling van MDR-TB). Men spreekt dan over de zogenaamde extensively resistant TB (XDR-TB).¹⁰⁴ Mensen met MDR-TB hebben een kleine kans om te genezen, de behandeling duurt lang en is complex en kostbaar. In Nederland is MDR-TB een beperkt probleem; tot 2004 werd jaarlijks bij 5 tot 10 mensen multi-resistente tuberculose gevonden (ongeveer 1% van alle isolaten die naar het RIVM werden gestuurd in de afgelopen jaren zijn multi-resistent). In vrijwel alle gevallen betrof het mensen die uit het buitenland afkomstig zijn.³⁹ In 2004 had een eerste uitbraak van multi-resistente tuberculose in Nederland plaats: een Oost-Europese tuberculosepatiënt infecteerde zes Nederlanders, waarvan er twee longtuberculose hebben ontwikkeld.¹⁰⁵ Het betrof een bacterie met een combinatie van bijzondere mutaties die ten grondslag lagen

aan de multi-resistentie (persoonlijke mededeling D. van Soolingen). Met de uitbreiding van de EU in oostelijke richting blijft waakzaamheid geboden en is een landelijke surveillance van resistentie en transmissie noodzakelijk.

Antivirale resistentie

Net als bij het gebruik van antibacteriële middelen kan ook het gebruik van antivirale middelen tot resistentie leiden. Antivirale middelen worden op kleinere schaal gebruikt dan antibacteriële middelen; het probleem van antivirale resistentie heeft dan ook nog niet die omvang als die van antibacteriële resistentie. Toch zijn er wel relevante ontwikkelingen.

Antiretrovirale therapie heeft als doel HIV-replicatie te onderdrukken. Wanneer dit niet volledig gebeurt, kunnen resistente varianten ontstaan, en kan bij de HIV-geïnfecteerde de virale load weer toenemen. Mensen kunnen daarnaast ook primair geïnfecteerd worden met resistente varianten. De prevalentie van vooral primaire resistentie neemt wereldwijd toe.^{106 107} Het ontstaan van resistentie beperkt verdere behandelingsmogelijkheden en beïnvloedt richtlijnen met betrekking tot postexpositie profylaxe. Bij nieuw geïnfecteerde patiënten is genotypering van belang om juiste behandeling te starten.¹⁰⁸ Toename van resistentie vraagt ook om investeringen in het ontwikkelen van nieuwe medicijnen met andere aangrijpingspunten dan de bestaande middelen.

Een studie in Amsterdam laat zien dat de transmissie van resistente HIV-varianten daar juist is afgenomen sinds de invoering van HAART.¹⁰⁹ Deze trend kan mogelijk op termijn veranderen, omdat de voorwaarden voor transmissie van resistente stammen wel aanwezig zijn: éénderde van de patiënten met HAART laat toch een stijging van de viral load zien ondanks therapie, waarvan een deel als gevolg van het ontstaan van resistente stammen. Daarnaast is er een toename van onveilig seksueel gedrag onder specifieke risicogroepen, wat kan leiden tot een toename in transmissie van resistente HIV-stammen.¹⁰⁹ Monitoring van de resistentie ontwikkeling is daarom van belang.

De afgelopen jaren is de resistentie onder influenza A (H3N2) virussen tegen adamantanes, zoals rimantadine en amantadine, sterk toegenomen.¹¹⁰ Vanaf 2000 is deze stijgende tendens zichtbaar onder virussen geïsoleerd in Azië. Vanaf 2004 wordt ook in de Verenigde Staten een toename in resistentie tegen adamantanes gezien. Daar werd in het griepseizoen 2005-2006 bij 109 van de in totaal 123 influenza A H3N2 stammen resistentie gevonden tegen amantadine en rimantadine.¹¹¹ Op basis van deze bevindingen is geadviseerd beide middelen niet meer therapeutisch en profylactisch te gebruiken bij influenza, maar om in plaats daarvan neuraminidaseremmers voor te schrijven. In

Nederland worden amantadine en rimantadine bijna niet gebruikt.

Alhoewel nog weinig frequent, is ook resistentie onder circulerende influenza virussen gevonden tegen de neuraminidaseremmer oseltamivir.¹¹² Het betreft vooral kinderen. Resistentie is mogelijk geassocieerd met de bij hen gebruikte (suboptimale) dosis oseltamivir en/of de aanwezigheid van een zwakker immuunsysteem. Tot op heden is geen mens-op-mens transmissie beschreven van influenza virussen resistent tegen oseltamivir.

Oseltamivir is een belangrijke pijler in de behandeling van patiënten met influenza A H5N1, en heeft een groot aandeel in de voorbereidingen op een mogelijke pandemie.¹¹³ Recent is de ontwikkeling van resistentie beschreven tijdens de behandeling van een infectie met H5N1 met oseltamivir.⁸¹ Ook tegen adamantanes is resistentie gevonden, met name in de influenza A H5N1 isolaten in Thailand, Vietnam en Cambodja.¹¹⁴ Nader onderzoek is nodig naar de virulentie, pathogeniciteit en overdraagbaarheid van resistente stammen.

Infecties door schimmels en gisten

Het aantal mensen met een stoornis in het immuunsysteem is de afgelopen jaren toegenomen door veranderingen in medische technologie en behandelstrategieën. Nieuwe en meer agressieve behandelmethodes leiden tot een sterkere en langer durende immuunsuppressie. Mensen met ernstige levensbedreigende aandoeningen leven langer door vooruitgang in medisch technisch handelen. Het groeiende aantal risicopatiënten (HIV/AIDS, personen die een orgaantransplantatie of stamceltransplantatie hebben ondergaan, personen met hematologische aandoeningen of andere personen die een immuunsuppressieve behandeling ontvangen) heeft geleid tot een toename in invasieve schimmelinfecties in de afgelopen twee decennia.¹¹⁵ De meest voorkomende verwekkers zijn *Candida* en *Aspergillus* spp. *Candida* is de meest voorkomende oorzaak van invasieve schimmelinfecties, met name op chirurgische en intensive care afdelingen. Er is een verschuiving zichtbaar van *Candida albicans* als meest voorkomende verwekker naar andere, voor gangbare therapie minder gevoelige, *Candida* species als *C. glabrata*. Invasieve schimmelinfecties door *Aspergillus* spp. komen voor bij personen die een hematopoëtische stamcel transplantatie of orgaantransplantatie hebben ondergaan. *Aspergillus* infecties worden echter steeds meer gerapporteerd bij niet hematologisch, immuungecompromitteerde patiënten.¹¹⁶ Invasieve schimmelinfecties worden steeds meer veroorzaakt door ongewone schimmels als *Fusarium* spp, verwekkers van zygomycose, en *Scedosporium* spp. De mortaliteit onder patiënten met een invasieve schimmelinfectie is hoog (60-90%). Resistentie ontwikkeling is een ander

opkomend probleem.

In Nederland ontbreken gegevens over de omvang van de groep met een gestoord afweersysteem, de groep "at risk". Ook ontbreken publicaties over het voorkomen van schimmelinfecties.

Muggen: West Nile virus en *Aedes albopictus*

West Nile virus (WNV) wordt overgebracht door steekmuggen (*Diptera: Culex* spp) en komt voor in Afrika, het Midden Oosten, Centraal en Zuid Europa, voormalige Sovjet-Unie, Zuid en Centraal Azië en Australië. De belangstelling voor West Nile virus infecties kreeg een impuls met de eerste meldingen van encefalitis door dit virus in 1999 in New York. In de jaren daarna nam het aantal patiënten toe tot enkele duizenden per jaar, verspreid over bijna alle staten van de VS (in 2005 2945 patiënten met 116 overledenen).¹¹⁷ Tussen 1999 en 2005 zijn meer dan 19.525 cases gerapporteerd, waaronder 771 overledenen. Vanuit de VS heeft het virus zich verspreid naar Canada, Mexico en het Caribische gebied. Het virus dat gevonden is in de New York uitbraak is nauw verwant aan een virus eerder geïdentificeerd in Israël, wat import vanuit het Midden Oosten suggereert. Waarom het virus zich zo snel heeft verspreid, is niet duidelijk: introductie via internationaal vliegverkeer en transmissie via besmette trekvogels zijn enkele suggesties.¹¹⁸ Onduidelijk is de rol van het klimaat: het lijkt erop dat virusvermeerdering optreedt bij warme winters gevolgd door hete, droge zomers.

