

INFECTIEZIEKTEN

Bulletin

NUMMER 5 MEI 2007

JAARGANG 18



Een selectie van de onderwerpen

- Tuberculose bij een manenrob
- Reizen naar exotische bestemmingen tijdens de zwangerschap
- Elke partij vaccins wordt dubbel en onafhankelijk gecontroleerd
- Kinkhoest in Nederland na de veranderingen in het vaccinatieschema
- Epidemiologie van seksueel overdraagbare aandoeningen in Amsterdam

rivm

Rijksinstituut
voor Volksgezondheid
en Milieu

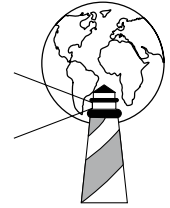
Het Infectieziekten Bulletin is een uitgave van het Centrum Infectieziektebestrijding van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), in samenwerking met de GGD'en, de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, de Vereniging voor Infectieziekten en de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Het Infectieziekten Bulletin is een medium voor communicatie en informatie ten behoeve van alle organisaties en personen die geïnformeerd willen zijn op gebied van infectieziekten en infectieziektebestrijding in Nederland. De verantwoordelijkheid voor de artikelen berust bij de auteurs. Overname van artikelen is alleen mogelijk na overleg met de redactie, met bronvermelding en na toestemming van de auteur.

COLOFON

Hoofdredactie	Mw. W.L.M. Ruijs , Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM (helma.ruijs@rivm.nl)
Eindredactie	P. Bijkerk , Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM (paul.bijkerk@rivm.nl) Postbus 1, 3720 BA Bilthoven Telefoon: (030) 274 35 51 Fax: (030) 274 44 09
Redactiesecretariaat	Mw. M. Bouwer , Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM (marion.bouwer@rivm.nl) Telefoon: (030) 274 30 09 Fax: (030) 274 44 09
Redactieraad	G.R. Westerhof , namens de Inspectie voor de Gezondheidszorg (gr.westerhof@igz.nl) B. Mulder , namens de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (b.mulder@labmicta.nl) C.A.J.J. Jaspers , namens de Vereniging voor Infectieziekten (c.a.j.j.jaspers@mindef.nl) H.C. Rümke , namens de Interfacultaire Werkgroep Pediatrische Infectiologie (rumke@vaxinostics.com) Mw. A. Rietveld , namens het Landelijk Overleg Infectieziektebestrijding van de GGD'en (a.rietveld@ggdhvb.nl) Mw. T.D. Baayen , namens de V&VN verpleegkundigen openbare gezondheidszorg (dbaayen@ggd.amsterdam.nl) Mw. A. Suijkerbuijk , namens Epidemiologie en Surveillance, Clb, RIVM (awm.suijkerbuijk@rivm.nl) W. Luytjes , namens het Nederlands Vaccin Instituut (willem.luytjes@nvi-vaccin.nl) J.H. Richardus , namens afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC (j.richardus@erasmusmc.nl) B. Wilbrink , namens het Laboratorium voor Infectieziekten en Screening, Clb, RIVM (berry.wilbrink@rivm.nl) Mw. J. Rahamat , namens Epidemiologie en Surveillance, Clb, RIVM (janette.rahamat@rivm.nl)
Ontwerp en layout	Uitgeverij RIVM
Productie	Reprocentrum RIVM

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

ISSN-nummer: 0925-711X



GESIGNALEERD

Deze rubriek belicht binnen- en buitenlandse signalen op infectieziektegebied. De berichten zijn afkomstig uit 3 bronnen: het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR), Inf@ct en het signaleringsoverleg. Het LCR brengt risico's voor reizigers in kaart en adviseert hen over preventieve maatregelen. Inf@ct is de elektronische berichtenservice van de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) van het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het RIVM. In het signaleringsoverleg wordt wekelijks op het RIVM-CIb gesproken over toename van bestaande of opkomst van nieuwe infectieziekten. Hieronder volgt een overzicht van de signalen tot en met 3 mei 2007.

Binnenland

Meervoudig resistente schimmel

Onderzoekers van het referentielaboratorium voor schimmels in Nijmegen hebben in het *New England Journal of Medicine* (NEJM) een *Aspergillus fumigatus* beschreven die resistent bleek voor veelgebruikte azolen. Sinds 2002 is deze schimmel bij 9 patiënten die op de ic's van verschillende ziekenhuizen verbleven aangetoond. Vóór 2002 was deze meervoudig resistente *Aspergillus fumigatus* nog niet gevonden. De onderzoekers pleiten voor adequate diagnostiek met resistentiebepaling en internationale surveillance om eventuele verdere verspreiding te kunnen volgen (Bron: NEJM 356;14: 1481-3).

Hoog percentage besmette teken

In de afgelopen maand is er veel media-aandacht geweest voor de uitkomsten van onderzoek naar de besmettingsgraad van teken met *Borrelia burgdorferi*. Het percentage teken dat drager is van de bacterie varieert sterk van plaats tot plaats en is gemiddeld 23,6%, met een uitschieter naar 50%. Teken worden het hele jaar aangetroffen, vooral in bossen, maar ook opvallend vaak in tuinen. Tuiniers en wandelaars lopen daardoor de meeste tekenbeten op. Dit blijkt uit het tussenrapport 'Tekenen, tekenbeten en *Borrelia*-infecties in Nederland' (Bron: Wageningen Universiteit en Researchcentrum).

Buitenland

Invasieve pneumokokkenziekte door niet-vaccintypen bij gevaccineerde kinderen in Alaska

Een artikel in de *Journal of the American Medical Association* (JAMA) beschrijft een toename van invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen in Alaska, ondanks een hoge vaccinatiegraad van het heptavalente geconju-

geerde pneumokokkenvaccin (PCV7). Na de invoering van PCV7-vaccinatie in 2000 daalde de incidentie aanvankelijk van 403,2 per 100.000 kinderen tot 2 jaar in 1995-2000 naar 134 per 100.000 kinderen tot 2 jaar in 2001-2003. In de periode 2004-2006 was er echter een significante stijging naar 244,6 per 100.000 kinderen tot 2 jaar. De meerderheid van de infecties werd veroorzaakt door serotypen die niet in het vaccin zijn opgenomen (circa 30% van alle infecties werd veroorzaakt door serotype 19A). Dit is de eerste studie die na invoering van de PCV7-vaccinatie een stijging van invasieve infecties beschrijft onder gevaccineerde kinderen als gevolg van vervanging door niet-vaccintypen. Autochtone kinderen in Alaska zijn meer kwetsbaar voor een pneumokokkeninfectie, zoals blijkt uit een hoge prevalentie van kolonisatie met pneumokokken en invasieve pneumokokkenziekte. Desalniettemin wijzen de auteurs op het belang van surveillance van pneumokokkeninfecties en de ontwikkeling van nieuwe vaccins voor kinderen (Bron: JAMA. 2007; 297:1784-92).

