

BULLETIN INFECTIEZIEKTEN



Jaargang 5

nummer 5



INHOUDSOPGAVE

Redactioneel 86

Verslag vierde transmissiedag 86
A. Suijkerbuijk

Microbiologie en epidemiologie van meningitis 87
Dr. L. Spanjaard

Kliniek van meningitis 90
Drs. R.F. Kornelisse, Dr. R. de Groot

Preventie van meningitis 95
Prof. Dr. J. Dankert

Epidemiologie van meningokokkenziekte in Nederland, 1959-1993 101
Dr. R.J.P.M. Scholten

Ingezonden + Reactie 105

Registratie-overzichten 108
- GHI 4-weken overzicht
- Laboratorium Surveillance Infectieziekten
- Virologische Laboratoria

Het contactadres betreffende het Infectieziekten-Bulletin is:

GHI

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

RIVM

Mw. Drs. M.I. Esveld, CIE, pb. 75, G17-001
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
030 - 74 35 51 / 74 36 79

Lay-out: Marga van Oostrom, Studio, RIVM.

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

De verantwoordelijkheid voor de gegevens berust bij de auteur.

ISSN 0925-711X

Redactioneel

Voor u ligt het eerste van de twee nummers van het Infectieziekten-Bulletin, die gewijd zijn aan meningitiden. Zowel dit nummer als het volgende nummer omvat teksten van lezingen zoals deze gehouden zijn op de vierde Transmissiedag Infectieziekten die 22 maart plaatsvond op het RIVM.

In dit nummer wordt vooral aandacht besteed aan de algemene klinische, epidemiologische en preventieve kant van meningitis en met name aan meningitis veroorzaakt door *Neisseria meningitidis*. In het vol-

gende nummer zal de nadruk meer liggen op meningitis veroorzaakt door *Haemophilus influenzae type b* en de casuïstiek van meningitis.

Wij hopen dat deze twee themanummers een zo volledig mogelijk beeld weergeven over meningitiden en dat ze voor velen een welkome aanvulling zijn in het tijdschriftenrek.

Namens de redactie,
Marja Esveld

Vierde Transmissiedag Infectieziekten meningitiden en difterie

Op 22 maart jl. vond de vierde Transmissiedag Infectieziekten plaats in het RIVM. De studiedag was dit jaar gewijd aan twee onderwerpen die beide grote belangstelling kennen in de publieke media. Het grootste deel van de dag werd ingevuld met lezingen over meningitiden. In verband met de actuele dreiging uit Oost-Europa werden na de theepauze twee lezingen over difterie hieraan toegevoegd. Voor deze dag bestond veel belangstelling van artsen en verpleegkundigen van GGD'en, vertegenwoordigers van laboratoria en ziekenhuishygiënisten. Jammergenoeg bleek het dan ook niet mogelijk te zijn alle aangemelde deelnemers te plaatsen. Het voorzitterschap was als vanouds in handen van Mevr. P. Meerburg Snarenberg die nauwlettend toezag dat alle sprekers zich aan de spreektijd hielden.

Prof. dr. G. Elzinga, directeur Volksgezondheid van het RIVM, heette alle aanwezigen van harte welkom en hield een korte inleiding op de twee thema's meningitiden en difterie. Dr. R. de Groot, kinderarts in het Sophia Kinderziekenhuis, gaf een klinische presentatie van de diverse bacteriële en virale meningitiden en besprak de therapeutische mogelijkheden. In aansluiting hierop werd de epidemiologie van de belangrijkste verwekkers van meningitis door Dr. L. Spanjaard, medisch-microbioloog bij het Referentielaboratorium Bacteriële Meningitis RIVM/Universiteit van Amsterdam, aan de orde gesteld. Dr. R.J.P.M. Scholten, arts-epidemioloog bij het Instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek (EMGO)

van de Vrije Universiteit van Amsterdam, ging hierna in op de epidemiologie van meningococcon en. Dr. L. van Alphen, medisch-microbioloog van het Referentielaboratorium, ging in op de epidemiologie van *Haemophilus influenzae* en de introductie van de Hib-vaccinatie. Dr. M.A.E. Conyn-van Spaendonck, arts-epidemioloog bij het Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie van het RIVM, gaf een toelichting op de in samenwerking met het Nederlands Signaleringscentrum van Kinderartsen (NSCK) recent gestarte surveillance van invasieve *Haemophilus influenzae* infecties onder kinderartsen.

Na de lunch vervolgde Prof.dr. J. Dankert, medisch-microbioloog bij het Referentielaboratorium, het middagprogramma met een lezing over preventieve mogelijkheden ten aanzien van meningitiden. De heer De Laat, arts bij de GGD Stadsgewest Breda, gaf hierna een aardig beeld over wat een cluster van gevallen van meningococcon meningitis in een GGD-regio aan onrust en activiteiten met zich meebrengt. Dr. M.M. Krasselt, sectordirecteur Vaccinproductie RIVM, gaf een overzicht van de huidige beschikbare meningitisvaccins en vaccins ten aanzien van meningococcon B en C en pneumococcon die in de toekomst verwacht kunnen worden. J.K. van Wijngaarden, inspecteur infectieziekten bij de Geneeskundige Hoofdinspectie hield een afrondende epiloog waarna Prof. dr. J. Dankert een levendige discussie tussen deskundigen uit de zaal en de gastsprekers leidde.

Na de theepauze zette Prof. dr. J. Huisman, het middagprogramma voort met een historische terugblik op de infectieziekte difterie in de periode tot de tweede wereldoorlog. J.K. van Wijngaarden sloot het middagprogramma af met een lezing over de dreiging van difterie anno 1994 en de diverse aspecten van bestrijding van difterie.

Voor alle aanwezigen was er na afloop van de dag nog gelegenheid voor informeel contact met een hapje en een drankje.

Namens de voorbereidingscommissie (GHI, GGD en RIVM)

Anita Suijkerbuijk

Microbiologie en epidemiologie van meningitis

Dr. L. Spanjaard*

Etiologie, incidentie en leeftijdsverdeling

Meningitis is een ontsteking van de hersenvliezen (meningen): deze omgeven hersenen en ruggemerg. De meeste gevallen van meningitis worden veroorzaakt door bacteriën of virussen (tabel 1). De incidentie van bacteriële meningitis in Nederland is 8 tot 10 per 100.000 per jaar. Van virale meningitis is de frequentie onbekend omdat deze ziekte niet altijd leidt tot ziekenhuisopname. Naar schatting is het aantal patiënten met virale meningitis even hoog als dat met de bacteriële vorm.

Bacteriële meningitis

Bijna alle bacteriesoorten die in het medisch-microbiologisch laboratorium worden gekweekt, zijn wel

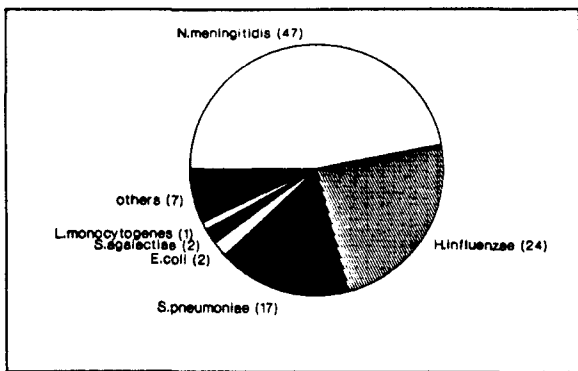
eens als oorzaak van meningitis gevonden, maar er zijn er enkele, die – afhankelijk van de leeftijd van de gastheer – veel vaker meningitis veroorzaken dan andere.

Drie bacteriesoorten zijn verantwoordelijk voor circa 85% van de gevallen van bacteriële meningitis: *Neisseria meningitidis* (meningokok) (Spanjaard, 1986; Scholten, 1993), *Haemophilus influenzae* type b en *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok) (Bol, 1987) (figuur 1). In de eerste levensjaren komt *H.influenzae* het meest voor, gevolgd door *N.meningitidis* en *S.pneumoniae* (figuur 2). In Nederland zijn de incidenties in de leeftijdsgroep van 0 tot 4 jaar respectievelijk ca. 30, 25 en 6 per 100.000 per jaar, hetgeen neerkomt op ca. 500 patiënten. Meningitis op deze leeftijd ontstaat dikwijls 'spontaan', zonder

Tabel 1. Verwekkers van meningitis

Bacteriën	Virussen
<i>Neisseria meningitidis</i>	Enterovirussen
<i>Haemophilus influenzae</i>	- Echovirus, diverse types
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- Coxsackievirus, types A, B
<i>Escherichia coli</i>	Bofvirus
<i>Streptococcus agalactiae</i> (groep B)	Humaan immunodeficiëntievirus
<i>Listeria monocytogenes</i>	Herpesvirussen
Stafylokokken	Togavirussen (arbovirussen)
Gram-negatieve staven	
Streptokokken	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Fungi
<i>Leptospiren</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Treponema pallidum</i>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	

*medisch microbioloog, Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (UvA / RIVM), AMC Amsterdam.



Figuur 1. Percentuele verdeling van de verwekkers van bacteriële meningitis; Nederland, 1992 (bron: Nederlands Referentielaboratorium voor bacteriële meningitis (UvA/RIVM))

duidelijke predisponerende factor. De hoogste incidentie van meningitis ten gevolge van deze verwekkers vindt men in de tweede helft van het eerste levensjaar. Dat is de leeftijd waarop de passieve immuniteit, transplacentair van de moeder verkregen, op een dieptepunt is en de eigen actieve immuniteit nog moet worden opgebouwd.

In de neonatale periode (eerste vier levensweken) is de incidentie 0,2-0,4 per 1000 levend geboren, d.w.z. ruim 50 gevallen per jaar in Nederland. *Escherichia coli* en *Streptococcus agalactiae* (groep B-streptokokken) komen bij pasgeborenen met meningitis het meest voor.

Na de eerste vijf levensjaren verdwijnt *H.influenzae* type b vrijwel geheel en tot het einde van het leven zijn het van de 'grote drie van de meningitis' alleen nog *N.meningitidis* en *S.pneumoniae* die men in meer dan 75% van de gevallen aantreft (figuur 2). Na het veertigste jaar neemt de pneumokok de eerste plaats van de meningokok over.

Andere bacteriesoorten die men soms aantreft, zijn *Staphylococcus aureus*, veelal na een voorafgaande osteomyelitis of sepsis, *S.epidermidis* bij patiënten met een ventriculaire drain en *Listeria monocytogenes*, dikwijls bij pasgeborenen en ouderen met gestoorde immuniteit.

Virale meningitis

Virale meningitis wordt meestal veroorzaakt door enterovirussen (Coxsackie- en ECHO-virus) of het bofvirus (Wilterdink, 1987; McGee, 1990). Op grond van de klinische verschijnselen is het vaak moeilijk onderscheid te maken tussen bacteriële en virale meningitis. Virale meningitis verloopt meestal minder progressief en milder dan bacteriële meningitis, en de patiënten zijn minder ziek. Maar uitzon-

deringen op die regel, waarbij virale meningitis met hoge koorts en exantheem gepaard gaat, komen voor. Op grond van laboratoriumgegevens is onderscheid vaak wel mogelijk (zie bij diagnostiek).

Kapsel

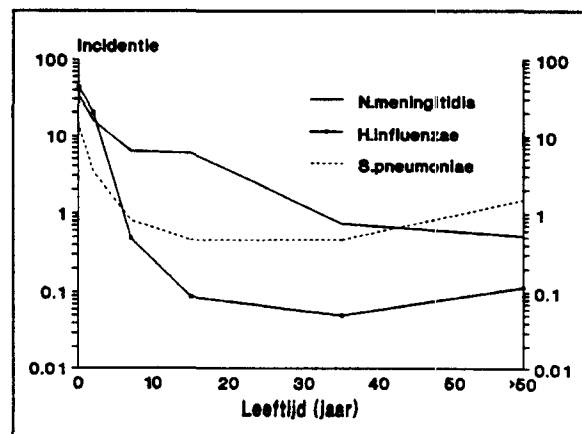
Diverse componenten van de bacteriële celwand spelen een belangrijke rol bij de pathogenese van meningitis (Quagliarello 1992). Hier wordt alleen nader ingegaan op het kapsel.

Bijna alle verwekkers van bacteriële meningitis hebben een polysaccharidekapsel. Dit beschermt de bacterie tegen fagocytose en tegen lysis door het complementsysteem. Op basis van immunologische verschillen tussen de kapselpolysacchariden kan onderscheid gemaakt worden in serogroepen (bij *N.meningitidis*) of serotypen (bij *H.influenzae* en *S.pneumoniae*). Van groot belang bij de bestrijding van meningitis is het gebruik van deze polysacchariden bij de diagnostiek en als basis voor vaccins.

Diagnostiek

Wanneer men een patiënt van meningitis verdenkt, zal men vóórdat men tot behandeling overgaat, bloed afnemen ondermeer voor een bloedkweek en indien mogelijk een lumbale punctie verrichten voor het verkrijgen van liquor cerebrospinalis ten behoeve van onderzoek. Bij bacteriële meningitis is de liquor meestal troebel en zijn er zowel neutrofiele granulocyten als bacteriën en bacteriële produkten (zoals

Figuur 2. Leeftijdsspecifieke incidentie van meningitis ten gevolge van *N.meningitidis*, *H.influenzae* en *S.pneumoniae*; Nederland, 1989-1992 (bron: Nederlands Referentielaboratorium voor bacteriële meningitis (UvA/RIVM)). Incidentie in aantal per 100.000 per jaar



polysacchariden en DNA) aanwezig. Enige laboratoriumgegevens bij verschillende vormen van meningitis vindt men in tabel 2.

Kweek en Gram-preparaat

Van het liquorsediment wordt een kweek ingezet en een Gram-preparaat gemaakt. Een voorlopige uitslag kan vaak binnen een half uur na ontvangst van de liquor worden afgegeven op grond van de beoordeling van het Gram-preparaat. Gram-negatieve diplokokken, vaak in kleine aantallen en intracellulair zijn karakteristiek voor *N.meningitidis*, Gram-negatieve staven, draadvormig of coccoïd, voor *H.influenzae* en Gram-positieve diplokokken voor *S.pneumoniae*.