Naast transmissie via muggen is ook transmissie beschreven via bloedtransfusies, orgaantransplantaties, via de placenta en via borstvoeding.^{117 119}

In Nederland is WNV tot nu toe niet aangetroffen. Nederlanders die gebieden bezoeken waar WNV endemisch is, kunnen infectie oplopen. In theorie is verspreiding in Nederland mogelijk: het virus is in veldstudies aangetroffen in 101 muggensoorten, waarvan 9 soorten ook voorkomen in Nederland. Het is echter onbekend of het inheemse muggenbestand in staat is om het virus te handhaven en te verspreiden onder de Nederlandse vogelpopulatie en onder mensen. Onderzoek naar WNV als mogelijke oorzaak van onbegrepen encefalitis heeft tot nu toe geen patiënten opgeleverd.

Aedes albopictus: permanente vestiging?

Aedes albopictus is een mug van zowel tropische als gematigde streken. Oorspronkelijk komt de mug voor in Zuidoost Azië. Introducties en vestiging hebben plaatsgevonden in Noord en Zuid-Amerika, Italië en Albanië. De mug is ook in Frankrijk, Spanje, België en Griekenland aangetroffen. *Ae. albopictus* is een agressieve steekmug met zeer pijnlijke steken die tot allergische reacties kunnen leiden. De mug is vector voor verscheidene humane arbovirussen waar-

onder flavivirussen (denguevirus, gelekoortsvirus, Japanse encefalitisvirus en West Nile virus) en togavirussen (Chikungunya virus en Ross Rivervirus).¹²⁰ De verspreiding van de *Ae. albopictus* heeft plaatsgevonden door de handel in goederen, met name autobanden. In 2005 werd de mug in Nederland gevonden bij bedrijven die *Dracaena's* (lucky bamboo) op waterbasis importeerden vanuit Zuid-oost China. Momenteel wordt onderzocht of de mug heeft kans gezien om zich permanent te vestigen in Nederland. Permanente vestiging betekent de aanwezigheid van een nieuw reservoir voor een voor Nederland nieuwe groep gezondheidsbedreigende virussen.

Bioterrorisme

In de biologische wapen conventie van de Verenigde Naties (1972) wordt bioterrorisme gedefinieerd als het bewust gebruik van, of dreiging met het gebruik van, bacteriën, virussen, schimmels of biologische toxines om dood of ziekte te verspreiden in mensen, dieren of planten. De laatste jaren is er een toenemende aandacht voor de dreiging van aanslagen met biologische wapens. Het is duidelijk dat biologische wapens kunnen worden ingezet om dood en verderf te zaaien. Een belangrijk aspect van biologische wapens is de paniek en ontwrichting van de samenleving die het gebruik van of dreiging met biologische wapens mogelijkwerij met zich meebrengt.^{121 122}

In de Verenigde Staten heeft men een prioritering aangebracht op basis van de mate waarin een micro-organisme geschikt zou kunnen zijn voor het gebruik als biologisch wapen. De micro-organismen vallend onder categorie A hebben als kenmerken dat ze makkelijk van mens-op-mens overdraagbaar zijn of dat ze makkelijk kunnen worden verspreid, dat ze een hoge mortaliteit veroorzaken en het potentieel bezitten om de publieke gezondheidszorg zwaar onder druk te zetten. Bovendien kunnen deze micro-organismen leiden tot paniek en ontwrichting van de samenleving en vereisen ze speciale actie om er vanuit een "public health" standpunt op voorbereid te zijn (tabel 4.2).¹²³ Bij micro-organismen vallend onder categorie B en C is dit in mindere mate het geval.

Tabel 4.2 Categorie A biologische agentia (bron: CDC).

Micro-organisme	Ziekte
<i>Variola major</i>	Pokken
<i>Bacillus anthracis</i>	Anthrax
<i>Yersinia pestis</i>	Pest
<i>Clostridium botulinum</i>	Botulisme
<i>Francisella tularensis</i>	Tularemie
Filovirussen en Arenavirussen (bijv. Ebola virus, Lassa virus)	Virale hemorrhagische koorts

Anthrax en poederbrieven

In oktober 2001 werd duidelijk dat in de Verenigde Staten via poststukken moedwillig antraxsporen waren verspreid. Uiteindelijk zijn 22 mensen besmet geraakt met anthrax, waarvan er 5 zijn overleden. De gebruikte stam bleek afkomstig te zijn uit een van de laboratoria in de VS die onderzoek doet naar *B. anthracis*. Deze gebeurtenis gaf aanleiding tot extra aandacht voor poeders in verdachte brieven. In het najaar van 2001 werden in totaal 858 brieven en pakketjes door het CDC in Lelystad onderzocht op de aanwezigheid van antraxsporen. Ook in de jaren erna werden verdachte poststukken ingestuurd voor onderzoek op anthrax (totaal 1323 (15/8/2005)). Nog in Nederland noch in de rest van Europa zijn ooit antraxsporen aangetroffen in alle onderzochte postpakketjes en brieven.^{124 125}

Laboratoria

De dreiging van een bioterroristische aanval heeft geleid tot een toename in onderzoek naar micro-organismen die potentieel gebruikt kunnen worden als bioterroristisch wapen. Tegelijkertijd vraagt de bioterroristische dreiging ook om specifieke diagnostische faciliteiten. Onderzoek naar en diagnostiek van micro-organismen die potentieel gebruikt kunnen worden als bioterroristisch wapen maken extra veiligheidsmaatregelen in laboratoria noodzakelijk (BSL 3-4 laboratorium).¹²⁶ Ondanks strikte veiligheidsmaatregelen kunnen dergelijke laboratoria dienen als bron van infectie: het niet goed volgen van procedures kan leiden tot besmetting van personeel met mogelijke verspreiding in de gemeenschap, zoals geïllustreerd wordt door de laboratorium besmettingen met SARS Coronavirus in 2003 en 2004.¹²⁷

Op 1 oktober 2006 zullen volgens het nieuwe protocol verdachte objecten (PVO) alle zgn. poederbrieven naar het CIB worden opgestuurd alwaar ze in een speciaal uitgerust BSL-3 lab worden gescreend op bioterroristische (BT)-agentia en waar deelmonsters worden gemaakt voor versturing naar andere specialistische laboratoria binnen het zgn. Landelijk Laboratorium Netwerk Terreur Aanslagen (LLN-TA).

Het is bijna onmogelijk te voorspellen of een bioterroristische aanslag ook werkelijkheid zal worden, en in welke mate dat zal leiden tot slachtoffers. De AIVD heeft in haar jaarverslag van 2005 geschat dat als een niet-conventionele aanslag (chemisch, biologisch, radiologisch of nucleair) plaats mocht vinden in Nederland of Europa, dit naar alle waarschijnlijkheid een kleinschalige aanslag zal zijn. Kleinschalig in de zin van gebruikte middelen, schade en slachtoffers, maar tegelijkertijd grootschalig en disproportioneel in de zin van maatschappijontwrichtende effecten.¹²⁸

Nieuwe behandel mogelijkheden: behandeling van acute hepatitis C

Hepatitis C is een belangrijke oorzaak van chronisch leverlijden. Een infectie met HCV leidt in 80% van de gevallen tot een chronische infectie. Patiënten met een chronische hepatitis C zijn at risk voor het ontwikkelen van levercirrhose en hepatocellulair carcinoom.¹²⁹

Gegevens over de prevalentie van hepatitis C in Nederland zijn schaars. Vooral injecterende druggebruikers zijn een belangrijke risicogroep voor het oplopen van een HCV infectie.

