



BULLETIN INFECTIEZIEKTEN

RIVM
onderzoek in dienst
van mens en milieu

GHI
afdeling infectieziekten

Jaargang 4

nummer 6

1993

in samenwerking met GGD'en en streeklaboratoria

Het Infectieziekten-Bulletin is een uitgave van de Geneeskundige Hoofdinspectie (GHI) en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM), in samenwerking met de Streeklaboratoria en de GGD'en. Het Infectieziekten-Bulletin dient gezien te worden als een informatie- en communicatiemiddel richting organisaties die betrokken zijn bij de opsporing, bestrijding en bewaking van infectieziekten. Deze informatie dient ter lering en/of vermaak.

De redactie bestaat uit:

Dr. J.R.J. Bänffer	(namens de Streeklaboratoria)
Ir. A.W. van der Giessen	(Laboratorium voor Water- en Levensmiddelenmicrobiologie, RIVM)
H. Houweling, arts	(Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, RIVM)
Dr. J.C. de Jong	(Laboratorium voor Virologie, RIVM)
Mw. B.M. Kempen, arts	(Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, RIVM)
Mw. L.M. Kortbeek, arts	(Laboratorium voor Parasitologie en Mycologie, RIVM)
Mw. Drs. W.J. van Leeuwen	(Laboratorium voor Bacteriologie en Antimicrobiële middelen, RIVM)
W.A. Schop	(Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, RIVM)
Mw. I.R. Smidt, arts	(namens de GGD'en)
Mw. A.A. Warris-Versteegen	(namens de Geneeskundige Hoofdinspectie)

Productie:

Centrale Directie
Bedrijfsvoering en
Facilitaire Ondersteuning

ISSN 0925-711X

INHOUDSOPGAVE

Inleiding bij reeks over 'lyme-ziekte'	112
Lyme-ziekte: Klinische verschijnselen, diagnostiek en behandeling <i>H. Kuiper</i>	112
Serodiagnostiek van vroege lyme-borreliose <i>S.G.T. Rijpkema, J.F.P. Schellekens</i>	117
Epidemiologie van SOA: deel 3: Epidemiologie van syfilis <i>J.F.P. Schellekens, M.J.W. van de Laar</i>	121
Ingezonden brief	127
Aankondiging	127
Registratie-overzichten - GHI 4-weken overzicht - Laboratorium Surveillance Infectieziekten - Virologische Laboratoria	128
Mededelingen: Het RIVM rapporteert	134

Het contactadres betreffende het Infectieziekten-Bulletin is:

GHI

Mw. A.A. Warris-Versteegen
Postbus 5406
2280 HK Rijswijk
070 - 3405972

D 5979

Lay-out: CIE, RIVM

RIVM

Mw. B.M. Kempen, arts, CIE, pb 75, V040
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
030 - 743551 / 743679

Overname van artikelen is alleen mogelijk met bronvermelding en na toestemming van de auteur.

De verantwoordelijkheid voor de gegevens berust bij de auteur

Inleiding bij artikelenreeks over lyme-ziekte

In de media is veel aandacht geweest voor de Lyme-ziekte, helaas heeft dit soms onnodige paniek veroorzaakt. Huisartsen, GGD-artsen en andere professionals worden de laatste jaren in de zomermaanden steeds vaker geconfronteerd met vragen over Lyme-ziekte. Een afdoend antwoord op deze vragen is niet altijd te geven. Dit gegeven was mede de aanleiding om een studiedag te organiseren met het doel aandacht te besteden aan gerichte deskundigheidsbevordering over Lyme-ziekte en professionals op de hoogte te stellen van de stand van de wetenschap.

Tijdens de studiedag "Tekebeten, Lyme-ziekte en andere infecties; voorkomen, herkennen en behandelen" die op 21 april jl. werd georganiseerd door het Arbo-adviesbureau van de Bedrijfsgezondheidsdienst RBB en de afdeling infectieziekten van de Geneeskundige Hoofdinspectie voor de Volksgezondheid i.s.m. Vermande studiedagen werden een tal van vragen aan de orde gesteld.

In het plenaire ochtendgedeelte werden een viertal algemene aspecten behandeld, te weten:

- Epidemiologie van lyme-ziekte in Nederland en elders, door mw. drs. M.K.E. Nohlmans, medisch microbioloog

- Epidemiologie van andere door teken overgebrachte infecties, door J. Groen, wetenschappelijk medewerker
- Waar komen teken voor, eigenschappen van teken en hoe een teek te verwijderen, door drs. R. de Boer, bioloog
- Lyme-ziekte: diagnostiek en behandeling in grote lijnen, door H. Kuiper, neuroloog

In het middag gedeelte vonden praktische deelsessies plaats verdeeld naar de onderwerpen:

- Bedrijfsgezondheidszorg
- Klinische aspecten
- Volksgezondheid/recreatie

De voordrachten van de ochtend zullen verdeeld over twee bulletins worden gepubliceerd in combinatie met een ander, gelijktijdig aangeboden artikel over serologische diagnostiek van lyme-ziekte.

Lyme ziekte: Klinische verschijnselen, diagnostiek en behandeling.

H.Kuiper¹

Inleiding.

Lyme ziekte wordt veroorzaakt door de spirocheet *Borrelia burgdorferi* die in Europa wordt overgebracht via de teek *Ixodes ricinus*. Het is potentieel een chronische systeemziekte waarbij vooral de huid, het zenuwstelsel, de gewrichten en het hart worden aangedaan. In Europa was reeds in het begin van deze eeuw bekend dat huidaandoeningen en meningoradiculitis konden ontstaan na een tekebeet. Door Steere werden, op grond van de resultaten van zijn epidemiologisch en klinische onderzoek van een artritis epidemie onder kinderen in de Amerikaanse buurtschappen Lyme, Old Lyme en East Haddam, de verschillende ziekte verschijnselen onder één noemer gebracht¹.

B.burgdorferi werd in 1982 voor het eerst uit teken gekweekt². Sinds kort worden drie genotypen van *B.burgdorferi* onderscheiden³ die elk een verschillend symptomen complex lijken te veroorzaken⁴. Omdat er mogelijk verschillen bestaan in het klinische spectrum van Lyme ziekte in de USA en Europa is voor dit overzicht zoveel mogelijk gebruik gemaakt van Europees onderzoek. Lyme ziekte komt al sinds lange tijd in Nederland voor. De eerste beschrijving van Lyme ziekte in de Nederlandse medische literatuur dateert uit 1925⁵ en de eerste Nederlandse ziektegevallen werden in 1968 beschreven⁶.

¹neuroloog, Flevoziekenhuis, Almere

Klinische verschijnselen.

Het beloop van Lyme ziekte kan worden ingedeeld in drie stadia⁷. Stadium I is het stadium van de locale huidinfectie; stadium II, het stadium van de vroege gedissemineerde infectie en stadium III, het stadium van de chronische persisterende infectie. De stadia zijn niet goed afgebakend en stadia kunnen worden overgeslagen. Deze indeling is dus kunstmatig, maar vormt een overzichtelijk kader waarin de beschrijving van het ziektebeeld, de diagnostiek en de behandeling kan worden geplaatst.

Stadium I: Locale infectie.⁸

Pathognomonisch voor Lyme ziekte is het erythema migrans dat bestaat uit een erytheem dat zich centrifugaal uitbreidt en vaak centraal verbleekt waardoor een erythemateuse ring ontstaat. Blaasjes, schilfering of induratie worden zelden bij het erythema migrans gezien. Minder dan de helft van de patiënten heeft een tekebeet opgemerkt. Het erytheem kan in aansluiting op de beet tot drie maanden later ontstaan met een mediaan interval van 2,5 weken. Het erytheem verdwijnt spontaan na weken tot een jaar. De frequentie van het ontstaan van een gedissemineerde infectie bij patiënten met erythema migrans die niet worden behandeld met antibiotica is voor Europa niet goed bekend. Op grond van de beschikbare gegevens lijkt die frequentie laag, ongeveer 10 %. Wanneer patiënten met erythema migrans algemene ziekteverschijnselen, lymfadenopathie of koorts hebben is er reden om aan een gedissemineerde infectie te denken. Het bestaan van meerder huidlaesies wijst zeker op een gedissemineerde infectie tenzij de patiënt meerdere tekebeten heeft gehad.

Stadium II: vroege gedissemineerde infectie.

B.burgdorferi kan via de bloedbaan worden verspreid naar andere organen. Klinische verschijnselen ontstaan vooral van het zenuwstelsel, het bewegingsapparaat en het hart.

Neurologische verschijnselen. Het spectrum van neurologische aandoeningen bij Lyme ziekte is zeer groot. Een uitgebreid overzicht valt buiten het bestek van deze cursus. De volgende gegevens zijn voornamelijk gebaseerd op een klinisch en epidemiologisch onderzoek verricht in Denemarken tussen 1985 en 1990⁹. Van de patiënten met neuroborreliose heeft ongeveer 25% een tekebeet opgemerkt en 50% heeft een erythema migrans gehad. Bij 15% van de patiënten is bij presentatie nog een erytheem zichtbaar. Meningoradiculitis is de meest voorkomende neurolo-

gische aandoening. Dit karakteristieke symptomencomplex bestaat uit een chronische lymphocyttaire meningitis meestal gepaard gaande met radiculitis en, in de helft van de gevallen, met (poly)neuritis cranialis. De symptomen van de meningoradiculitis ontstaan enkele dagen tot drie maanden (mediaan 19 dagen) na het ontstaan erythema migrans. De verschijnselen van de meningitis zijn meestal mild. Ernstige hoofdpijn en duidelijke meningeale prikkelingsverschijnselen komen weinig voor (respectievelijk bij 10 en 5% van de patiënten). Zeer heftige radiculaire pijn, meestal in een extremiteit en soms over de romp, is het belangrijkste verschijnsel van de radiculitis. Eén derde van de patiënten heeft last van onaangename sensaties in de huid en één vijfde deel van de patiënten heeft krachtsverlies in eef extremiteit. De frequentst aangedane hersenzenuwen zijn de nn. facialis, abducens en oculomotorius. De perifere facialis parese is in bijna de helft van de gevallen dubbelzijdig¹⁰. Myelitis komt bij minder dan 5% van de patiënten voor. Neuroborreliose gaat zelden gepaard met artritis of cardiale symptomen.

*Lyme arthritis.*¹¹ Lyme arthritis ontstaat een week tot anderhalf jaar na het begin van het erythema migrans of een tekebeet (gemiddeld 3 maanden!). De latente periode kan mogelijk veel langer dan anderhalf jaar duren. Over het algemeen is de artritis niet erg pijnlijk en is zwelling van het gewricht het belangrijkste symptoom. Meestal betreft het een mono- of oligoarthritis waarbij, in volgorde van frequentie, knie-, enkel-, pols-, vinger en teengewrichten zijn aangedaan. De artritis heeft in 85% van de gevallen een intermitterend beloop waarbij perioden van één dag tot enkele maanden met artritis worden afgewisseld met klachten-vrije perioden van enkele dagen tot wel vier jaar. In de loop van de tijd worden perioden van remissie langer en de verschijnselen van de artritis minder. In ongeveer 15% van de gevallen ontstaat een chronische artritis, d.w.z. zwelling van een gewricht gedurende meer dan een jaar en zonder remissie. In één derde deel van de gevallen wordt dit voorafgegaan door een periode met intermitterende artritis. Uit een Nederlands onderzoek¹² blijkt Lyme arthritis in 30% gepaard te gaan met neurologische verschijnselen en in 9% met cardiale verschijnselen. Een tekebeet werd door 55% van de patiënten opgemerkt en een erythema migrans door 45%. Artralgie komt waarschijnlijk veel vaker voor in het kader van Lyme ziekte dan artritis. Ook enthesopathie, myopathie en myositis zijn beschreven.

*Lyme carditis.*¹³ Cardiale aandoeningen bij Lyme ziekte komen waarschijnlijk zelden voor. Het meest voorkomende cardiale verschijnsel is een atrioventriculair geleidingsstoornis. Ongeveer de helft van de patiënten met Lyme carditis heeft een hooggradig AV-

blok dat aanleiding geeft tot hemodynamische verschijnselen zoals dyspneu en collapsneiging. Andere ritme stoornissen zoals supraventriculaire en ventriculaire tachycardie, boezemfibrilleren en boezemflutter zijn beschreven bij patiënten met Lyme ziekte. Het is onzeker of de ritme- en geleidingsstoornissen in alle gevallen berusten op een ontsteking van het hart. Ook zonder behandeling met antibiotica herstelt de geleidingsstoornis meestal binnen enkele weken. Cardiomyopathie is anekdotisch bij Lyme ziekte beschreven. Bij één patiënt met een cardiomyopathie werd drie jaar na het begin van de Lyme ziekte *B.burgdorferi* uit een myocard biopsie gekweekt¹⁴. In totaal zijn twee patiënten beschreven die mogelijk zijn overleden aan Lyme carditis^{15,16}.