Uitbraak van bof in Canada

In de 4 Canadese provincies Nova Scotia, Ontario, New Brunswick en Prince Edward Island is een uitbraak van bof. Op 11 mei 2007 bedraagt het aantal bevestigde patiënten 271. Een groot deel van de patiënten is adolescent en student aan een universiteit. De nauwe sociale contacten en de mobiliteit van de studenten draagt bij aan de transmissie van het bofvirus. Daarbij hebben in Canada personen in de leeftijdsgroepen tussen 12 en 40 jaar of tussen 17 en 40 jaar (afhankelijk van de provincie) slechts 1 BMR-vaccinatie gehad. De uitbraak heeft in Canada nog niet geleid tot een vaccinatiecampagne voor deze leeftijdsgroep. Aan de patiënten is gevraagd om, na aanvang van symptomen, een periode van 9 dagen van isolatie in acht te nemen. Het bofvirus is geïdentificeerd als genotype G. Dit is dezelfde stam die in 2005-2006 in Nova Scotia, in 2006 in de VS en 2004-2006 in Groot-Brittannië tot uitbraken leidde (Bron: Public Health Agency of Canada).

Humane infecties met aviaire influenza

In de afgelopen maand heeft het Ministerie van Gezondheid in Egypte 2 nieuwe patiënten met aviaire influenza bekend gemaakt. Het totale aantal bevestigde patiënten in Egypte bedraagt nu 34, waarvan 14 patiënten zijn overleden. Daarnaast is bij 15 patiënten uit Indonesië bij wie een infectie met aviaire influenzavirus H5N1 vermoed werd, alsnog de diagnose door de WHO bevestigd. Het gaat om 15 mensen uit verschillende delen van Java en Sumatra, met een eerste ziektedag variërend van 25 januari tot en met 3 mei 2007;

13 van hen zijn overleden. Het totale aantal patiënten met aviaire influenza in Indonesië komt hiermee op 96, waarvan 76 met een fatale afloop (Bron: WHO).

A.W.M. Suijkerbuijk



AANKONDIGING

Symposium Sectie Levensmiddelenmicrobiologie van de NVvM

De eeuwige wapenwedloop tussen microbioloog en microbe?



9.30 - 10.00	Ontvangst met koffie/thee
10.00 - 10.30	Dr. Dik Mevius (CIDC, WUR). Antibioticaresistentie.
10.30 - 11.00	Dr. ir. Mariel Pikkemaat (RIKILT-Instituut voor voedselveiligheid, WUR). Het gebruik van microbiologische methoden voor de screening van levensmiddelen op aanwezigheid van antibioticaresiduen.
11.00 - 11.30	Koffie/thee
11.30 - 12.00	Ir. Janneke Wijman (TiFN). Diversiteit in <i>Bacillus cereus</i> biofilmvorming.
12.00 - 12.30	Dr. Rijkelt Beumer (Levensmiddelenmicrobiologie, WUR). <i>Listeria</i> , reiniging, biofilms, snijapparatuur.
12.30 - 13.30	Lunch
13.30 - 14.00	Dr. Steven Hagens (EBI Food Safety). Biological warfare: Bacteriophages against <i>Listeria monocytogenes</i> .
14.00 - 14.30	Dr. Wouter Moorman (Purac). Melkzuur als een natuurlijke interventietechniek voor karkasdecontaminatie.
14.30 - 15.00	Koffie/thee
15.00 - 15.30	Dr. Joan Poulis (JohnsonDiversey). De wapenafspraken bij de wedloop tussen microbioloog en microbe: de DPB (Biocidal Product Directive).
15.30 - 16.00	Dr. Marc Vissers (NIZO food research). Ketenanalyse "van kuil tot kaas" en "van maïs tot melk".
16.00	Borrel

Datum: Donderdag 21 juni 2007.

Locatie: WICC, Wageningen.

Kosten: € 55 voor leden van de NVvM en € 65 voor niet-leden.

Meer Informatie: Secretariaat Sectie LMM-NVvM (Nederlandse Vereniging voor Microbiologie), p/a Gerda van Laar-Engelen, Telefoon: 0317-482887, E-mail: Office.FHM@wur.nl.

BERICHTEN

Voorlopige soacijfers:

Stabilisatie van seksueel overdraagbare aandoeningen

In 2006 lijkt het percentage mensen dat positief getest is voor een soa bij GGD'en en soapoliklinieken niet meer toe te nemen. Dit blijkt uit tussentijdse soacijfers over 2006.

Sinds 2006 zijn er binnen de openbare gezondheidszorg in Nederland 8 regionale soacentra, elk gecoördineerd door een GGD. Zij richten zich met name op de soabestrijding bij risicogroepen, zoals jongeren, mannen die seks hebben met mannen (MSM) en prostituees. De registratie van hun consulten gebeurt in de internetapplicatie SOAP. Vóór 2006 bestond er een soapeilstation (sp) van 9 curatiefwerkende GGD'en en 5 soapoliklinieken: deze groep kan binnen de huidige, grotere soacentra nog geïdentificeerd worden voor langetermijntrends. De data in dit bericht zijn, met uitzondering van de langetermijntrends, gebaseerd op cijfers van de 8 soacentra. Daarnaast worden ook data van de Stichting HIV Monitoring (SHM) beschreven, waar hiv-geïnfecteerden worden geregistreerd door hiv-behandelcentra, en data over hepatitis B uit Osiris, de registratie van wettelijk verplichte infectieziektemeldingen.

Nieuwe consulten

In 2006 zijn 68.883 nieuwe consulten geregistreerd, een toename van 10% (sp: +5%) ten opzichte van 2005 (n=62.744). Vergelijkbaar met eerdere jaren was 52% (35.625) van de bezoekers man (waarvan 27% MSM (n=9.759)); 32% jonger dan 25 jaar (n=27.626) en had 81% (n=55.518) een Nederlandse herkomst.