De kweek dient om volledige zekerheid te krijgen over de aard en de gevoeligheid van de verwekker en is van groot belang voor het verzamelen van epidemiologische gegevens.

Het afnemen van een bloedkweek is nodig omdat de liquorkweek soms geen groei toont. De verwekker van de meningitis kan dan vaak door middel van de bloedkweek geïdentificeerd worden.

Bij patiënten met meningokokkensepsis en -meningitis zijn het Gram-preparaat en de kweek van een huidbiopt uit een petechie vaak positief. Als de patiënt al vóór afname van het materiaal voor kweek met antibiotica behandeld is, kunnen liquor en bloed steriel zijn, terwijl de kweek van het huidbiopt soms een meningokok oplevert.

Antigeen-detectie en polymerase-kettingreactie

Naast de Gram-kleuring kunnen deze twee technieken toegepast worden om snel geïnformeerd te zijn over de verwekker.

Bij antigeen-detectie worden specifieke antistoffen gebruikt om het kapselpolysaccharide van *N.meningitidis*, *H.influenzae*, *S.pneumoniae* of de gist *Cryptococcus neoformans* aan te tonen (Nederlands Referentielaboratorium, 1992). Het is goed te bedenken dat deze test niet gevoeliger is dan een goed uitge-

voerd microscopisch onderzoek van de liquor. Antigeen-detectie is vooral van belang bij patiënten die vóór de lumbale punctie al met antibiotica waren behandeld.

Met de polymerase-kettingreactie (Eng.: PCR) kan men een minieme hoeveelheid microbiel DNA aantonen. Deze techniek zal waarschijnlijk vooral van waarde blijken bij die vormen van meningitis waarbij de kweek nogal eens negatief is of pas na enkele weken positief wordt (bijvoorbeeld reeds met antibiotica behandelde bacteriële meningitis of meningitis tuberculosa). Nadelen van de test zijn dat speciale apparatuur en specifieke stukjes DNA nodig zijn en dat gemakkelijk contaminatie kan optreden waardoor de specificiteit daalt. Bij bacteriële meningitis is tot nu toe weinig ervaring opgedaan met de PCR (van Ketel, 1990).

Gevoeligheid

N.meningitidis is gevoelig voor de meeste antimicrobiële middelen en penicilline is het antibioticum van eerste keuze. Enkele jaren geleden werden in Spanje, Zuid-Afrika en Engeland de eerste stammen gevonden die verminderd gevoelig waren voor penicilline. Behandeling met dit antibioticum leidde toch tot genezing van de patiënt (Uriz, 1991).

In Nederland is ongeveer 10% van de stammen van *H.influenzae* ongevoelig voor amoxicilline door productie van β -lactamase (Nederlands Referentielaboratorium, 1992). Voor zowel *N.meningitidis* als *H.influenzae* is een cefalosporine van de derde generatie, zoals cefotaxim, of chlooramfenicol een goed alternatief antibioticum.

Al jaren komen in diverse delen van de wereld pneumokokken voor die verminderd gevoelig of geheel ongevoelig zijn voor penicilline. In Nederland worden deze stammen bij patiënten met sepsis of meningitis slechts incidenteel geïsoleerd. Ongevoeligheid voor chlooramfenicol en de cefalosporines

Tabel 2. Enige gegevens* over de samenstelling van de liquor bij meningitis

	Aantal (soort) leucocyten (x10 ⁶ /l)	Eiwit (g/l)	Ratio liquor/bloed-glucose
Normaal	0-5 (lymfocyten)	< 0,45	1/2 - 2/3
Virale meningitis	tot 500 (meestal lymfocyten)	tot 1,0	Normaal
Bacteriële meningitis	100-duizenden (granulocyten)	0,5-3,0	< 1/2

* Deze gegevens zijn slechts een richtlijn

komt in sommige landen ook voor bij pneumokokken. De behandeling van patiënten met ziekte door dergelijke stammen vereist het gebruik van antibiotica zoals vancomycine of teicoplanine en rifampicine.

Literatuur

1. Bol P. Epidemiology of bacterial meningitis in the Netherlands, volume 2. Proefschrift. Amsterdam, 1987.
2. Ketel RJ van, Wever B de, Alphen L van. Detection of *Haemophilus influenzae* in cerebrospinal fluids by polymerase chain reaction DNA amplification. *J Med Microbiol* 1990; 33: 271-4.
3. McGee Z, Baringer JR. Acute meningitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases (3d ed). New York: Churchill Livingstone Inc., 1990: 741-55.
4. Mulder CJJ. Neonatal meningitis in the Netherlands. Proefschrift. Amsterdam, 1984.
5. Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology, and progress. *N Engl J Med* 1992; 327: 864-72.
6. Scholten RJPM. The increased incidence of meningococcal disease in the Netherlands, 1980-1990. Proefschrift. Amsterdam, 1993.
7. Spanjaard L. Epidemiology of bacterial meningitis in the Netherlands, volume 1. Proefschrift. Amsterdam, 1986.
8. Spanjaard L. Meningitis en andere infecties van het centrale zenuwstelsel. In: Verbrugh HA, Mouton RP, Polderman AM, eds. Medische microbiologie. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten, 1992: 372-86.
9. Uriz S, Pineda V, Grau M, et al. *Neisseria meningitidis* with reduced sensitivity to penicillin: observations in 10 children. *Scand J Infect Dis*. 1991; 23: 171-4.
10. Wilterdink JB. Medische virologie, 4e dr. Bohn, Scheltema & Holkema, Utrecht, 1987.

Kliniek van bacteriële meningitis

Drs. R.F. Kornelisse * Dr. R. de Groot **

Introductie

Bacteriële meningitis is een aandoening die frequent voorkomt op kinderleeftijd en die vaak ernstige neurologische restverschijnselen tot gevolg heeft. De morbiditeit en de mortaliteit van deze aandoening zijn de laatste decennia niet afgenomen ondanks de vooruitgang op het gebied van antimicrobiële therapie en medische zorg. Echter, het sterk toegenomen inzicht in de pathofysiologie van meningitis heeft geleid tot de ontwikkeling en toepassing van anti-inflammatoire therapieën die zullen resulteren in een verbetering van de prognose. Daarnaast zal de incidentie van meningitis door *H. influenzae* de komende jaren sterk dalen door het per 1 juli 1993 in het Rijksvaccinatieprogramma geïntroduceerde Hib-vaccin (PRP-T vaccin van Mérieux).

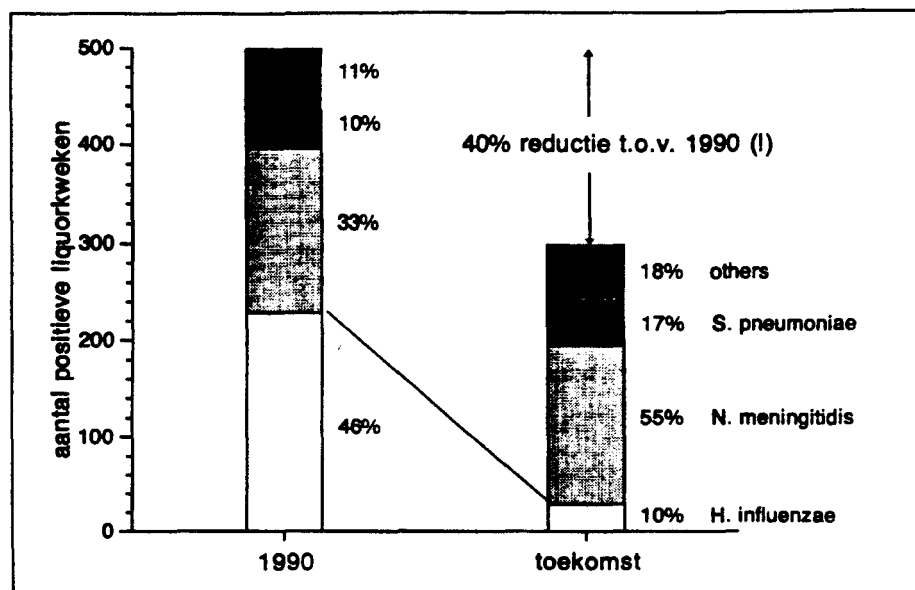
In dit artikel zullen wij achtereenvolgens de epidemiologie, pathogenese en pathofysiologie, diagnose, behandeling en prognose van bacteriële meningitis bespreken.

Epidemiologie

Bacteriële meningitis heeft een piekincidentie op de zuigelingen en kleuterleeftijd. De belangrijkste verwekkers bij 939 in 1990 door het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis van de UvA en RIVM geregistreerde kinderen en volwassenen met bacteriële meningitis waren *N. meningitidis* (44 %), *H. influenzae* (26 %) en *S. pneumoniae* (15 %) 23. Het voorkomen van deze ziekteverwekkers is sterk leeftijdsafhankelijk. Meningococce- en pneumococceinfecties worden relatief vaak gezien bij oudere kinderen en volwassenen. Invasieve *H. influenzae* infecties daarentegen komen vrijwel alleen voor onder de leeftijd van 5 jaar. De absolute en relatieve frequentieverdeling van verwekkers in de laatstgenoemde leeftijdscategorie zullen sterk veranderen door de introductie van het eerdergenoemde Hib-vaccin (figuur 1).

* arts-onderzoeker

** kinderarts-infectioloog, Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam



Figuur 1. Aantal positieve liquorkweken voor en na introductie van het Hib-vaccin. Weergave van absolute en relatieve frequenties van verwekkers bij 0-4 jarigen uitgaande van de epidemiologische gegevens van 1990.

Pathogenese en pathofysiologie

De drie belangrijkste verwekkers van bacteriële meningitis kunnen allen de nasopharynx van gezonde individuen koloniseren. Alvorens te hechten aan de mucosa van de nasopharynx moeten een aantal afweermechanismen worden vermeden zoals secretoir IgA en mucociliaire klaring. De drie micro-organismen produceren een IgA-protease waardoor het secretoire IgA₁ wordt afgebroken. Via weefselinvasie kunnen zij vervolgens in de bloedbaan komen waarbij een bacterimie ontstaat. Bacteriën kunnen vanuit de bloedbaan via de plexus choroideus in de liquor cerebrospinalis terecht komen en aanleiding geven tot meningitis.

Dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat naast de rol van levende micro-organismen bij de inductie van meningitis, ook componenten van bacteriën in de vorm van celwandbestanddelen zoals teichoïnezuur en peptidoglycaan bij Gram-positieve bacteriën en bacteriële celwandfragmenten van Gram-negatieve micro-organismen zoals lipopolysaccharide (endotoxine) een heftige ontstekingsreactie in het centraal zenuwstelsel (CZS) geven²⁵. Dit is van belang daar toediening van antibiotica bij bacteriële meningitis resulteert in een significante stijging van endotoxine in de liquor door bacteriolyse, gevolgd door een sterke toename van ontstekingsmediatoren (TNF α en IL-1 β) en -parameters (leucocyten, glucose, lactaat en eiwit)^{12,14,26}. De

cytokines TNF α en IL-1 β zijn uiterst krachtige biologische actieve factoren die een ontstekingsreactie initiëren¹⁵. Recent is aangetoond dat kinderen met bacteriële meningitis en hoge endotoxine, TNF α en IL-1 β spiegels in de liquor een slechtere prognose hebben dan kinderen met lage spiegels^{1,11,13,14,16}.

Naast cytokines spelen ook anderen factoren een belangrijke rol. Leucocyten bereiken het liquor compartiment via een proces dat wordt gemedieerd door adhesie-receptoren op leucocyten (CD18) en endotheelcellen. Geactiveerde leucocyten produceren toxische produkten zoals vrije zuurstofradicalen. Tezamen met complement, arachidonzuurmetabolieten en platelet aggregating factor (PAF) geeft het complex aan ontstekingsmediatoren veranderingen in het hersenmetabolisme, een toename van de intracraniele druk, de ontwikkeling van hersenoedeem en een vermindering van de hersendoorbloeding^{1,16,28}. Uiteindelijk kan dit resulteren in directe schade aan de hersenen. Inzicht in deze pathofysiologische processen heeft aanleiding gegeven tot de ontwikkeling van anti-inflammatoire therapieën.

Diagnose

Het klinische beeld van kinderen en volwassenen met bacteriële meningitis wordt in belangrijke mate bepaald door de leeftijd. De symptomatologie bij zuigelingen en peuters is veelal weinig specifiek, te

weten koorts, prikkelbaarheid en slecht drinken. Een bomberende fontanel en de aanwezigheid van luierpijn zijn hierbij kenmerkende symptomen. Oudere kinderen en volwassenen vertonen karakteristieke symptomen zoals een gedaald bewustzijn en nekstijfheid (driepootfenomeen, tekenen van Kernig en Brudzinski). Een diagnostisch lumbaalpunctie zal in het algemeen worden uitgevoerd bij de geringste verdenking op een bacteriële meningitis. Immers, een snelle diagnose en behandeling zijn belangrijke prognostische factoren. De liquor is bij een bacteriële meningitis meestal troebel en er zijn zowel neutrofiële granulocyten als bacteriën aanwezig. Het liquor eiwit- en lactaatgehalte zijn vaak sterk verhoogd, het glucosegehalte is veelal sterk verlaagd.

Therapie

Antimicrobiële therapie

De empirische antimicrobiële behandeling van kinderen met meningitis bestaat uit toediening van een derde generatie cephalosporine of een combinatie van ampicilline en chlooramphenicol. Thans is er nog geen overeenstemming ten aanzien van het initiële antibiotische beleid²⁰. De combinatie van ampicilline en chlooramphenicol is vele jaren een effectieve empirische behandeling geweest. De snelle toename van ampicilline resistente *β*-lactamase vormende *H. influenzae* in vele delen van Europa en de Verenigde Staten is echter een belangrijk probleem⁷. Een recent uitgevoerd Europees onderzoek toont een gemiddeld percentage van 10 % (bijvoorbeeld Spanje 31 %, Nederland 10 %, Duitsland 2%) in de participerende landen^{7,10}. Chlooramphenicol resistente *H. influenzae* zijn ook gerapporteerd. Gezien de interindividuele variatie in biologische beschikbaarheid en de potentiële toxiciteit op beenmerg dient toepassing van chlooramphenicol gepaard te gaan met spiegelbepalingen. De snelle uitbreiding van voor penicilline resistente pneumococci en meningococci vormt momenteel een grote reden tot bezorgdheid.