Dermatologische aandoeningen. In een groep van 231 Zweedse patiënten met erythema migrans had 8% multiple erythemen als uiting van een gedissemineerde infectie. De secundaire huidlaesies zijn meestal kleiner dan het erythema migrans en vertonen meestal geen centrale opheldering⁸.

Lymphadenosis benigna cutis¹⁷ (*Borrelia lymphocytom*) is een zeldzame huidaandoening veroorzaakt door een infectie met *B.burgdorferi*. Deze aandoening wordt meestal ingedeeld bij stadium II doch het is geen zeker verschijnsel van een gedissemineerde infectie en zou beter kunnen worden ingedeeld bij stadium III aangezien het meestal een chronische aandoening is. Het bestaat uit een paars-rode subcutane nodus. Voorkeurs localisaties zijn de oorlel en de tepel. Het wordt vaak voorafgegaan door een erythema migrans en kan overgaan in acrodermatitis chronica atrophicans. Bij de meeste patiënten is het borrelia lymphocytom het eerste en enige verschijnsel van Lyme ziekte. Onbehandeld kan de huidaandoening verdwijnen na maanden tot jaren. Pathologisch-anatomisch bestaat de huidaandoening uit een dicht infiltraat van voornamelijk polyclonale B lymfocyten en enkele plasmacellen, macrophagen en soms enkele eosinofiele granulocyten.

Stadium III: Chronische persisterende infectie.

Zoals uit bovenstaande blijkt, hebben alle verschijnselen van Lyme ziekte een langdurig beloop. Het is moeilijk om aan te geven wanneer er sprake is van een chronische persisterende infectie. Toch doet deze classificatie recht aan een aantal ziektebeelden die veroorzaakt worden door *B.burgdorferi*. Hieronder vallen de chronische artritis, die zoals gezegd jaren lang kan duren, de acrodermatitis chronica atrophicans en de progressieve borrelia encephalomyelopathie.

Acrodermatitis chronica atrophicans.¹⁸ Dit is een chronisch progressieve huidaandoening die verloopt in een inflammatoire en een atrophische fase. Aanvankelijk is de huid paars-rood, vaak pasteus en warm. Na maanden tot jaren ontstaat atrophie van de huid waardoor deze papierdun wordt. De huidaandoening kan weinig opvallend zijn doch ook zeer mutilerend. In de helft van de gevallen is meer dan één extremiteit aangedaan. In één vijfde deel van de gevallen wordt de acrodermatitis chronica atrophicans voorafgegaan door erythema migrans. Het interval tussen beide huidaandoeningen kan een half tot tien jaar bedragen. Vrij vaak wordt een neuropathie in de aangedane extremiteit gevonden. Meningoradiculitis en artritis lijken niet vaak voor te komen bij patiënten met acrodermatitis chronica atrophicans.

Progressieve borrelia encephalomyelitis.¹⁹ Waarschijnlijk komt deze vorm van neuroborreliose weinig voor. De vaakst vóórkommende klachten bij de progressieve borrelia encephalomyelitis zijn loopstoornissen, ataxie, blaasfunctie-, visus-, geheugen- en concentratiestoornissen en gehoorsvermindering. In ongeveer de helft van de gevallen wordt bij het neurologisch onderzoek een polyneuritis cranialis gevonden vooral van de nn facialis, acusticus en opticus. Ruim de helft van de patiënten heeft een spastische para- of tetraparese en iets minder dan helft van de patiënten heeft een ataxie en/of blaasfunctiestoornissen. De cognitieve functiestoornissen zijn meestal niet ernstig. Tweederde van deze patiënten heeft een pleiocytose in de liquor cerebrospinalis.

Diagnostiek.

De pijlers voor de diagnostiek van Lyme ziekte zijn het klinische beeld, het onderzoek naar de aanwezigheid van antistoffen tegen *B.burgdorferi* en in geval van neuroborreliose, het onderzoek van de liquor cerebrospinalis. Voor wat betreft het serologisch onderzoek zij verwezen naar de bijdrage van Nohlmans (Bulletin 4.7). In onderstaande wordt uitgegaan van een gevoelige test, zoals de commercieel verkrijgbare flagel enzyme linked immunosorbent assay²⁰.

Erythema migrans. De diagnose wordt gesteld op het klinische beeld. Vroeg in het beloop, wanneer het erytheem klein en niet centraal verbleekt is kan onzekerheid bestaan over diagnose. Een klein erytheem dat in aansluiting op een tekebeet ontstaat en binnen een week weer is verdwenen duidt waarschijnlijk niet op een borrelia infectie. Een vrij interval tussen de tekebeet en het ontstaan van een erytheem is

zeer suggestief voor een borrelia infectie. Het hulponderzoek neemt in dit stadium in de klinische praktijk een bescheiden plaats in. Serologisch onderzoek in dit stadium is in 50% van de gevallen negatief. Kweken van huidbiopten wordt in sommige laboratoria gedaan en heeft een rendement van 80%²¹. Dit onderzoek kan belangrijk zijn bij het aantonen van een infectie met *B.burgdorferi* bij atypische erythemen.

Acrodermatitis chronica atrophicans. Deze huidaandoening kan verwarring geven met een vasculitis van de huid, veneuse insufficiëntie, arteriele insufficiëntie en erysipelas. Het serologisch onderzoek is altijd positief. Het pathologisch anatomisch beeld van het huidbiopt is vrij karakteristiek.

Neuroborreliosis. Het klinisch beeld van de meningo-radicalitis is vrij kenmerkend. Voorwaarde voor het stellen van deze diagnose is een verhoogd aantal cellen in de liquor cerebrospinalis. Het serologisch onderzoek is vrijwel altijd positief. Soms zijn antistoffen tegen *B.burgdorferi* in de liquor cerebrospinalis vroeger in het beloop van de ziekte aantoonbaar dan in het bloed. In 20% van de gevallen kan *B.burgdorferi* uit de liquor cerebrospinalis worden gekweekt. Andere bacteriën en ook virussen kunnen een meningo-radicalitis veroorzaken. De borrelia serologie zal dan meestal negatief zijn. In alle gevallen dat de samenstelling van de liquor cerebrospinalis normaal is, dient men zeer terughoudend te zijn met het stellen van de diagnose neuroborreliose. Door het vóórkomen van fout positieve borrelia serologie moeten andere oorzaken steeds worden overwogen.

Lyme arthritis. Bij Lyme arthritis is de borrelia serologie vrijwel altijd positief. Bij de arthritis geldt mogelijk nog meer dan bij de neuroborreliose dat andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Het is duidelijk dat dit in mindere mate geldt wanneer de arthritis voorafgegaan wordt door een erythema migrans of wordt begeleid door andere verschijnselen van een vroege gedissemineerde Lyme ziekte. Ongeveer 15% van de patiënten met Lyme arthritis heeft een positieve reuma serologie. Andersom kunnen patiënten met reumatoïde arthritis een fout positieve borrelia serologie hebben.

Lyme carditis. Dit komt vrijwel nooit geïsoleerd voor. De begeleidende klinische verschijnselen zijn belangrijk voor het stellen van de diagnose Lyme carditis. Aangezien Lyme carditis weinig vóórkomt is niet met zekerheid te zeggen welk percentage van de patiënten een positieve borrelia serologie heeft.

Behandeling

Behandeling van patiënten met Lyme ziekte met antibiotica verkort de ziekteduur en verbetert de prognose. De keuze van het antibioticum, de dosering en de toedieningsvorm is afhankelijk van de klinische verschijnselen^{22,23}. Behandelingsadviezen zijn in tabel 1 weergegeven.

Stadium I. De resultaten van de behandeling met oraal toegediende antibiotica van patiënten die alleen erythema migrans hebben is zeer goed. Een behandelingsduur van twee weken is waarschijnlijk voldoende. Het is nooit overtuigend bewezen dat deze patiënten vroege gedissemineerde of chronische Lyme ziekte krijgen na de behandeling. Wel is beschreven dat na behandeling *B.burgdorferi* uit een huidbiopt kon worden gekweekt doch de gevolgen voor de patiënt zijn onbekend.

Stadium II. Het lijkt verstandig om patiënten met erythema migrans en algemene ziekte verschijnselen doch zonder aanwijzingen voor neuroborreliose, Lyme arthritis of Lyme carditis langer met antibiotica te behandelen dan patiënten die alleen erythema migrans hebben. Dit geldt ook voor patiënten met secundaire huidlaesies.

Patiënten met neuroborreliose dienen altijd met intraveneus toegediende antibiotica te worden behandeld. In een enkele studie was het resultaat van de behandeling met Ceftriaxon beter dan van de behandeling met penicilline doch in andere studies kon dit niet worden bevestigd. In de Deense studie werd progressie van de verschijnselen of het ontstaan van nieuwe symptomen na de behandeling niet vastgesteld. Hinderlijke restverschijnselen werden door 5% van de patiënten ondervonden, vooral door diegene die voorheen een aandoening van het centrale zenuwstelsel hadden.

De optimale behandeling van Lyme arthritis is nog niet vastgesteld. Mislukken van orale en intraveneuse behandeling komt voor. Naar schatting houdt 10% tot 40% van de patiënten na de behandeling langdurig last van artralgieën en/of enthesopathie. Een deel van de patiënten reageert alsnog gunstig op behandeling met intraveneus toegediende antibiotica. Indien ook deze behandeling geen effect heeft kan synovectomie worden gedaan.

Stadium III. Na behandeling met antibiotica verbetert de acrodermatitis chronica atrophicans meestal goed. Vaak blijft de huid wat erythemateus. De atrophische huid herstelt meestal slecht.

Patiënten met een progressieve borrelia encephalomyelopathie verbeteren aanmerkelijk na behandeling met antibiotica doch de herstelperiode is lang en het herstel is vaak niet compleet.

Tabel 1. Leidraad voor behandeling Lyme ziekte.

Klinische verschijnselen	Antibioticum (toedienings wijze)	Dosering	Duur, in dagen
Stadium I			
Erythema migrans	Volwassenen		
	Doxycycline (p.o.)	100 mg, 2 d.d.	10-30
	Tetracycline (p.o.)	250-500 mg, 4 d.d.	
	Amoxicilline (p.o.)	250-500 mg, 4 d.d.	
	Kinderen		
Amoxicilline (p.o.)	40 mg/kg/dag	10-30	
Erythromycine(p.o.)	30 mg/kg/dag		
Stadium II			
Neuroborreliose	Volwassenen		
	Ceftriaxon (i.v.)	2x1 g of 1x2 g	14
	Cefotaxim (i.v.)	3 g, 2 d.d.	
	Penicilline G (i.v.)	4 milj U, 6 d.d.	
	Kinderen		
	Ceftriaxon (i.v.)	40-50 mg/kg, 2 d.d.	30
	Cefotaxim (i.v.)	45-90 mg/kg, 2 d.d.	
Penicilline G (i.v.)	30 mg/kg, 6 d.d.		
Als stadium I	hoogste dosering		
Lyme arthritis	Indien géén effect, behandeling als bij neuroborreliose		
Lyme carditis	Als neuroborreliose		
Stadium III			
ACA	Als stadium I	hoogste dosering	30

Literatuur

1. Steere AC, Malawista SE, Hardin JA, Ruddy S, Askenase PW, Andiman WA. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis. The enlarging clinical spectrum. *Ann Intern Med* 1977;86:685-698.
2. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease; a tickborne spirochetosis? *Science* 1982;216:1317-1319.
3. Baranton G, Postic D, Saint Girons I, Boerlin P, Piffaretti J-C, Assous M, Grimont PAD. Delineation of *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* sp. nov. and group VS461 associated with Lyme borreliosis. *Int J Syst Bacteriol* 1992;42:378-383.
4. Wilske B, Preac-Mursic V, Göbel UB, Graf B, Jauris S, Soutschek E, Schwab E, Zumstein G. An OspA serotyping system for *Borrelia burgdorferi* based on reactivity with monoclonal antibodies and OspA sequence analysis. *J Clin Microbiol* 1993;31:340-350.
5. Broers JH. Samenvattende overzichten. Over de door *Ixodes ricinus*, hondeteek, veroorzaakte huidaandoeningen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1925;1824-1826.
6. Thöne AW. *Ixodes ricinus* and Erythema chronicum migrans. *Dermatologica* 1968;136:57-60.
7. Åsbrink E, Hovmark A. Comments on the course and classification of Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis* 1991;Suppl 77:41-43.
8. Åsbrink E, Olsson I, Hovmark A. Erythema chronicum migrans Afzelius in Sweden. A study on 231 patients. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 1986;263:229-236.
9. Hansen K, Lebech A-M. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. *Brain* 1992;115:399-423.
10. Kuiper H, Devriese PP, Jongh BM de, Vos K, Dankert J. Absence of Lyme borreliosis among patients with presumed Bell's palsy. *Arch Neurol* 1992;49:940-943.
11. Herzer P. Joint manifestations of Lyme borreliosis in Europe. *Scand J Infect Dis* 1991;Suppl.77:55-63.
12. Blaauw I, Nohlmans L, Berg-Loonen E van de, Rasker J, Linden S van der. Lyme arthritis in the Netherlands: A nationwide survey among Rheumatologists. *J Rheumatol* 1991;18:1819-1822.
13. McAlister HF, Klementowicz PT, Andrews C, Fisher JD, Feld M, Furman S. Lyme carditis: An important cause of reversible heart block. *Ann Intern Med* 1989;110:339-345.
14. Stanek G, Klein J, Bittner R, Glogar D. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the myocardium of a patient with longstanding cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1990;322:249-252.