Seksueel overdraagbare aandoeningen

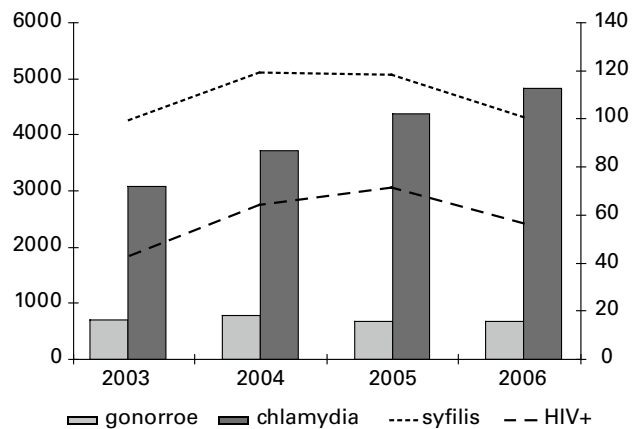
Chlamydia

Chlamydia was de meest voorkomende soa in 2006, zowel bij mannen als vrouwen, en werd gediagnosticeerd bij 7.075 personen (sp: 5.677). Het absolute aantal gevallen van chlamydia nam in vergelijking met 2005 toe met 18% (sp: +10%). Chlamydia kwam het meest voor bij heteroseksuele personen, bij hen was de toename in aantal 18%. Bij MSM steeg het aantal met chlamydia met 17% tot 945 gevallen. Het percentage positief getesten voor chlamydia is in zeer geringe mate toegenomen bij heteroseksuele mannen (van 10,5% naar 10,6%) en MSM (van 9,9% naar 10,1%); bij vrouwen was er een lichte stijging van 10,4% naar 10,8%. Over de lange termijn is er nog wel een stijging te zien van

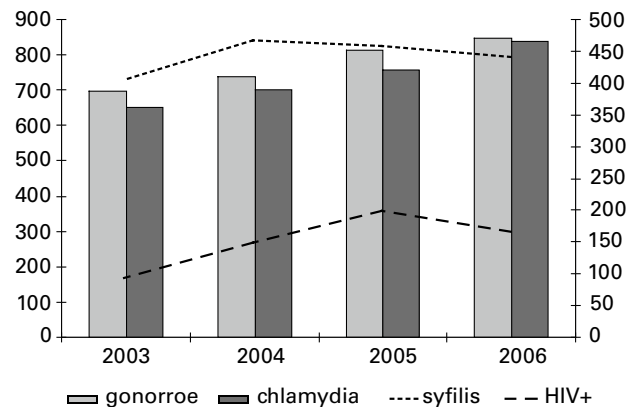
absolute aantallen chlamydia (zie figuur 1 en 2), maar lijkt de trend in het percentage positief vanaf 2005 bij MSM en heteromannen te stabiliseren (zie tabel 1).

Gonorrhoe

Het absolute aantal gevallen van gonorrhoe steeg met 9% tot 1.771 gevallen in 2006 (sp: +2%). De landelijke stijging kan grotendeels worden toegeschreven aan een stijging bij MSM (11%) tot 984 en bij vrouwen (13%) tot 380 gevallen.



Figuur 1: Aantal gevallen van soa bij heteroseksuele mannen en vrouwen. Bron: soapeilstation.



Figuur 2: Aantal gevallen van soa bij mannen die seks hebben met mannen. Bron: soapeilstation.

Tabel 1: Percentage positief van soa in 2003-2006, opgesplitst in heteroseksuele mannen en vrouwen en MSM. Bron: soapeilstation.

Soa	Risicogroep	2003	2004	2005	2006
Chlamydia	Heteroman	9,3	9,7	10,5	10,5
Gonorroee		3,0	2,9	2,1	1,8
Syfilis		0,4	0,4	0,5	0,3
Hiv		0,3	0,3	0,3	0,2
Chlamydia	Vrouw	9,2	9,4	10,3	10,5
Gonorroee		1,5	1,4	1,3	1,2
Syfilis		0,2	0,3	0,2	0,2
Hiv		0,2	0,2	0,2	0,1
Chlamydia	MSM	10,2	10,3	10,1	10,4
Gonorroee		11,1	11,0	11,1	10,5
Syfilis		6,3	7,0	6,2	5,5
Hiv		3,2	4,2	5,0	3,3

Bij de heteroseksuele mannen steeg het iets met 3% tot 433 gevallen.

Het percentage gonorroepositieven bij MSM daalde van 10,8% naar 10,2%, en bij heteroseksuelen van 10,6% naar 10,4%. Tot 2004 was er in het peilstation een stijging te zien van het absolute aantal gonorroee bij heteroseksuelen (zie figuur 1). Bij MSM was het absolute niveau van 2005 naar 2006 licht gestegen (zie figuur 2). Het percentage positief is in beide groepen stabiel gebleven tot licht gedaald sinds 2004 (zie tabel 1).

Syfilis

Het totale aantal gevallen van syfilis is iets afgenomen met 2% (sp: -7%) tot 639 (sp: 546) gevallen in 2006. Bij heteroseksuele mannen was de daling 12% (n=75), bij MSM bleef het aantal min of meer gelijk (-1%) met 509 gevallen en bij vrouwen steeg syfilis met 9% tot 49 gevallen. Syfilis kwam in Nederland veel vaker voor bij MSM dan bij heteroseksuele groepen. De langetermijntrend laat een duidelijke stijging zien in zowel aantallen als percentage positief tot en met 2004. Daarna is een geleidelijke daling te zien (zie figuur 1 en 2). Het percentage positief van syfilis is voor zowel heteroseksuelen als MSM in 2006 verder gedaald.

Hiv-infecties

Het aantal nieuwe diagnoses van hiv bij de soacentra is afgenomen met 20% (sp: -18%) tot 255 gevallen in 2006. De afname was sterker bij heteroseksuele mannen (-33%) tot 33 en bij vrouwen (-24%) tot 31 gevallen. Bij MSM was de daling 16% tot 191 gevallen en minder sterk dan bij heteroseksuelen.

Het percentage positief getesten was zowel bij heteroseksuelen (van 0,2 tot 0,1%) en MSM (van 4,5 tot 3,1%) gedaald. Op de lange termijn is voor beide groepen een stijging te zien in absolute aantallen en percentage positief tot 2005. In 2006 zijn beiden gedaald (zie figuur 1 en 2 en tabel 1).

Op 1 maart 2007 waren er 12.837 hiv-geïnfecteerde personen geregistreerd door de behandelcentra en de SHM, waarvan 12.670 personen met een bekende diagnosedatum

en achtergrondgegevens (9.808 mannen en 2.862 vrouwen). In 2005 werden 1.076 personen met hiv gediagnosticeerd. In 2006 zijn dit er vooralsnog 750, maar dit aantal zal naar verwachting nog toenemen als de rapportagevertraging is verwerkt. Het aandeel mannen is de laatste 3 jaar gestegen van 71% (2003) tot 81% (2006). Hoewel de gegevens van 2006 nog niet compleet zijn - en dus met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden - lijkt het aandeel van MSM opnieuw toe te nemen: 2003: 43%, 2004: 49%, 2005: 52% en 2006: 59%. Het aandeel van heteroseksuelen is daardoor gedaald van 44% in 2003 naar 32% in 2006. Ook is opnieuw het aandeel personen van Nederlandse herkomst gestegen: 47% (2003), 53% (2004), 54% (2005) en 59% (2006).