De laatste jaren is vooruitgang geboekt in de behandel mogelijkheden van zowel chronische als acute hepatitis C.¹³⁰ De huidige standaard behandeling voor chronische hepatitis C infectie is de combinatie van peginterferon en ribavirine, gedurende 24-48 weken (afhankelijk van het genotype waarmee de patiënt is geïnfecteerd).¹³¹ Bij 40-90% van de patiënten (afhankelijk van genotype) wordt een positief effect gevonden, dat wil zeggen dat er geen virus meer aantoonbaar is 6 maanden na het staken van de behandeling.

Acute hepatitis C gaat vaak ongemerkt voorbij. Wanneer tijdig (binnen 3 maanden na infectie) gestart wordt met antivirale therapie (peginterferon en ribavirine gedurende 6 maanden) bestaat er gerede kans dat het virus wordt geëlimineerd. Voorlopige resultaten van studies naar behandeling van hepatitis C met proteaseremmers lijken hoopgevend.¹³²

De vooruitgang in de behandeling van chronische en acute hepatitis C noopt tot een actiever testbeleid. Dit zal leiden tot een toename in diagnostiek, en toename in vraag naar behandeling. Meer inzicht in incidentie en prevalentie van HCV onder diverse risicogroepen is noodzakelijk.

Nieuw ontdekte micro-organismen

De betekenis van nieuw ontdekte micro-organismen is lang niet altijd meteen duidelijk. Ze kunnen een bestaand klinisch probleem veroorzaken, maar kunnen ook zorgen voor geheel nieuwe ziektebeelden. Dit onderscheid is van belang, omdat micro-organismen die een nieuw ziektebeeld veroorzaken vaak een heel nieuwe dreiging met zich meebrengen, en maatregelen voor bestrijding en preventie noodzakelijk maken.¹³³ Door de groeiende toepassing van sensitieve moleculair diagnostische technieken hebben zich vooral op het gebied van de respiratoire virussen veel ontwikkelingen voorgedaan.

SARS-CoV

Hoge bevolkingsdichtheid en frequent reizen speelden een grote rol in het ontstaan van een SARS-epidemie in 2003. De eerste ziektegevallen dateren van november 2002 in de Zuid-Chinese provincie Guangdong, waar meldingen over

gevallen van een mysterieuze longontsteking vandaan kwamen. In 2003 krijgt de epidemie een nieuwe dimensie als 10 gasten van een hotel in Hongkong besmet raken en lokale epidemieën in Toronto, Singapore en Hanoi veroorzaken. De ziekte verspreidt zich over 26 landen met 8098 geïnfecteerde personen, waarvan er 774 overlijden. Oorzaak van de ziekte is infectie met een tot dan onbekend coronavirus, SARS-CoV.¹³⁴ ¹³⁵ Patiënten krijgen na een incubatietijd van 2 tot 10 dagen koorts, hoofd- en spierpijn en vaak diarree. De meeste patiënten ontwikkelen na enkele dagen longontsteking, bij een deel hiervan is beademing noodzakelijk. Vooral ouderen overlijden aan de ziekte. De precieze herkomst van het SARS-virus is nog onbekend, maar het is vrijwel zeker afkomstig vanuit een dierlijk reservoir, vermoedelijk een vleermuisensoort.¹³⁶ De in Zuidoost Azië veel voorkomende markten waar een veelheid aan (levende) dieren wordt verhandeld, zorgen voor intensief contact tussen mens en dier. Dit vergemakkelijkt de overdracht van zoönosen, en heeft waarschijnlijk ook bij opkomst van SARS een rol gespeeld.¹³⁷

Uiteindelijk is de epidemie tot staan gebracht door de combinatie van communicatie met moderne middelen, hoogwaardig onderzoek en maatregelen die in de middeleeuwen hun nut hebben bewezen: isolatie van zieke patiënten en quarantaine van mogelijk besmette personen.

De economische en maatschappelijke gevolgen van de uitbraak zijn aanzienlijk. De kosten, vooral vanwege verminderde investeringen in Azië en verminderd vliegverkeer, worden wereldwijd geschat op tussen de 33 en 140 miljard dollar.

Nederland heeft geen SARS-patiënten gehad. Wel zijn protocollen en draaiboeken opgesteld om goed voorbereid te zijn.¹³⁸

Nieuwe virussen: vooral luchtweginfecties

De afgelopen 5 jaar zijn nog een aantal andere verwekkers van luchtweginfecties ontdekt. Een belangrijke verwekker van zowel bovenste als onderste luchtweginfecties is in 2001 in Nederland ontdekt: het paramyxovirus Humaan Metapneumovirus (HMPV).¹³⁹ Het virus wordt wereldwijd gevonden als verwekker van luchtweginfecties, vooral bij jonge kinderen. Het klinisch beeld lijkt sterk op dat veroorzaakt door het Respiratoir Syncytieel Virus.¹⁴⁰ Net als RSV infecties komen infecties met HMPV vooral voor in de tweede helft van de winter en de lente.

In 2004 is, ook in Nederland, het humaan coronavirus NL of NL 63 geïdentificeerd bij een 7-maanden oude baby met bronchiolitis.¹⁴¹ Nadien wordt dit virus wereldwijd gezien als veroorzaker van luchtweginfecties vooral bij kinderen en immuungecompromitteerden. Infectie lijkt vooral geassocieerd te zijn met kroep (laryngotracheitis), en komt voor in de wintermaanden.¹⁴² Er treden vaak co-infecties op met andere respiratoire virussen, zodat de precieze epidemiolo-

gie en klinische relevantie nog niet geheel duidelijk is. Het humaan bocavirus (HBoV), een parvovirus, is in 2005 beschreven als mogelijke veroorzaker van acute luchtweginfecties bij kinderen in Zweden.¹⁴³ Daarna is het virus ook geïdentificeerd in Australië en Japan. Deze studies toonden het HBoV aan in 3,1-5,7% van de kinderen met een luchtweginfectie.^{144 145} Ook hier is de precieze klinische betekenis onzeker, vanwege het frequent optreden van co-infecties met andere respiratoire virussen.¹⁴⁶ Humaan coronavirus-HKU1 (HCoV-HKU1) is in 2005 ontdekt bij twee volwassen patiënten met virale pneumonie in Hong Kong.¹⁴⁷ Daarna werd het virus ook aangetoond bij kinderen met luchtweginfecties in Australië, en bij kinderen met diarree in Frankrijk.^{144 148} De klinische relevantie en epidemiologie van HCoV-HKU1 is onderwerp voor nader onderzoek.

Een nieuw ontdekte verwekker van vooral neonatale infecties is het humaan parechovirus type 3 (HPeV type 3). In 2004 werd dit virus in Japan geïdentificeerd bij een één-jarig kind met voorbijgaande paralyseverschijnselen.¹⁴⁹ Latere studies in Canada en Nederland beschreven ernstige neonatale sepsis en meningitis veroorzaakt door HPeV type 3.^{150 151} HPeV type 3 lijkt daarmee een vooral voor jonge kinderen relevant virus.

Relevante ontwikkelingen in het kort

- Aviaire influenza A H5N1: nieuw humaan pandemisch virus in wording?
- Microbiële resistentie: ontwikkelingen buiten Nederland maar waakzaamheid geboden
- Vergrijzing en nieuwe behandelmogelijkheden: toename in infecties door schimmels en gisten
- Muggen: snelle verspreiding van West Nile virus en de introductie van de *Aedes albopictus* in Nederland
- De dreiging van bioterrorisme
- Doorbraak in behandelmogelijkheden: de vooruitgang in de behandeling van acute hepatitis C
- Nieuw ontdekte micro-organismen: SARS coronavirus en andere virale verwekkers van luchtweginfecties

5. Verwachtingen voor de nabije toekomst

Het is moeilijk om te voorspelen hoe infectieziekten zich in de toekomst zullen gedragen. In dit hoofdstuk wordt getracht een verwachting voor de korte termijn te geven op basis van beschikbare literatuur.