15. Marcus LC, Steere AC, Duray PH, Anderson AE, Mahoney EB. Fatal pancarditis in a patient with coexisting Lyme disease and Babesiosis. *Ann Intern Med* 1985;103:374-376.
16. Cary NRB, Fox B, Wright DJM, Cutler SJ, Shapiro LM, Grace AA. Fatal Lyme carditis and endocardial heterotopia of the atrioventricular node. *Postgrad Med J* 1990;66:1340-136.
17. Hovmark A, Åsbrink E, Olsson I. The spirochetal etiology of lymphadenitis benigna cutis solitaria. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1986;479-484.
18. Åsbrink E, Hovmark A, Olsson I. Clinical manifestations of acrodermatitis chronica atrophicans in 50 Swedish Patients. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg [A]* 1986;263:253-261.
19. Ackermann R, Rehse-Küpper B, Gollmer E, Schmidt R. Chronic neurologic manifestations of erythema migrans borreliosis. *Ann N Y Acad Sci* 1988;539:16-23.
20. Hansen K, Hindersson P, Strandberg Pedersen N. Measurement of antibodies to *Borrelia burgdorferi* flagellum improves serodiagnosis in Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1988;26:338-346.
21. Spanjaard L. Het kweken van *Borrelia burgdorferi* uit patiëntenmateriaal. Syllabus Boerhaave cursus Lyme ziekte. 1991:75-80.
22. Steere AC. Lyme disease. *New Engl J Med* 1989;321:586-596.
23. Sigal LH. Current recommendations for the treatment of Lyme disease. *Drugs* 1992;43:683-699.

Serodiagnostiek van vroege Lyme borreliose

S.G.T. Rijpkema, J.F.P. Schellekens.¹

Inleiding

Lyme borreliose (LB) is een door tekebeet overdraagbare spirochetose, die voorkomt in de gematigde zones. De spirocheet werd in 1982 geïdentificeerd als *Borrelia*, is verwant aan *Borrelia hermsii* de verwekker van relapsing fever, maar behoort tot een apart speciës, *Borrelia burgdorferi*.¹ De klinische symptomen van LB worden onderscheiden in manifestaties van vroege en late infectie. De vroege infectie omvat twee stadia, het lokale stadium dat wordt gekenmerkt door de ontwikkeling van een Erythema Migrans (EM) op de plaats van de tekebeet, en een gedissemineerd stadium, gekarakteriseerd door bijvoorbeeld meningopolyneuritis, multiple EM, arthralgiën, aanvallen van mono-artritis of carditis. De infectie kan maanden tot jaren persisteren en resulteert dan in klachten zoals chronische artritis, encephalomyelitis of acrodermatitis chronica atrophicans.²

Diagnostiek van actieve Lyme borreliose met kweek en PCR

Isolatie van *B.burgdorferi* uit materiaal van een LB patiënt vormt het bewijs voor een actieve infectie. Isolatie door middel van kweek is tijdrovend en voornamelijk succesvol bij EM patiënten. Uit 80% van de EM biopten is *B.burgdorferi* gekweekt; isolatie van

B.burgdorferi uit cerebro-spinaal vocht (CSF) bij neuroborreliose patiënten, was aanmerkelijk minder succesvol (25%). (Persoonlijke mededeling, Dr A. van Dam, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam) Toepassing van de polymerase ketting reactie (PCR), waarmee DNA van *B.burgdorferi* in biopten of lichaamsvloeistoffen wordt aangetoond, kan uitkomst brengen. De gevoeligheid van PCR op EM biopten is vergelijkbaar met kweek.³ PCR op urine van neuroborreliose patiënten gaf in 50% een positief resultaat. Overigens hadden deze patiënten allen een antistof respons in de CSF. De beperkte sensitiviteit van de PCR op urine en CSF werd verklaard door de lage aantallen spirocheten in patiënten materiaal.⁴ Enkele dagen na het toedienen van antibiotica nam de positiviteit in urine toe tot 90%! Enige maanden na behandelingen waren alle urine monsters PCR negatief.⁴ Voor de dagelijkse praktijk zijn kweek en PCR nog niet of beperkt beschikbaar.

De IgM en IgG respons bij vroege en late Lyme borreliose

Serodiagnostiek, de bepaling van antistoffen tegen *B.burgdorferi* in serum, wordt door veel laboratoria uitgevoerd en is daarmee de belangrijkste diagnostische methode.

Een infectie met *B.burgdorferi* leidt bij de mens

¹Laboratorium voor Bacteriologie en Antimicrobiële middelen, RIVM

meestal pas na 2 of meer weken tot een antistofrespons. De initiële periode van seronegativiteit kan aanzienlijk variëren per individu. De IgM respons komt het eerst op en piekt na 3 tot 6 weken.² De IgG respons kent geen duidelijke piek en blijft langere tijd aanwezig. Twee maanden na infectie zijn er altijd antistoffen aanwezig³ en als de symptomen spontaan of na behandeling verdwenen zijn blijft IgG aantoonbaar.² Asymptomatische seroconversie, het opkomen van antilichamen na het doormaken van een infectie zonder verschijnselen of klachten, komt ook voor.⁶ Onderzoek bij Nederlandse boswachters wees uit dat 25 van de 127 seropositief waren voor *B.burgdorferi*, maar dat het merendeel van hen geen klachten had ontwikkeld.⁷

Omdat specifiek IgG lange tijd aanwezig is, kan men bij een positieve IgG respons geen onderscheid maken tussen een doorgemaakte (serologisch litteken) of een actieve infectie. De klinische diagnose van actieve gedissemineerde of persisterende *B.burgdorferi* infecties kan in het laboratorium dan ook alleen ondersteund (en niet bewezen) worden door de antistofrespons in serum te bepalen. De indirecte IgG ELISA of IgG immunoblot zijn hiervoor te gebruiken.^{2,8} De IgG immunoblot wordt door ons gebruikt om IFA of ELISA resultaten te bevestigen. Vals-positieve reacties, bijvoorbeeld als gevolg van antistoffen tegen *Treponema pallidum* bij syfilis patiënten, kunnen met de IgG immunoblot worden uitgesloten.

Seronegativiteit van vroege LB kan worden verklaard door een vertraging van de antistof respons bij de patiënt, door de lage aantallen spirocheten of door modulatie onder invloed van biologisch actieve stoffen in het speeksel van teken. Bij knaagdieren en honden is vastgesteld dat de antistof respons tegen *B.burgdorferi* na een tekebeet vertraagd opkomt in vergelijking met de antistof respons die wordt geïnduceerd door immunisatie.^{9,10} Serodiagnostiek van patiënten met een EM of acute neuroborreliose, kan gezien de periode van seronegativiteit soms problematisch zijn.

Detectie van specifiek IgM met de μ -Capture ELISA

Na een *B.burgdorferi* infectie, vormt het immuunsysteem als eerste antistoffen tegen de flagel (41-kilodalton (Kd)) en het protoplasmatische cilinder (pC) eiwit (22 Kd).^{11,12} IgG en IgM ELISAs gebaseerd op de flagel of een combinatie van recombinant flagelline en het pC eiwit blijken superieur ten opzichte van totaal cel sonicaat ELISAs voor de serodiagnostiek van vroege LB.^{6,13} Wanneer specifiek IgM wordt bepaald met een ELISA, waarbij de microtiter plaat is gecoat met *Borrelia burgdorferi* antigeen, kan dit aanleiding

geven tot vals-positieve en vals-negatieve resultaten. Vals-positiviteit wordt veroorzaakt door rheumafactor (IgM gericht tegen IgG). Vals-negativiteit kan veroorzaakt worden door verdringing van specifiek IgM door specifiek IgG. Tevens kunnen lage serum spiegels van specifiek IgM resulteren in extincties die beneden de cut-off waarde van de test liggen. Deze fouten worden vermeden als IgM wordt gedetecteerd met een IgM (μ)-capture ELISA. Het totale IgM in patiëntenserum wordt daarbij eerst selectief gebonden aan de ELISA plaat door een anti-IgM monoclonaal. Deze binding resulteert in een verrijking voor IgM en verbetert daarmee de signaal/ruis ratio. De daarop volgende wasstap verwijdert storende factoren en specifiek IgM kan worden aangetoond door binding van peroxidase gelabeld *B.burgdorferi* antigeen te meten. De μ -capture flagel ELISA toont bij een groep patiënten met EM 50% meer IgM positieve sera aan dan de indirecte IgM flagel ELISA.¹⁴ Vergelijkbare resultaten werden behaald met een μ -capture ELISA die gebruik maakt van het *B.burgdorferi* totaal cel sonicaat als marker.¹⁵ Detectie van IgG en IgM in CSF met respectievelijk een γ of een μ -capture ELISA is een betrouwbare methode voor de detectie van actieve neuroborreliose. Door het uitvoeren van deze testen op een serum-CSF paar kan worden vastgesteld of er sprake is van intrathecale antistof productie.^{12,16}

Detectie van specifiek IgM met de Immunoblot

Immunoblotting is ook toegepast om IgM aan te tonen in serum van LB patiënten die in ELISA negatief waren.^{17,18} In een groep EM patiënten bleek 81% IgM positief met IgM immunoblotting, terwijl de flagel ELISA slechts in 33% van die sera IgM aantoonde.¹⁸ Het IgM reageert in de meeste gevallen met het flagelline¹⁸ en aanvullend wordt reactiviteit met het pC eiwit gevonden.^{12,17} Het pC eiwit komt echter niet in alle *B.burgdorferi* isolaten in gelijke mate tot expressie.

B.burgdorferi isolaten zijn genetisch niet homogeen en er zijn 3 genotypen geïdentificeerd, nl. *B.burgdorferi sensu stricto*, *B.garinii* en *B.burgdorferi* VS461. Bovendien komen er 7 serotypen van het buitenmebraaneiwit (Osp) A voor.^{19,20} *B.burgdorferi* geïsoleerd uit huidbiopten van Europese EM patiënten behoren meestal tot het genotype VS461 en het OspA serotype 2.^{19,21} Enkele van deze stammen hebben een hoge expressie van het pC eiwit.²⁰ Door de verschillen in antigeen expressie tussen de isolaten, zou de serologie van LB optimaal worden uitgevoerd wanneer testen worden gebruikt, die gebaseerd zijn op *B.burgdorferi* geïsoleerd uit een patiënt die de infectie in de "eigen" regio

heeft opgelopen.

In samenwerking met A. van Dam en H. Kuiper (AMC) hebben wij 55 sera van EM patiënten en 76 sera van een controle groep onderzocht op IgM met immunoblotting waarbij een nederlands huid isolaat van het genotype VS461 (A39S) en een amerikaans teken isolaat van het genotype *sensu stricto* (B31) zijn gebruikt als antigenen. IgM reactiviteit tegen het pC eiwit werd alleen gevonden met de IgM immunoblot gebaseerd op A39S en niet in de B31 immunoblot.²² IgM reactiviteit tegen het flagelline van beide isolaten (B31: 28/55, A39S:40/55) overheerste, maar ook in de controle sera werd een aanzienlijke mate van reactiviteit tegen het flagelline gevonden (B31:24/76, A39S:3-0/76). De flagelline uiteinden van verschillende bacteriële genera blijken sterk verwant te zijn aan elkaar. Dit verklaart de reactiviteit die wordt gevonden met antistoffen in sera van de controle groep. Het middenstuk van het flagelline is wel genus specifiek. IgM reactiviteit tegen pC werd alleen gevonden met A39S en aangetoond in 20/55 sera. In de controle groep bleef de reactiviteit tegen het pC eiwit beperkt tot 2/76 sera. De IgM reactiviteit tegen het pC eiwit is daarmee van diagnostische waarde.