Hepatitis B

Het aantal in Osiris gemelde acute HBV-infecties is in vergelijking met 2005 afgenomen met 25% tot 240 gevallen in 2006. De meest gerapporteerde transmissieroutes zijn besmetting door homoseksueel (32%) en heteroseksueel contact (32%). In 2006 was in vergelijking met 2005 een daling te zien van zowel het aantal besmettingen door homoseksueel contact (-25%), als door heteroseksueel contact (-10%).

Lymphogranuloma venereum

In 2004 is een uitbraak van Lymphogranuloma venereum (LGV) onder - overwegend hiv-positieve MSM geconstateerd. Het ging om voornamelijk anorectale infecties met *Chlamydia trachomatis* serovar L2 die onder anderen ernstige ulceratieve proctitis veroorzaakten. In april 2004 is een geïntensiverde surveillance van LGV gestart. Op 1 januari 2007 waren 219 bevestigde gevallen van LGV gemeld: in 2002/2003 werden 65 gevallen retrospectief bevestigd, in 2004 76, in 2005 38 en in 2006 41 gevallen. Uit retrospectief onderzoek van GGD Amsterdam bleek dat de infectie al in 2000 aanwezig was in Nederland. Door dit onderzoek werd het aannemelijk dat de ziekte zich binnen het MSM-netwerk heeft kunnen verspreiden.

In 2005 leek de LGV-epidemie over zijn hoogtepunt heen te zijn in Nederland, maar halverwege 2006 was er weer een stijging te zien. Vaak hebben de patiënten proctitisklachten, maar asymptomatische presentaties kwamen ook voor. Het is daarom van belang dat men alert blijft op deze infectie bij MSM. In 2007 zijn inmiddels 19 nieuwe gevallen gemeld (zie ook het bericht over LGV van Koedijk et al. elders in dit nummer).

Voorlopige conclusies

Trendvergelijking blijft lastig door verschillen in registratie en beleid, daardoor is het moeilijk te bepalen wat de oorzaak is van een stijging of daling. Het aantal consulten en het percentage personen gediagnosticeerd met een soa blijft hoog, bij 22% van de MSM en bij 12% van de heteroseksuelen die getest werden, werden 1 of meer soa gediagnosticeerd. Er lijkt een einde te zijn gekomen aan de stijging van de afgelopen jaren in syfilis- en hiv-gediagnosticeerden onder met name MSM, zowel in absolute aantallen als in het percentage positief getesten. Het absolute aantal gevallen van chlamydia en gonorrhoe is opnieuw gestegen. Bij gonorrhoe lijkt een daling in het percentage positief ingezet, bij chlamydia

zou de trend in percentage kunnen gaan stabiliseren. Wel is er weer een toename in aantallen LGV-diagnoses bij MSM. Bij heteroseksuele transmissie blijft chlamydia de meest voorkomende soa, gediagnosticeerd bij ruim 10% van deze groep. Daarnaast werd bij 2% gonorrhoe, bij 0,2% syfilis en bij 0,1% hiv vastgesteld. Bij MSM werd zowel chlamydia als gonorrhoe bij ruim 10% van de geteste personen vastgesteld. Verder werd bij ruim 5% syfilis gediagnosticeerd en bij 3% hiv. Bij de soacentra is het aantal nieuwe hiv-diagnosen bij MSM licht gedaald. Deze daling is vooralsnog niet zichtbaar in de landelijke SHM-registratie van bij behandelaars geregistreerde hiv-gediagnosticeerden bij de SHM.

Met dank aan: de soacentra, de SHM en de GGD'en voor het ter beschikking stellen van hun gegevens.

Meer informatie via: www.rivm.nl/soahiv.

I.M. de Boer, epidemioloog, Epidemiologie en Surveillance (EPI), RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, e-mail: marion.de.boer@rivm.nl, **E.L.M. Op de Coul**, F.D.H. **Koedijk** en **M.A.B. van der Sande**.



Aanhoudende LGV-uitbraak in Nederland

In dit bericht wordt een actueel overzicht gegeven van de Lymphogranuloma venereum (LGV)-uitbraak in Nederland. Alertheid op LGV blijft noodzakelijk.

Lymfogranuloma venereum (LGV) is een soa die wordt veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*-serovars L1, L2 of L3 en de diverse genovarianten van het L-type en komt endemisch voor in tropische gebieden. Sinds de uitbraak in Rotterdam in 2004, wordt LGV ook in Nederland onderkend als een volksgezondheidsprobleem.^{1,2} Deze uitbraak in 2004 werd ontdekt bij – merendeels hiv-positieve – mannen die seks hebben met mannen (MSM), vaak onbeschermd, met veel wisselende partners en met verschillende sekstechnieken. Veel voorkomende klachten bij een LGV-infectie zijn rectale en bloederige afscheiding, pijn, jeuk, obstipatie en algehele malaise. Een LGV-infectie kan transmissie van hiv, soa en andere bloedoverdraagbare infecties, zoals hepatitis C, vergemakkelijken.^{3,4}

LGV is in Nederland geen meldingsplichtige ziekte, evenmin als andere soa- en hiv-infecties. Om de LGV-uitbraak in Nederland te kunnen volgen, is daarom in 2004 een ge-

intensiveerde surveillance gestart. Voor een uitgebreide beschrijving van deze dataverzameling zie Van de Laar et al.¹

Toename

Tot januari 2006 werden in Nederland 179 bevestigde LGV-patiënten gerapporteerd.¹ Het aantal meldingen van LGV leek in 2006 af te nemen, maar er is sinds de zomer van 2006 weer een toename te zien (figuur 1). Vanaf januari 2006 tot en met maart 2007 werden 60 nieuwe LGV-patiënten gerapporteerd, de meesten vanuit de regio Amsterdam (73%, n=44). De eerste resultaten laten zien dat alle patiënten MSM zijn en de meesten bekend hiv-positief (78%, n=47). Dit is vergelijkbaar met de resultaten uit 2004-2005.¹ Alle patiënten hadden een anorectale LGV-infectie. Tot nu toe is van een subset van patiënten (19/60) aanvullende informatie beschikbaar. Hieruit blijkt dat 75% van de

patiënten afkomstig is uit Nederland; de overige patiënten kwamen uit verschillende (vooral Europese) landen. De mediane leeftijd voor de patiënten was 44 jaar (range 27-65) en vaak werden coïnfecties met andere soa's gevonden.

Van 12/19 patiënten zijn ook klinische gegevens en informatie over seksueel gedrag beschikbaar. Proctitis-symptomen kwamen het meest voor en rectale afscheiding (78%), rectale pijn (66%) en bloederige, rectale afscheiding (89%) werden het meest gerapporteerd.

Van de patiënten uit Amsterdam is op dit moment nog geen klinische informatie beschikbaar, maar eerste resultaten daar laten zien dat asymptomatische patiënten ook voorkomen.