Het beschrijven van de huidige Staat van Infectieziekten in Nederland geeft informatie nodig voor het bijstellen van beleid. Vooruitkijken en voorspellen in welke richting een infectieziekte zich gaat ontwikkelen, maakt het mogelijk bij het maken van beleidskeuzes te anticiperen. Het is niet makkelijk te voorspellen hoe een infectieziekte zich in de toekomst zal gaan ontwikkelen en welke infectieziekten een probleem zullen gaan vormen. Een complexe mix van elkaar beïnvloedende factoren speelt een rol.

Redelijk zekere toekomst

Voor sommige onderwerpen is de mate van onzekerheid groter dan voor andere. Onderwerpen waar redelijk zeker een verwachting voor de nabije toekomst (komende paar

jaar) kan worden gegeven zijn: seksueel overdraagbare aandoeningen, infectieziekten gerelateerd aan het Rijksvaccinatieprogramma, microbiële resistentie, (invasieve) schimmelinfecties, en infectieziekten samenhangend met het internationale handelsverkeer.

1. De stijgende trend in het aantal SOA in Nederland zal in de komende paar jaar niet ombuigen. Toename in onveilig vrijen lijkt een groot deel van de stijging in het aantal SOA te verklaren, en het veranderen van gedrag (in dit geval onveilig vrijgedrag) vraagt tijd. Uit de nu beschikbare gegevens blijkt dat er een duidelijke stijging is van risicogedrag en aantal soa onder homoseksuele mannen door de afnemende angst voor HIV/AIDS. Voor de toekomst is het van belang of de

stijging in risicogedrag zich ook bij heteroseksuelen zal voordoen. Dit is nu nog niet duidelijk, maar lijkt wel waarschijnlijk. In de nabije toekomst is daarom geen grote verandering in de huidige ontwikkelingen te verwachten.

2. De bible belt, met in sociaal en geografisch opzicht een clustering van ongevaccineerden, blijft een risicogebied voor het uitbreken van RVP-gerelateerde infectieziekten. Door de hoge vaccinatiegraad in Nederland vindt infectie in deze groep op oudere leeftijd plaats, met meer kans op ernstige ziekte of complicaties. Nederland zal, door de clustering van ongevaccineerden, ook in de nabije toekomst kwetsbaar blijven voor uitbraken van RVP-gerelateerde infectieziekten. Het risico op een uitbraak onder bevindelijke gereformeerden van polio is reëel; een epidemie van mazelen in dezelfde bevolkingsgroep is de komende jaren te verwachten.
3. De langzame stijging in microbiële resistentie is een trend die zich de komende tijd zal voortzetten. De ontwikkelingen rondom MRSA springen daarbij het meest in het oog. De opkomst van community acquired MRSA, het vinden van MRSA bij mogelijk andere dan de bekende risicogroepen, de verspreiding van (CA-)MRSA vanuit zorggerelateerde instellingen naar de gemeenschap en andersom, tonen aan dat de epidemiologie van MRSA aan het veranderen is. Inzicht in deze veranderingen is van groot belang, voor het tijdig en juist aanpassen van bestaand beleid. Ook de toenemende resistentie onder gramnegatieve bacteriën (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) zal een steeds belangrijker onderwerp worden.
4. Met de toenemende vergrijzing en de steeds verder gaande ontwikkelingen in medisch technisch handelen zal de groep mensen met een meer of minder onderdrukt immuunsysteem toenemen. Dit vergroot de kans op opportunistische infecties, waaronder (invasieve) schimmelinfecties. Deze infecties verlopen vaak ernstig en behandeling wordt moeilijker door toenemende resistentie.
5. De globalisering van de voedselketen en de toenemende internationale handelsactiviteiten zijn ontwikkelingen die zich ook de komende tijd zullen voortzetten. Dit maakt de kans op introductie van voor Nederland nieuwe micro-organismen (of hun vectoren) groter. De lange en complexe voedselketen zal ook de komende tijd het achterhalen van de oorsprong van besmette voedselproducten bemoeilijken.

Onzekere toekomst

Van andere onderwerpen is duidelijk dat er veranderingen gaande zijn, maar ontbreekt het aan kennis en inzicht om precieze voorspellingen te doen.

- Of en wanneer het aviaire influenza virus A H5N1 zal leiden tot een nieuw humaan pandemisch virus is een vraag waarop het antwoord moeilijk te geven is.
- Dit geldt ook voor de verspreiding van nieuwe ziekten (zoals bij SARS het geval was).
- De toename in de ziekte van Lyme en de veranderingen in de tekenpopulatie geven aan dat er "iets" op het gebied van teken aan het veranderen is. Er bestaat echter nog veel onduidelijkheid over de onderliggende dynamiek van deze veranderingen,
- Ditzelfde geldt voor een andere groep vectoren, namelijk de muggen. Ook hier zijn er ontwikkelingen gaande en bestaat nog veel onduidelijkheid over het hoe en waarom.
- Vrijwel onmogelijk is het te voorspellen of een bioterroristische aanslag werkelijkheid zal worden.

Ontwikkelingen in positieve zin, zoals doorbraken op het gebied van behandeling van infectieziekten of de ontdekking van nieuwe verwekkers zijn – helaas – ook moeilijk te voorspellen.

Tot slot

Infectieziekten zijn veranderlijk. Nieuwe infectieziekten duiken op, infectieziekten die voorheen voorkwamen nemen toe in incidentie, of veranderen in geografische verspreiding, gastheer en/of vectorenspectrum. Uitbraken van infectieziekten zijn vrijwel altijd onverwacht, maar niet altijd onvoorspelbaar. Naast een goede voorbereiding op het voorspelbare, is alertheid voor het onvoorspelbare van wezenlijk belang. Dit vraagt om een goede surveillance en een efficiënt en effectief bestrijdingsapparaat om snel op veranderingen in te kunnen springen

Bijlage Meldingsplichtige ziekten, 2000-2005

Ziekte	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Groep A						
Kinderverlamming	-	-	-	-	-	-
SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)	-	-	-	-	-	-
Pokken	-	-	-	-	-	-
Groep B						
Bacillaire dysenterie	319	346	249	267	348	420
Botulisme	3	2	1	1	-	-
Buiktyphus	27	39	24	39	31	35
Cholera	-	3	1	1	1	4
Creutzfeld-Jacob's Disease – Klassiek ¹			7	12	14	19
Creutzfeld-Jacob's Disease – Variant ¹			-	-	-	1
Difterie	-	-	-	-	-	-
Febris recurrens	-	-	-	-	-	-
Hepatitis A ²	645	701	431	376	448	214
Hepatitis B ³	1545	1631	1859	1901	1883	1842
Hepatitis C Acuut ⁴				4	34	29
Hepatitis C Acuut en Drager ⁴	506	560	544	424	2	
Hondsdolheid	-	-	-	-	-	-
Kinkhoest ⁵	4835	6986	5877	2706	9119	6550
Legionellose ⁶	176	182	288	223	239	275
Mazelen ⁷	1019	17	3	4	11	3
Meningokokkose ⁸	516	770	656	380	297	251
Paratyphus A	13	11	11	18	20	9
Paratyphus B	17	26	7	13	17	9
Paratyphus C	2	1	-	6	-	2
Pest	-	-	-	-	-	-
Tuberculose ⁹	1404	1436	1401	1321	1344	1157
Virale hemorrhagische koorts	1	-	-	-	-	-
Vlektyphus	-	-	-	-	-	-
Voedselvergiftiging of voedselinfectie ¹⁰	903	169	130	141	86	93
Groep C						
Brucellose	3	1	5	4	8	5
Enterohemorragische E.coli	40	50	43	59	42	64
Gele koorts	-	-	-	-	-	-
Leptospirose	28	24	30	19	31	27
Malaria ¹¹	691	569	393	356	307	302
Miltvuur	-	-	-	-	-	-
Ornitose/psittacose ¹²	36	23	17	27	33	49
Q-koorts	10	14	14	10	20	5
Rodehond ¹³	12	4	3	1	39	364
Trichinose	2	2	-	3	-	-

¹ Ziekte van Creutzfeld-Jakob: klassiek en variant

De ziekte van Creutzfeldt-Jakob (de klassieke en variant vorm) is vanaf 1 september 2002 meldingsplichtig.

