

Onderzoek in het kort

Trends in humane leptospirose in Nederland 1925-2008

M.G.A. Goris, K.R. Boer, T.A.T.E. Duarte, S. J. Kliffen, R. A. Hartskeerl

Leptospirose is een zoönose, veroorzaakt door *Leptospira* spp. Dit zijn lange, dunne, kurken-trekkerachtige bacteriën. Er zijn meer dan 250 soorten leptospiren bekend, aangeduid als 'serovar'. Op elkaar lijkende serovars zijn ondergebracht in 25 serogroepen. Pathogene leptospiren bevinden zich in de nieren van de gastheer, zoals knaagdieren, insecteneters en vee. De leptospiren worden uitgescheiden via de urine en kunnen onder gunstige omstandigheden (warm en vochtig) enkele maanden overleven in de omgeving. De mens kan geïnfecteerd raken door direct contact met een geïnfecteerde gastheer of indirect door een gecontamineerde omgeving via een wondje of de slijmvliezen. Na een incubatie tijd van 2 tot 30 dagen kan een patient verschijnselen vertonen van onder andere koorts, spierpijn, hoofdpijn, koude rillingen, diarree, braken en verminderde urineproductie. De ziekte kan variëren van een milde griepachtige tot een dodelijke vorm. De verschijnselen zijn uiterst variabel en het ziektebeeld kan overeenkomen met die van een groot aantal andere ziekten zoals influenza, hepatitis, gele koorts, (virale) hemorrhagische koortsen zoals dengue en hantavirusinfectie, meningitis, pneumonie, malaria. Het merendeel van de infecties, verloopt mild tot matig. Milde vormen van leptospirose worden vaak niet herkend.

Het Koninklijk Instituut voor de Tropen verricht sinds 1924 diagnostiek van en onderzoek naar leptospirose. Het leptospirose referentiecentrum omvat naast het Nationaal Referentielaboratorium voor Leptospirosen (NRL) ook het WHO/FAO Collaborating Center for Reference and Research on Leptospirosis en het OIE Reference Laboratory for Leptospirosis. (OIE is de Wereldorganisatie voor diergezondheid).

Huisartsen, microbiologen en andere clinici zenden materiaal in van klinisch verdachte leptospirose patiënten. Leptospirose is een aangifteplichtige ziekte; het NRL bevestigde ongeveer 99% van de gevallen in Nederland.

Methode

Een leptospirose casus is in dit artikel gedefinieerd als een laboratoriumbevestigde infectie bij een persoon met de klinische verschijnselen behorend bij leptospirose.

Laboratoriumtesten, die aangepast zijn in de loop van de tijd, zijn gebaseerd op het aantonen van het antigeen (de leptospiren) door middel van kweek en/of het aantonen van antistoffen tegen leptospiren met de Microscopische Agglutinatie Test (MAT). Vanaf 1984 is hieraan een in-house IgM ELISA toegevoegd en sinds september 2012 wordt het antigeen ook aangetoond door middel van PCR.

Om een beter inzicht te krijgen in leptospirose in Nederland zijn de historische rapporten met patiëntdata, gebaseerd op passieve surveillance, geanalyseerd en is gekeken naar mogelijke veranderingen in de tijd in periodes van 10 jaar.

Resultaten

Patiënten

In de periode 1925-2008 zijn 2553 patiënten bevestigd door het NRL. (Zie Tabel 1) Het percentage mannen bedroeg 91%. Fatale gevallen kwamen voornamelijk voor bij mannen geïnfecteerd in Nederland met serogroep Icterohaemorrhagiae. Een groot aandeel van de binnenlandse infecties (44%) en de meeste buitenlandse infecties (81%) bleken geassocieerd met recreatieve en/of sportieve activiteiten. Binnen Nederland bleek 16% van de infecties te wijten aan verwondingen door (verkeers)ongelukken en daarop volgend contact met oppervlaktewater.