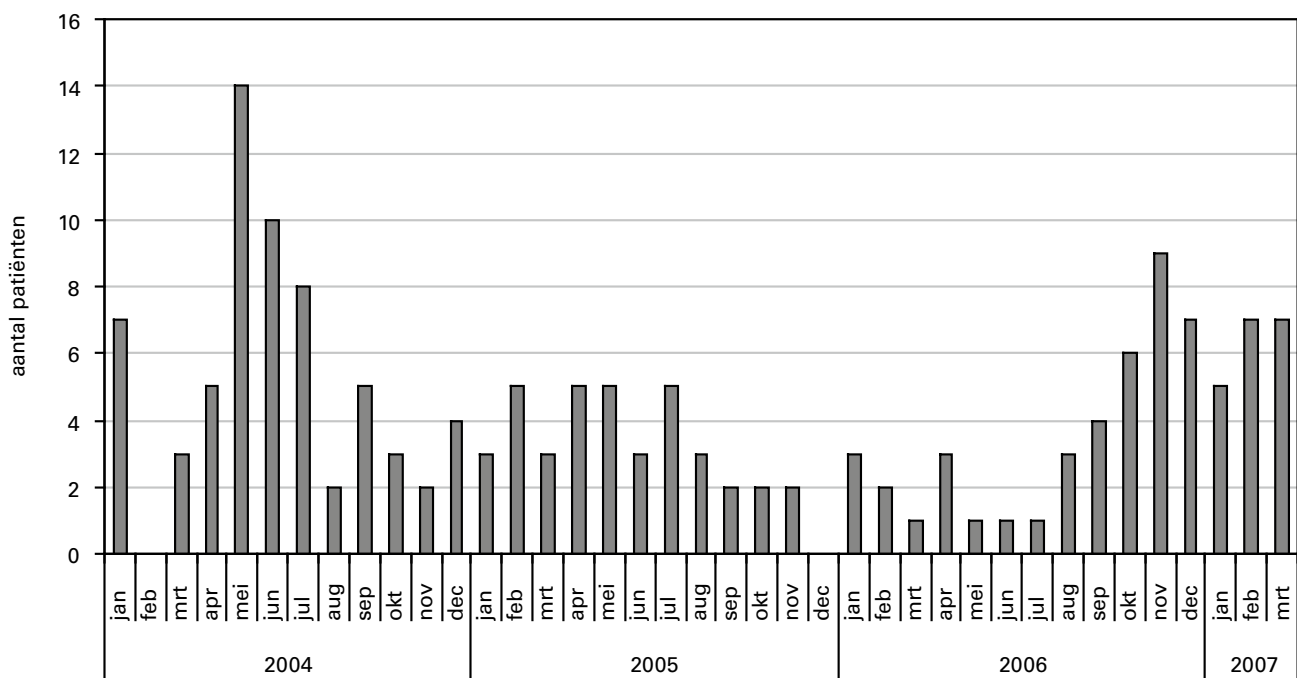
De gegevens die tot nu toe gerapporteerd zijn over seksueel gedrag zijn vergelijkbaar met eerder gerapporteerde resultaten.¹ De meeste (8/12) patiënten rapporteerden onbeschermde anale seks (zowel insertief als receptief), alle patiënten rapporteerden orale seks zonder condooms en 7/12 patiënten gaven aan sekstoys te gebruiken zonder bescherming of zonder deze tussendoor schoon te maken. Het mediane aantal sekspartners in de afgelopen 6 maanden was 9. Acht patiënten rapporteerden deel te hebben genomen aan groepsseks; een aantal hiervan gaf aan tussendoor geen condooms te wisselen. Twee van de 8 hiv-positieve patiënten gaf aan zijn partner niet altijd in te lichten over zijn hiv-status voordat seksueel contact plaatsvond.

Extra alertheid

Hoewel het erop leek dat de LGV-uitbraak vanaf 2005 aan het afnemen was, is sinds half 2006 weer een stijging te zien. Het lijkt erop dat de LGV-uitbraak in dezelfde risicogroep blijft circuleren, omdat eerste resultaten laten zien dat de nieuwe patiënten qua risicoprofiel en risicogedrag overeenkomen met de patiënten uit 2004-2005. In maart 2007 werd in het soacentrum in Den Haag echter ook een 'swinger' met LGV gerapporteerd: deze man had een vaste vrouwelijke partner (waarbij geen chlamydia werd gevonden) en gaf aan parenclubs te bezoeken waar hij ook homo-seksuele contacten had. Ook in Amsterdam zijn in 2004-2005 3 LGV-patiënten gezien die seksueel contact hadden met zowel mannen als vrouwen. Omdat de LGV-uitbraak zich op deze manier ook naar de heteroseksuele populatie kan verspreiden, is extra alertheid van belang.

Door het ulcererende karakter van LGV maakt het de overdracht van hiv, soa en bloeioverdraagbare aandoeningen gemakkelijker. Daarom is actieve surveillance belangrijk en zal deze ook gecontinueerd moeten worden om, indien nodig, snel actie te kunnen ondernemen. Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling zijn te vinden op:

http://www.soaids-professionals.nl/richtlijnen_vervolg/lgv_richtlijnen_nvdv en [http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/Chlamydia_trachomatis_\(als_SOA\)/Chlamydia_trachomatis.jsp](http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/Chlamydia_trachomatis_(als_SOA)/Chlamydia_trachomatis.jsp).



Figuur 1. Aantal bevestigde LGV-patiënten naar consultdatum, januari 2004 – maart 2007 (Bron: RIVM).

Bij de soapkliniek in Amsterdam is naar aanleiding van het veelvuldige voorkomen van asymptomatische LGV-patiënten, de diagnostiek verder aangescherpt.^{5,6} Hun beleid is nu als volgt:

1. bij elke MSM met passief anale seks: anale chlamydia uitsluiten.
2. bij elke MSM met bewezen anale chlamydia: LGV-proctitis uitsluiten door middel van serovartypering.
3. bij elke MSM met een genitaal ulcus: inguinale LGV uitsluiten met behulp van chlamydiadiagnostiek op een ulcusuitstrijk.⁷

Het is voor klinici en instanties op het gebied van gezond-

heidszorg van belang om alert te blijven op de asymptomatische presentatie van LGV in de MSM-gemeenschap, in het bijzonder de hiv-positieve MSM.

F.D.H. Koedijk¹, I.M. de Boer¹, H.J.C. de Vries^{2,3}, H.F.J. Thiesbrummel³, A.P. van Leeuwen⁴, M.A.B. van der Sande¹

1. Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, 2. AMC, afdeling Dermatologie, Amsterdam, 3. GGD Amsterdam, afdeling Infectieziekten, Amsterdam, 4. Soa Centrum Den Haag. E-mail: femkle.koedijk@rivm.nl.