Indien de pC reactiviteit als criterium wordt gehanteerd ligt de gevoeligheid van de IgM immunoblot lager dan eerder is gerapporteerd¹⁸ maar zij is hoger dan die van de indirecte IgM flagel ELISA en vergelijkbaar met een μ -capture ELISA. Met de B31 IgM immunoblot zou in dit geval geen enkel serum als positief worden beschouwd. De specificiteit van de IgM immunoblot kan verbeterd worden door sera te pre-absorberen met *T. reitter*. Hiermee wordt de kruisreactiviteit tegen het flagelline weggenomen. Het ligt in de verwachting dat de absorptie stap de beoordeling van de specificiteit van de anti-flagelline reactiviteit in IgM immunoblot mogelijk zal maken.

Conclusies

Met de komst van ELISAs gebaseerd op gezuiverde antigenen zoals de flagel en het pC eiwit, de μ -capture ELISAs en de IgM immunoblot is het resultaat van de serodiagnostiek bij vroege *B.burgdorferi* infecties aanzienlijk verbeterd. Maar seronegativiteit in het vroege stadium zal uiteraard blijven voorkomen. In klinisch dubieuze gevallen is het dan zinvol om na enkele weken een tweede serum monster af te nemen. Indien men op klinische gronden al overgegaan is tot behandeling kan een seroconversie achterwege blijven, maar dit sluit een doorgemaakte *B.burgdorferi* infectie niet uit.

ELISA's gebaseerd op gezuiverde antigenen kunnen het best als eerste test worden gebruikt om serum en liquor monsters te screenen. IgM dient bij voorkeur met een μ -capture ELISA te worden aangetoond. Bij twijfel, kan een IgG of IgM immunoblot worden uitgevoerd.

Literatuur

- 1 Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, JP Davis. Lyme disease—a tick borne spirochetosis?. *Science* 216:1317-9 (1982).
- 2 Steere AC. Lyme disease. *New Engl J Med* 321:586-96 (1989).
- 3 Melchers W, Meis J, Rosa P, Claas E, Nohlmans L, Koopman R, Horrevorts A, J Galama. Amplification of *Borrelia burgdorferi* DNA in skin biopsies from patients with Lyme disease. *J Clin Microbiol* 29:2401-06 (1991).
- 4 Lebech AM, K Hansen. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in urine samples and cerebrospinal fluids from patients with early and late Lyme neuroborreliosis by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 30:1646-53 (1992).
- 5 Hansen K, Hindersson P, N Strandberg Pedersen. Measurement of antibodies to the *Borrelia burgdorferi* flagellum improves serodiagnosis in Lyme disease. *J Clin Microbiol* 26:338-46 (1988).
- 6 Fahrner H, Vanderlinden SM, Sauvain MJ, Gern L, Zhioua E, A Aeschlimann. The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. *J Inf Dis* 163:305-10 (1991).
- 7 Kuiper H, Dejongh BM, Nauta AP, Houwelng H, Wiessing LG, Moll van Charante AW, L Spanjaard. Lyme borreliosis in Dutch forestry workers. *J Infection* 23:279-86 (1991).
- 8 Zöller L, Burkard S, H Schäfer. Validity of Western immunoblot band pattern in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 29:174-82 (1991).
- 9 Appel MJG, Allan S, Jacobson RH, Lauderdale TL, Chang YF, Shin SJ, Thomford JW, Todhunter RJ, BA Summers. Experimental Lyme disease in dogs produces arthritis and persistent infection. *J Infect Dis* 167:651-64 (1993).
- 10 Roehrig JT, Piesman J, Hunt AR, Keen MG, Happ CM, BJB Johnson. The hamster antibody response to tick-transmitted *Borrelia burgdorferi* differs from the response to needle-inoculated, cultured organisms. *J Immunol* 149:3648-53 (1992).
- 11 Craft JE, Fischer DK, Shimamoto GT, and AC Steere. Antigens of *Borrelia burgdorferi* recognized during Lyme disease. Appearance of a new immunoglobulin M response and expansion of the immunoglobulin G response late in the illness. *J Clin Invest* 78:934-9 (1986).
- 12 Wilske BA, Preac-Mursic V, Schierz G, KV Busch. Immunochemical and immunological analysis of european *Borrelia burgdorferi* strains. *Zbl Bakt Hyg A* 263:92-102 (1986).

- 13 Wilske BA, Preac-Mursic V, Fuchs R, E Soutsc'ek. Immunodominant proteins of *Borrelia burgdorferi*, the etiological agent of Lyme borreliosis. *World J Microbiol Biotechnol* 7:130-6 (1991).
- 14 Hansen K, Pii K, AM Lebech. Improved immunoglobulin M serodiagnosis in Lyme borreliosis by using a μ -capture enzyme-linked immunosorbent assay with biotinylated *Borrelia burgdorferi* flagella. *J Clin Microbiol* 29:166-73 (1991).
- 15 Karlsson M, M Granström. An IgM-antibody capture enzyme immunoassay for serodiagnosis of Lyme borreliosis. *Serodiagnosis Immunotherapy Infect Dis* 3:413-21 (1989).
- 16 Hansen K, AM Lebech. Lyme neuroborreliosis: A new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi*-specific immunoglobulin G, A, and M. *Ann Neurol* 30:197-205 (1991).
- 17 Karlsson M, Møllegård I, Stiernstedt G, B Wretling. Comparison of western blot and enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of Lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8:871-7 (1989).
- 18 Lange R, Bocklage H, Schneider T, Kölmel HW, Heesemann J, H Karch. Ovalbumin blocking improves sensitivity and specificity of immunoglobulin M immunoblotting for serodiagnosis of patients with Erythema Migrans. *J Clin Microbiol* 30:229-32 (1992).
- 19 Wilske BA, Preac-Mursic V, Göbel UB, Graf B, Jauris S, Soutschek E, Schwab E, G Zumstein. An ospA serotyping system for *Borrelia burgdorferi* based on the reactivity with monoclonal antibodies and OspA sequence analysis. *J Clin Microbiol* 31:340-50 (1993).
- 20 Wilske BA, Anderson JF, Baranton G, Barbour AG, Hovind-Hougen K, Johnson RC, V Preac-Mursic. Taxonomy of *Borrelia* spp.. *Scand J Infect Dis* S77:108-21 (1991).
- 21 Baranton G, Postic D, Saint-Girons I, Boerlin P, Piffaretti JC, Assous M, PAD Grimont. Delineation of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii* sp. nov., and group VS461 associated with Lyme borreliosis. *Int J Syst Bacteriol* 42:378-83 (1992).
- 22 Rijpkema S, Kuiper H, Molkenboer M, Vandam A, J Schellekens. Improved detection of immunoglobulin M in sera of Erythema Migrans patients by western blotting with a local *B.burgdorferi* skin isolate. Submitted in: Proceedings of the second European Lyme conference (ed. JS Axford, Plenum Press, 1993).

Commentaar GHI

Door goede bestrijdingsprogramma's zijn een aantal zoönosen zeldzaam geworden en sommige zelfs al jaren niet meer gevonden. Andere in Nederland zeldzame zoönosen worden opgelopen in het buitenland.

De gemeten incidentie van veel zoönosen is in de orde van grootte van enkele gevallen tot enkele tientallen gevallen per jaar. Sommige zoönosen zijn duidelijk in opmars, zoals Lyme-ziekte, hiervan worden enkele honderden gevallen per jaar gevonden. Deze toename kan komen doordat de incidentie van deze ziekten inderdaad stijgt of omdat er meer op wordt gelet, al dan niet vanwege de beschikbaarheid van nieuwe diagnostische tests. Uit een recent inventariserend onderzoek vanuit het Nederlands Instituut voor Preventieve Gezondheidszorg TNO, komt naar voren dat

zoönosen in Nederland een beperkt maar herkenbaar gezondheidsprobleem vormen; door concentratie ervan bij sommige beroepsgroepen en de bestaande mogelijkheden van preventie, zijn zoönosen zoals Lyme-ziekte voor bepaalde doelgroepen van bijzonder belang.

Intensivering van de preventieve activiteiten ten aanzien van de beroepsgroepen, die risico lopen op ziekten als gevolg van tekenbeten is gewenst. Dit geldt des te meer daar uit onderzoek van het RIVM aannemelijk is gemaakt dat naast Lyme-ziekte, ook andere door tekenbeten overgebrachte ziekte (met name virale infecties) in toenemende mate in Nederland zullen voorkomen. De noodzaak van beschermende maatregelen ten aanzien van genoemde beroepsgroepen neemt hierdoor alleen maar toe.

Epidemiologie van SOA: Deel 3:

Epidemiologie van Syfilis

J.F.P. Schellekens¹, M.J.W. van de Laar²

Syfilis is een complex verlopende, seksueel overdraagbare infectieziekte, die wordt veroorzaakt door *Treponema Pallidum*. Onbehandeld geeft de ziekte aanleiding tot invaliderende en soms letale chronisch-progressieve ziekte. Tijdens zwangerschap kan de infectie op de foetus worden overgedragen en vruchtdood of ernstige congenitale afwijkingen veroorzaken. Sinds effectieve behandeling mogelijk werd, is de incidentie van syfilis in de Westerse landen gedaald. Echter, in de Verenigde Staten is de laatste jaren weer een sterke toename van de incidentie van syfilis geconstateerd. Ook bestaan er aanwijzingen voor wederzijdse beïnvloeding van syfilis en HIV-infectie.

Het ziektebeeld en pathogenese

T.pallidum penetreert huid of slijmvlies op de plaats van een (soms microscopisch klein) defect, waarna direct een bacteriëmie ontstaat. Na een gemiddelde incubatietijd van 21 dagen (minimaal 10, maximaal 90 dagen) ontstaat een pijnloos ulcus (*primair affect, primaire syfilis*) dat zelden of nooit met andere ziekteverschijnselen gepaard gaat, behoudens een regionale lymphadenopathie. De zweer geneest spontaan na 3 tot 6 weken zonder litteken¹.

Terwijl het primaire affect geneest, ontwikkelen zich (in 60 tot 90% van de onbehandelde gevallen) de diffuse huid- en slijmvlieslaesies van het secundaire stadium. Het betreft niet-jeukend exantheem, dat zich ook op handpalmen en voetzolen voordoet. Rond de genitalia en perianaal worden soms vlakke, vochtige laesies (*condylomata lata*) gezien. *Secundaire syfilis* gaat veelal gepaard met algemene ziekteverschijnselen als koorts, anorexia en slaperigheid. Symptomatische *neurosyfilis*, in de vorm van lichte tot matig ernstige meningitis, komt bij ca 20% van de patiënten met secundaire syfilis voor².

Bij ongeveer een kwart van de onbehandelde patiënten ontstaan, na een volledig symptoomloze periode (*syfilis latens*) van 2 tot zelfs 40 jaar, opnieuw ziekteverschijnselen: *tertiaire syfilis*³⁻⁵. In dit stadium kan

het ziekteproces in elk orgaan gelokaliseerd zijn, maar cardiovasculaire manifestaties (10-15 %) en neurosyfilis (5-10%) zijn de meest voorkomende vormen van orgaansyfilis⁶⁻⁹.

Congenitale syfilis is een gevreesde complicatie bij pasgeborenen door syfilis tijdens de zwangerschap, en heeft een hoge morbiditeit en mortaliteit. Afhankelijk van het tijdstip in de zwangerschap van transplacentaire transmissie en besmetting van de vrucht kunnen zich verschillende klinische verschijnselen voordoen: abortus (4e tot 7e maand), vroeggeboorte van in utero gestorven vrucht (na 7e maand), vroeggeboorte (na 7e maand) van kind met congenitale syfilis zonder levenskansen (dood in enkele weken), en geboorte van levensvatbaar kind met actieve of (nog) latente congenitale syfilis¹⁰⁻¹³.

Microbiologie en diagnostiek

Het genus *Treponemata*, waartoe *Treponema pallidum* behoort, is onderdeel van de familie van Spirochaetaeae. *T.pallidum* is een strikt anaeroob groeiend, obligaat humaan pathogeen, en is niet of zeer moeilijk in vitro te kweken^{14,15}. *T.Pallidum* onderscheidt zich immunologisch niet van andere pathogene treponemata¹⁶. Variaties, in bijvoorbeeld serotypen, ontbreken¹⁷. De bacterie is zeer gevoelig voor vele antibiotica, en resistentievorming ontbreekt tot op heden¹⁸.