Alhoewel de combinatie van ampicilline en chlooramphenicol in Nederland zeker kan worden toegepast is empirische behandeling met derde generatie cephalosporinen tenminste gelijkwaardig. Hierbij komen drie cephalosporinen in aanmerking voor initieel gebruik bij kinderen met bacteriële meningitis: cefotaxim, ceftriaxon en ceftazidim.

Nadat de kweekuitslag en gevoeligheid bekend zijn geworden kan de antibiotische therapie op geleide van het antibiogram worden gewijzigd naar: benzylpenicilline 200.000 E/kg/dag iv in 6 doses (max. dagdosis 20 x 10⁶ E) voor *S. pneumoniae* en *N. meningitidis* of ampicilline of amoxicilline 200

mg/kg/dag iv in 4 doses (max. dagdosis 6 gram) voor niet *β*-lactamase vormende *H. influenzae*. Bij *β*-lactamase vormende *H. influenzae* kan de therapie met derde generatie cefalosporinen worden gecontinueerd.

Een behandelingsduur van 10 dagen bij *S. pneumoniae* en *H. influenzae* en van 7 dagen bij *N. meningitidis* wordt, indien het een ongecompliceerd verloopende meningitis betreft, als voldoende beschouwd¹⁹.

Anti-inflammatoire therapie

Corticosteroiden

Onderzoek heeft aangetoond dat de ontstekingsreactie in vitro en in het proefdiermodel wordt verminderd door voorbehandeling met dexamethason. Deze gunstige effecten hebben geleid tot prospectieve, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studies bij kinderen met bacteriële meningitis. Lebel et al. hebben aangetoond dat toediening van dexamethason (0.15 mg/kg à 6 uur gedurende 4 dagen) gepaard gaat met een significante vermindering van het aantal patiënten met gehoorverlies (15.5% vs. 3.3%; $p < 0.01$). Wat betreft neurologische restverschijnselen werden geen verschillen waargenomen. Tevens vonden zij bij follow-up dat de met dexamethason behandelde patiënten gemiddeld significant hogere ontwikkelingsscores dan de controlegroep hadden⁸. Een vergelijkbare studie werd uitgevoerd door Odio et al. waarbij een significante vermindering van neurologische restverschijnselen (inclusief gehoorverlies) in de groep kinderen behandeld met dexamethason werd waargenomen (38% vs. 14%; $p = 0.007$)¹⁷. Een open prospectieve studie bij kinderen en volwassenen in Egypte laat zien dat de mortaliteit en de frequentie van gehoorstoornissen en neurologische restverschijnselen significant lager waren in een subset patiënten met een pneumococci meningitis⁶. Recente vergelijkbare studies hebben daarentegen geen significante verschillen in restverschijnselen waargenomen^{22,30}. Bovendien hebben de studies van Lebel en Odio nagenoeg alleen betrekking op Hib meningitis. In Nederland daarentegen is *N. meningitidis* de belangrijkste verwekker van meningitis. Derhalve zijn de beschreven gunstige resultaten omstreden en niet goed van toepassing op de Nederlandse situatie. Deze mening wordt mede onderschreven door recente publicaties in het Geneesmiddelenbulletin en het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde^{3,5}. Tenslotte bestaan er zorgen omtrent het mogelijk optreden van maagbloedingen (Lebel 2%, Odio 0%). t.g.v. dexamethason. Men heeft vooralsnog geen nadelige gevolgen van de toediening van corticosteroiden kunnen vaststellen bij patiënten, die achteraf een virale meningitis bleken te hebben³¹.

Andere anti-inflammatoire therapieën

Monoclonale antistoffen gericht tegen endotoxine, TNF α , IL-1 β en CD18 op leucocyten hebben een anti-inflammatoir effect bij bacteriële meningitis. Toepassing van cyclooxygenase-remmers hebben tevens gunstige effecten laten zien^{28,29}. Pentoxifylline, een fosfodiesterase remmer, inhibeert de afgifte van TNF α en IL-1 β ²⁴. De geproduceerde toxische radicalen kunnen worden geneutraliseerd door superoxide dismutase en catalase (tabel 1).

Prognose

Neurologische restverschijnselen worden vaak waargenomen na een bacteriële meningitis. De incidentie van restverschijnselen is afhankelijk van de leeftijd, de aard van de verwekker, de tijd die verstrijkt tussen het eerste symptoom en aanvang van de behandeling, en de snelheid waarmee het liquor-compartiment wordt gesteriliseerd⁹. Gehoorverlies is het belangrijkste restverschijnsel na bacteriële meningitis en wordt volgens een recent uitgevoerde meta-analyse waargenomen bij gemiddeld 10% van de patiënten (tabel 2)⁴. Thans is meningitis verantwoordelijk voor 25% van alle kinderen met verworven slechthorendheid, die onderwijs voor doven en slechthorenden volgen²¹. Minder vaak voorkomende neurologische restverschijnselen zijn beschadiging van hersenzenuwen, hemi- of quadriparese, spierhypertonie, ataxie, epilepsie (2%), en de ontwikkeling van hydrocephalus. Wanneer men resultaten van diverse studies met elkaar vergelijkt, worden bij ongeveer 15% van alle kinderen blijvende neurologische restverschijnselen inclusief gehoorverlies gezien^{2,18,27}. Een deel van de kinderen toont tevens een vermindering van het psychosociaal functioneren ten gevolge van bacteriële meningitis.

Tabel 1: Anti-inflammatoire medicatie bij de behandeling van bacteriële meningitis.

- corticosteroiden
- monoclonale antilichamen
• anti-endotoxin (HA-1A)
• anti-IL-1 β ; anti-TNF α
• anti-CD18
- cyclooxygenase remmers
- pentoxifylline
- radical scavengers
• superoxide dismutase (SOD)
• catalase

Tabel 2: incidentie van permanent gehoorverlies na een bacteriële meningitis⁴.

verwekker	% gehoorverlies	betrouwbaarheidsinterval %
<i>N. meningitidis</i>	7.5	5.0-10.1
<i>H. influenzae</i>	11.4	9.3-13.5
<i>S. pneumoniae</i>	31.8	20.7-42.8

Tot besluit

Bacteriële meningitis is een ernstige ziekte op de kindleeftijd. Neurologische restverschijnselen worden waargenomen bij 15% van de kinderen met een bacteriële meningitis. Een snelle diagnose en behandeling bepalen voor een belangrijk deel de prognose. De toepassing van corticosteroiden als adjuvans therapie bij de behandeling van bacteriële meningitis geeft mogelijk minder restverschijnselen. Het recent ingevoerde Hib-vaccin in het Rijksvaccinatieprogramma en de ontwikkeling van een effectief vaccin tegen *N. meningitidis* en *S. pneumoniae* zullen de toekomstige incidentie van bacteriële sterk reduceren.

Referenties

- 1 Arditi M, Manogue KR, Caplan M, Yogev R. Cerebrospinal fluid cachectin/tumor necrosis factor- α and platelet-activating factor concentrations and severity of bacterial meningitis in children. *J Infect Dis* 1990; 162: 139-147
- 2 Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 389-394
- 3 Derckx HHF et al. Bacteriële meningitis op de kindleeftijd. *Gebu* 1993; 27: 62-65
- 4 Fortnum HM. Hearing impairment after bacterial meningitis: a review. *Arch Dis Childh* 1992; 67: 1128-1133
- 5 Gans de J, Enting R, Vermeulen M. Aanvullende behandeling van bacteriële meningitis met corticosteroiden nog onvoldoende onderbouwd. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 172-175
- 6 Girgis NI, Farid Z, Mikhail IA, Farrag I, Sultan Y, Kilpatrick ME. Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 848-851
- 7 Groot de R, Dzoljic-Danilovic G, Klingerden van B, Goessens WHF, Neijens HJ (1991) Antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae*: mechanisms, clinical importance and consequences for therapy. *Eur J Pediatr* 150: 534-546

- 8 Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, Chrane DF, Jean Hoyt M, Stewart SM, Kennard BD, Olsen KD, McCracken GH. Dexamethason therapy for bacterial meningitis. Result of two double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med* 1988; 319: 964-971
- 9 Lebel MH, McCracken GH. Delayed cerebrospinal fluid sterilization and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children. *Pediatrics* 1989; 83: 161-167
- 10 Machka K, Braveny I, Dabernat H, Dornbusch K, Dyck E van, Kayser FH, Klingeren B van, Mittermayer H, Perea E, Powell M. Distribution and resistance patterns of *Haemophilus influenzae*: a European cooperative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7: 14-24
- 11 McCracken GH, Sarff LD. Endotoxin in cerebrospinal fluid. Detection in neonates with bacterial meningitis. *JAMA* 1976; 235: 617-620
- 12 Mertsola J, Ramilo O, Mustafa MM, Sez-Llorens X, Hansen EJ, McCracken GH. Release of endotoxin after antibiotic treatment of Gram-negative meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 904-906
- 13 Mustafa MM, Lebel MH, Ramilo O, Olsen KD, Reisch JS, Beutler B, McCracken GH. Correlation of interleukin-1 β and cachectin concentrations in cerebrospinal fluid and outcome from bacterial meningitis. *J Pediatr* 1989a; 115: 208-213
- 14 Mustafa MM, Mertsola J, Ramilo O, Sáez-Llorens X, Risser RC, McCracken GH. Increased endotoxin and interleukin-1 β concentrations in cerebrospinal fluid of infants with coliform meningitis and ventriculitis associated with intraventricular gentamicin therapy. *J Infect Dis* 1989b; 160: 891-895
- 15 Mustafa MM, Ramilo O, Olsen KD, Franklin PS, Hansen EJ, Beutler B, McCracken GH. Tumor necrosis factor in mediating experimental *Haemophilus influenzae* type B meningitis. *J Clin Invest* 1989c; 84: 1253-1259
- 16 Mustafa MM, Ramilo O, Sáez-Llorens X, Olsen KD, Magness RR, McCracken GH. Cerebrospinal fluid prostaglandins, interleukin 1 β , and tumor necrosis factor in bacterial meningitis. Clinical and laboratory correlations in placebo-treated and dexamethason-treated patients. *ADJC* 1990; 144: 883-887
- 17 Odio CM, Faingezicht I, Paris M, Nassar M, Baltodano A, Rogers J, Sez-Llorens X, Olsen KD, McCracken GH. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1525-1531
- 18 Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, Feigin RD. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990; 323: 1651-1657
- 19 Radetsky M. Duration of treatment in bacterial meningitis: a historical inquiry. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 2-9
- 20 Roord JJ. Richtlijnen bacteriële meningitis bij kinderen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 831-834
- 21 Rijn van PM (1989). Causes of early childhood deafness. Proefschrift, Katholieke Universiteit Nijmegen.
- 22 Schaad UB, Lips U, Gnehm HE, Blumberg A, Heinzer I, Wedgwood J. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. *Lancet* 1993; 342: 457-461
- 23 Spanjaard L. Bacterial meningitis in the Netherlands. Annual report 1990. Netherland reference laboratory for bacterial meningitis WHO collaborating centre. University of Amsterdam.
- 24 Sullivan GW, Carper HT, Novick WJ, Mandell GL. Inhibition of inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifylline. *Infect Immun* 1988; 57: 1722-1729
- 25 Syrogiannopoulos GA, Hansen EJ, Erwin AL, Munford RS, Rutledge J, Reisch JS, McCracken GH. *Haemophilus influenzae* type b lipooligosaccharide induces meningeal inflammation. *J Infect Dis* 1988; 157: 237-244
- 26 Täuber MG, Shibl AM, Hackbarth CJ, Larrick JW, Sande MA. Antibiotic therapy, endotoxin concentration in cerebrospinal fluid, and brain edema in experimental *Escherichia coli* meningitis in rabbits. *J Infect Dis* 1987; 156: 456-462
- 27 Taylor HG, Mills EL, Ciampi A, du Berger R, Watters GV, Golg R, MacDonald N, Michaels RH. The sequelae of *Haemophilus influenzae* meningitis in school-age children. *N Engl J Med* 1990; 323: 1657-1663
- 28 Tuomanen E, Hengstler B, Rich R, Bray MA, Zak O, Tomasz A. Nonsteroidal anti-inflammatory agents in the therapy for experimental *pneumococcal* meningitis. *J Infect Dis* 1987; 155: 985-990
- 29 Tuomanen EI, Saukkonen K, Sande S, Cioffe C, Wright SD. Reduction of inflammation, tissue damage, and mortality in bacterial meningitis in rabbits treated with monoclonal antibodies against adhesion-promoting receptors of leukocytes. *J Exp Med* 1989; 170: 959-968
- 30 Wald E and US Meningitis Study Group. Dexamethasone for children with bacterial meningitis (abstract 72). In: Program and abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1992. Washington, DC: American Society for Microbiology
- 31 Waagner DC et al. Lack of adverse effects of dexamethasone therapy in aseptic meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 922-923

Preventie van meningitis

prof. dr. J. Dankert*

Inleiding

Bacteriële meningitis kan door vrijwel elke bacteriesoort worden veroorzaakt en komt op alle leeftijden voor. Dit betekent dat preventie van alle gevallen onmogelijk is. Om verspreiding van potentieel besmettelijke bacteriële meningitis, zoals ten gevolge van *Neisseria meningitidis* of *Haemophilus influenzae* type b te voorkomen, worden chemoprophylaxe of vaccinatie toegepast als preventieve maatregelen.

N. meningitidis (meningokok) en *H. influenzae* type b (Hib) zijn met *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok) de drie meest voorkomende verwekkers van bacteriële meningitis¹. Van alle gevallen van bacteriële meningitis in Nederland wordt bijna de helft door meningokokken veroorzaakt¹.