Literatuur

1. Van de Laar M, Koedijk F, Götz H, de Vries H, . A slow epidemic of LGV in the Netherlands in 2004 and 2005. Euro Surveill 2006;11(9):150-2. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/em/v11n09/1109-222.asp>.
2. Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, Götz HM et al. Resurgence of lymphogranuloma venereum in Western Europe: an outbreak of Chlamydia trachomatis serovar I2 proctitis in The Netherlands among men who have sex with men. Clin Infect Dis 2004;39(7):996-1003.
3. Perenboom RM. Lymphogranuloma venereum proctitis: An emerging sexually transmitted disease in HIV-positive men in the Netherlands. Drugs Today (Barc) 2006;42 Suppl A:43-5.
4. Van Agtmael MA, Perenboom RM. [Two HIV-positive men with anorectal lymphogranuloma venereum and hepatitis C: emerging sexually transmitted diseases] In Dutch. Ned Tijdschr Geneesk 2004;148(51):2547-50.
5. Van der Bij AK, Spaargaren J, Morré SA, Fennema HSA, Mindel A, Coutinho RA, de Vries HJC. Anorectal lymphogranuloma venereum in men who have sex with men: diagnostic and clinical implications. A retrospective case-control study. Clinical Infectious Diseases 42: 186-94, 2006
6. de Vries HJ, Fennema JS, Morre SA : Lymphogranuloma venereum among men having sex with men; what have we learned so far? Sexually Transmissible Infections 82:344, 2006.
7. Wolkenstorfer A, de Vries HJC, Spaargaren J, Fennema JSA, van Leent EJM: Inguinale lymphogranuloma venereum bij een man die seks heeft met mannen ; wellicht een voorbeeld van de ontbrekende schakel ter verklaring van de transmissie bij de recent vastgestelde anorectale epidemie. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 148 (51):2544-6, 2004.

AANKONDIGING

Eurosurveillance
www.eurosurveillance.org

 Eurosurveillance

Eurosurveillance, volume 12, nr. 4, april 2007

- Stagnating influenza vaccine coverage rates among high-risk groups in Poland and Sweden in 2003/4 and 2004/5
- Influenza antiviral susceptibility monitoring activities in relation to national antiviral stockpiles in Europe during the winter 2006/2007 season
- Experiences with the new genetic variant of Chlamydia trachomatis in Örebro county, Sweden - proportion, characteristics and effective diagnostic solution in an emergent situation
- Hepatitis B reactivation in an Irish dialysis unit, 2005
- Cross-border investigation of a Shigella sonnei outbreak in a group of Norwegian tourists after a trip to Russia
- An Easter outbreak of Salmonella Typhimurium DT 104A associated with traditional pork salami in Italy
- Sentinel Surveillance: an option for surveillance of infectious intestinal disease



INTERVIEW

Centrum Infectieziektebestrijding nog niet echt op de proef gesteld

Op 24 januari 2005 was er op het RIVM een conferentie over de taken van het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb). Inmiddels zijn we ruim 2 jaar verder. Tijd voor een 'tussenstand': hoe verloopt de ontwikkeling van het Centrum? Wat is er al gedaan en waar werkt het Centrum nu aan? Directeur Roel Coutinho: "De ontwikkeling loopt naar verwachting, maar we zijn nog niet echt op de proef gesteld."

Met name de regiefunctie van het CIb riep tijdens de conferentie nogal wat discussie op. Hoe zou het Centrum dat oppakken? Hoe verdeel je taken en verantwoordelijkheden? Velen waren huiverig dat het Centrum de lakens zou gaan uitdelen. "Die huiverigheid is er nog steeds", weet Coutinho. "Het was te voorzien dat daar spanningen zouden ontstaan. Je hebt immers te maken met organisatiebelangen en met ego's. Daarnaast hebben we een dubbele rol: aan de ene kant doen we zelf onderzoek, aan de andere kant zijn we subsidieverstrekker aan allerlei instanties en beroepsgroepen op het gebied van infectieziekten."

Toch blijft Coutinho er nuchter onder. Spanningen vindt hij niet zo erg. "Want het geeft wel discussie. Daardoor ga je goed kijken naar wat je wilt. Zo hebben we over de rolverdeling een stevige discussie gevoerd met de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB). Die heeft al heel veel geregeld voor het antibioticabeleid. En dat gaat goed, maar we moeten samen nog meer een stevige basis vormen. Je ziet het nu ook in het soa- en hiv-beleid. Dat was lange tijd gedecentraliseerd, maar nu moet het Centrum ook daarin een coördinerende rol gaan vervullen."

Risico

Discussie over rolverdeling is dus goed, zolang partijen maar met respect met elkaar omgaan. Aan de andere kant kleeft aan de discussie ook het risico dat het belang van een organisatie gaat overheersen. "Dat mag niet gebeuren. We werken met z'n allen aan een publieke taak. We moeten altijd nagaan of taken zinvol zijn en of we iets kunnen verbeteren."

Dat alles neemt niet weg dat een regisseur ook wel eens de touwtjes in handen moet nemen. Heeft het CIb al eens met de vuist op tafel moeten slaan? "Nog niet, en dat willen we het liefst voorkomen. Ik kan me voorstellen dat je zoiets wel doet bij een crisis, als er iets moet gebeuren en je merkt dat men het niet doet. Verder vind ik dat je zeer voorzichtig

moet omgaan met macht. Het is goed om met elkaar in gesprek te blijven, zolang het maar over de inhoud gaat. Maar ik ben niet van het poldermodel van eindeloos overleggen, want dan gebeurt er niets."

Samenwerking

Het Centrum werkt de komende tijd verder aan het versterken van samenwerkingsverbanden. Samenwerking is geen eenrichtingsverkeer, maar komt van beide kanten. Partijen moeten open staan voor elkaar, vindt Coutinho. "Regio's moeten ook invloed hebben op ons. Wij nodigen regelmatig mensen uit, onder meer om van hen te horen wat wij goed doen en wat wij niet goed doen. De winst daarvan zie je dan bijvoorbeeld bij de aanpak van de legionella-uitbraak in 2006 in Amsterdam. Daarbij was er een heel goede samenwerking tussen de GGD Amsterdam en het CIb. Ook bij het probleem van MRSA bij varkensboeren hebben wij veel steun kunnen geven. Onder meer door de juiste mensen bij elkaar te krijgen. Men is het dan misschien nog niet met elkaar eens, maar men zit wel bij elkaar aan tafel."

Daarnaast zullen CIb-medewerkers ook steeds meer de regio's in trekken. Meer het veld in, om zelf te ervaren wat daar allemaal gebeurt. "Ik blijf het een bezwaar vinden dat we zo ver van de praktijk af zitten", verklaart Coutinho. "De aansluiting met het veld kost veel inspanning."