Directe laboratorium diagnostiek is beschikbaar in de vorm van donkerveldmicroscopie van wondexsudaat, lichaamsvocht of weefsel. Een recente ontwikkeling betreft de mogelijkheid specifiek DNA van *T.pallidum* te detecteren met de PCR techniek (Polymerase Chain Reaction). Deze gevoelige techniek is echter nog in een experimenteel stadium¹⁶.

De serologische parameters zijn echter het belangrijkste in de syfilis-diagnostiek. Behalve in het eerste, lokale stadium zijn in alle stadia van syfilis specifieke antistoffen aantoonbaar.

¹Laboratorium voor Bacteriologie en Antimicrobiële middelen, RIVM

²Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, RIVM

De serologische diagnostiek bestaat uit 3 testen (VDRL, TPHA en FTA-abs), een vierde test (19s-IgM-FTA-abs-test) wordt gebruikt voor de diagnostiek van congenitale syfilis. De interpretatie van de serologische assays is complex^{19,20} waardoor de diagnostiek van syfilis niet eenvoudig is.

Voor een uitgebreide beschrijving van pathogenese, ziektebeeld en (sero-)diagnostiek wordt verwezen naar het hoofdstuk 'Syfilis' in het rapport 'SOA in Nederland'²¹.

Transmissie en besmettelijkheid.

Horizontale transmissie vindt alleen plaats via seksueel contact met een partner die spirocheet-geïnfecteerde huid- en/of slijmvlieslaesies heeft. De transmissiekans van *T.pallidum* gedurende één (vaginaal) seksueel contact met een geïnfecteerde partner met primaire of secundaire syfilis wordt geschat op 0.3²². Er zijn geen gegevens beschikbaar over mogelijke verschillen per sekse. De acquisitiekans is verhoogd als de ontvanger HIV-geïnfecteerd is, maar ook als de donor HIV-geïnfecteerd is²³⁻²⁵. De infectieuze periode duurt vanaf het moment van infectie tot en met circa 1 jaar na het latent worden van de infectie (in welke periode immers recidieven van huidlaesies kunnen optreden)¹.

Transplacentaire overdracht van de infectie naar de vrucht, leidt waarschijnlijk pas vanaf het tweede trimester tot gevolgen voor de vrucht²⁶. Tijdens een onbehandelde primaire of secundaire syfilis wordt de transmissiekans op 1 geschat. Ook indien de zwangere een onbehandelde, vroege syfilis latens heeft zou de kans op overdracht aanzienlijk zijn; in latere stadia neemt de kans op overdracht sterk af maar wordt nooit nihil^{1,27}!

De derde, minst frequente, vorm van overdracht is die via bloedtransfusie met geïnfecteerd vers bloed. Hoe "ouder" de syfilis van de bloeddonor, hoe minder de kans op spirochetaemie ten tijde van de bloeddonatie¹.

De overdracht van syfilis via gemeenschappelijke gebruik van naalden door intraveneuze druggebruikers is slechts incidenteel waargenomen²⁸.

Therapie en preventie

De morbiditeit van syfilis wordt vooral bepaald door het stadium van de infectie waarin de behandeling wordt begonnen. Over het algemeen betreft dit de primaire en secundaire stadia. Antibiotische behande-

ling (eerste keus: penicilline) is effectief. Progressie naar het tertiaire stadium komt hierdoor slechts incidenteel voor. De intensiteit van behandeling hangt af van het klinisch beeld. Voor details wordt verwezen naar de recente "Consensus Curatief Beleid bij SOA"¹⁹.

De primaire preventie (het voorkómen van infectie) door voorlichting is van groot belang: in algemene zin aan jongeren, en in meer specifieke zin aan risicogroepen. Voorlichting dient informatie te verschaffen over de verschijnselen en aard van SOA, de risico's voor infectie en hoe men verwerving van de infectie kan voorkómen. Preventie van progressie naar latere stadia van syfilis en van verdere verspreiding naar seksuele partners (of foetus bij zwangerschap) wordt bereikt via tijdige en effectieve behandeling van patiënten en bron-contactopsporing bij seksuele partners²⁹. Hierbij worden mogelijke geïnfecteerden opgespoord, onderzocht en, indien nodig, behandeld.

De bestrijding van syfilis in Nederland laat zich het beste beschrijven als passieve case-finding waarbij goede medische zorg (SOA-poliklinieken, laboratorium-diagnostiek en behandeling) beschikbaar is. Bij elke patiënt met vermoeden op een SOA, wordt serodiagnostiek op syfilis geadviseerd, ook als een andere SOA wordt vastgesteld. Bovendien wordt geadviseerd bij iedere HIV-positieve patiënt serodiagnostiek naar syfilis te verrichten¹⁹.

Door screening op syfilis van zwangeren in het eerste trimester wordt beoogd congenitale syfilis te voorkómen. Toch blijkt dat jaarlijks enkele gevallen van congenitale syfilis "gemist" worden: een aantal zwangeren (en met name die uit risicogroepen) blijken niet te worden gescreend³⁰⁻³², en soms blijkt toch een infectie op te treden na het eerste trimester¹³. Het screeningsprogramma blijkt met name in de grote steden, waar de meeste syfilis wordt gediagnostiseerd, kosteneffectief te zijn. De morbiditeit van congenitale syfilis en de kosten per geval zijn erg hoog^{31,32}.

Epidemiologie van syfilis

Syfilis heeft in de eerste helft van deze eeuw zeer hoge incidenties en prevalenties bereikt. De introductie van penicilline heeft geleid tot een sterke afname van primaire en secundaire syfilis. Dientengevolge is tertiaire syfilis zeldzaam geworden. Na een forse piek vlak na de Tweede Wereldoorlog, leek in de jaren 50 primaire en secundaire syfilis in Nederland zelfs vrijwel niet voor te komen. In de jaren 60 trad geleidelijk weer een stijging op tot 691 gevallen (6 per 100.000 inwoners) in 1976³³.

Sinds 1976 is (vroeg) syfilis in Nederland een aangifteplichtige ziekte. In 1979 bereikte het aangiftecijfer van syfilis een maximum van 8,5 per 100.000 inwoners, gevolgd door een daling tot 1,8 in 1991. De aanvancelijke stijging tot en met 1979 zou, behalve aan een toegenomen bereidheid aangifte te doen, toegeschreven kunnen worden aan veranderingen in seksueel gedrag in de jaren 60 en 70, een intensivering van bron- en contactopsporing en toegenomen internationaal verkeer.

Figuur 1 toont dat het aangiftecijfer van syfilis voor mannen een maximum in 1979 van 14,0 bereikte waarna een duidelijke daling inzette. In 1984 trad een scherpe daling op tot een aangiftecijfer van 3,8 in 1987. Deze daling werd o.a. toegeschreven aan de eerste berichten over AIDS en de voorlichtings-activiteiten over "veilig vrijen". In 1989 volgde weer een lichte stijging die zich echter niet doorzette in 1990-1991 (aangifte = 2,2 per 100.000 mannen)³³. Bij vrouwen is de aangifte van syfilis lichtelijk gedaald van ongeveer 3 per 100.000 vrouwen in 1979 tot 1,3 in 1991.

Bij bestudering van de leeftijdsverdeling in de aangiftecijfers in 1991 blijkt dat vrouwen met vroeg syfilis over het algemeen jonger zijn dan mannen met vroeg

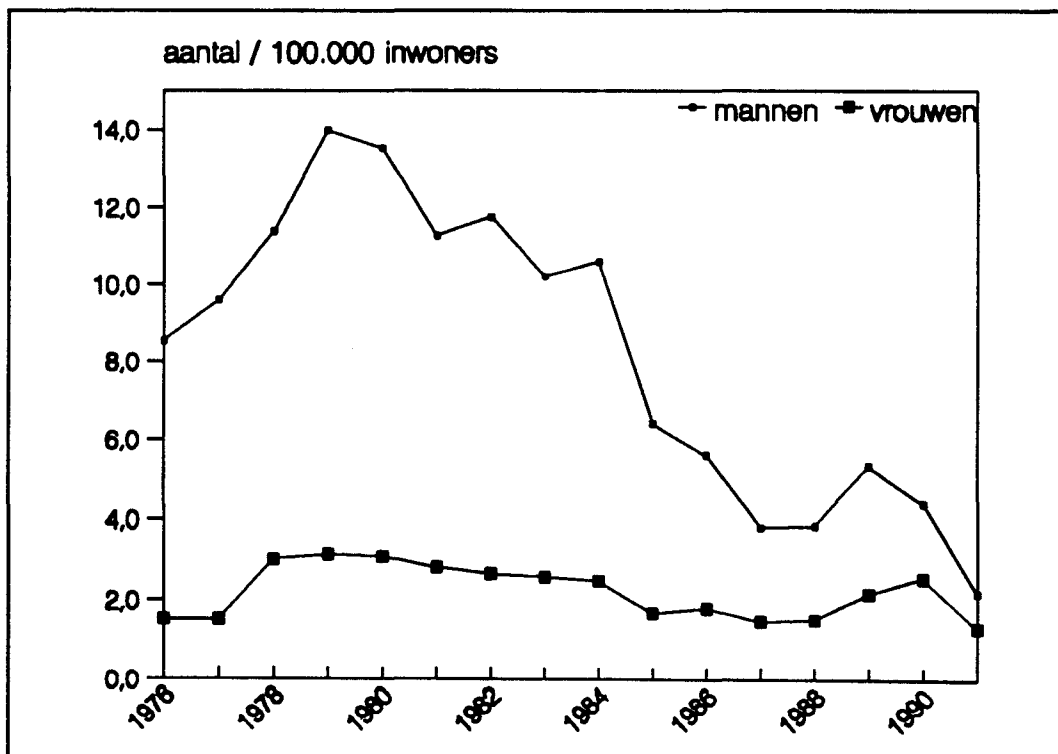
syfilis: ca. 30% van de vrouwen is jonger dan 25 jaar versus 10% van de mannen. Bijna de helft van de mannen met syfilis is ouder dan 34 jaar.

De aangifte bij de GHI kan inzicht geven in trends van voorkomen, maar niet in het voorkomen bij bepaalde (risico)groepen. Bovendien is er waarschijnlijk sprake van onderrapportage van het aantal gevallen. Op basis van het SOA-dichtheidsonderzoek wordt geschat dat slechts een derde van het totaal aantal gevallen van syfilis wordt aangegeven³⁴. De incidentie van tertiaire syfilis is niet bekend (niet aangifteplichtig) maar waarschijnlijk uiterst laag.

Congenitale syfilis

Congenitale syfilis lijkt zeer zeldzaam in Nederland. De screening voor syfilis in het eerste trimester van de zwangerschap wordt in ons land sinds de jaren 50 routinematig verricht en heeft aan deze lage incidentie bijgedragen. Ook hier is waarschijnlijk sprake van onderrapportage^{30,35}. In de jaren 1982-85 werden in totaal 5 gevallen aangegeven. In 1990 werden 3 gevallen aangegeven en in 1991 zelfs 7 gevallen (1,7 resp 3,5 per 100.000 geboortes). Deze recente stijging betref in ieder geval 3 geïmporteerde gevallen^{33,35}.

Figuur 1. Incidentie van aangegeven gevallen van syfilis naar geslacht in Nederland in de periode 1976-1991. Bron: GHI.



Risicogroepen

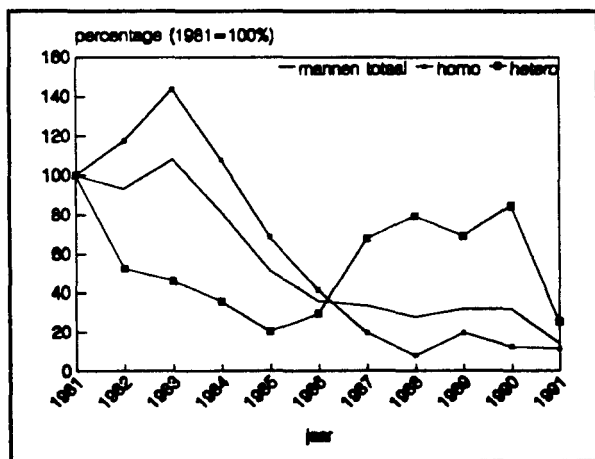
Uit de aangifte blijkt dat er een piek-incidentie is bij 25 tot 34 jarigen (44% van de gevallen). De man-vrouw verhouding is gemiddeld 1.7:1.0. De gemiddelde leeftijd van patiënten met syfilis is ook hoger dan die van gonorroe-patiënten. Het grootste deel van de aangegeven syfilis gevallen is afkomstig uit de grote steden (Amsterdam, Rotterdam, Den Haag) ³³.