Bacteriële meningitis ten gevolge van deze bacteriesoorten ontstaat vrijwel altijd doordat bacteriën via de bloedbaan de meningen bereiken nadat het slijmvlies van de nasopharynx ermee is gekoloniseerd.

Bij 5 tot 10 % van de bevolking is de meningokok in de nasopharynx aanwezig voor langere of kortere tijd². Het percentage dragers is het hoogst bij oudere kinderen en jonge volwassenen.

Voor Hib is bij puntprevalentiemetingen 1 tot 5 % van de kinderen jonger dan 15 jaar drager³. Jonge volwassenen zijn meestal geen drager meer. Hib-meningitis is dan ook vooral een ziekte van jonge kinderen. Op 5-jarige leeftijd zijn bijna alle kinderen gekoloniseerd geweest.

Voor pneumokokken varieert het percentage dragers op de kinderleeftijd van 25 tot 45 % en is veel hoger dan bij volwassenen⁴.

Verspreiding van de drie bacteriesoorten vindt plaats door aerogene besmetting uit de nasopharynx of door direct contact, zoals zoenen of knuffelen.

Bij meningokokkendragers met een co-existente virus infectie is de afgifte van meningokokken aan de lucht verhoogd. Of dit ook geldt voor de andere twee bacteriesoorten is aannemelijk, maar niet overtuigend bewezen.

Voor de drie bacteriesoorten geldt dat slechts bij een gering percentage dragers invasie van de bacterie vanuit nasopharynx naar de bloedbaan plaatsvindt. Hierbij spelen zowel gastheergebonden als bacterie-specifieke factoren een rol. Het ontbreken van

beschermende antistoffen tegen dragerstammen is één van de risicofactoren voor het ontstaan van de ziekte.

Geassocieerde gevallen van bacteriële meningitis

Dragerschap is het gevolg van een verspreiding van de bacteriën uit de nasopharynx van dragers of patiënten. In de naaste omgeving van een ziektegeval zoals in gezin, schoolklas of kinderdagverblijf kan het percentage dragers stijgen. Daardoor kunnen zogenaamde geassocieerde gevallen van meningitis ontstaan. Deze gevallen worden gedefinieerd als ziektegevallen door eenzelfde verwekker in de naaste omgeving van een patiënt met meningitis (de indexpatiënt) in een periode tot 31 dagen na het ontstaan van de ziekte of de ziekenhuisopname van de indexpatiënt³. Ziektegevallen die zich voordoen op de eerste dag na het ziek worden van de indexpatiënt of diens ziekenhuisopname, worden aangeduid als co-primair. Hierbij wordt er vanuit gegaan dat dezelfde drager de besmettingsbron is geweest voor zowel het co-primaire ziektegeval als voor de indexpatiënt. Voor secundaire ziektegevallen kan de indexpatiënt de besmettingsbron zijn geweest. De duur van de periode waarin sprake is van een verhoogd risico voor personen in de naaste omgeving van een patiënt met meningitis ten opzichte van de bevolking in het algemeen, is niet precies vastgesteld. In sommige studies wordt een langere periode dan 31 dagen aangehouden. Ongeveer driekwart van de geassocieerde gevallen van meningokokken en Hib-meningitis doen zich evenwel binnen 2 weken na het eerste ziektegeval voor⁵.

Het risico voor geassocieerde meningokokkenziekte

Voor huisgenoten van een patiënt met meningokokkenmeningitis of -sepsis is het risico voor het krijgen van meningokokkenziekte 500 tot 800 maal

*medisch microbioloog, Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis van UvA/RIVM, AMC Amsterdam.

hoger dan voor de bevolking in het algemeen (6). In dit onderzoek in de Verenigde Staten was de secundaire ziektefrequentie voor huisgenoten 0,4 %. In een eerder onderzoek in de Verenigde Staten was de geassocieerde ziektefrequentie 992 per 100 000 bij een primaire ziektefrequentie van 2,1 per 100.000 ⁷. De secundaire ziektefrequentie in Nederland werd geschat op 0,5% ³. In recent onderzoek werd een secundaire ziektefrequentie van 5 per 1506 (0,3 %) gevonden bij een primaire ziektefrequentie in de onderzoeksperiode van 4 per 100.000 ⁸. Het risico voor kinderen jonger dan 15 jaar onder de huisgenoten is groter dan voor ouderen.

De kans op geassocieerde ziektegevallen bij huisgenoten is veel hoger dan bij klasgenoten in school of kinderdagverblijf. Dit blijkt ondermeer uit de resultaten van een onderzoek in België. De kans op meningokokkenziekte was voor huisgenoten van een patiënt 1245 maal hoger, in het kinderdagverblijf 76 maal hoger en in de kleuterschool 23 maal hoger dan in de hele bevolking ⁹. Of er voor klasgenoten van een patiënt met meningokokkenziekte op de lagere of middelbare school sprake is van een verhoogde kans op het krijgen van de ziekte is niet onderzocht.

Het risico voor geassocieerde Hib-meningitis

Geassocieerde gevallen van Hib-meningitis zijn reeds in 1909 beschreven ¹⁰. Uit onderzoeken, alle gepubliceerd na 1977, naar het voorkomen van geassocieerde Hibziekte bij huisgenoten blijkt dat vrijwel alle geassocieerde gevallen zich voordoen bij kinderen van 4 jaar of jonger ¹¹⁻¹⁶. In tabel 1 zijn de gegevens van deze onderzoeken,

retrospectief ^{11,12} of prospectief ¹³⁻¹⁶ uitgevoerd, weergegeven.

De kans op geassocieerde gevallen was het grootst voor de 0- tot 2-jarigen. De secundaire ziektefrequentie bedroeg 4%. Voor kinderen jonger dan 2 jaar in een gezin met een Hib-meningitispatiënt is de kans op de ziekte 500 tot 1000 maal hoger dan voor de leeftijdsgenoten zonder een patiënt met Hib-meningitis in de naaste omgeving. Voor kinderen jonger dan 4 jaar is het risico 100 tot 500 maal hoger.

De secundaire ziektefrequentie van Hib-meningitis onder Nederlandse kinderen werd op ongeveer 0,25% geschat ³.

Geassocieerde gevallen van Hib-ziekte komen ook voor bij kinderen in kinderdagverblijven. In 5 onderzoeken ¹⁶⁻²⁰ waren 16 (1,1 %) geassocieerde gevallen op een totaal van 1430 contacten (tabel 1). Tien gevallen werden bij 376 kinderen in een retrospectief onderzoek opgespoord ¹⁷. In vier prospectief uitgevoerde onderzoeken bedroeg de secundaire ziektefrequentie slechts 0,5 %. Alle secundaire gevallen waren nooit ouder dan 26 maanden. Het risico was, evenals bij huisgenoten, leeftijdsafhankelijk en verbonden met de duur en de intensiteit van het contact met de indexpatiënt in het lokaal.

Studies waarin geassocieerde gevallen van pneumokokkenmeningitis zijn beschreven, ontbreken.

Chemoprophylaxe

Onder chemoprophylaxe wordt verstaan het voorschrijven van antimicrobiële middelen aan contacten van patiënten met meningitis ten gevolge van meningokokken of Hib met als doel geassocieerde ziektegevallen te voorkomen.

Tabel 1. Risico van geassocieerde Hib-ziektegevallen*

Huisgenoten				Kleuterdagverblijven			
Ziektegevallen/contacten (%)				Ziektegevallen/contacten (%)			
<4jaar		>4jaar		Ref			Ref
2/212	(0.9)	0/717	-	11	1/131	(0.8)	16
8/378	(2.1)	1/3933	(0.02)	12	0/376	(2.7)	17
1/62	(1.6)	0/334	-	13	0/361	-	18
2/164	(1.2)			14	0/370	-	19
4/92	(4.3)	0/463	-	15	5/292	(1.7)	20
3/127	(2.4)	0/477	-	16			
totaal					totaal		
20/1035	(1.9)	1/5924	(0.02)		16/1430	(1.1)	

* Meningitis, epiglottitis

Door middel van chemoprophylaxe wordt getracht meningokokken of Hib uit de keel van dragers te elimineren en daarmee verspreiding van de ziekte te voorkomen. Bovendien zou chemoprophylaxe bij pas gekoloniseerde personen een eventuele invasie van de bacteriën uit de keel naar de bloedbaan kunnen verhinderen. Aanvankelijk werd chemoprophylaxe alleen voor de preventie van meningokokkenmeningitis toegepast en werd hiervoor een sulfonamide gebruikt ²¹. Ten gevolge van het ontstaan van sulfonamide ongevoelige meningokokken waardoor de sulfaprophylaxe faalde ⁷ worden tegenwoordig andere antibiotica gebruikt. Er is veel onderzoek verricht naar het effect van antibiotica op het dragerschap van meningokokken ²². Penicilline, ampicilline, erythromycine, tetracycline elimineren de meningokok bij dragers niet (tabel 2).

Het dragerschap van Hib wordt evenmin geëlimineerd door ampicilline, erythromycin, co-trimoxazol en cefaclor. Rifampicine bleek zowel het dragerschap van meningokokken ²³ als Hib ²⁴ te elimineren. De dosering en de duur van de behandeling bij meningokokken en Hib-dragers verschilt echter.

Behandeling met rifampicine (dosering 2 dd 10 mg/kg p.o., maximaal 600 mg per dosis; voor kinderen jonger dan 1 maand 2 dd 5 mg/kg p.o.) gedurende twee dagen leidt tot eradicatie van meningokokken, maar niet van Hib bij dragers. Voor de eliminatie van het Hib-dragerschap is een dosis van 20 mg/kg (max. 600 mg) p.o. éénmaal per dag gedurende vier dagen nodig ²¹.

Chemoprophylaxe met rifampicine heeft bijwerkingen zoals een rode verkleuring van tranen, urine en zachte contactlenzen, diarree, duizeligheid en leverfunctiestoornissen. Bovendien zijn er interacties met chlooramfenicol, anticoagulantia en orale anticonceptiva. Toediening van rifampicine is in de zwangerschap en bij icterus gecontraïndiceerd.

Voor de chemoprophylaxe bij meningokokkenmeningitis komen twee andere antibiotica in aanmerking als alternatief: ceftriaxon en ciprofloxacin ²¹.

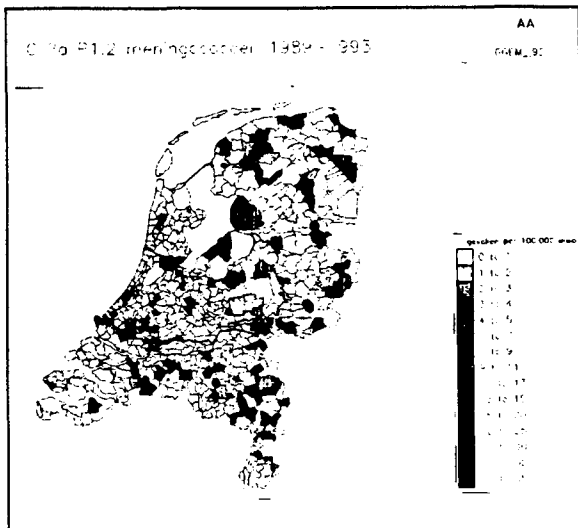
Ceftriaxon, een derde generatie cefalosporine elimineerde meningokokken bij 97% van de dragers na éénmalige intramusculaire toediening (250 tot 500 mg; kinderen 10-25 mg/kg). Toediening van ciprofloxacin, een fluorochinolon (éénmalige dosis van 500 mg), leidde eveneens tot eradicatie van meningokokken bij 97 % van de dragers ervan ²¹. Aan kinderen onder de 18 jaar en zwangeren mag ciprofloxacin niet worden toegediend. Voor beide antibiotica geldt dat het aantal studies naar het effect als chemoprophylaxe voor meningokokkenmeningitis onbekend is. Voor eradicatie van Hib-dragerschap zijn geen studies met andere middelen beschreven.

Voorkomt chemoprophylaxe geassocieerde gevallen van meningitis?

Bij rekruten in de Tweede Wereldoorlog ten tijde van meningokokkenmeningitisepidemieën is de preventie van sulfaprophylaxe gebleken ²¹. Het effect van rifampicineprophylaxe op het voorkomen van meningokokkenmeningitis is niet aangetoond door middel van goed onderzoek. Toepassing ervan is gebaseerd op een onderzoek waarin werd geconstateerd dat bij 1179 huisgenoten zonder prophylaxe vijf gevallen van secundaire meningitis ontstonden en dat bij 693 huisgenoten met prophylaxe geen geassocieerde ziektegevallen voorkwamen ⁶. Desondanks zijn bij contacten die rifampicine-prophylaxe kregen geassocieerde gevallen geconstateerd. Bij sommigen door voor rifampicine ongevoelige stammen ²⁵. Bij anderen vanwege rekolonisatie enige tijd na de prophylaxe ²⁶. Het effect van rifampicine-chemoprophylaxe op de preventie van geassocieerde Hib-meningitis is prospectief onderzocht. Geen van de 1112 kinderen en volwassenen met prophylaxe, het betrof zowel huisgenoten als klasgenoten in een kinderdagverblijf, kreeg meningitis. Van de 765 niet behandelde personen kregen er vier meningitis ¹⁶. Het aantal gevallen was echter te gering om de effectiviteit van prophylaxe

Tabel 2. Eliminatie van meningokokken en Hib bij dragers

Meningokokkendrager		Hib-drager	
Behandeld met	negatief (%)	Behandeld met	negatief (%)
Oxytetracycline	5	Cefaclor	18
Erythromycine	0	Erythromycine	20
Penicilline	25-50	Co-trimoxazol	58
Ampicilline	32	Ampicilline	20
Minocycline	83	Rifampicine (10 mg/kg)	71
Rifampicine (10 mg/kg)	93	Rifampicine (20 mg/kg)	96



Figuur 1. Regionale clustering van meningitis door serogroep C 2a:pl.2.

voor huisgenoten en de contacten in het kleuterdagverblijf vast te stellen. Makintubee e.a.²⁰ onderzochten prospectief het effect van rifampicine-profylaxe in een crèche en vonden dat Hib-ziekte ontstond bij één van de 393 contacten met profylaxe en bij vijf van de 292 contacten zonder profylaxe ($p < 0,05$).