² Hepatitis A

Het aantal meldingen van hepatitis A neemt af, met in 2005 het laagst aantal meldingen van de afgelopen 5 jaar (214). De afname kan mogelijk verklaard worden door het overgaan op actieve vaccinatie tegen hepatitis A, met een langere beschermingsduur dan de passieve immunisatie met immuunglobulinen, en door de toename in het gericht vaccineren van allochtone kinderen.^{152 153}

³ Hepatitis B

Er bestaat een meldingsplicht voor acute hepatitis B en chronisch dragerschap, dit laatste alleen indien de infectie voor de eerste keer wordt vastgesteld. Het aandeel acute hepatitis B in de aangiften van hepatitis B bedraagt (gegevens vanaf 2003):

2003	180
2004	317
2005	283

⁴ Hepatitis C

Per 1-10-03 is uitsluitend acute symptomatische hepatitis C meldingsplichtig.

5] Kinkhoest

Na de epidemie van 1996-1997 komt kinkhoest endemisch voor in Nederland met om de 2 à 3 jaar epidemische verheffingen (1999, 2001, 2004). De toename is vooral onder (gevacineerde) kinderen en volwassenen. Onder zuigelingen is de toename het minst. De invoering van een extra booster vaccinatie op 4-jarige leeftijd heeft geleid tot een afname van kinkhoest in die leeftijdsgroep (zie ook hoofdstuk 3).³²

6] Legionellose

Het aantal meldingen van patiënten met legionellose die de infectie zeer waarschijnlijk in Nederland hebben opgelopen is in de jaren 2000-2005 toegenomen. (figuur 1) Er is geen verklaring gevonden voor deze toename, ondanks verder onderzoek.

7] Mazelen

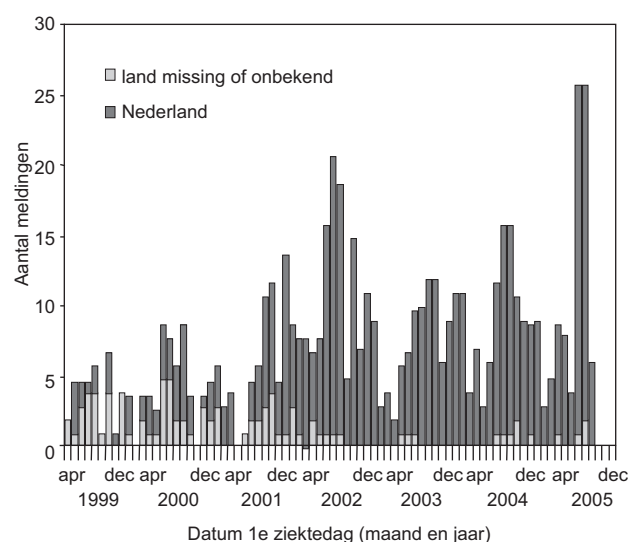
In de periode juni 1999-mei 2000 was er een uitbraak van mazelen in Nederland, met in totaal 3292 vooral ongevaccineerde, bevinde-lijk gereformeerde patiënten.¹⁵⁴

8] Meningokokkose

Na de invoering van de meningokokken C vaccinatie in 2002 is het aantal infecties veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep C afgenomen zowel onder gevaccineerden als onder niet-gevacineerden (zie hoofdstuk 3).¹⁵⁵ Ook de incidentie van infecties veroorzaakt door *N. meningitidis* groep B neemt af.

9] Tuberculose

De in de tabel weergegeven cijfers zijn afkomstig van de KNCV.



Figuur 1. Aantal meldingen van legionellose met besmetting in Nederland, april 1999-augustus 2005 (bron: signaleringsoverleg).

10] Voedselvergiftiging of -infectie

Het aantal gemelde voedselvergiftigingen of -infecties neemt af. Deels is dit een registratie artefact. Met ingang van 2001 worden in geval van explosies geen individuen meer gemeld, maar uitsluitend de explosie in zijn geheel achter één index patiënt. Het aantal gemelde incidenten van voedselinfecties bij de VWA/KvW neemt niet af. De registratie van voedselvergiftigingen en -infecties geven een sterke onderschatting van het werkelijke voorkomen in Nederland.¹⁵⁶

11] Malaria

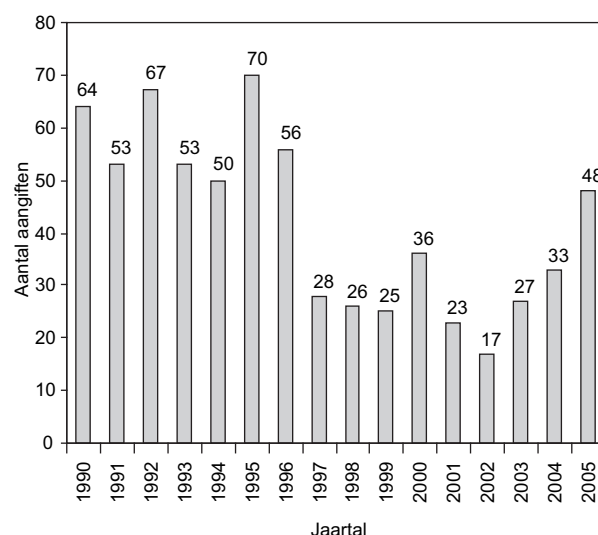
Het aantal meldingen van malaria neemt af. Dit lijkt vooral veroorzaakt te worden door een afname van malaria onder toeristen; onder immigranten die hun thuisland bezoeken is het aantal malaria meldingen stabiel.^{157 158} Mogelijk dat de introductie van atovaquon/proguanil (Malarone) met eenvoudiger gebruiksvoorschriften een rol speelt.

12] Psittacose

Het aantal meldingen van psittacose is in 2005 toegenomen. Ook deden zich regelmatig geclusterde gevallen voor. Het aantal psittacosemeldingen halveerde in 1996, mogelijk als gevolg van een wettelijke beperking in de handel in papegaaien. Tot 2004 was het aantal meldingen redelijk stabiel (figuur 2). De oorzaak van de stijging in het aantal meldingen in 2005 is onduidelijk. Verhoogde alertheid bij artsen en de invoer van PCR-diagnostiek zijn mogelijke verklaringen.¹⁵⁹

13] Rubella

Eind 2004 begon een rubella epidemie onder niet gevaccineerde bevinde-lijk gereformeerden. De epidemie eindigde in september 2005 (zie hoofdstuk 3).^{12 13}



Figuur 2. Aantal aangiften van psittacose 1990-2005 (bron: Infectieziekten Bulletin).