Uit gegevens van de niet-curatieve SOA-bestrijding ³⁶ blijkt dat het aantal vrouwen dat wordt gezien met vroege syfilis in de periode 1986-1990 is toegenomen van 135 tot 159 na een aanvankelijke daling in 1987 en 1988. Het aandeel van vrouwen die werkzaam zijn in de prostitutie lijkt hierin toe te nemen (van 22,8% in 1986 tot 31,5% in 1990). Het aantal mannen met syfilis laat een afnemende trend zien (van 370 naar 246) waarbij het aandeel van homo- en biseksuele mannen kleiner is geworden (van 35,4% tot 17,7%). De sekse-ratio in het aantal gevallen van syfilis is dientengevolge afgenomen van 2,75 in 1986 tot 1,55 in 1990.

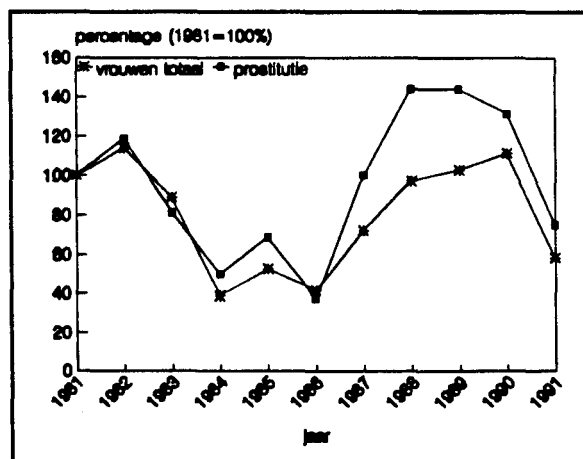
Deze trends worden ook gevonden in de gegevens van de SOA-poliklinieken van de GG&GD Amsterdam. Het aantal behandelde gevallen van vroege syfilis is in de periode 1981-1991 met ongeveer 75% afgenomen. Figuur 2a laat zien dat vanaf 1983 een enorme daling van het aantal gevallen bij homo- en biseksuele mannen werd gezien: van 240 gevallen in 1983 tot 19 gevallen in 1991. Daarentegen was er sprake van een lichte toename onder heteroseksuele mannen sinds 1986; deze stijging heeft zich echter niet doorgezet in 1991.

Bij vrouwen is het aantal gevallen van vroege syfilis laag en nam nog verder af in de periode 1981-1986 (figuur 2b). In 1987-1990 trad een forse stijging op van het aantal gevallen tot het niveau van 1981. Deze stijging kan waarschijnlijk grotendeels worden toegeschreven aan een stijging van het aantal gevallen bij vrouwen die werkzaam zijn in de prostitutie. Bij 50 tot 60% van de gevallen wordt een relatie met prostitutie gerapporteerd. Syfilis bij prostituees wordt steeds meer in verband gebracht met gebruik van harddrugs (seks in ruil voor drugs) ³⁷.

Figuur 2. Aantal gevallen van vroege syfilis gediagnostiseerd bij patiënten van de SOA-poliklinieken in Amsterdam in de periode 1981-1991 ten opzichte van het aantal in 1981 (=100%) Bron: jaarverslagen SOA-polikliniek GG&GD Amsterdam. (a: mannen totaal n= 255; homo- en biseksuele mannen: n=167; heteroseksuele mannen: n= 88 in 1981) (b: vrouwen totaal n= 38; prostituees n= 17; geen prostituees n= 21 in 1981).



Figuur 2a



Figuur 2b

Interactie met HIV

De interactie tussen syfilis en HIV is complex met wederzijdse beïnvloeding ^{23,24,28}. Patiënten met syfilis hebben een vergroot risico voor het verwerven van een HIV-infectie. De relatieve risico's (weergegeven als odds ratio's (OR) in multivariate analyses) voor infectie met HIV zijn voor heteroseksuele mannen

(OR 6,0; range 3,3-8,7) iets hoger dan voor vrouwen (OR 4,0; range 2,5-5,4). Voor homoseksuele mannen worden in case-control onderzoeken relatieve risico's gevonden van 8,4 (range 2,0-9,9). De progressie van HIV kan worden beïnvloed door het doormaken of doorgemaakt hebben van syfilis; bij ontwikkeling van AIDS binnen 30 maanden werd 3,4 keer vaker syfilis in de anamnese gerapporteerd dan in de

controle-groep bij eenzelfde stadium van de HIV-infectie.

Van groot praktisch belang is de observatie dat syfilis anders kan verlopen bij gelijktijdige HIV-infectie. Verschillend onderzoek toont aan dat de klinische verschijnselen van (vroeg) syfilis minder duidelijk zijn; de progressie naar neurosyfilis of andere tertiaire stadia snel kan optreden; de serologische testen minder betrouwbaar zijn en dat de standaardbehandeling van syfilis minder effectief is ^{23-25,38-41}.

Vergelijking met het buitenland

De incidentie van syfilis in Nederland en in de ons omringende landen is relatief laag. In de Verenigde Staten ligt de incidentie een factor 5 tot 10 hoger. In de V.S. is sprake van een verontrustende stijging van de incidentie van vroeg syfilis, van 12 per 100.000 inwoners in 1985 tot 20 per 100.000 in 1990; dit betreft de hoogste incidentie sinds 1949 (zie figuur 3). In Nederland, Engeland en Zweden daarentegen is in die periode sprake van laag-stabiele of zelfs dalende incidenties (tot <3 per 100.000 inwoners) ^{39,42-44}. De stijging in de V.S. wordt vooral waargenomen onder heteroseksuele zwarte jongeren met een lage socio-economische status. De stijging vond plaats in de grote steden; opvallend echter was ook de extreme stijging met (134%) onder de bevolking van het zuidelijke platteland. Vooral in de grote steden is er een sterke relatie met crack-gebruik. Tezamen met de afname van de man/vrouw ratio (van 3.0:1 naar 1.5:1) van gevallen van vroeg syfilis is er in de V.S. een verontrustende toename (naar schatting 20- tot 100-voudig) van congenitale syfilis, met name in de grote steden. Deze stijging kan waarschijnlijk deels worden toegeschreven aan een veranderde ziekte-definitie ⁴⁵, en deels aan een reële toename ¹¹. Het betreft vooral kinderen van crack-verslaafden en randgroeperingen met nauwelijks toegang tot medische zorg. Onder blanken (exclusief spaanstaligen) is de incidentie van syfilis stabiel (3 tot 6 per 100.000) en vergelijkbaar met Nederland.

Conclusies en aanbevelingen

De incidentie van syfilis in Nederland is na de tweede wereldoorlog sterk afgenomen. De laatste jaren is de incidentie van infectieuze syfilis volgens de aangiftecijfers stabiel laag (1.7 per 100.000 inwoners). In de ons omringende landen bestaat een soortgelijke situatie. Echter, in de V.S. is er sprake van een explosieve stijging van het aantal syfilis gevallen tot een vooroorlogs niveau (20 per 100.000 inwoners). De veranderde epidemiologie van syfilis en de geobserveerde stijging zijn een aanleiding om in Europa extra alert te zijn op verschuivingen in risicogroepen en

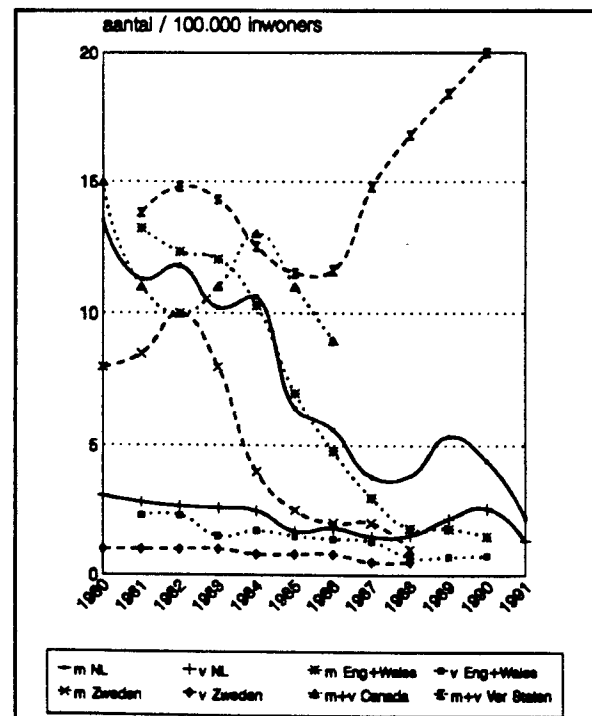
veranderingen in trends. Dit kan alleen indien de bestaande surveillancesystemen (bijv. aangifte) worden verbeterd.

Het grootste deel van alle syfilis gevallen is afkomstig uit de grote steden. Evenals bij de andere SOA vormen personen met veel wisselende seksuele contacten de grootste risicogroep. HIV-geïnfecteerden hebben een grotere kans op syfilis. Daarnaast kunnen HIV-patiënten waarschijnlijk versneld ernstige vormen van syfilis ontwikkelen. Hieraan moet bij de behandeling van zowel syfilis- als HIV-patiënten aandacht worden besteed.

Voorlichting is de belangrijkste vorm van preventie. Interventie vindt vooral plaats door zowel passieve als actieve case-finding (partnerwaarschuwing, screening van bloeddonoren, screening van zwangeren in het eerste trimester). In het licht van de internationale ontwikkelingen lijkt er geen reden te zijn dergelijke activiteiten te verminderen.

De diagnose syfilis is stigmatiserend en dient met de grootste zorgvuldigheid gesteld te worden. De diagnostiek van syfilis, zowel klinisch als laboratorium-technisch, is echter vaak moeilijk, de interpretatie van de serologische assays complex. Verbetering en vereenvoudiging van de laboratorium-diagnostiek van syfilis kan dan ook bijdragen aan de beheersing en bestrijding van deze SOA.

Figuur 3: Incidentie van syfilis in Engeland en Wales, Zweden, Nederland, Canada en de Verenigde Staten in de periode 1980-1990.