Chemoprofylaxe: voor wie en wanneer?

Buitenland

In de Verenigde Staten en Groot-Brittannië wordt rifampicine chemoprofylaxe voor meningokokkenziekte voorgeschreven aan alle huisgenoten (uitgezonderd zwangeren) en aan de index patiënt in het ziekenhuis²¹. De reden daarvoor is dat de indexpatiënt drager blijft ondanks behandeling voor de ziekte met penicilline, chlooramfenicol of amoxicilline.

Andere contacten die in de genoemde twee landen in aanmerking komen voor chemoprofylaxe zijn klasgenoten en begeleiders in kleuterdagverblijven, klasgenoten en onderwijzend personeel op school en medisch personeel dat zeer nauw in contact met een patiënt is geweest (mond-op-mond beademing)²¹.

Ten aanzien van de chemoprofylaxe voor Hib-meningitis geldt dat in de Verenigde Staten en Groot-Brittannië alle huisgenoten en de indexpatiënt chemoprofylaxe krijgen, wanneer er buiten de patiënt in het gezin kinderen van 4 jaar of jonger zijn²⁷. Chemoprofylaxe voor contacten van Hib-meningitispatiënt in kinderdagverblijven wordt in de Verenigde Staten voorgeschreven als in de klas van de patiënt kinderen jonger dan 2 jaar voorkomen. Bij oudere

kinderen wordt chemoprofylaxe geadviseerd als zich in de klas twee of meer gevallen binnen 60 dagen na de indexpatiënt voordoen.

Nederland

In Nederland wordt chemoprofylaxe met rifampicine voor meningokokkenziekte bij huisgenoten niet bindend voorgeschreven. Chemoprofylaxe kan in overweging worden genomen, maar over het toepassen ervan zijn de meningen verdeeld^{3,8,28}. Eén van de geassocieerde meningitisgevallen onder huisgenoten in een recent Nederlands onderzoek werd naar alle waarschijnlijkheid besmet door de indexpatiënt na diens terugkeer uit het ziekenhuis waar chemoprofylaxe achterwege was gebleven⁸. Uit hetzelfde onderzoek bleek dat in Nederland van 1130 ondervraagde huisgenoten van een patiënt met meningokokkenmeningitis 627 (55%) één of andere vorm van chemoprofylaxe kregen⁸. Slechts bij 46% van hen werd de profylaxe optimaal geacht, hetgeen inhield dat alle huisgenoten uiterlijk één dag na ziekenhuisopname van de indexpatiënt rifampicine kregen.

Op grond hiervan en de bevinding dat eenzelfde frequentie van geassocieerde meningitis in Nederland, de Verenigde Staten en Groot-Brittannië bij huisgenoten werd gevonden, werd een heroverweging van het advies bepleit⁸. In de heroverweging moet worden afgewogen of alle huisgenoten van een meningitispatiënt, ongeacht de leeftijdsverdeling, voor chemoprofylaxe in aanmerking komen óf dat huisgenoten alleen chemoprofylaxe krijgen wanneer er, buiten de patiënt, enig lid van het huishouden jonger is dan 5³ of 15 jaar. Bij de heroverweging moet ook de chemoprofylaxe van de indexpatiënt in het ziekenhuis in ogenschouw worden genomen, omdat na ontslag de patiënt meestal nog drager is en de stam opnieuw kan verspreiden onder huisgenoten⁸.

Voor contacten buiten gezinsverband wordt in het algemeen de regel gehanteerd dat chemoprofylaxe wordt toegepast als twee of meer geassocieerde gevallen voorkomen.

Ten aanzien van chemoprofylaxe voor Hib-meningitis is in Nederland geen advies uitgebracht.

Preventie van meningitis door vaccinatie

In principe is vaccinatie een geschikte methode om een doeltreffende preventie van meningitis door meningokokken, Hib of pneumokokken te bewerkstelligen. Vaccinatie moet dan wel op jeugdige leeftijd plaatsvinden, vanwege de frequentie van de ziekte op de jonge leeftijd¹.

Preventie tegen meningokokken

De afweer tegen meningokokken berust onder andere op bactericide antistoffen gericht tegen serogroep-specifieke kapselpolysacchariden en tegen (type-specifieke) buitenmembraaneiwitten. Gezuiverde polysacchariden van serogroep A, C, Y en W-135 worden toegepast in vaccins²¹. Er is ook een tetravalentvaccin tegen groep A, C, Y en W-135 beschikbaar. Het groep B polysaccharide is homoloog aan menselijk hersen- en zenuwweefsel waardoor immunologische tolerantie ontstaat en de immunogeniciteit van groep B-polysaccharide gering is. Meningokokken-polysaccharide vaccins induceren zoals andere polysaccharide vaccins een T-cel onafhankelijke immunorespons die matig is of ontbreekt bij kinderen jonger dan 2 jaar²⁹. Bij volwassenen wordt ongeveer 10 tot 14 dagen na een éénmalige vaccinatie een hoog antistofgehalte gevonden. Deze snelle reactie berust op de natuurlijke immuniteit, die zich grotendeels heeft ontwikkeld door contact met kruisreagerende antigenen afkomstig van andere bacteriën. De duur van bescherming na vaccinatie is ongeveer 2 tot 4 jaar²⁹. Het groep C-vaccin is gebruikt om rekruten in de Verenigde Staten te vaccineren en heeft geleid tot het verdwijnen van groep C meningitis bij bijna de gehele gevaccineerde groep²⁹. Tegenwoordig worden in de Verenigde Staten de militairen met het tetravalente vaccin gevaccineerd. In Nederland zijn de serogroepen A, C, Y, en W-135 in 25% van alle gevallen van meningokokkenziekte de oorzaak. In totaal betrof dit 135 gevallen in 1992¹. Vaccinatie met de polysaccharidevaccins van deze serogroepen vindt niet plaats binnen het Rijks Vaccinatie Programma. Soms worden deze vaccins selectief toegepast met name voor personen die in nauw contact (gaan) leven met de plaatselijke bevolking in gebieden waar serogroep A of C-meningitis (hyper)endemisch voorkomt. Bij kinderen jonger dan 2 jaar kan na twee vaccinaties ermee kortdurende bescherming worden bereikt²⁹. Personen met een predisponerende immunodeficiëntie voor meningitis, zoals asplenie (congenitaal of postoperatief), een complement- (C5-8) en properdinedeficiëntie dienen met het tetravalente vaccin te worden gevaccineerd²⁹. In geval van "clustering" van meningitis door serogroep A- of C-meningokokkengevallen op scholen, binnen sportvereniging of dorpen worden in sommige landen contacten of de bevolking gevaccineerd, teneinde de secundaire gevallen te voorkomen en de verspreiding van de ziekte tot stilstand te brengen. In gevallen waar vaccinatie geassocieerde meningitis beoogt te voorkomen, vervangt de vaccinatie de chemoprophylaxe niet. In Nederland zijn in een aantal regio's clusters van groep C-ziekte waar te nemen (figuur 1). Regionale vaccinatie is overwogen, maar op grond

van de aard van de verspreiding van de ziekte in de betreffende regio's en het verloop in de tijd, is besloten vaccinatie achterwege te laten.

Voor de preventie van meningokokkenziekte bestaat in Nederland, evenals in vele andere landen, behoefte aan een effectief vaccin tegen groep B-meningokokken, omdat die groep 75% van alle gevallen van meningokokkenmeningitis in ons land veroorzaakt¹. Er zijn experimentele groep B-meningokokken vaccins ontwikkeld op basis van polysaccharide buitenmembraaneiwitten. In Chili, Cuba, Noorwegen en Brazilië varieerde de bescherming van gevaccineerde personen tegen groep B-meningokokkenziekte tussen 51 en 81%³⁰ hetgeen onvoldoende wordt geacht voor een algemene toepassing van dergelijke vaccins.

Door de aard van de samenstelling van de vaccins was de bescherming in hoofdzaak gericht tegen de tijdens het onderzoek circulerende subtypen van groep B-meningokokken. Het kameleongedrag van groep B-meningokokken vereist dat vaccins anders worden samengesteld. Hierbij wordt gedacht aan conjugaten van gemodificeerde groep B-polysacchariden. Ook wordt gedacht aan eiwitvaccins met type specifieke antigenen, evenals aan het gebruik van stammen, verkregen door middel van recombinantietechnieken, die multivalente subtype epitopen bezitten³⁰.

Preventie tegen Hib

Antistoffen tegen het polyribosyl-ribitol fosfaat (PRP) kapsel van Hib zijn bactericide en opsonisch. Vaccins met uitsluitend dit polysaccharidekapselantigeen hebben dezelfde nadelen als de polysaccharidevaccins tegen groep A en C-meningokokken. Bij kinderen jonger dan 2 jaar is het beschermend effect gering²⁷. Om de immunogeniciteit bij jonge kinderen te verbeteren werd PRP geconjugeerd aan een eiwit. Hiermee worden IgG-antistoffen in plaats van IgM-antistoffen geïnduceerd en wordt een immunologisch geheugen bewerkstelligd. In Nederland wordt sinds juli 1993 een Hib-vaccin, geconjugeerd aan tetanustoxoid, aan zuigelingen toegediend via het Rijks Vaccinatie Programma. De eerste resultaten tonen aan dat bij gevaccineerden na de volledige vaccinatie met drie inentingen geen Hib-meningitis is opgetreden. Bij vergelijkbare leeftijdsgenoten in het jaar voorafgaande aan de vaccinatie, werd in totaal bij 34 kinderen Hib-meningitis geconstateerd. De bevindingen zullen elders voor publikatie worden aangeboden.

Preventie van pneumokokken meningitis

Tegen pneumokokkeninfecties kan worden gevaccineerd. Het pneumokokkenvaccin bestaat uit polysaccharide-kapselantigenen van 23 verschillende pneumokokkenserotypen. De bescherming erdoor

blijft ongeveer 5 jaar na vaccinatie bestaan. In Nederland wordt het vaccin gebruikt bij bepaalde groepen patiënten die een verhoogd risico lopen om ernstige pneumokokkeninfecties te krijgen. De effectiviteit van het vaccin ter preventie van pneumokokkenmeningitis is nauwelijks onderzocht. Voor de kinderen jonger dan 2 jaar, bij wie meningitis door pneumokokken frequent voorkomt, biedt dit polysaccharidevaccin evenals de andere polysaccharidevaccins nauwelijks of geen bescherming. Preventie van meningitis door pneumokokken na vaccinatie is bij ouderen niet aangetoond.

Voor een effectieve preventie van pneumokokkenmeningitis zullen er evenals tegen Hib- en meningokokkenziekte vaccins moeten worden ontwikkeld die niet uitsluitend polysaccharide-antigenen bevatten.

Conclusies

Het risico voor het krijgen van meningokokkenziekte voor huisgenoten met een patiënt met meningokokken- en Hib-meningitis is veel hoger dan voor de bevolking in het algemeen. Voor de preventie van geassocieerde ziektegevallen wordt in sommige landen chemoprophylaxe met rifampicine aanbevolen. Voor meningokokken is naar het effect daarvan geen prospectief vergelijkend onderzoek verricht. Onderzoek naar het effect van rifampicineprophylaxe op het voorkomen van Hib-gevallen toonde geen significante daling aan van het aantal geassocieerde gevallen bij huisgenoten en contacten in kleuterdagverblijf en kleuterschool.

In Nederland krijgt ongeveer de helft van de huisgenoten van een meningokokkenpatiënt optimale prophylaxe, maar chemoprophylaxe bij de indexpatiënt voor diens ontslag uit het ziekenhuis, wordt zelden toegepast. Voor preventie van Hib-meningitis wordt in Nederland een vaccin met een Hib-vaccin geconjugerd aan tetanustoxoid gebruikt. De eerste resultaten daarvan zijn veelbelovend. Een effectieve preventie van pneumokokken- en meningokokkenmeningitis is alleen mogelijk als vaccins worden ontwikkeld die niet uitsluitend polysaccharide antigenen bevatten

Referenties

- Annual reports of the Netherlands Reference Laboratory of UvA/RIVM, 1993, Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands.
- Broome CV. The carrier state: *Neisseria meningitidis*. J. Antimicrob Chemother 1986;18 (Suppl A):25-34
- Bol P, Spanjaard L. Nederlandse onderzoeken betreffende bacteriële meningitis ; implicatie voor chemoprophylaxe. Ned Tijdschr Geneesk 1990;577-81.
- Gwaltney JM, Sande M, Pristian R, Hendley JO. Spread of *Streptococcus pneumoniae* in families. I Carriage rates and distribution of types. J Infect Dis 1975; 132:62-68.
- Wenger JD, Broome CV. Bacterial meningitis: Epidemiology. In: Lambert HP(ed.). Infections of the central nervous system, 16-31. BC Decker, Philadelphia. Edward Arnold, London, 1991.
- Meningococcal Disease Surveillance Group. Analyses of endemic meningococcal disease by serogroup and evaluation of chemoprophylaxis. J Infect Dis 1976; 134:210-4.
- Leedom JM, Ivler D, Maties AW. et al. The problem of sulfadiazine-resistant meningococci. Antimicrob Agents Chemother 1966; 6:281-92.
- Scholten RPM, Bijlmer HA, Dankert J, Valkenburg HA. Secundaire gevallen van meningokokkenziekten in Nederland, 1989 - 1990; chemoprophylaxe opnieuw bezien. Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137:1505-8.
- De Wals P, Hertoghe L, Borlé-Grimée I, et al. Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts. J Infect 1981;3 (Suppl 1)53-61.
- Davis DJ. Influenzal meningitis. Arch Intern Med 1909; 4:323-29.
- Filice GA, Andrus JS, Jr, Hudin MP, Fraser DW. Spread of *Haemophilus influenzae*. Secondary illness in household contacts of patients with *H. Influenzae meningitis*. Amer J Dis Child 1978; 132: 757-62.
- Ward JI, Fraser DW, Baraff LJ, Plikaytis BD. *Haemophilus influenzae* meningitis: A national study of secondary spread in household contacts. N Engl J Med 1979; 301:122-26.
- Granoff DM, Basden M. *Haemophilus influenzae* infections in Fresno County, California: a prospective study of the effects of age, race and contact with a case on incidence of disease. J Infect Dis 1980;141:40-6.
- Campbell LR, Zedd AJ, Michaels RH. Household spread of infection due to *Haemophilus influenzae type b*. Pediatrics 1980; 66:115-15.
- Glode MP, Daum RS, Goldman DA. et al. *Haemophilus influenzae* meningitis : A contagious disease of children. Brit Med J 1980; 2: 899-901.
- Band JD, Fraser DW, Ajello G. Prevention of *Haemophilus influenzae type b* disease. JAMA 1984; 251:2381-86.
- Fleming DW, Liebenhaut MH, Albanes D, et al. Secondary *Haemophilus influenzae type b* in day-care facilities: Risk factors and prevention JAMA 1985; 254:509-14.