Trends

Gedurende de studieperiode 1925-2008 was de gemiddelde jaarlijkse incidentie van leptospirose 0,25 per 100.000 inwoners. In deze 84 jaar waren 5 verheffingen te zien. (Zie Figuur 1) De piek in 1932 valt samen met het aangifteplichtig worden van leptospirose en die in 1941 is mogelijk het gevolg van de Tweede Wereldoorlog.

Tabel 1. Kenmerken van leptospirosepatiënten in Nederland gedurende 1925-2008, onderverdeeld in infecties opgelopen in Nederland (autochtone infecties) en importinfecties; de P-waarde is bepaald ten opzichte van autochtone/importinfectie.

Kenmerk	Totaal (n=2553)		Autochtoon (n=2231)		Import (n=318)*		P-waarde
	N	%	N	%	N	%	
Man† - n (%)	2306	(91.1)	2025	(91.6)	278	(87.4)	0.014 ***
Gemiddelde leeftijd† - jaren (SD)	33.8	(17.1)	34.0	(17.5)	32.6	(14.4)	†††
Type contact - n (%)							
Vrije tijd/recreatie	1250	(49.0)	990	(44.4)	257	(80.8)	< 0.001 ***
Werk	685	(26.8)	664	(29.8)	21	(6.6)	< 0.001 ***
Ongeluk	367	(14.4)	345	(15.5)	22	(6.9)	< 0.001 ***
Onbekend	250	(9.8)	232	(10.4)	18	(5.7)	
Mogelijke infectie route - n (%)							
Water	1457	(57.1)	1219	(54.6)	236	(74.2)	< 0.001 ***
Water en dieren	500	(19.6)	446	(20.0)	53	(16.7)	0.162 ***
Dieren	351	(13.7)	346	(15.5)	4	(1.3)	< 0.001 ***
Overig#	16	(0.6)	14	(0.6)	2	(0.6)	1.000 †††
Onbekend	229	(9.0)	206	(9.2)	23	(7.2)	
Gastheer** - n (%)	(N=851)		(N=792)		(N=57)		
Ratten	443	(52.1)	411	(51.9)	32	(56.1)	< 0.535 ***
Muizen	123	(14.6)	120	(15.2)	3	(5.3)	0.004 ***
Andere knaagdieren	31	(3.6)	28	(3.5)	3	(5.3)	0.789 †††
Koeien	231	(27.1)	224	(28.3)	6	(10.5)	< 0.001 ***
Honden	172	(20.2)	158	(19.9)	13	(22.8)	0.603 ***
Overige dieren	185	(21.7)	168	(21.2)	16	(28.1)	0.088 ***
Serogroep - n (%)							
Icterohaemorrhagiae	1702	(66.7)	1588	(71.2)	111	(34.9)	< 0.001 ***
Grippyphosa	196	(7.7)	174	(7.8)	22	(6.9)	0.595 ***
Sejroe	128	(5.0)	116	(5.2)	12	(3.8)	0.771 ***
Canicola	93	(3.6)	87	(3.9)	6	(1.9)	0.230 ***
Pomona	54	(2.1)	45	(2.0)	9	(2.8)	0.107 ***
Autumnalis	16	(0.6)	1	(0.1)	15	(4.7)	< 0.001 †††
Bataviae	11	(0.4)	-		11	(3.5)	< 0.001 †††
Overig ##	54	(2.1)	12	(0.5)	42	(13.2)	< 0.001 ***
Onbekend	299	(11.7)	208	(9.3)	90	(28.3)	< 0.001 ***
Kweken uitgevoerd - n (%)	1335	(52.3)	1151	(51.6)	182	(57.2)	0.060 ***
Kweek positief	306	(22.9)	256	(22.2)	49	(26.9)	0.162 ***

* Autochtone/importgegevens waren onbekend bij 4 patiënten; deze 4 patiënten zijn weggelaten bij de verdere berekeningen.

† Geslacht was bekend bij: totaal 2532 patiënten; autochtoon 2210 patiënten; import 318 patiënten; leeftijd was bekend bij: totaal 2427 patiënten; autochtoon 2105 patiënten; import 318 patiënten.