Referenties

1. Musher DM. Biology of *Treponema pallidum*. In: Sexually Transmitted Diseases. Eds. Holmes KK, Mårdh PA, Sparling PF, Wiesner PJ. McGraw-Hill, 1990; pp 205-212.
2. Wolters EC. Treatment of neurosyphilis. *Clin Neuroparmacol* 1987; 10: 143-154.
3. Gjestland T. The Oslo study of untreated syphilis. An epidemiological investigation of the natural course of untreated syphilis based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material. *Acta Derm Venereol* 1955; 35(suppl 34): 1-368.
4. Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis: an epidemiological investigation based on a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. *Med Clin North Am* 1964; 48: 613-623.
5. Rockwell DH, Yobs AR, Moore MB. The Tuskegee study of untreated syphilis. *Arch Intern Med* 1964; 114: 792-798.
6. Hutchinson CM, Hook III EW. Syphilis in adults. *Med Clin North Am* 1990; 74: 1389-1416.
7. Nieman EA. Neurosyphilis yesterday and today. *J Roy Col Phys Lond* 1991; 25: 321-324.
8. Jackman JD, Radolf JD. Cardiovascular syphilis. *Am J Med* 1989; 87: 425-433.
9. Rosahn PD. Autopsy studies in syphilis. *J Vener Dis Info S21, USPHS, Venereal Disease Division*, 1947.
10. Ikeda MK, Jenson HB. Evaluation and treatment of congenital syphilis. *J Pediatrics* 1990; 117: 843-852.
11. Zenker PN, Berman SM. Congenital syphilis: trends and recommendations for evaluation and management. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 516.
12. Mascola L, Pelosi R, Blount JM et al. Congenital syphilis revisited. *Am J Dis Child* 1985; 139: 575-80.
13. Dorfman DH, Glaser JH. Congenital syphilis presenting in infants after the newborn period. *N Engl J Med* 1990; 323: 1299-302.
14. *Bergey's manual of systematic bacteriology*. Krieg NR, Holt JG, eds. Volume I, 1984; Williams and Wilkins, Baltimore/London. Canale-Parola E. The Spirochetes. p. 38-70.
15. *Manual of Clinical Microbiology*. Fifth edition 1991. Balows A et al, eds. Am Soc Microbiol, Washington DC. Fitzgerald ThJ. *Treponema*. p 567-571.
16. Noordhoek GT. Syphilis and Yaws. A molecular study to detect and differentiate pathogenic treponemes. Proefschrift RU Utrecht 1991.
17. Schouls LM. Molecular characterization of *Treponema pallidum* protein antigens and their use in the serodiagnosis of syphilis. Proefschrift RU Utrecht 1991.
18. Stapleton JT, Stamm LV, Bassford PJ. Potential for development of antibiotic resistance in pathogenic treponemes. *Rev Infect Dis* 1985; 7: Suppl 2: S314-S317.
19. Centraal Begeleidingsorgaan voor Intercollegiale Toetsing. Consensus Curatief Beleid bij SOA. Verslag van multidisciplinaire CBO-werkgroep; mei 1992, ISBN 90-6910-134-3CIP.
20. Usselmuiden O. Development and evaluation of modern enzyme immunoassays for comprehensive syphilis serology. Proefschrift Erasmus Universiteit Rotterdam, 1989.
21. Schellekens JFP, Schouls LM, Laar MJW van de. Syfilis. In: Seksueel overdraagbare aandoeningen in Nederland. (eindredactie: v.d. Laar) p. 29-50. RIVM rapport 441500001 (in druk) 1993.
22. Schroeter AL, Turner RH, Lucas JB, Brown WJ. Therapy for incubating syphilis: effectiveness of gonorrhea treatment. *JAMA* 1971; 218: 711-13.
23. Quinn ThC, Cannon RO, Glasser D, Groseclose SL, Brathwaite WS, Fauci AS, Hook III EW. The association of syphilis with risk of human immunodeficiency virus infection in patients attending sexually transmitted disease clinics. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1297-1302.
24. Berger JR. Neurosyphilis in human immunodeficiency virus type 1-seropositive individuals. A prospective study. *Arch Neurol* 1991; 48: 700-702.
25. Hutchinson CM, Rompalo AM, Reichart CA, Hook III EW. Characteristics of patients with syphilis attending Baltimore STD clinics. Multiple high-risk subgroups and interactions with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1991; 151: 511-516.
26. Harter CA, Benirschke K. Fetal syphilis in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 705-11.
27. Ingall D, Dobson SRM, Musher D. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Ed. Remington JS, Klein JO. Philadelphia: Saunders 1991.
28. Nelson KE, Vlahov D, Cohn S. Sexually transmitted diseases in a population of intravenously drug users: association with seropositivity to the human immunodeficiency virus (HIV). *J Infect Dis* 1991; 164: 457-63.
29. Andrus JK, Fleming DW, Harger DR et al. Partner notification: can it control epidemic syphilis? *Ann Intern Med* 1990; 112: 539-543.
30. Boot JM, Oranje AP, Menke HE, van Eijk R, Stolz E. Congenital syphilis in the Netherlands: diagnosis and clinical features. *Genitourin Med* 1989; 65: 353-62.
31. Gruteke P, Postma MJ, Jager JC, Loeber JG, Laar MJW van de, Conijn-van Spaendonck MAE. Preventie van congenitale syfilis; een inventariserend onderzoek naar de vraag of screening moet worden voortgezet. RIVM rapport 968903001, oktober 1991.
32. Bindels PJE, Postma MJ, Peerbooms PGH, Coutinho RA. Het nuttig effect van het serologisch screeningsprogramma voor lues bij zwangere vrouwen in Amsterdam in de periode 1985-1989. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1991; 135: 1319-22.
33. GHI. Aangiftegegevens syfilis 1976 - 1991.
34. Miltenburg H, Paalman M, Reus J. Gonorrhoe in Nederland (en enkele beschouwingen over andere SOA). Verslag van een telefonische enquête onder behandelaars naar het voorkomen van gonorrhoe in 1985 (en enkele beschouwingen over andere SOA). SOA Stichting 1988.
35. Banffer JRJ, van Duin JM. Congenitale syphilis ondanks prenataal serologisch onderzoek van de moeder. *Bull Infectieziekten* 1992; 3: 4-7.
36. GHI/SOA Stichting. Registratie niet-curatieve SOA-bestrijding bij GGD'en. Landelijke tabellen 1986-1990.
37. Geslachtsziekten-bestrijding GG-GD Amsterdam. Jaarverslag 1990.

38. Hoof A van, Laga M. HIV-infectie en SOA, wederzijdse beïnvloeding. SOA-bulletin 1991; 12; 6: 6-10.
39. Schoenbaum EE, Webber MP, Vermund S, Gayle H. HIV Antibody in persons screened for syphilis: prevalence in a New York City emergency room and primary care clinics. Sex Transm Dis 1990; 17: 190-193.
40. Katz DA, Berger JR, Duncan RC. Neurosyphilis; a comparative study of the effects of infection with human immunodeficiency virus. Arch Neurol 1993; 50: 243-49].
41. Wasserheit JN. Epidemiological synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. Sex Transm Dis 1992; 19: 61-77.
42. Danielsson D. Gonorrhoea and Syphilis in Sweden -past and present. Scand J Infect Dis Suppl. 11909; 69: 69-76.
43. Anonymous. Primary, secondary syphilis - U.S., 1981-1990. JAMA 1991; 265: 2940.
44. Catchpole MA. Sexually transmitted diseases in England and Wales: 1981-1990. CDR review 1992; 2: R1-R7.
45. Cohen DA, Boyd D, Prabhudas I, Mascola L. The effects of case definition in maternal screening and reporting criteria on rates of congenital syphilis. AJPH 1990; 80: 316-317. .

Ingezonden brief:

Anglicisme 2.

De ingezonden brief van Prof. Dr. J.W.M. van der Meer in Infectieziekten-Bulletin 4.4, herrinnert mij aan een anglicisme dat ik dankzij commentaar van enkele kritische lezers van een concept van mijn proefschrift (1969) heb kunnen vermijden. De term 'incidentie' mocht ik in geen geval gebruiken. Daarvoor in de plaats diende ik de term 'frequentie' te gebruiken! In een voetnoot in mijn proefschrift werd dienaangaande opgemerkt: "Dit begrip 'frequentie' komt overeen met de op bladzijde 363 in het Normalisatierapport van de Gezondheidsraad (1960) onder 210 gegeven definitie en is identiek met de engelse term 'incidence'". Dit

standpunt heeft niet lang standgehouden. De term 'incidentie' (en 'prevalentie') is volledig in het Nederlands taalgebruik ingeburgerd.

Overigens ben ik het met Prof. van der Meer geheel eens dat het woord 'uitbraak' niet moet worden gebruikt. Ik geef de voorkeur aan het woord 'explosie'. Een al dan niet epidemische verheffing van een infectieziekte heeft naar mijn mening niet dezelfde betekenis als het engelse woord 'outbreak'.

Dr. H. Bijkerk
(oud-inspecteur infectieziekten)

Aankondiging:

Theoriecursus levensmiddelen-mikrobiologie en hygiëne

In september 1993 begint in Utrecht weer de theoriecursus levensmiddelen-mikrobiologie en hygiëne van de Stichting EFFI.

In de periode september-november wordt gedurende 10 dinsdagmiddagen uitgebreid ingegaan op voedselvergiftigers, bederffactoren, eigenschappen van micro-organismen, hygiëne en HACCP, fermentatie, reiniging en desinfectie etc. Hierna bestaat de mogelijkheid in december examen af te leggen.

Inlichtingen en aanmelding bij:

Stichting EFFI,
Postbus 553
6700 AN Wageningen
tel: 08370-22114

GHI 4-weken overzicht

Aantal aangegeven gevallen van infectieziekten over de periode 26 april - 23 mei 1993 (week 17 - 20) in Nederland.
 Number of notified cases of infectious diseases for the period of 26 April - 23 May 1993 (week 17 - 20) in The Netherlands.

	Groningen	Friesland	Drenthe	Overijssel	Flevoland	Gelderland	Utrecht	Utrecht-Stad	Noord-Holland	Amsterdam	Zuid-Holland	Den Haag	Rotterdam	Zeeiland	Noord-Brabant	Limburg
Groep A																
febris typhoidea	-	-	-	-	-	-	1	-	1	1	1	-	-	-	2	-
lassakoorts ea vormen van Afrik. vir. haemorrh. koorts	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pest/plaque	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
poliomyelitis ant.acuta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
rabies	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Groep B																
anthrax	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
botulisme	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
brucellosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
cholera	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
difterie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
dysenteria bacillaris	-	-	-	-	-	-	1	1	2	1	2	-	1	-	1	1
febris recurrens	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
gele koorts/yellow fever	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
hepatitis A	-	-	-	1	-	-	1	1	3	3	22	-	6	1	7	6
hepatitis B	-	-	-	-	-	1	-	-	5	4	-	-	-	1	-	1
legionella pneumonia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
lepra	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
leptospiroses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
malaria	-	-	-	2	-	-	1	-	3	2	3	-	-	-	2	5
meningitis cer. epidemica	1	-	-	2	-	-	2	-	2	1	2	-	-	-	1	4
meningococcal sepsis	-	-	-	1	-	1	1	-	4	1	8	-	2	1	10	4
morbilli	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-	1	-	-	3	3	1
ornithosis/Psittacosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
paratyfus B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pertussis	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
atypische pertussis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Q-koorts/Q-fever	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-
rubella	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-
scabies	-	2	-	1	1	3	1	-	14	-	42	-	8	-	1	-
tetanus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
trichinosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tuberculosis	1	6	2	6	3	11	14	5	29	24	29	-	11	3	8	2
tularemia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tyfus exanthemicus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
voedselvergiftiging/ -infectie/foodborn- infections/-poisoning	-	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	6
Groep C																
gonorrhoea	1	1	1	2	4	5	5	5	27	24	39	-	26	-	7	4
syfilis prim./sec.	-	-	-	1	-	-	-	-	2	1	-	-	-	-	2	1
syfilis congenita	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
parotitis epidemica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Contactpersoon: Mw. A. Warris, GHI: 070-3405972

Aangegeven gevallen van infectieziekten in Nederland per 4 weken, 1993
 Notified cases of infectious diseases in The Netherlands per 4 weeks, 1993

	week	week	week	cumulatief totaal	
	09-12 totaal	13-16 totaal	17-20 totaal	t/m week 20	
				1993	1992
Groep A					
febris typhoidea	1	2	5	17	14
lassakoorts ea vormen van Afrik. vir. haemorrh. koorts	-	-	-	-	-
pest/plaque	-	-	-	-	-
poliomyelitis ant.acuta	7	-	-	9	-
rabies	-	-	-	-	-
Groep B					
anthrax	-	-	-	-	-
botulisme	-	-	-	-	-
brucelloses	-	-	-	-	1
cholera	2	-	-	2	-
difterie	-	-	-	-	-
dysenteria bacillaris	29	18	7	105	62
febris recurrens	-	-	-	-	-
gele koorts/yellow fever	-	-	-	-	-
hepatitis A	82	82	41	419	263
hepatitis B	15	24	8	78	89
legionella pneumonia	-	2	-	7	2
lepra	1	2	-	12	-
leptospiroses	1	-	-	6	7
malaria	13	12	16	84	50
meningitis cer. epidemica	36	48	14	147	151
meningococcon sepsis	34	51	30	162	111
morbilli	71	13	14	274	113
ornithosis/Psittacosis	4	3	1	13	26
paratyfus B	-	-	-	2	1
pertussis	13	11	4	41	39
atypische pertussis	1	-	1	3	3
Q-koorts/Q-fever	3	5	4	14	12
rubella	2	1	1	8	4
scabies	92	59	65	368	315
tetanus	-	-	-	-	1
trichinosis	-	-	-	-	3
tuberculosis	135	138	114	631	616
tularemia	-	-	-	-	-
tyfus exanthemicus	-	-	-	-	-
voedselvergiftiging/ -infectie/foodborn- infections/-poisoning	6	41	16	331	306
Groep C					
gonorrhoea	120	116	96	623	847
syfilis prim./sec.	12	11	6	47	92
syfilis congenita	-	1	-	2	2
parotitis epidemica	3	2	-	13	18

Overzicht van bij de Geneeskundige Hoofdinspectie aangegeven gevallen van infectieziekten over de periode 26 april - 23 mei 1993 (week 17-20).

In de afgelopen 4-weken periode werden 5 patiënten aangegeven wegens *buiktyfus*. Alle patiënten hebben de besmetting in Zuid-Oost Azië opgelopen.

Wegens *bacillaire dysenterie* werden 7 patiënten aangegeven. De infecties werden veroorzaakt door *S.flexneri* (4), *S.sonnei* (2) en *S.dysenteriae* (1). Vier patiënten liepen de besmetting in het buitenland op, te weten: 3 in Azië, 1 in Afrika en in 2 gevallen is het land van besmetting onbekend. Eén patiënt werd in Nederland besmet.