Communicatie

Een belangrijke taak van het Centrum is communicatie, zowel naar professionals als naar het publiek. Bij bovengenoemde voorbeelden van de legionella-uitbraak en de MRSA heeft de communicatie vanuit het CIb een goede rol kunnen spelen. Coutinho: "Als er snel relevante informatie beschikbaar is, voorkomt dat een hoop gedoe." Inmiddels is ook de CIb-website in de lucht, die een belangrijke bijdrage kan leveren aan snelle en betrouwbare informatie. Hoewel



Roel Coutinho

de site voor iedereen toegankelijk is, is de informatie vooral gericht op professionals. “Richting publiek moeten we de communicatie nog verstevigen. We zijn daar nu hard mee bezig”, laat Coutinho weten. Hij voegt er aan toe dat de media het Centrum steeds vaker weten te vinden. “We zijn er in geslaagd om onszelf als kenniscentrum neer te zetten.”

Onderzoek

Ook aan de onderzoekstaak van het CIb wordt gewerkt. Zo wil het Centrum de relatie met universiteiten versterken door mensen aan te stellen, bijvoorbeeld hoogleraren, die zowel bij een universiteit als bij het CIb werken. Bijvoorbeeld Coutinho zelf, die ook hoogleraar is aan de Universiteit van Amsterdam. Ook Marion Koopmans, viroloog van het Laboratorium voor Infectieziekten en Screening, die onlangs is aangesteld als bijzonder hoogleraar virologie bij het Erasmus MC in Rotterdam. En verder Hajo Grundmann, microbioloog bij Epidemiologie en Surveillance en hoogleraar medische microbiologie aan de Rijksuniversiteit Groningen. “En er zitten nog enkele andere hooglerar-schappen in de pijplijn. Zo kun je beter nagaan wat je samen kunt doen en hoe je taken kunt verdelen. Puur fundamen-

teel onderzoek hoort eigenlijk niet thuis bij het Centrum. Maar als een onderzoeker goed is en zijn of haar onderzoek dient de public health, dan kunnen we die onderzoeker misschien toch binnenhalen. Verder kunnen we meer profiteren van wetenschappelijke fondsen. Niet alles hoeft van intern te komen.”

Entadministraties

Een ontwikkeling die recent plotseling is stopgezet, is de overgang van de Entadministraties naar het CIb. Dat geeft maar weer eens aan dat je zelfs met goede plannen nooit alles in de hand hebt. Het proces was al vergevorderd maar is gestopt om een puur politieke reden: bezuinigingen bij de overheid, zoals die in het nieuwe regeerakkoord zijn voorgesteld. De nieuwe minister zal opnieuw over de integratie moeten beslissen. Coutinho vindt de opschorting van het proces erg ongelukkig: “Iedereen is ervan overtuigd dat dit moet gebeuren. Vergelijk het met de bloedbanken, die vroeger allemaal zelfstandig waren, maar nu allemaal samen zijn gegaan in Sanquin. Zo hoort het bij het Rijksvaccinatieprogramma ook. Ik hoop dat we straks gewoon verder kunnen gaan met de integratie en dat er nu geen kink in de kabel is gekomen.”

Naar verwachting

Coutinho kijkt al met al met tevredenheid terug op de afgelopen 2 jaar. De ontwikkeling van het Centrum gaat naar verwachting. Dat komt ook omdat er nog geen grote crisis is geweest: “We zijn nog niet echt op de proef gesteld. We hebben tot nu toe voldoende tijd en middelen gehad om het Centrum goed op te zetten.” Toch zou Coutinho op sommige onderdelen meer snelheid willen: “We hebben nu eindelijk in alle regio’s artsen-infectieziektebestrijding en medisch microbiologen, maar ik had dat liever nog eerder gewild. Ik dacht dat het sneller zou gaan, maar dat heb ik onderschat. Er is veel overleg voor nodig geweest. Je merkt dan weer eens dat Nederland vele bestuurslagen kent.”

Er ligt de komende jaren nog veel werk voor het CIb. Het jaar 2006 was een voorbereidend jaar. De komende tijd zal gewerkt worden aan een beter onderzoeksbeleid, aan een stevigere samenwerking met de regio’s, meer contact met universiteiten en andere kennisinstituten, aan heldere regels voor subsidieverstrekking en aan communicatie met het publiek. “Ik zit hier zelf nog maximaal 4 jaar”, besluit Coutinho. “Als ik wegga, moet het CIb stevig staan. Ik streef ernaar om dan een Centrum te hebben dat 25 jaar zonder kleerscheuren kan draaien.”

K. Vermeer, communicatiemedewerker, RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, e-mail: kees.vermeer@rivm.nl.

UIT HET VELD

Salmonellose door ei in loempia

De meldkamer van de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA) ontving een melding van gastro-enteritis bij een aantal personen werkzaam in eenzelfde bedrijf. In het volcontinubedrijf was het de gewoonte om op zondag loempia's te halen bij een afhaalrestaurant. Omdat alle personen met ziekteverschijnselen van de loempia's hadden gegeten werd deze snack al snel verdacht als de mogelijke bron.

Na de melding van de uitbraak op 27 september 2006 werd direct een onderzoek ingesteld door de GGD Zuid-Limburg en de VWA. Omdat de betrokken personen geen andere maaltijd gezamenlijk hadden gebruikt, ging bij het opsporen van de besmettingsbron de aandacht vooral uit naar de leverancier van de genuttigde loempia's.

Patiëntenonderzoek

Door de GGD werd een vragenlijst gedistribueerd bij zieke en enkele niet-zieke medewerkers van het bedrijf. In totaal waren 14 personen ziek geworden. Alle personen met ziekteverschijnselen hadden loempia gegeten terwijl 4 collega's die ook van de loempia's hadden gegeten, niet ziek waren geworden. Alle patiënten hadden last van diarree, 11 patiënten hadden tevens buikkrampen, 10 hadden een misselijk gevoel en bij 4 was sprake van braken. Verder gaven 4 personen aan koorts te hebben gehad. De verdachte loempia's waren op 24 september 2006 gegeten. De ziekteverschijnselen begonnen 10 tot 65 uur later, met een mediaan van circa 30 uur. De ziekte duur varieerde van 1 tot 4 dagen. Van 4 zieke personen werd feces onderzocht. De fecesmonsters bleken negatief voor norovirus, maar in 2 monsters werd de aanwezigheid van *Salmonella* aangetoond. Bij typering van de 2 *Salmonella*-stammen door het RIVM (Laboratorium voor Infectieziekten en Screening, LIS) bleken beide stammen een *Salmonella* Enteritidis faagtype Pt4.