18. Murphy TV, Clements JF, Breedlove JA, et al. Risk of subsequent disease among day-care contacts of patients with systemic *Haemophilus influenzae type b* disease. *N Engl J Med* 1987;316:5-10.
19. Osterholm MT, Pierson LN, White KE, et al. Risk of subsequent transmission of *Haemophilus influenzae type b* disease among children in day care. *N Engl J Med* 1987; 316:1-4.
20. Makintubee S, Istre GR, Ward JI. Transmission of invasive *Haemophilus influenzae type b* disease in day care settings. *J Pediatr* 1987; 111:180-186.
21. Wall RA. Meningococcal disease: prevention. In: Lambert HP(ed.). *Infections of the central nervous system*, 84-91. BC Decker, Philadelphia. Edward Arnold, London, 1991.
22. Glode MP. Post exposure prophylaxis for bacterial meningitis. In: MA Sande, AL Smith, RK Root (ed.). *Bacterial meningitis*, 123-39. Churchill Livingstone, New York, 1985.
23. Deal WB, Sanders E. Efficacy of rifampin in treatment of meningococcal carriers. *N Engl J Med* 1969; 281:641-45.
25. Cooper ER, Ellison RT III, Smith GS, et al. Rifampin-resistant meningococcal disease in a contact patient given prophylactic rifampin. *J Pediatr* 1986; 108:93-96.
26. Stuart JM, Cartwright HAV, Robinson PM, Noah ND. Does eradication of meningococcal carriage in household contacts prevent secondary cases of meningococcal disease? *Brit Med J* 1989; 298:569-70.
27. Tudor-Williams G, Moxon ER. *Haemophilus influenzae*: prevention. In: Lambert HP(ed.). *Infections of the central nervous system*, 117-24. BC Decker, Philadelphia. Edward Arnold, London, 1991.
28. Spanjaard L, Bol P. Profylaxe bij bacteriële meningitis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134:575-77.
29. Gold R. Prevention of bacterial meningitis by immunological means. In: MA Sande, AL Smith, RK Root (ed.). *Bacterial meningitis*, 105-22. Churchill Livingstone, New York, 1985.
30. Bjune G, Høiby EA, Grønnesby JK, et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet* 1991; 338:1093-96.

Epidemiologie van meningokokkenziekte in Nederland, 1959-1993

Dr R.J.P.M. Scholten*

Samenvatting

In dit artikel wordt de epidemiologie van meningokokkenziekte in Nederland beschreven voor de periode 1959-1993. Vanaf 1980 steeg de incidentie van meningokokkenziekte in Nederland geleidelijk van 1,5/100.000/jaar tot 4,3/100.000/jaar in 1993. Nieuw opgekomen meningokokkenstammen veroorzaakten tezamen ongeveer 32% van alle infecties in 1990 en deze verklaren dan ook slechts een deel van de stijging. Gastheerfactoren (een verlaagde "groeps-immuniteit") zijn waarschijnlijk verantwoordelijk voor de rest van de stijging. Gezien de heterogeniteit van meningokokken in Nederland zijn de huidige experimentele serogroep B-vaccins voor de Nederlandse situatie ongeschikt.

Summary

This article describes the epidemiology of meningococcal disease in the Netherlands for the period 1959-1993. Since 1980 the incidence of meningococcal disease in the Netherlands increased from 1.5/100.000/year to 4.3/100.000/year in 1993. Newly-introduced meningococcal strains were responsible for approximately 32% of all cases in 1990. The appearance of new strains, therefore, explains only part of the rise. Host factors (e.g. a decreased herd immunity) might offer additional explanations for the rise. In view of the heterogeneity of meningococci in the Netherlands the current experimental serogroup B vaccines are not suitable for the Dutch setting.

*arts-epidemioloog, Instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek / VU

Inleiding

Kolonisatie met *Neisseria meningitidis* (meningokok) leidt in het algemeen tot een symptomeloos dragerschap en in een minderheid van de gevallen tot een levensbedreigende aandoening. Ongeveer 10% van de patiënten met meningokokkenziekte (meningitis cerebrosppinalis epidemica / meningokokkensepsis) overlijdt en eenzelfde percentage houdt ernstige restverschijnselen zoals gehoorverlies, schade aan andere hersenzenuwen, secundaire epilepsie, mentale retardatie en hemiparese^{1,2}. Berucht zijn ook de gevolgen van de necrose door huidbloedingen: littekenvorming met contracturen en secundaire infecties die soms amputatie noodzakelijk maken.

Meningokokken kunnen worden geclassificeerd naar serogroep, serotype en subtype op basis van antigene verschillen van respectievelijk het kapselpolysaccharide, klasse 2/3 en klasse 1 buitenmembraaneiwit. De combinatie van deze oppervlakte-markers vormt een zogenoemd fenotype of stam. De classificatie van meningokokken is van groot nut gebleken voor de bestudering van de epidemiologie van meningokokkenziekte. Vanaf 1959 worden door het merendeel van de Nederlandse klinisch microbiologische laboratoria meningokokken die geïsoleerd zijn bij patiënten met meningokokkenziekte, ingezonden naar het Nederlands Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis (RBM) van de Universiteit van Amsterdam en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Na classificatie worden de isolaten ingevroren en kunnen op ieder moment weer opgekweekt worden ten behoeve van verder onderzoek. De inzendingen naar het RLBM vertegenwoordigen ongeveer 80% van het werkelijke aantal ziektegevallen, terwijl de aangiften bij de Geneeskundige Hoofdinspectie (GHI) ongeveer 60% dekken³. De inzendingen naar het RLBM zijn dan ook een goede afspiegeling van het voorkomen van meningokokkenziekte in Nederland.

In de jaren tachtig werd in Nederland een geleidelijke stijging van de incidentie van meningokokkenziekte geconstateerd, die in 1986 tot staan leek te zijn gekomen. Eind 1988, echter, vond een verdere stijging plaats en men vroeg zich af, of er mogelijk sprake was van een (beginnende) epidemie.

In het hierna volgende wordt aandacht besteed aan de epidemiologie van meningokokkenziekte in Nederland in de periode 1959-1993. Getracht wordt een verklaring te geven voor de verhoogde incidentie en tevens worden de implicaties voor een toekomstig vaccin besproken.

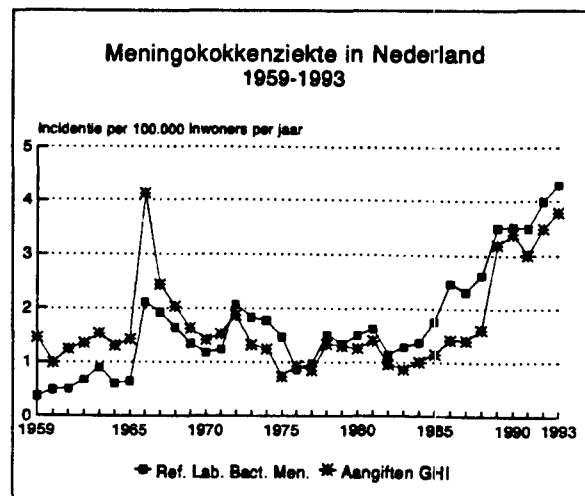
Epidemiologie

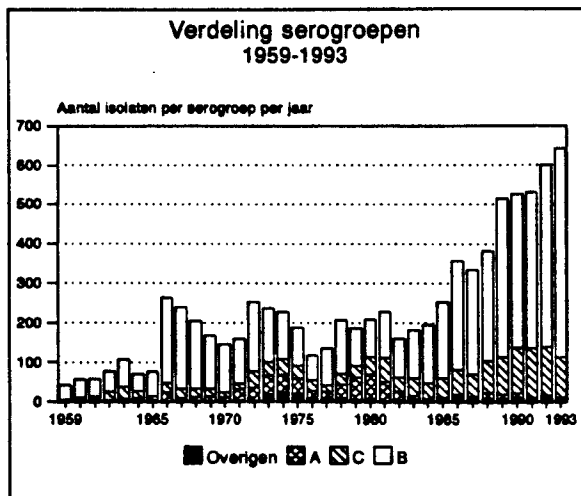
In *figuur 1* is de incidentie van meningokokkenziekte weergegeven voor de periode 1959-1993, berekend op grond van cijfers van de GHI en het RLBM. Tot 1972 overtrof het aantal aangiften bij de GHI het aantal inzendingen naar het RLBM, maar daarna vormden de inzendingen naar het RLBM de meerderheid. Tijdens endemische perioden bedroeg het incidentiecijfer 1 à 2 gevallen per 100.000 inwoners per jaar. In 1966 was er sprake van een echte epidemie met een snelle stijging, een korte piek en een snelle daling. De incidentie, gebaseerd op de GHI aangiften, was 4,1/100.000/jaar (516 gevallen). Vanaf 1980 steeg de incidentie van meningokokkenziekte geleidelijk van 1,3 (176 gevallen) tot 3,8 (564 gevallen) per 100.000 inwoners per jaar in 1993. Berekend op de inzendingen naar het RLBM waren deze cijfers respectievelijk 1,5/100.000/jaar (209 isolaten) en 4,3/100.000/jaar (642 isolaten).

Oorzaak van de stijging

Een voor de hand liggende verklaring voor de stijging is de introductie van een nieuwe meningokokkenstam waartegen nog geen of onvoldoende immuniteit bestaat onder de algemene bevolking. In *figuur 2* is het absolute aantal meningokokkeninfecties per serogroep per jaar weergegeven. Serogroep B komt in Nederland (zoals in de meeste geïndustrialiseerde landen) het meeste voor (ongeveer 75% van alle gevallen), gevolgd door serogroep C. De rol van serogroep A lijkt uitgespeeld en de overige serogroepen (X, Y, Z, 29E en W-135) komen weinig voor. Serogroep B meningokokken

Figuur 1. Incidentie (per 100.000 inwoners) van meningokokkenziekte in Nederland in de periode 1959-1993





Figuur 2. Verdeling van serogroepen van meningokokken, geïsoleerd bij patiënten met meningokokkenziekte in Nederland in de periode 1959-1993

(stam B:2b:P1.2) veroorzaakten de epidemie van 1966. Ook nu is serogroep B voor het merendeel verantwoordelijk voor de stijging, samen met serogroep C. Binnen deze serogroepen zijn in het afgelopen decennium belangrijke verschuivingen opgetreden in de verdeling van serotypen en subtypen. In *figuur 3* zijn de absolute aantallen van de meest in het oog springende meningokokkenstammen (fenotypen) weergegeven voor de periode 1980-1990. Stam B:4:P1.4, die vóór 1980 niet in Nederland voorkwam, werd in 1990 de meest prevalentie stam (21% van alle meningokokken), gevolgd door C:2a:P1.2 (6%)⁴. Laatst genoemde stam, die gedurende de zeventiger jaren ook al actief was in Nederland⁵, veroorzaakte eind 1990 een puntepidemie in Noord-Limburg. Andere nieuwkomers zijn B:15:P1.7,16, die vanaf 1975 een geprotrehaerde epidemie veroorzaakte in Noorwegen⁶, en de daaraan verwante B:4:P1.15. Deze stammen dreigden ook in Nederland op te komen, maar na een aanvankelijke stijging in de beginjaren tachtig nam hun frequentie weer af. De hier genoemde nieuw opgekomen stammen waren verantwoordelijk voor 32% van alle meningokokkeninfecties in 1990. Naast het gebruikelijke aantal gevallen in een endemische periode (100 à 200 per jaar) blijft nog ongeveer een derde van alle infecties in 1990 onverklaard. Deze zijn niet veroorzaakt door nieuw opgekomen meningokokkenstammen, maar door verschillende andere stammen die al langer in Nederland aanwezig waren. Dit wijst op het bestaan van andere, buiten de meningokok geleggen oorzaken voor de stijging,

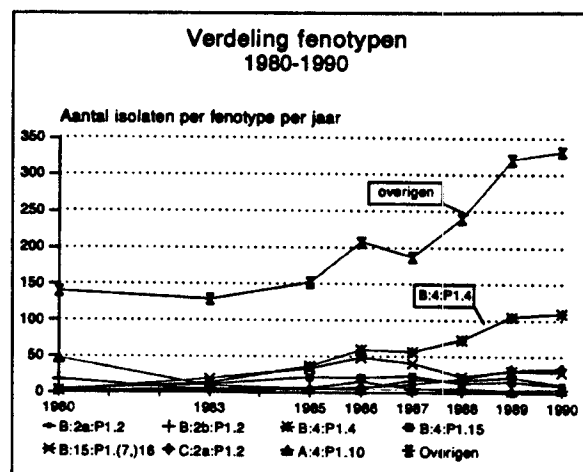
waarbij gastheer- en omgevingsfactoren een rol lijken te spelen. Een afgenomen "groeps-immuniteit" onder de Nederlandse bevolking is hiervoor een mogelijke verklaring. Gezien de heterogeniteit van de meningokokken en het geleidelijke beloop van de incidentiestijging van meningokokkenziekte in het afgelopen decennium, kan de huidige situatie in Nederland het beste als hyperendemisch beschreven worden en is er geen sprake van een epidemie.