Overig; hieronder vallen infecties zonder water en zonder dier contact (bijvoorbeeld laboratorium infecties of contact met modder/aarde).

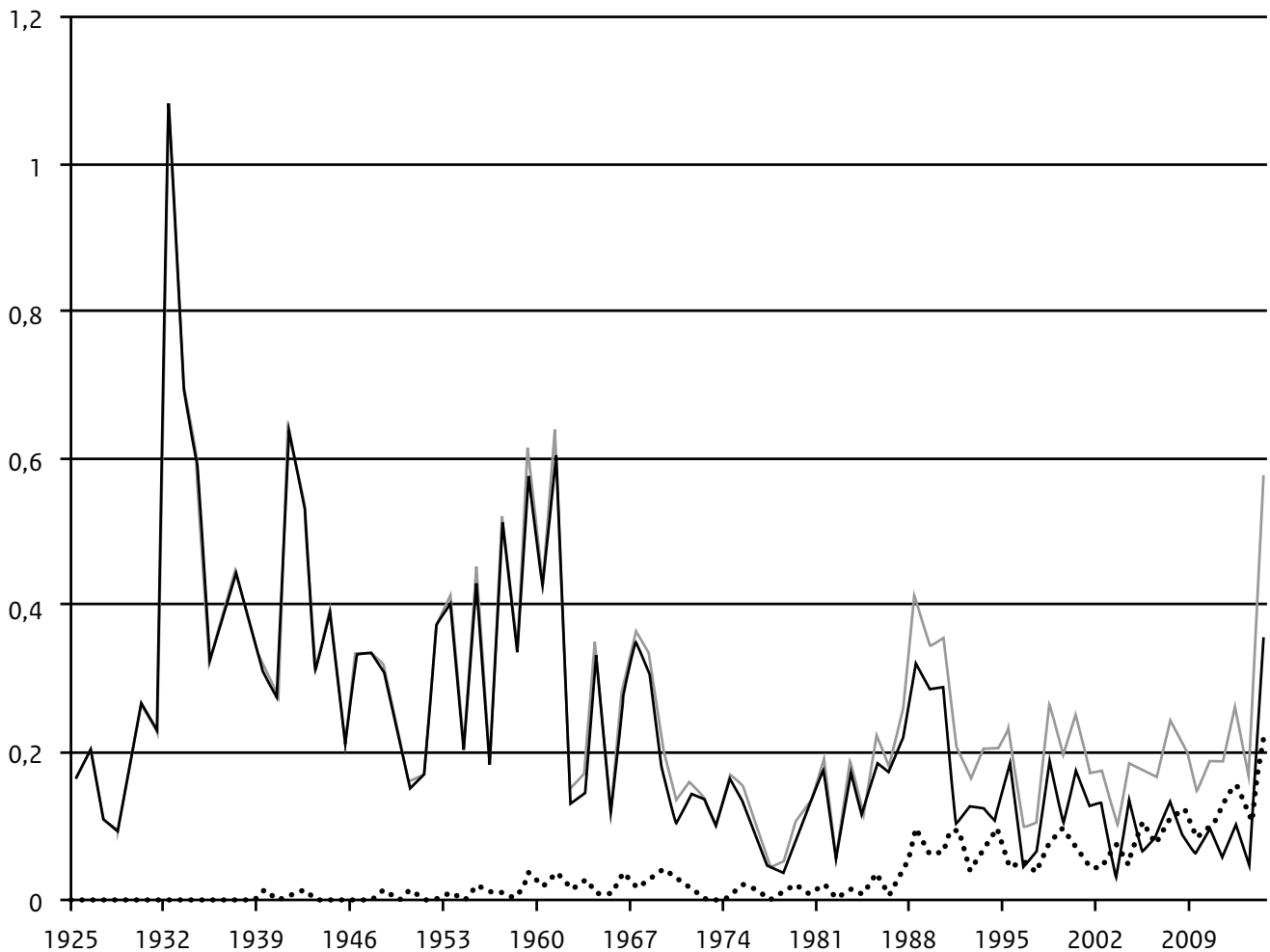
** Gastheer; een patiënt kan contact gehad hebben met meerdere gastheersoorten