Van *hepatitis A* werden 41 gevallen gemeld. In 3 gevallen werd de besmetting mogelijk in het buitenland opgelopen, te weten Afrika en in 3 gevallen is het land van besmetting onbekend.

Van *hepatitis B* werden 8 gevallen gemeld. Eén patiënt is mogelijk besmet via sexueel contact, 2 patiënten door intraveneus druggebruik en 1 patiënt door piercing. Van 4 patiënten is de bron van besmetting onbekend.

Er werden 16 gevallen van *malaria* aangegeven. De patiënten hebben de besmetting in de volgende gebieden opgedaan: Oost-Afrika (3 *P.falciparum* en een menginfectie van *P.falciparum/P.ovale*), Centraal-Afrika (1 *P.falciparum*), West-Afrika (5 *P.falciparum*, 2 *P.ovale* en 1 *Plasmodium* type onbekend), Azië (2 *P.vivax*) en Zuid-Amerika (1 *P.falciparum*).

Het aantal aangegeven patiënten met *meningococcosis* bedraagt 44, waarvan 30 met een sepsis.

Wegens *mazelen* werden 14 patiënten aangegeven. Op 2 patiënten na waren allen niet gevaccineerd, in 8 gevallen was de reden van het niet vaccineren een godsdienstige overtuiging, in 1 geval betrof het de leeftijd. In 3 gevallen is de reden van het niet vaccineren onbekend.

Eén patiënt werd aangegeven wegens *ornithose/psittacose*. Bij de man kon contact met vogels worden vastgesteld.

Er werden 4 gevallen van *pertussis* gemeld, waarvan 2 personen niet gevaccineerd waren.

Van *atypische pertussis* werd 1 geval aangegeven. Het betrof een gevaccineerd meisje.

Q-koorts werd geconstateerd bij 4 patiënten. In alle gevallen is de bron van besmetting onbekend.

Wegens *scabies* werden 65 personen aangegeven. In 18 gevallen betrof het asielzoekers, bij de overige gevallen ging het om solitaire- of gezinsbesmettingen.

Van *tuberculose* werden 114 gevallen gemeld, waarvan 55 geconstateerd bij Nederlanders en 59 bij buitenlanders.

Wegens *voedselvergiftiging/-infectie* werden 16 patiënten aangegeven.

Eén patiënt is werkzaam in de horeca-sector. Drie gezinsinfecties deden zich voor met in totaal 6 personen. Zes personen werden ziek na een gezamenlijke maaltijd in een chinees restaurant. Zowel de bron als de verwekker zijn onbekend.

Na het nuttigen van een kwarktaart, waarin rauwe eieren waren verwerkt, werden 5 van de 13 personen ziek. Slechts 3 personen werden aangegeven, zij waren besmet met een *S.enteritidis*.

Van gonorrhoe werden 96 gevallen gemeld, waarvan 72 geconstateerd bij mannen en 24 bij vrouwen.

Primaire en secundaire *syfilis* werd vastgesteld bij 4 mannen en 2 vrouwen.

**Notified cases of infectious diseases registered at the Medical Inspectorate of Health, 26 April - 23 May 1993 (week 17 - 20).
Summary of the main points.**

During the past four-weekly period 5 patients have been reported for *typhoid fever*. They had acquired the infection in South-East Asia.

For *bacillary dysentery* 7 patients have been notified, caused by *S.flexneri* (4), *S.sonnei* (2) and *S.dysenteriae* (1).

Six patients had acquired the infection abroad.

Hepatitis A has been diagnosed in 41 patients; 6 of them had acquired the infection abroad.

For *hepatitis B* 8 cases have been notified. One patient has probably been infected by sexual route, 2 via intravenous use of drugs and 1 by piercing. In 4 cases no route of transmission could be established.

For *malaria* 16 cases have been notified. The patients had acquired the infection in the following malarious areas: East-Africa (3 *Pl.falciparum*, 1 mix infection *Pl.falciparum/Pl.ovale*), Central-Africa (1 *Pl.falciparum*), West-Africa (5 *Pl.falciparum*, 2 *Pl.ovale* and 1 *Plasmodium* type is unknown), Asia (2 *Pl.vivax*) and South-America (1 *Pl.falciparum*).

Forty-four patients were notified for *meningococcosis*, 30 of them with septicaemia.

For *measles* 14 cases have been reported. Two patients had been immunized.

For ornithosis 1 case has been reported, the man had had contact with birds.

Pertussis has been diagnosed in 4 patients, 2 of them had not been immunized.

One patient has been reported for *atypical pertussis*, she had been immunized.

For *Q-fever* 4 cases were reported. The source of infection is unknown.

Tuberculosis was found in 114 patients, of whom 59 of foreign origin.

Sixteen patients were reported for suffering from *foodborn infections*.

One patient is a food-handler. Three family-explosions were reported with total 6 persons.

Six persons became ill after a dinner in a chinese restaurant.

Five persons, out of a group of 13, became ill after eating a home-made tart. Only 3 persons were notified with *Salmonella enteritidis*.

For *gonorrhoea* 96 cases have been reported; 72 diagnosed in men and 24 in women.

Primary and secondary *syphilis* has been found in 2 female and 4 male patients.

Overzicht registratie Laboratorium Surveillance Infectieziekten

Bacteriële ziekteverwekkers, week 17 - 20, 1993
Bacterial pathogens, weeks 17 - 20, 1993

	week	week	week	cumulatief totaal	
	09-12 totaal	13-16 totaal	17-20 totaal	t/m week 20	
				1993	1992
SALMONELLA	112	104	168	642	608
S. Agona	0	0	0	4	6
S. Bovismorbificans	2	2	4	13	7
S. Enteritidis	30	22	59	168	126
S. Hadar	4	3	1	16	27
S. Infantis	1	0	7	12	5
S. Livingstone	7	2	1	12	7
S. Panama	1	2	2	19	4
S. Paratyphi A	1	0	0	1	1
S. Paratyphi B	0	0	0	1	4
S. Typhi	0	1	0	4	10
S. Typhimurium	44	59	57	266	298
S. Virchow	5	6	10	36	23
Overige Salmonella	17(9) ²	7(7) ¹	27(18) ¹	90	90
SHIGELLA	19	8	20	73	67
Shigella boydii	1	0	1	4	3
Shigella dysenteriae	0	0	0	3	3
Shigella flexneri	4	6	5	20	29
Shigella sonnei	13	2	12	43	30
Shigella spp ¹	1	0	2	3	2
YERSINIA	7	16	8	40	35
Yersinia enterocolitica	6	16	7	35	31
Yersinia frederiksenii	0	0	0	1	2
Yersinia spp	1	0	1	4	2
LISTERIA	0	1	0	3	4
Listeria monocytogenes	0	0	0	2	4
Listeria spp	0	1	0	1	1
LEGIONELLA	0	0	0	0	0
Legionella pneumophila	0	0	0	0	0
BORDETELLA	1	0	0	5	1
Bordetella pertussis	0	1	0	2	0
Bordetella parapertussis	0	0	0	0	0
Bordetella spp	1	1	1	3	1

Bron: Infectieziekten Surveillance Centrum
Contactpersoon: B. Kempen, RIVM 030-743551

Dit overzicht bestaat uit:

1. Salmonella, ingestuurd voor typering naar het Laboratorium voor Bacteriologie en Antimicrobiële middelen van het RIVM door de Streeklaboratoria. Dit betreft in principe alleen de isolaties bij de mens.
2. Shigella, Yersinia, Legionella en Bordetella volgens melding van Streeklaboratoria aan het Infectieziekten Surveillance Centrum (LSI) van het RIVM.

¹niet nader gespecificeerd.

²Aantal serotypen/species.

Registratie virologische laboratoria

Positieve uitslagen virologische laboratoria, week 17 - 20, 1993
Positive results from laboratories for virology, weeks 17 - 20, 1993

	week 09-12 totaal	week 13-16 totaal	week 17-20 totaal	cumulatief totaal t/m week 20	
				1993	1992
Adenovirus	85	74	85	427	433
Bolivirus	3	1	3	9	4
Chlamydia psittaci	8	9	8	48	60
Chlamydia trachomatis	166	157	166	871	981
Coronavirus	0	2	0	7	11
Coxiella burnetii	8	5	8	28	23
Enterovirus	26	26	26	140	176
Hepatitis A-virus	52	32	52	208	167
Hepatitis B-virus	49	50	49	262	297
Influenza A-virus	72	76	72	246	327
Influenza B-virus	194	57	194	483	24
Influenza C-virus	2	2	2	9	12
Mazelenvirus	10	7	10	38	28
Mycopl. pneumoniae	104	78	104	467	527
Parainfluenza	20	25	20	138	121
Parvovirus	11	11	11	55	24
Rhinovirus	7	11	7	57	50
RS-virus	57	16	57	659	956
Rotavirus	242	334	242	1226	1096
R. conorii	0	0	0	2	0
Rubellavirus	2	1	2	9	5

De weergegeven getallen zijn gebaseerd op de aantallen positieve resultaten zoals gemeld door de leden van de werkgroep Klinische virologie. Zonder toestemming van de werkgroep mogen deze gegevens niet voor andere doeleinden gebruikt worden.

Contactpersoon: B. Kempen, RIVM 030-743551

Het RIVM rapporteert

Recent uitgebrachte onderzoeksrapporten van het RIVM worden vier keer per jaar gepubliceerd in de circulaire 'RIVM rapporteert'.

Onderstaande bijdrage bevat bibliografische gegevens en een abstract van rapporten die betrekking hebben op de infectieziektenproblematiek.

Exemplaren van deze rapporten kunnen schriftelijk besteld worden bij Bureau Rapporten Beheer van het RIVM (Postbus 1, 3720 BA BILTHOVEN) onder vermelding van eerste auteur, titel en rapportnummer. De kostprijs van het rapport is achter de titel afgedrukt. Bij toezending wordt een rekening meegestuurd.

Frenay HME; Klokman-Houweling JM; Leeuwen WJ van

Meticilline resistente *Staphylococcus aureus* in verpleeghuizen.

Rapportnummer 359002003. In Dutch. 27 pp. fl. 25,-.

In the Netherlands on the average 10.000 nursing home patients are admitted to hospitals yearly. The aim of the study was to obtain an insight in the prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among Dutch nursing home patients. For this purpose nose cultures were taken from 819 physically disabled nursing home patients in seventeen nursing homes. The nursing homes were all situated in a relative risk area for MRSA: MRSA strains were isolated frequently in affiliated hospitals. Risk factors for (persistent) MRSA-carriage were evaluated as well as well as the age and sex of the nursing home patients. The prevalence of MRSA turned out to be very low; only from one nursing home patient a MRSA strain was isolated.

Veer M van der; Noorle Jansen LM van; Nagel J; Steenis G van; Plantinga AD; Rumke HC

Antistofpatronen in een doorsnee van de Nederlandse bevolking. Onderzoek peilstations in 1980 en 1985.

Rapportnummer 927901007. In Dutch. 63 pp. fl. 25,-.

An age-stratified investigation of antibody levels against diphtheria, tetanus, poliomyelitis, measles and rubella was carried out in 1980 and in 1985. This selection of antigens was made because they are relevant to the Dutch National Immunization Programme. A nationwide network of of sentinel physicians collected 798 and 679 sera respectively in 1980 and 1985 from healthy visitors of their office aged between 10 to 65 years and over. The 46 respectively 36

sentinel practices were distributed all over the country in such a way that the collected samples could be considered representative for the Dutch population.

Sundermann LC; Veer M van der; Rumke HC.

Antistofpatronen en gevolgen voor de bescherming tegen difterie, tetanus en poliomyelitis bij medewerkers van het RIVM.

Rapportnummer 928501001. In Dutch. 61 pp. fl. 25,-.

This report describes a study in which the vaccination-history as well as one or more antibody-levels against diphtheria, tetanus and poliomyelitis in 448 RIVM-employees have been examined. One of the findings is that the value of a documented vaccinationhistory is limited, probably caused by frequent vaccinations without a documentation. The serological protection against diphtheria is less favourable than that against tetanus or polio. Against tetanus a sufficient level of immunity has been demonstrated in the study population. The serological protection against polio is type-dependent. A higher protection has been shown against type 1 than against type 2 and 3. It was concluded that diphtheria could pose a serious problem in the future; it is recommended to monitor the serological protection against diphtheria more closely in the general population. In the study-population no indications were found for an insufficient serological protection against polio and tetanus. Moreover no indications were found that could justify an adaptation of the vaccination policy in the Netherlands, especially with regard to the duration of the protection.