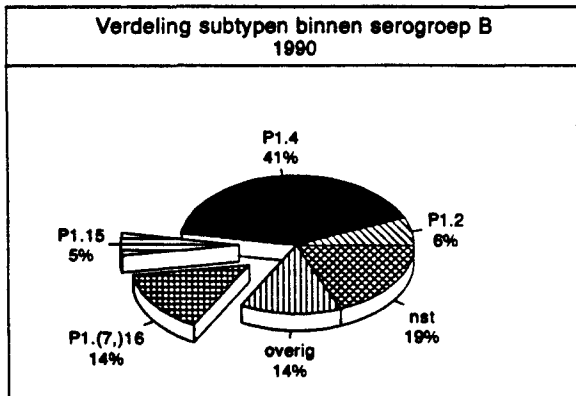
Implicaties voor een toekomstig vaccin

Er is een tetravalent vaccin beschikbaar gericht tegen meningokokken van de serogroepen A, C, W-135 en Y. Dit vaccin is echter slecht werkzaam bij kinderen jonger dan 2 jaar en dient te worden verbeterd. Reizigers naar gebieden in Afrika en Azië, waar meningokokken van serogroep A het meeste voorkomen, vormen momenteel de enige doelgroep voor vaccinatie met dit vaccin.

Een effectief vaccin tegen meningokokken van serogroep B, de meest prevalentie serogroep in Nederland en de meeste andere westerse landen, ontbreekt echter. De ontwikkeling van een dergelijk vaccin is in volle gang en richt zich o.a. op epitopen van het klasse 1 buitenmembraaneiwit, die het subtype van de meningokok bepalen. Er zijn reeds experimentele vaccins getest in Cuba en Noorwegen^{7,8}. De samenstelling van deze vaccins was gebaseerd op de in die landen meest voorkomende subtypen (P1.15 en P1.7,16, respectievelijk). In Nederland komen binnen serogroep B echter vele verschillende subtypen voor (*figuur 4*). Deze vaccins hadden in Nederland theoretisch ongeveer 15-20% van alle serogroep B infecties kunnen voorkómen. Voor de

Figuur 3. Verdeling van fenotypen van meningokokken, geïsoleerd bij patiënten met meningokokkenziekte in Nederland in de periode 1980-1990





Figuur 4. Relatieve verdeling van subtypen binnen serogroep B meningokokken, geïsoleerd bij patiënten met meningokokkenziekte in Nederland in 1990

Nederlandse situatie (en voor vele andere landen) zijn deze vaccins dan ook ontoereikend. Bovendien vonden in de afgelopen 30 jaar geleidelijke, maar belangrijke veranderingen plaats in de subtypeverdeling van serogroep B meningokokken⁴. Door de heterogeniteit van serogroep B meningokokken en de periodieke veranderingen die optreden in de verdeling van subtypen zal een dergelijk vaccin multivalent moeten zijn en van tijd tot tijd aangepast moeten worden. Bovendien zal er mogelijk periodiek opnieuw gevaccineerd moeten worden met het aangepaste vaccin. Het lijkt dan ook verstandig de verdere vaccinontwikkeling ook op andere mogelijke kandidaten te richten en niet alleen op die van het klasse I buitenmembraaneiwit.

Nawoord

Hoewel onze kennis omtrent meningokokkenziekte de afgelopen decennia enorm is toegenomen, is nog steeds onduidelijk, waarom de meeste personen die in aanraking komen met *N. meningitidis*, slechts drager worden en een uiterst gering percentage een levensbedreigende ziekte krijgt, die onder omstandigheden binnen 24 uur tot de dood kan leiden. Bij het vermoeden van de diagnose meningokokkenziekte is snelheid geboden. Onmiddellijke parenterale toediening van penicilline, snel transport naar een ziekenhuis en het voorschrijven van rifampicine aan alle huisgenoten kan mogelijk verder leed voorkomen^{9,10}. De enige manier om deze ernstige ziekte echt het hoofd te kunnen bieden is preventie. Alle

inspanningen zullen daarom gericht moeten worden op de ontwikkeling van breed werkzame vaccins tegen meningokokken, zodat deze ernstige ziekte wellicht eens tot het verleden zal behoren.

Literatuur

1. Peltola H. Meningococcal disease: still with us. *Rev Infect Dis* 1983;5:71-91.
2. Scholten RJPM, Bijlmer HA, Valkenburg HA, Dankert J. Patient and strain characteristics in relation to the outcome of meningococcal disease: a multivariate analysis. *Epidemiol and Infect* 1994;112:115-124.
3. Spanjaard L, Bol P, Ekker W, Zanen HC. De incidentie van bacteriële meningitis; vergelijking van drie registratiesystemen, 1977-1982. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985;129:355-9.
4. Scholten RJPM, Bijlmer HA, Poolman JT, et al. Meningococcal disease in the Netherlands, 1958-1990: a steady increase in the incidence since 1982 partially caused by new serotypes and subtypes of *Neisseria meningitidis*. *Clin Infect Dis* 1993;16:237-46.
5. Marie S de, Poolman JT, Hoeijmakers JHJ, Bol P, Spanjaard L, Zanen HC. Meningococcal disease in the Netherlands, 1959-1981: The occurrence of serogroups and serotypes 2a and 2b of *Neisseria meningitidis*. *J Infect* 1986;12:133-43.
6. Poolman JT, Lind I, Jónsdóttir KE, Frholm LO, Jones DM, Zanen HC. Meningococcal serotypes and serogroup B disease in north-west Europe. *Lancet* 1986;ii:555-8.
7. Sierra GVG, Campa HC, Garcia IL, et al. Efficacy evaluation of the Cuban vaccine VA-MENGOC-BC against disease caused by serogroup B *Neisseria meningitidis*. In: Achtman M, Kohl P, Marchal C, Morelli G, Seiler A, Thiesen B, eds. *Neisseriae 1990*. Berlin: Walter de Gruyter, 1991:129-34.
8. Bjune G, Hiby EA, Grnnesby JK, et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet* 1991;338:1093-6. Cartwright K, Reilly S, White D, Stuart J. Early treatment with parental penicillin in meningococcal disease. *Br Med J* 1992;305:143-7.
9. Cartwright K, Reilly S, White D, Stuart J. Early treatment with parental penicillin in meningococcal disease. *Br Med J* 1992;305:143-7.10
10. Scholten RJPM, Bijlmer HA, Dankert J, Valkenburg HA. Secundaire gevallen van meningokokkenziekte in Nederland, 1989-1990: chemoprophylaxe opnieuw bezien. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:1505-8

Ingezonden

Vaccins en het koude staartje: bewaking van de Cold Chain.

Allereerst wil ik de schrijvers van dit stuk, dat gepubliceerd is in het Infectieziekten-Bulletin nummer 4.13, complimenteren met het zeer duidelijke en praktisch zeer bruikbare artikel. Dit artikel zal worden verspreid naar alle verpleegkundigen en artsen in onze sector zodat ook zij goed geïnformeerd zijn. Het belang van de koude keten is uiteraard al veel langer bekend.

Door de toevoeging van de Hib-inenting is de voorraad entstof vergroot. Dit was voor ons al aanleiding om de regels met betrekking de bewaring van de entstof aan te scherpen. Een complicerende factor hierbij was de onduidelijkheid hoe we de beschikbare informatie moesten vertalen naar praktische richtlijnen. Ik zal enkele voorbeelden geven van vragen die op ons af zijn gekomen.

- Welk merk koelbox moeten wij kopen die aan de eis voldoet (Het bleek namelijk dat de temperatuur in de koelboxen die wij hadden veel te hoog werd tijdens een dagdeel consultatiebureau);
- Hoe krijgen we de elementen bevroren, aangezien wij geen koelkasten meer gebruiken met vriesvak;
- Welke regelingen moeten wij treffen zodat de medewerker, die in het weekend constateert dat de keten doorbroken, is weet wat hij of zij moet doen?

Door de aanscherping van de bewaarvoorschriften zagen wij ons genoodzaakt om toch enigszins onverwacht een behoorlijk grote uitgave te doen voor nieuwe koelkasten, aangezien in veel koelkasten ook andere produkten werden bewaard. De laatste koelkasten zijn afgelopen maand afgeleverd.

Ik begon net te denken dat wij de zaakjes onderhand goed hadden geregeld toen ik dit artikel onder ogen kreeg. Ik lees in dit artikel voor het eerst dat de koelkast geen elektrisch ontdooisysteem moet hebben. Het is gewoon geluk dat bij navraag bleek dat onze nieuwe koelkasten niet automatisch ontdooien, want dit hadden we niet als factor meegenomen bij de aanschaf.

De informatie zoals die in het artikel staat is van groot belang maar komt enigszins te laat. Ik vermoed dat dit voor meerdere organisaties geldt. De GHI geeft in het commentaar de aanbeveling om te komen

met een protocol. Ik zou deze aanbeveling willen ondersteunen en er tevens op willen aandringen dat dit protocol met spoed wordt gemaakt in samenwerking met mensen die de vraagstukken van uit de praktijk kennen.

Tot zover mijn reactie vanuit de interne organisatie op dit artikel.

Dit artikel riep bij mij nogmaals grote zorgen op over de gang van zaken met betrekking tot de Hib-entingen die buiten het Rijksvaccinatieprogramma vielen. In onze omgeving hebben veel ouders de keuze gemaakt om hun kind zelf te laten inenten. Deze ouders kregen een recept van de huisarts waarna zij de entstof bij de apotheek haalden. Deze entstof werd dus in veel gevallen bewaard in de koelkast thuis, soms zelfs enkele maanden om dat gelijk de vervolgentstof werd meegegeven.

Het zou mij niet verbazen als in deze omstandigheden de koude keten is doorbroken. Zelf was ik in die tijd ook één van die ouders die de entstof thuis heeft bewaard en aan den lijve heeft ondervonden hoe moeilijk het is om de temperatuur constant te houden. Ik had te maken met wisselende temperaturen door de zomer, de invoer van de wekelijkse boodschappen in de koelkast enzovoort. Gelukkig ben ik wel goed bekend met deze materie zodat ik in ieder geval het belang van de constante temperatuur ken en weet dat ik bijvoorbeeld de entstof beter niet in de koelkastdeur kan plaatsen. Heel veel ouders hebben deze informatie natuurlijk niet. Op de bijsluiter stond wel koel bewaren maar dat lijkt me niet voldoende om te garanderen dat de entstof goed wordt bewaard.

Mij heeft het bevreemd dat het belang van de koude keten, wat op dat moment volop in de belangstelling stond, niet heeft geleid tot nauwkeuriger instructies en betere voorlichting voor ouders en andere betrokkenen. Uiteraard is het nooit precies na te gaan, maar ik sluit niet uit dat er kinderen zijn ingeënt met niet optimaal werkende entstof.

Tot zover mijn reactie op dit artikel.

Mevr. I. Harmelink

Manager Ouder- en Kindzorg, Thuiszorg Centraal Twente

Reactie

Het doet ons deugd dat ons artikel, als uitvloeisel van het 'Cold-Chain symposium' van maart 1993, zo goed ontvangen is. Het is helaas niet te vermijden dat de informatie voor sommigen op een laat, mogelijk te laat, moment komt. Gelukkig heeft de Thuiszorg Centraal Twente gekozen voor koelkasten die niet automatisch ontdooien, zodat zij hiermee gehandeld hebben in de lijn van onze aanbevelingen.

Wat betreft de vertaling van de aanbevelingen in richtlijnen kunnen wij verwijzen naar de Werkgroep 'Cold Chain' onder leiding van de Landelijke Vereniging van Thuiszorg (LVT). Deze werkgroep heeft recent een nota afgerond, getiteld 'Richtlijnen Cold Chain', waarin aanbevelingen worden gedaan en eisen worden gesteld ten aanzien van vaccin-beheer. Voor nadere informatie kan contact worden opgenomen met de heer L. de Lange, Coördinator Entzaken van de LVT te Bunnik.

De zorgen die geuit worden ten aanzien van de Hib-vaccinatie buiten het Rijksvaccinatieprogramma delen wij met mevrouw Harmelink. Wanneer te voor-

zien valt dat er een grote vraag naar Hib-vaccinatie zal ontstaan, zoals voor kinderen geboren vóór 1 april 1993, kan dit een argument zijn om die kinderen toch maar wel in het programma op te nemen. Immers, zo valt de kwaliteit van deze aanvullende entingen beter te waarborgen.

Deze zorgen gelden echter niet alleen de Hib-entingen, maar in veel gevallen ook de Hepatitis-B entingen bij pasgeborenen van HBsAg-positieve moeders. Ook hierbij komt het voor dat het vaccin enige tijd thuis wordt bewaard.

In alle gevallen dat de vaccins door de apotheek worden verstrekt behoort de apotheker duidelijke instructies mee te geven ten aanzien van de juiste behandeling ervan. Het afleveren van geneesmiddelen welke geruime tijd in de koelkast moeten worden bewaard dient overigens zoveel mogelijk te worden vermeden.