Overig gespecificeerd naar totaal: Australis (N=12); Celledoni (N=7); Sejroe/Hebdomadis/Mini complex (N=7); Javanica (N=6); Pyrogenes (N=6); Hebdomadis (N=4); Shermani (N=4); Ballum (N=2); Cynopteri (N=2); Tarassovi (N=2); Celledoni/Javanica complex (N=1); Mini (N=1).

Overig gespecificeerd naar autochtone infecties: Australis (N=6); Ballum (N=2); Tarassovi (N=2); Javanica (N=1); Sejroe/Hebdomadis/Mini complex (N=1).

Overig gespecificeerd naar importinfecties: Celledoni (N=7); Australis (N=6); Pyrogenes (N=6); Sejroe/Hebdomadis/Mini complex (N=6); Javanica (N=5); Hebdomadis (N=4); Shermani (N=4); Cynopteri (N=2); Celledoni/Javanica complex (N=1); Mini (N=1).

*** Chi-square test; †††Student's t-test; †††Fisher's exact test.



Figuur 1. Incidentie van Leptospirose in Nederland 1925-2014 (aantal patiënten per 100.000 inwoners). De grijze lijn geeft de totale incidentie weer, de zwarte lijn de incidentie van de infecties binnen Nederland opgelopen en de stippen lijn de incidentie van de importinfecties.

De toename in 1988 is geassocieerd met de melkerskoortsuitbraak onder veehouders, die besmet raakten door vee geïnfecteerd met het serovar Hardjo. De pieken in 1961 en 1968 vallen niet afdoende te verklaren. De figuur is aangevuld met data tot en met december 2014. We zien in 2014 een flinke stijging van de incidentie (0,57/100.000), bij zowel binnenlandse infecties (0,35/100.000) als de importinfecties (0,22/100.000). Vooral de toename van binnenlandse infecties is groot, en overschrijdt zelfs de piek in 1988.

Ernst van de ziekte

In de studieperiode 1925 – 2008 overleden 166 personen aan leptospirose (6,5%). Het aantal sterfgevallen laat een daling zien in de tijd, mogelijk als gevolg van verbeterde behandelingsmogelijkheden. In de periode 1995 – 2005 werden er geen overleden patiënten bij ons gerapporteerd, mogelijk is dit onderrapportage in verband met de privacy wetgeving. In de periode 2005-2008 overleden 5 patiënten (1,2%).

Ziekenhuisopname vond plaats bij gemiddeld 72% van de patiënten; een toename werd gezien van 37% gedurende 1925-1934 naar 92% in 1955-1964 gevolgd door een afname naar 74% gedurende 2005-2008.

De eerste intensiverec(IC-)opnames werden gerapporteerd in 1978. In de periode 1975-1984 was 7,5% van de patiënten op de IC opgenomen, dit percentage steeg naar 18% in de periode 2005-2008.

Dialyse werd geïntroduceerd in 1961, en vond gemiddeld plaats bij 9% van de patiënten. Toepassing van dialyse steeg van 3 patiënten gedurende in de periode 1955-1964 naar 16 (12%) patiënten in de periode 2005-2008.

Behandeling met antibiotica steeg van 53% gedurende 1945-1954 naar 84% in de periode 2005-2008.

Serogroepen

Icterohaemorrhagiae is de meest voorkomende serogroep (71% bij de binnenlandse infecties en 35% bij de importinfecties). Andere vaker voorkomende serogroepen bij de binnenlandse infecties zijn Grippotyphosa (8%), Sejroe (serovar Hardjo behoort tot deze groep) 5%, Canicola (4%) en Pomona (2%).