Literatuur

1. de Melker HE, Conyn-van Spaendonck MAE, Sprenger MJW. Infectieziekten in Nederland. Epidemiologie, diagnostiek en bestrijding. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 1997.
2. Gezondheidsraad. Jaaradvies gezondheidszorg 1992/1993. Den Haag: 1993.
3. de Hollander AEM, Hoeymans N, Melse JM, van Oers JAM, Polder JJ, (eds). Zorg voor gezondheid - Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2006. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu 2006; RIVM rapport 270061003.
4. Nationaal Kompas Volksgezondheid; overzichtstabel sterfte, verloren levensjaren, ziektejaarequivalenten, DALY's per ziekte [Web Page]. Available at http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o1676n18840.html. (Accessed August 2006).
5. Slobbe LCJ, Kommer GJ, Smit JM, Groen J, Meerding WJ, Polder JJ. Kosten van ziekten in Nederland 2003. Zorg voor euro's. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2006; RIVM rapport 270751010.
6. de Bekker-Grob EW, Polder JJ, Witte K, Mackenbach JP, Meerding WJ. Kosten van preventie in Nederland 2003. Zorg voor euro's. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu 2006; RIVM rapport 270751011.
7. RIVM. Thermometer SOA en HIV. 2006.
8. van de Laar MJW, de Boer IM, Koedijk FDH, Op de Coul ELM. HIV and Sexually Transmitted Infections in the Netherlands in 2004 An update: November 2005. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2005; RIVM rapport 441100022.
9. Gotz HM, van Doornum G, Niesters HG, den Hollander JG, Thio HB, de Zwart O. A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men—results from contact tracing and public health implications. *AIDS* 2005; 19(9):969-74.
10. van Bergen J, Gotz HM, Richardus JH, Hoebe CJ, Broer J, Coenen AJ. Prevalence of urogenital Chlamydia trachomatis increases significantly with level of urbanisation and suggests targeted screening approaches: results from the first national population based study in the Netherlands. *Sex Transm Infect* 2005; 81(1):17-23.
11. Gezondheidsraad. Jaarbericht bevolkingsonderzoek 2006.
12. Hahne S, Macey J, Tipples G *et al.* Rubella outbreak in an unvaccinated religious community in the Netherlands spreads to Canada. *Euro Surveill* 2005; 10(5):E050519.1.
13. Hahne SJ, Abbink F, van Binnendijk RS, Ruijs WL, van Steenbergen JE, de Melker HE. [Rubella epidemic in the Netherlands, 2004/05: awareness of congenital rubella syndrome required]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(21):1174-8.
14. RIVM/LCI. Rubella in de zwangerschap en congenitale rubella infectie [Web Page]. 2006; Available at www.infectieziekten.info.
15. Rumke HC, Visser HK. [Childhood vaccinations anno 2004. I. Effectiveness and acceptance of the Dutch National Vaccination Programme]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148(8):356-63.
16. Abbink F, Al MJ, Berbers GAM *et al.* The national immunisation programme in the Netherlands: current status and potential future developments. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2005; RIVM Rapport 210021002.
17. Resurgence of wild poliovirus type 1 transmission and consequences of importation—21 countries, 2002-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55(6):145-50.
18. van Treeck U. Measles outbreak in Germany: over 1000 cases now reported in Nordrhein Westfalen. *Euro Surveill* 2006; 11(5):E060511.1.
19. Georgakopoulou T, Grylli C, Kalamara E, Katerelos P, Spala G, Panagiotopoulos T. Current measles outbreak in Greece. *Euro Surveill* 2006; 11(2):E060223.2.
20. Garcia-Comas L. Measles outbreak in the region of Madrid, Spain, 2006. *Euro Surveill* 2006; 11(3):E060330.3.
21. Muscat M, Christiansen AH, Persson K *et al.* Measles outbreak in the Oresund region of Denmark and Sweden. *Euro Surveill* 2006; 11(3):E060330.4.
22. Spika JS, Aidryalieva C, Mukharskaya L *et al.* Measles outbreak in the Ukraine, 2005-2006. *Euro Surveill* 2006; 11(3):E060309.1.
23. Mumps epidemic—United Kingdom, 2004-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55(7):173-5.
24. Donaghy M, Cameron JC, Friederichs V. Increasing incidence of mumps in Scotland: options for reducing transmission. *J Clin Virol* 2006; 35(2):121-9.
25. Update: multistate outbreak of mumps—United States, January 1-May 2, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55(20):559-63.
26. van Brummelen SE, de Vries E, Schneeberger PM, van Binnendijk RS, Lestrade P, Wever PC. Twee patiënten met bof. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150(31):1732-5.
27. Brockhoff HJ, Sonder GJB. Bof op een internationale school. *Infectieziekten Bulletin* 2005; 16(2):54-5.
28. de Melker HE. Het Rijksvaccinatieprogramma nu en in de toekomst. Ontwikkelingen in 2005. RIVM rapport 210021004/2006. Bilthoven: 2006.
29. Gezondheidsraad. Algemene vaccinatie tegen pneumokokken en meningokokken C; publicatie nr 2001/27. Den Haag: 2001.
30. van Furth AM, Vandenbroucke-Grauls CM. [Universal vaccination against group C meningococci and pneumococci; advice from the Health Council of the Netherlands]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146(20):932-3.
31. van Furth AM, Zaaijer HL. [Meningococcal disease in the Netherlands: media hype, but not an epidemic]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145(36):1716-8.
32. de Greeff SC, Schellekens JF, Mooi FR, de Melker HE. [Effect of vaccination against pertussis on the incidence of pertussis in The Netherlands, 1996-2003]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(17):937-43.
33. van Wijngaarden JK, Huisman J, van der Meer JW, Visser HK. [Pertussis: current epidemiology and recommendations of the Health Council with regard to vaccination policy]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(48):2297-301.

34. RIVM. kinhoest kwartaalrapportage, vierde kwartaal 2005 [Web Page]. Available at <http://www.rivm.nl/isis/kink/iskwv05.pdf>. (Accessed 2006).
35. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen kinkhoest; publicatie nr 2004/04. Den Haag: 2004.
36. Gezondheidsraad. Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties; publicatie nr. 2005/13. Den Haag: 2005.
37. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365(9459):579-87.
38. de Kruijff B, van der Meer JWM, Noor LHW, eds. The bleak future of antibiotics. Amsterdam: Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, 2005.
39. SWAB. NethMap 2006-Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. 2006.
40. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikäinen O et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(9):1627-34.
41. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352(14):1436-44.
42. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005; 352(14):1445-53.
43. Wannet WJ, Spalburg E, Heck ME et al. Emergence of virulent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains carrying Panton-Valentine leukocidin genes in The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2005; 43(7):3341-5.
44. van der Flier M, van Dijk NB, Fluit AC, Fleer A, Wolfs TF, van Gestel JP. [Fatal pneumonia in an adolescent due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* positive for Panton-Valentine-leukocidin]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147(22):1076-9.
45. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(5):275-86.
46. Wannet WJ, Heck ME, Pluister GN et al. Panton-Valentine leukocidin positive MRSA in 2003: the Dutch situation. *Euro Surveill* 2004; 9(11):28-9.
47. Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(12):1965-6.
48. de Neeling, AJ, van den Broek, MJM, Huijsdens, XW et al. VWA/Clb survey naar het voorkomen van MRSA bij Nederlandse slachtvarkens [Web Page]. 2006; Available at http://www2.vwa.nl/CDL/files/15/1004/11606%20MRSA_onderzoek_defrapport_20060309.pdf. (Accessed March 2006).
49. RIVM/CIE. MRSA-beleid voor ziekenhuizen aangescherpt [Web Page]. Available at http://www.rivm.nl/gezondheid/infectieziekten/meer_informatie_MRSA_bij_varkens.jsp. (Accessed March 2006)
50. WIP-richtlijn MRSA algemeen [Web Page]. Available at <http://www.wip.nl/contentbrowser/paketsort.asp?expca=1&expa=7&expow=-1&sortby=titel&sortdn=0#HIER>. (Accessed March 2006).
51. Leavis HL, Willems RJ, Mascini EM, Vandenbroucke-Grauls CM, Bonten MJ. Vancomycinresistente enterokokken in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148(18):878-82.
52. Bonten MJ, Mascini EM, Willems R, Timmer GJ, Gaillard CA, Vandenbroucke-Grauls CM. Wat te doen als men vancomycinresistente enterokokken aantreft? *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(53):2545-9.
53. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*—New York, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53(15):322-3.
54. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(1):275-80.
55. van der Steen LF, Bonten MJ, van Kregten E, Harssema-Poot JJ, Willems R, Gaillard CA. [Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreak in a nephrology ward]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(53):2568-72.
56. Mascini EM, Gigengack-Baars AC, Hene RJ, Kamp-Hopmans TE, Weersink AJ, Bonten MJ. [Epidemiologic increase of various genotypes of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a university hospital]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(53):2572-6.
57. Timmers GJ, van der Zwet WC, Simoons-Smit IM et al. Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a haematology unit: risk factor assessment and successful control of the epidemic. *Br J Haematol* 2002; 116(4):826-33.
58. EARSS. Annual report 2004: On-going surveillance of *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *E.coli*, *E.faecium*, *E.faecalis*. 2004.
59. van de Laar MJW, Op de Coul ELM, eds. HIV and Sexually Transmitted Infections in the Netherlands in 2003. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2004; RIVM rapport 441100020.
60. Kolader M, Peerbooms PG, Vader PC, van Bergen JE, Fennema JS, de Vries HJ. Toename van fluoroquinolonresistentie bij *Neisseria gonorrhoeae* onder bezoekers van de soa-polikliniek in Amsterdam; cefotaxim nu als eerste keus aanbevolen voor ongecompliceerde gonorrhoe. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148(43):2129-32.
61. Koedijk FDH, Borgen K, van Loo IHM, van de Laar MJW, voor stuurgroep GRAS. Resistentie van gonokokken in Nederland, 2002-2004. Aanleiding voor hernieuwde landelijke surveillance voor gonokokkenresistentie. *Infectieziekten Bulletin* 2006; 17(4):146-9.
62. European study group for *Clostridium difficile*. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in Canada, the United States of America and Europe [Web Page]. Available at http://www.ecdc.eu.int/documents/pdf/CI_dif_v2.pdf. (Accessed March 2006)
63. Pepin J, Valiquette L, Alary ME et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004; 171(5):466-72.
64. Kuijper EJ, van den Berg RJ, Debast S et al. *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(5):827-30.
65. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk—four states, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54(47):1201-5.