L.C. Sundermann
G.J. Guijt

GHI 4-weken overzicht

Aantal aangegeven gevallen van infectieziekten over de periode **28 maart - 24 april 1994** (week 13 - 16) in Nederland
 Number of notified cases of infectious diseases for the period of **28 March - 24 April** (week 13 - 16) in the Netherlands

	Groningen	Friesland	Drenthe	Overijssel	Flevoland	Geiderland	Utrecht	Noord-Holland	Zuid-Holland	Zeeland	Noord-Babant	Limburg	Utrecht stad	Amsterdam	Den Haag	Rotterdam
Groep A																
febris typhoidea	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	1	-
lassakoorts ea vormen van Afrik. vir.haemorrh. koorts	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pest/plaque	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
poliomyelitis ant.acuta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
rabies	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Groep B																
anthrax	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
botulisme	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
brucelloses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
cholera	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
diphtherie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
dysenteria bacillaris	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	1	-	-
febris recurrens	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
gele koorts/yellow fever	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
hepatitis A	-	-	1	1	-	4	4	19	28	-	20	5	1	15	1	16
hepatitis B	-	1	1	1	-	-	-	2	2	-	1	4	-	1	-	2
legionella pneumonie	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-
lepra	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-
leptospiroses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
malaria	-	-	-	-	-	1	-	5	9	-	-	-	-	5	2	3
meningitis cer.epidemic	-	-	-	-	-	2	2	1	4	-	6	1	-	-	1	-
meningokokken sepsis	-	1	1	1	-	1	1	5	4	-	4	4	-	3	-	2
morbilli	-	-	-	-	-	-	-	1	8	1	-	-	-	1	8	-
ornithosis/psittacosis	-	-	-	-	-	-	-	1	3	-	-	-	-	-	-	3
paratyfus B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pertussis	1	-	1	3	1	4	-	7	8	-	4	2	-	7	-	-
atypische pertussis	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Q-koorts/Q-fever	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
rubella	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
scabies	-	2	3	2	-	2	6	1	22	1	13	5	1	-	8	8
tetanus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
trichinosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tuberculosis	5	6	4	9	7	6	10	90	33	6	22	6	2	80	6	15
tularemia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tyfus exanthematicus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
voedseivergiftiging/ -infectie/foodborn- infections/-poisoning)	-	-	-	35	-	-	2	5	-	-	-	-	2	2	-	-
Groep C																
gonorrhoea	-	-	-	3	-	3	4	7	31	-	6	4	4	6	5	20
syfilis. prim./sec.	-	-	1	-	-	-	-	5	2	-	1	3	-	1	1	1
syfilis congenita	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
parotitis epidemica	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-

Aangegeven gevallen van infectieziekten in Nederland per 4 weken, 1994
 Notified cases of infections diseases in the Netherlands per 4 weeks, 1994

	week	week	week	cumulatief totaal	
	05 - 08	09 - 12	13 - 16	1/m week '16	
	totaal	totaal	totaal	1994	1993
Groep A					
febris typhoidea	2	3	2	11	12
lassakoorts ea vormen van Afrik.vir.haemorrh.koorts	-	-	-	-	-
pest/plague	-	-	-	-	-
poliomyelitis ant.acuta-	-	-	-	-	9
rabies	-	-	-	-	-
Groep B					
anthrax	-	-	-	-	-
botulisme	-	-	-	-	-
brucelloses	-	2	-	3	-
cholera	-	-	-	-	2
diphterie	-	-	-	-	-
dysenteria bacillaris	9	10	2	55	98
febris recurrens	-	-	-	-	-
gele koorts/yellow fever	-	-	-	-	-
hepatitis A	52	54	82	279	378
hepatitis B	15	14	12	68	70
legionella pneumonie	2	3	2	12	7
lepra	-	-	-	-	12
leptospiroses	-	-	1	3	6
malaria	20	18	15	68	68
meningitis cer.epidemica	15	21	16	79	133
meningokokken sepsis	19	22	22	92	132
morbilli	7	20	10	58	260
ornithosis/psittacosis	3	5	4	14	12
paratyfus B	-	2	-	3	2
pertussis	20	17	31	112	37
atypische pertussis	-	3	2	6	2
Q-koorts/Q-fever	1	-	1	3	10
rubella	1	1	1	3	7
scabies	74	95	57	360	303
tetanus	-	-	-	-	-
trichinosis	-	-	-	-	-
tuberculosis	141	172	204	668	476
tularemia	-	-	-	-	-
tyfus exanthematicus	-	-	-	-	-
voedselvergiftiging/-infectie foodborn infections/-poisoning	97	21	42	225	315
Groep C					
gonorrhoea	114	141	58	426	527
syfilis prim./sec.	4	6	12	36	41
syfilis congenita	-	1	-	1	2
parotitis epidemica	1	7	2	10	13

Overzicht van bij de Geneeskundige Hoofdinspectie aangegeven gevallen van infectieziekten over de periode 28 maart - 24 april 1994 (week 13-16).

In de afgelopen 4-weken periode werden 2 patiënten aangegeven wegens **buiktyfus**. Beide patiënten liepen de besmetting in Azië op.

Wegens **bacillaire dysenterie** werden 2 patiënten aangegeven. Beide infecties werden veroorzaakt door *S. sonnei*.

Van **hepatitis A** werden 82 gevallen gemeld. In 4 gevallen werd de besmetting mogelijk in het buitenland opgelopen, te weten: Haïti (1), Kaap Verde (1), Turkije (1) en Griekenland (1). In 2 gevallen is het land van besmetting onbekend.

Van **hepatitis B** werden 12 gevallen gemeld. Drie patiënten zijn mogelijk besmet via sexueel contact en 1 patiënt mogelijk door een medische handeling in het buitenland. Van 8 patiënten is de bron van besmetting onbekend.

Er werden 2 gevallen van **legionellapneumonie** gemeld. Beide patiënten hebben de besmetting mogelijk in Nederland opgelopen.

Leptospiroses werd bij 1 patiënt gediagnostiseerd. Hij werd mogelijk in het buitenland tijdens het uitoefenen van zijn beroep besmet met een *Leptospira* serogroep *Grippityphosa*.

Er werden 15 gevallen van **malaria** aangegeven. De patiënten hebben de besmetting in de volgende gebieden opgedaan: Oost-Afrika (4 *P. falciparum*, 1 *P. ovale*), Centraal-Afrika (2 *P. falciparum*), West-Afrika (3 *P. falciparum*, 1 *P. ovale*, 1 *P. malariae*), Azië (2 *P. vivax*) en Zuid-Amerika (1 *P. vivax*).

Het aantal aangegeven patiënten met **meningococcosis** bedraagt 38, waarvan 22 met een sepsis.

Wegens **mazelen** werden 10 patiënten aangegeven. Alle patiënten waren niet gevaccineerd, waarvan 9 om antroposofische redenen en 1 patiënt vanwege zijn leeftijd.

Vier patiënten werden aangegeven wegens **ornithose/psittacose**. Bij 3 patiënten kon contact met vogels worden vastgesteld.

Er werden 31 gevallen van **pertussis** gemeld, waarvan 9 personen niet- of onvolledig gevaccineerd waren. In 2 gevallen was de reden van het niet vaccineren een medische reden en 7 patiënten vielen buiten het vaccinatieprogramma.

Er werden 2 gevallen van **atypische pertussis** gemeld. Eén patiënt was vanwege een godsdienstige overtuiging niet gevaccineerd.

Q-koorts werd geconstateerd bij 1 patiënt. Hij is mogelijk in het buitenland besmet.

Wegens **scabies** werden 57 personen aangegeven. Voor het merendeel ging het om solitaire- of gezinsbesmettingen en in 14 gevallen betrof het personen in asielzoekerscentra.

Van **tuberculose** werden 204 gevallen gemeld, waarvan 99 geconstateerd bij Nederlanders en 105 bij buitenlanders.

Wegens **voedselvergiftiging/-infectie** werden 42 patiënten aangegeven.

Twee patiënten zijn werkzaam in de horeca- en één in de verzorgende sector. Twee gezinsinfecties deden zich voor met in totaal 4 personen.

Er werden 3 personen met een *Salmonella enteritidis* aangegeven. Zij hebben de besmetting mogelijk via de keuken van een bejaardenhuis opgelopen.

Op een universiteit zijn na een gezamenlijke maaltijd mogelijk 62 personen ziek geworden. In verband met de late melding aan de GGD is de bron van besmetting onbekend gebleven en kon slechts van 32 personen een aangifte verzorgd worden.

Van **gonorroe** werden 58 gevallen gemeld, waarvan 44 geconstateerd bij mannen en 14 bij vrouwen.

Primaire en secundaire **syfilis** werd vastgesteld bij 7 mannen en 5 vrouwen.

Notified cases of infectious diseases registered at the Medical Inspectorate of Health, 28 March - 24 April 1994 (week 13-16). Summary of the main points.

During the past four-weekly period 2 patients have been reported with **typhoid fever**. They had acquired the infection in Asia.

For **bacillary dysentery** 2 cases have been notified, caused by *S. sonnei*.

Hepatitis A has been diagnosed in 82 patients; 6 of them had acquired the infection abroad.

For **hepatitis B** 12 cases have been notified. Three patients have probably been infected by sexual route and 1 by percutaneous exposure abroad. In 8 cases no route of transmission could be established.

For **legionellapneumonia** 2 patients have been reported. They got probably infected in the Netherlands.

Leptospiroses has been diagnosed in 1 patient. The patient got infected with a *Leptospira* serogroup *Grippotyphosa*.

For **malaria** 15 cases have been notified. The patients had acquired the infection in the following malarious areas: East-Africa (4 *Pl. falciparum*, 1 *Pl. ovale*), Central-Africa (2 *Pl. falciparum*), West-Africa (3 *Pl. falciparum*, 1 *Pl. ovale*, 1 *Pl. malariae*), Asia (2 *Pl. vivax*) and South-America (1 *Pl. vivax*).

Thirty-eight patients were notified for **meningococcosis**, 22 of them with septicaemia.

For **measles** 10 cases have been reported. None of them had been immunized.

For **ornithosis** 4 patients have been reported. Three of them had contact with birds.

Pertussis has been diagnosed in 31 patients, 22 of them had been immunized.

Two patients have been reported for **atypical pertussis**, one of them had been immunized.

For **Q-fever** 1 case was reported. The patient has probably been infected abroad.

Tuberculosis was diagnosed in 204 patients, including 105 of foreign origin.

Forty-two patients were reported for suffering from **foodborn infections**.

Two patients are food-handlers and one is a health-care worker. Two family-outbreaks were reported involving 4 persons.

Three persons became ill in a home of the elderly. They got infected with a *Salmonella enteritidis*.

Sixty two students became ill after eating in a university restaurant. Only thirty two students were notified.

For **gonorrhoea** 58 cases have been reported; 44 diagnosed in men and 14 in women.

Primary and secondary **syphilis** has been found in 7 males and 5 females.

Overzicht registratie Laboratorium Surveillance Infectieziekten

Bacteriële ziekteverwekkers, week 13 - 16, 1994

Bacterial pathogens, weeks 13 - 16, 1994

	week	week	week	cumulatief totaal t/m week 16	
	05 - 08 totaal	09 - 12 totaal	13 - 16 totaal	1994	1993
Salmonella	143	113	148	529	474
S. Agona	16	2	1	22	4
S. Bovismorbificans	3	2	3	9	9
S. Enteritidis	34	26	47	142	109
S. Hadar	5	3	7	19	15
S. Infantis	4	2	4	12	5
S. Livingstone	2	3	5	10	11
S. Panama	2	0	0	2	17
S. Paratyphi A	1	1	1	3	1
S. Paratyphi B	0	3	0	3	1
S. Typhi	0	1	2	3	4
S. Typhimurium	40	45	55	189	209
S. Virchow	7	10	6	38	26
Overige Salmonella	29 (13) ¹	15 (10) ¹	17 (13) ¹	77	63
Shigella	13	5	1	30	53
Shigella boydii	0	0	0	0	3
Shigella dysenteriae	1	1	0	3	3
Shigella flexneri	6	1	1	13	15
Shigella sonnei	6	3	0	14	31
Shigella spp ²	0	0	0	0	1
Yersinia	6	11	16	42	32
Yersinia enterocolitica	6	9	16	40	28
Yersinia frederiksenii	0	0	0	0	0
Yersinia spp ²	0	2	0	2	4
Listeria	0	2	0	4	3
Listeria monocytogenes	0	1	0	3	2
Listeria spp ²	0	1	0	1	1
Legionella	1	1	2	4	0
Legionella pneumophila	1	1	2	4	0
Legionella spp ²	0	0	0	0	0
Bordetella	2	1	1	4	4
Bordetella pertussis	2	1	1	4	2
Bordetella parapertussis	0	0	0	0	0
Bordetella spp ²	0	0	0	0	2

Bron: Infectieziekten Surveillance Centrum.

Dit overzicht bestaat uit:

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

¹ Aantal serotypen/species² niet nader geïdentificeerd

Registratie virologische laboratoria

Positieve uitslagen virologische laboratoria, week 13 - 16, 1994
Positive results from laboratories for virology, weeks 13 - 16, 1994

	week 05 - 08 totaal	week 09 - 12 totaal	week 13 - 16 totaal	cumulatief totaal t/m week 16	
				1994	1993
Adenovirus	93	113	92	376	353
Bofvirus	1	1	2	4	8
Chlamydia psittaci	12	11	11	41	39
Chlamydia trachomatis	226	199	198	798	714
Coronavirus	3	1	0	6	5
Coxiella burnetii	3	5	3	12	23
Enterovirus	40	53	94	212	114
Hepatitis A-virus	34	19	36	115	176
Hepatitis B-virus	67	66	67	258	212
Influenza A-virus	9	2	4	128	174
Influenza B-virus	3	0	2	10	426
Influenza C-Virus	0	1	0	2	7
Mazelvirus	4	2	11	18	31
Mycopl. pneumoniae	30	34	34	141	389
Parainfluenza	13	3	15	51	113
Parvovirus	10	12	26	54	44
Rhinovirus	10	23	9	48	46
RS-virus	358	212	84	1023	643
Rotavirus	201	270	182	780	892
R.conorii	1	0	1	4	2
Rubellavirus	1	1	1	3	8

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: M.I. Esveld, RIVM 030 - 743551

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 is een informatie- en communicatiemiddel tussen organisaties die betrokken zijn bij de opsporing, bestrijding en bewaking van infectieziekten. Het Infectieziekten Bulletin wil een forum zijn voor de actualiteit van de epidemiologie van infectieziekten.

De verantwoordelijkheid voor de artikelen berust bij de auteurs. Overname van artikelen is alleen mogelijk, na overleg met het redactiesecretariaat, met bronvermelding en na toestemming van de auteur.

De redactie bestaat uit:

Dr. J.R.J. Bänffer	(namens de Streeklaboratoria)
D.A. van den Bosch, arts	(namens de GGD'en)
Ir. A.W. van der Giessen	(Laboratorium voor Water- en Levensmiddelenmicrobiologie, RIVM)
Mw. Drs. M.I. Esveld	(Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, RIVM)
H. Houweling, arts	(Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, RIVM)
Dr. J.C. de Jong	(Laboratorium voor Virologie, 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. A.A. Warris-Versteegen	(namens de Geneeskundige Hoofdinspectie)

Productie:

Facilitaire dienst
Hoogvoorde