Bij de overleden patiënten werd hoofdzakelijk serogroep Icterohaemorrhagiae aangetoond; 95% van de overleden patiënten waarvan de serogroep bekend was, was hiermee geïnfecteerd.

Canicola-infecties in Nederland kwamen voor tijdens de eerste 50 jaar van de studie, met een piek gedurende 1945-1954. Na 1966 werden deze infecties niet meer aangetoond, waarschijnlijk door de introductie van bivalente Copenhageni/Canicola hondenvaccins. Honden kunnen gastheer zijn van Canicola.

Herkomst infectie

Het jaarlijkse aandeel van geïmporteerde leptospirose nam sterk toe in de tijd; in de periode 2005-2008 was dit meer dan de helft van het aantal infecties.

Werden in de vroegere jaren de meeste importinfecties binnen Europa opgelopen, sinds midden jaren 70 is het aantal buiten Europa flink toegenomen. Dit is voornamelijk door bezoek aan Azië, met name Thailand. Meer dan 80% van deze importinfecties was geassocieerd met water gerelateerde sport en avontuurlijke activiteiten zoals raften en jungle tracking. Dit in tegenstelling tot de binnenlandse infecties waarbij 44% werd toegeschreven aan recreatieve activiteiten, 30% aan werk gerelateerde activiteiten en 16% geassocieerd met ongelukken.

Geslacht patiënten

Van de 2532 patiënten zijn er 2306 man (91%). Op basis van het sterftecijfer lijkt bij mannen leptospirose ernstiger; 160 van de 2306 (6,9%) mannen overleden vergeleken met 6 van de 226 vrouwen (2,7%), $p=0.01$. Ook het percentage mannen wat gedialyseerd werd is hoger dan de vrouwen (9,3% respectievelijk 1,1%, $p=0,01$). De ernstiger vorm van leptospirose onder mannen lijkt niet te wijten aan infecties veroorzaakt door virulentere serovars, 67% van de mannen was geïnfecteerd met serogroep Icterohaemorrhagiae vergeleken met 61% van de vrouwen ($p=0,06$). De leeftijd bij de mannen daarentegen was hoger dan bij de vrouwen, gemiddeld 34,5 jaar (SD 17) vergeleken met 26,4 jaar (SD 16,5) voor vrouwen.

Conclusie

Leptospirose is endemisch in Nederland. In de periode 1925-2008 was de gemiddelde incidentie 0,25 per 100.000. Dit zijn waarschijnlijk de ernstige gevallen van de ziekte. Milde gevallen worden zeer waarschijnlijk niet als leptospirose herkend. De incidentie van leptospirose leek af te nemen in de tijd; na de piek eind jaren 80 veroorzaakt door de melkerskoorts leek de incidentie constant. In 2014 zien we echter een sterke toename, met name door de binnenlandse infecties.

De voorkomende serogroepen in Nederland zijn ook in 2014 nog steeds Icterohaemorrhagiae, Grippotyphosa, Sejroe en Pomona. Canicola komt niet meer voor sinds 1966. In meerdere Europese landen is een toename van de incidentie waargenomen. Met name Frankrijk, Duitsland en Slovenië rapporteren een toename in het aantal gevallen. De oorzaak hiervan moet nader onderzocht worden. Deze is mogelijk te vinden in een toename van de knaagdieren populatie door de zachte winters en past bij de verwachting dat de klimaatverandering zal bijdragen aan een toename van leptospirose bij mens en dier in Europa.

Dit artikel is een bewerking van Human Leptospirosis Trends, the Netherlands, 1925-2008, Emerging Infectious Diseases, Vol. 19, No. 3, March 2013, aangevuld met actuele data tot en met december 2014. Voor literatuur verwijzen we naar dit artikel

Auteurs

M.G.A. Goris, K.R. Boer, T.A.T.E. Duarte, S.J. Kliffen, R.A. Hartskeerl, Koninklijk Instituut voor de Tropen, Amsterdam

Correspondentie

m.goris@kit.nl