66. Hofhuis A, van der Giessen JWB, Borgsteede FHM, Wielinga PR, Notermans DW, van Pelt W. De ziekte van Lyme in Nederland tussen 1994 en 2005: Drievoudige toename van het aantal huisartsconsulten en verdubbeling van het aantal ziekenhuisopnames. *Infectieziekten Bulletin* 2006; jaargang 17(7):238-40.
67. den Boon S, Schellekens JF, Schouls LM, Suijkerbuijk AW, Docters van Leeuwen B, van Pelt W. Verdubbeling van het aantal consulten voor tekenbeten en Lyme-borreliose in de huisartsenpraktijk in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148(14):665-70.
68. Speelman P, de Jongh BM, Wolfs TF, Wittenberg J. [Guideline 'Lyme borreliosis']. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148(14):659-63.
69. Borgsteede F, Gaasenbeek C, de Boer A, Dijkstra J. Het verloop van tekenpopulaties en de besmetting van teken met *Borrelia* en *Ehrlichia*: Resultaten van onderzoek in de periode 2000-2005. Animal Science Group WUR / ALTER-RA WUR / RIVM, 2006.
70. World Health Organization. The vector-borne human infections of Europe: their distribution and burden on public health. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2004.
71. Randolph S. The changing incidence of tickborne encephalitis in Europe. *Euro Surveill* 2002; 6(23):020606.
72. Suss J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines. *Vaccine* 2003; 21 Suppl 1:S19-35.
73. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M *et al.* Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004; 363(9409):587-93.
74. Smolinski MS, Hamburg MA, Lederberg J. Microbial threats to health. Emergence, detection and response. 2003.
75. Lindley C, Avashia S, Hendricks K, Rawlings J, Buck J. Public Health Dispatch: Outbreak of Tularemia Among Commercially Distributed Prairie Dogs, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51(31):688-99.
76. Multistate outbreak of monkeypox—Illinois, Indiana, and Wisconsin, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52(23):537-40.
77. Kivi M, van Pelt W, Notermans D, van de Giessen A, Wannet W, Bosman A. Large outbreak of *Salmonella* Typhimurium DT104, the Netherlands, September–November 2005. *Euro Surveill* 2005; 10(12):E051201.1.
78. Wheeler C, Vogt TM, Armstrong GL *et al.* An outbreak of hepatitis A associated with green onions. *N Engl J Med* 2005; 353(9):890-7.
79. Falkenhorst G, Krusell L, Lisby M, Madsen SB, Bottiger B, Molbak K. Imported frozen raspberries cause a series of norovirus outbreaks in Denmark, 2005. *Euro Surveill* 2005; 10(9):E050922.2.
80. World Health Organization. Avian influenza fact sheet (April 2006). *Wkly Epidemiol Rec* 2006; 81(14):129-36.
81. de Jong MD, Tran TT, Truong HK *et al.* Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005; 353(25):2667-72.
82. Belshe RB. The origins of pandemic influenza—lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med* 2005; 353(21):2209-11.
83. Bruinsma N, Kristinsson KG, Bronzwaer S *et al.* Trends of penicillin and erythromycin resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54(6):1045-50.
84. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W *et al.* Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006; 354(14):1455-63.
85. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 42(5):657-68.
86. Navon-Venezia S, Ben-Ami R, Carmeli Y. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18:306-13.
87. Sturenburg E, Mack D. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect* 2003; 47(4):273-95.
88. Naïemi NA, Duim B, Savelkoul PH *et al.* Widespread transfer of resistance genes between bacterial species in an intensive care unit: implications for hospital epidemiology. *J Clin Microbiol* 2005; 43(9):4862-4.
89. McDonald LC. Trends in antimicrobial resistance in health care-associated pathogens and effect on treatment. *Clin Infect Dis* 2006; 42 Suppl 2:S65-71.
90. Rodriguez-Bano J, Paterson DL. A change in the epidemiology of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis* 2006; 42(7):935-7.
91. Woodford N, Ward ME, Kaufmann ME *et al.* Community and hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54(4):735-43.
92. Ramphal R. Developing strategies to minimize the impact of Extended-Spectrum-beta-lactamases: focus on cefepime. *CID* 2006; 42 S:S151-2.
93. Stobberingh EE, Arends J, Hoogkamp-Korstanje JA *et al.* Occurrence of extended-spectrum betalactamases (ESBL) in Dutch hospitals. *Infection* 1999; 27(6):348-54.
94. van der Zwet WC, van Riessen N, Bergervoet PW, van der Laan JR, Savelkoul PH, Sebens FW. [Outbreak of multi-resistant *Escherichia coli* on a surgical ward: course, measures and consequences for future admissions of contaminated patients]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(41):2281-6.
95. al Naïemi N, Bart A, de Jong MD *et al.* Widely distributed and predominant CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in Amsterdam, The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2006; 44(8):3012-4.
96. Van Looveren M, Goossens H. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(8):684-704.
97. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and Practices of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone, 2000.
98. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Acinetobacter baumannii* infections among patients at military medical facilities treating injured U.S. service members, 2002-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53(45):1063-6.

99. Jones A, Morgan D, Walsh A *et al.* Importation of multidrug-resistant *Acinetobacter* spp infections with casualties from Iraq. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(6):317-8.
100. Bernards AT, Harinck HI, Dijkshoorn L, van der Reijden TJ, van den Broek PJ. Persistent *Acinetobacter baumannii*? Look inside your medical equipment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25(11):1002-4.
101. Koeleman J, Savelkoel P, Vandenbroucke-Grauls C. Epidemie veroorzaakt door een multiresistente *Acinetobacter baumannii*; MRSA incognito. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143(5):242-6.
102. KNCV Tuberculosefonds. Index Tuberculosis 2001/2002. Registratiegegevens van het Nederlands Tuberculose Register. Den Haag: KNCV Tuberculosefonds, 2005.
103. Falzon D, Desenclos JC. World TB day: European countries report over 400,000 tuberculosis cases in 2004. *Euro Surveill* 2006; 11(3):E060323.3.
104. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs—worldwide, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55(11):301-5.
105. de Vries G, van Altena R, van Soolingen D, Broekmans JF, van Hest NA. Een uitbraak van multiresistente tuberculose uit Oost-Europa in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(35):1921-4.
106. Little SJ, Holte S, Routy JP *et al.* Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002; 347(6):385-94.
107. UK Group on Transmitted HIV Drug Resistance. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicentre observational study. *BMJ* 2005; 331:1368-73.
108. NVAB. Richtlijn antiretrovirale behandeling. 2005.
109. Bezemer D, Jurriaans S, Prins M *et al.* Declining trend in transmission of drug-resistant HIV-1 in Amsterdam. *AIDS* 2004; 18(11):1571-7.
110. Bright RA, Medina MJ, Xu X *et al.* Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet* 2005; 366(9492):1175-81.
111. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). High levels of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses and interim guidelines for use of antiviral agents—United States, 2005-06 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55(2):44-6.
112. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y *et al.* Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364(9436):759-65.
113. RIVM/LCI. Operationele deeldraaiboeken Influenza [Web Page]. 2006; Available at <http://www.infectieziekten.info/index.php3>. (Accessed March 2006)
114. Cheung CL, Rayner JM, Smith GJ *et al.* Distribution of amantadine-resistant H5N1 avian influenza variants in Asia. *J Infect Dis* 2006; 193(12):1626-9.
115. Clark TA, Hajjeh RA. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15(6):569-74.
116. Bille J, Marchetti O, Calandra T. Changing face of health-care associated fungal infections. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18(4):314-9.
117. Hayes EB, Komar N, Nasci RS, Montgomery SP, O'Leary DR, Campbell GL. Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(8):1167-73.
118. Mackenzie JS, Gubler DJ, Petersen LR. Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nat Med* 2004; 10(12 Suppl):S98-109.
119. West Nile virus infection in organ donor and transplant recipients—Georgia and Florida, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51(35):790.
120. Gratz NG. Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. *Med Vet Entomol* 2004; 18(3):215-27.
121. Karwa M, Currie B, Kvetan V. Bioterrorism: Preparing for the impossible or the improbable. *Crit Care Med* 2005; 33(1 Suppl):S75-95.
122. Gottschalk R, Preiser W. Bioterrorism: is it a real threat? *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2005; 194(3):109-14.
123. Biological and chemical terrorism: strategic plan for preparedness and response. Recommendations of the CDC Strategic Planning Workgroup. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49(RR-4):1-14.
124. van den Kerkhof JHTC. Poederbrief in Gorinchem. In: Helsloot I, Steenbergen van J.E. Infectieziektenbestrijding, studies naar organisatie en praktijkwerking. Den Haag: 2005.
125. Hamers B, Helsloot I, Verhaar MP. Terroristische aanslag. In: Helsloot I, Steenbergen van J.E. Infectieziektenbestrijding, Studies naar organisatie en praktijkwerking. Den Haag: 2005.
126. Steinbrook R. Research in the hot zone. *N Engl J Med* 2006; 354(2):109-12.
127. Heymann DL, Aylward RB, Wolff C. Dangerous pathogens in the laboratory: from smallpox to today's SARS setbacks and tomorrow's polio-free world. *Lancet* 2004; 363(9421):1566-8.
128. AIVD. Algemene Inlichtingen-en Veiligheidsdienst. Jaarverslag 2005. 2005.
129. Kim AI, Saab S. Treatment of hepatitis C. *Am J Med* 2005; 118(8):808-15.
130. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H *et al.* Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345(20):1452-7.
131. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: NIH Consens State Sci Statements 2002; 19(3):1-46.
132. Nieuwsbrief Nationaal Hepatitis Centrum nr 4 [Web Page]. February 2006; Available at www.hepatitis.nl. (Accessed 10 August 2006).
133. Beersma MFC, Kroes ACM. [New viruses and how to deal with them in practice]. *Tijdschr Infect* 2006; 1(2):64-71.
134. Drosten C, Gunther S, Preiser W *et al.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348(20):1967-76.
135. Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stohr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349(25):2431-41.
136. Li W, Shi Z, Yu M *et al.* Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 2005; 310(5748):676-9.

137. Woo CYP, Lau SKP, Yuen K. Infectious diseases emerging from Chinese wet-markets: zoonotic origins of severe respiratory viral infections. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19:401-7.
138. RIVM/LCI. SARS, protocol en draaiboeken. 2004.
139. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J *et al.* A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7(6):719-24.
140. Kahn JS. Epidemiology of human metapneumovirus. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(3):546-57.
141. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF *et al.* Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 2004; 10(4):368-73.
142. Hayden FG. Respiratory viral threats. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19(2):169-78.
143. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(36):12891-6.
144. Sloots TP, McErlean P, Speicher DJ, Arden KE, Nissen MD, Mackay IM. Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children. *J Clin Virol* 2006; 35(1):99-102.
145. Ma X, Endo R, Ishiguro N *et al.* Detection of human bocavirus in Japanese children with lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 2006; 44(3):1132-4.
146. Foulongne V, Olejnik Y, Perez V, Elaerts S, Rodiere M, Segondy M. Human Bocavirus in French children. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(8):1251-53.
147. Woo PC, Lau SK, Chu CM *et al.* Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol* 2005; 79(2):884-95.
148. Vabret A, Dina J, Gouarin S, Petitjean J, Corbet S, Freymuth F. Detection of the new human coronavirus HKU1: a report of 6 cases. *Clin Infect Dis* 2006; 42(5):634-9.
149. Ito M, Yamashita T, Tsuzuki H, Takeda N, Sakae K. Isolation and identification of a novel human parechovirus. *J Gen Virol* 2004; 85(Pt 2):391-8.
150. Benschop KS, Schinkel J, Minnaar RP *et al.* Human parechovirus infections in Dutch children and the association between serotype and disease severity. *Clin Infect Dis* 2006; 42(2):204-10.
151. Boivin G, Abed Y, Boucher FD. Human parechovirus 3 and neonatal infections. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(1):103-5.
152. van der Eerden LJ, Bosman A, van Duynhoven YT. [Surveillance of hepatitis A in the Netherlands 1993-2002]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148(28):1390-4.
153. Sonder GJ, Bovee LP, Baayen TD, Coutinho RA, van den Hoek JA. Effectiveness of a hepatitis A vaccination program for migrant children in Amsterdam, The Netherlands (1992-2004). *Vaccine* 2006; 24(23):4962-8.
154. van den Hof S, van den Kerkhof JH, ten Ham PB, van Binnendijk RS, Conyn-van Spaendonck MA, van Steenberghe JE. [Measles epidemic in the Netherlands, 1999-2000]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145(52):2529-33.
155. de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, van den Hof S, Dankert J. [The first effect of the national vaccination campaign against meningococcal-C disease: a rapid and sharp decrease in the number of patients]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147(23):1132-5.
156. van Duynhoven YTHP, de Boer IM, van den Broek MJM. Registratie voedselinfecties en -vergiftigingen bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg en Voedsel en Waren Autoriteit, 2004. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM ; VWA/Keuringsdienst van Waren Oost, Zutphen, 2005; RIVM rapport 330010003.
157. van der Eerden LJM, Bosman A, Visser LG. Afname van import malaria. *Infectieziekten Bulletin* 2003; 14(12):419-23.
158. Baas MC, Wetsteyn JC, van Gool T. Patterns of imported malaria at the academic medical center, Amsterdam, the Netherlands. *J Travel Med* 2006; 13(1):2-7.
159. Dijkstra F, Stenvers OFJ. Toename van individuele gevallen en clusters van psittacose in 2005. *Infectieziekten Bulletin* 2006; 17(1):5-7.

INHOUD

3	1. Inleiding
4	2. Omvang van infectieziekteproblematiek in Nederland, 2003 • Inleiding • Ziekte, sterfte en kwaliteit van leven • Kosten van ziekten
8	3. Veranderingen in epidemiologie van infectieziekten in Nederland, 2000-2005 • Seksueel overdraagbare aandoeningen • Ziekten gerelateerd aan Rijksvaccinatieprogramma • Resistentie: MRSA, VRE, gonorroe, <i>Escherichia Coli</i> • <i>Clostridium difficile</i> associated disease • Teken en de ziekte van Lyme • Aviaire influenza A H7N7 • Internationale handel
16	4. Overige relevante ontwikkelingen, 2000-2005 • Aviaire influenza A H5N1 • Resistentie: TBC, ESBL, <i>Acinetobacter baumannii</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, virale resistentie • Schimmels en gisten • Muggen: West Nile virus, <i>Aedes albopictus</i> • Bioterrorisme • Nieuwe behandelmogelijkheden • Nieuw ontdekte micro-organismen
23	5. Verwachtingen voor de nabije toekomst
25	Bijlage Meldingsplichtige ziekten, 2000-2005
27	Literatuur

De Staat van Infectieziekten is een bijlage bij het Infectieziekten Bulletin.
De inhoud valt onder redactionele verantwoordelijkheid van:
Janette Rahamat-Langendoen (janette.rahamat@rivm.nl)
Hans van Vliet (hans.van.vliet@rivm.nl)

18-09-2006