Bedrijfs- en productonderzoek

Door de VWA werd een inspectie uitgevoerd bij het restaurant waar de loempia's waren gekocht. Ook werden monsters van loempia's en loempia-ingrediënten genomen. In de monsters werden geen pathogene bacteriën in relevante hoeveelheden aangetroffen, met uitzondering van een monster van gebakken ei dat positief bleek voor *Salmonella*. Typering van het *Salmonella*-isolaat door het RIVM-LIS gaf *Salmonella* Enteritidis faagtype Pt4 als resultaat. Op het microbiologische laboratorium van de VWA regio Oost wer-

den de *Salmonella*-stammen afkomstig van de patiënten en de *Salmonella*-stam afkomstig uit het monster gebakken ei met elkaar vergeleken met behulp van de Pulsed Field Gel Electroforese (PFGE)-techniek. Daarbij bleken de geteste *Salmonella*-stammen niet van elkaar te onderscheiden. De stammen bleken gevoelig voor 12 geteste antibiotica en het resistentiepatroon van de *Salmonella*-stammen was identiek.

Het *Salmonella*-positieve monster bestond uit stukjes gebakken ei die voor de vulling van loempia's worden gebruikt. Het monster was afkomstig uit een werkvoorraad die zich in een plastic doosje in de koelkast bevond. De stukjes gebakken ei waren bereid door circa 25 eieren gedurende korte tijd in een wok te verhitten, af te laten koelen en daarna in kleine stukjes te snijden. De gebruikte eieren waren van slechte kwaliteit; een gedeelte van de eieren uit dezelfde partij was bedorven. Hoewel de herkomst van de eieren niet tot een pakstation en pluimveehouder kon worden getraceerd, ging het zeer waarschijnlijk wel om Nederlandse eieren.

Na het bekend worden van de resultaten van het monsteronderzoek werd bij het betreffende restaurant opnieuw een inspectie uitgevoerd en werd een vijftal eieren bemonsterd. Deze bleken *Salmonella*-negatief. Bij fecesonderzoek van enkele medewerkers van het restaurant werd evenmin *Salmonella* aangetoond.

Conclusies

In de hier beschreven uitbraak lijkt een duidelijke relatie aanwezig tussen de consumptie van met *Salmonella* besmet ei en de opgetreden ziekteverschijnselen. De eieren zijn waarschijnlijk onvoldoende verhit geweest om aanwezige salmonella's af te doden. In de periode van afkoelen, snijden en vermoedelijk te lange verblijftijd bij keukentemperatuur kon vervolgens vermeerdering van het aantal salmonella's optreden. Ook bij verwerking van de eieren in de loempia-vulling was er kans op vermeerdering door onvoldoende koeling. Bij verhitting van de (grote) loempia's in frituurolie zal niet altijd een voldoende hoge interne temperatuur wor-

den bereikt om aanwezige salmonella's volledig af te doden, zeker niet wanneer bij een bestelling van 25 loempia's de verblijftijd in de frituurolie vermoedelijk wordt bekort en/of de temperatuur van de olie te laag wordt.

Salmonella wordt incidenteel aangetroffen in en op eieren. Bij onderzoek van de VWA in 1999 bleken minimaal 14 (0,03%) van 46.200 eieren *Salmonella*-positief.¹ Momenteel wordt dit onderzoek herhaald en voorlopige resultaten wijzen op een lager besmettingspercentage dan gevonden in het onderzoek van 1999. Ondanks de zeer lage prevalentie zullen voedselbereiders er vanuit moeten gaan dat eieren

besmet kunnen zijn met *Salmonella*. Uitbraken van salmonellose gerelateerd aan consumptie van gerechten die met rauwe eieren zijn bereid worden nog steeds gerapporteerd.²

E. de Boer, levensmiddelenmicrobioloog Voedsel en Waren Autoriteit, Regio Oost, e-mail: enne.de.boer@vwa.nl, **H. Frantzen**, sociaal-verpleegkundige GGD Zuid-Limburg, **J. Bosch**, arts-infectieziekten GGD Zuid-Limburg, **F.J.G.M. van der Zanden**, teamleider microbiologie VWA Regio Zuid.

Literatuur

1. de Boer, E, Wit, B. *Salmonella* in eieren. Tijdschrift voor Diergeneeskunde 2000 (125) 4:126-127.
2. Götz, H.M., van den Broek, M, van de Graaf, M, Stevens, M. Eén ei als 'Salmonellabom'. Infectieziekten Bulletin 2003 (14) 8: 281-284.



Tuberculose bij Lima de manenrob

In september 2006 komt er bij de GGD een verzoek van de bedrijfsarts van een dierenpark om het personeel te screenen op tuberculose omdat een manenrob overleden is aan tuberculose.

Lima, een Patagonische zeeleeuw, ook wel manenrob genoemd, is in Frankrijk in 2001 in gevangenschap geboren uit ouders die in het wild gevangen zijn. In 2002 komt ze in een dierenpark in Nederland. Vanaf 2005 is ze niet fit. In juni 2006 heeft ze een verminderde eetlust en ze vermagert. Ze knapt weer wat op, maar blijft te mager. Begin september zit er oud bloed in de feces, ze wordt kortademig en suf. Kort daarop overlijdt ze. Er wordt, zoals bij alle dieren die in dit dierenpark overlijden, obductie gedaan in Utrecht bij de Faculteit voor Diergeneeskunde, afdeling Veterinaire Pathologie. Daar worden in diverse organen en lymfklieren uitgebreide tuberkels met centrale necrose en verkazing gevonden. Vanuit Utrecht wordt longweefsel naar het Centraal Instituut voor DierziekteControle (CDIC) in Lelystad gestuurd. Daar constateert men in het weefsel zeer veel zuurvaste staven en granulomateuze ontstekingen. De PCR voor *Mycobacterium pinnipedii* blijkt positief. *M. pinnipedii* komt voornamelijk voor bij vinvoetigen (pinnipedii). De bacterie is nauw verwant aan *M. bovis* en valt dan ook onder het *M. tuberculosis*-complex.

Gevolgen

De diagnose heeft grote gevolgen voor het dierenpark:

- Alle 28 manenrobben worden getest met een vergelijkende huidtest met aviaire- en bovinetuberculine, tevens wordt bloed afgenomen voor een ELISA-test op *Mycobacteria*. Dit gebeurt onder narcose. De huidtest wordt met een verrekijker afgelezen. Bij een aantal dieren wordt een positieve huidreactie gevonden. Omdat het niet mogelijk is de dieren te behandelen met medicijnen, besluit men ze te euthanaseren. Bij obductie blijkt de bul ook tuberculose te hebben, al is hij niet besmettelijk geweest.
- De 94 andere zoogdieren die in de directe omgeving van het bassin van de manenrobben verblijven worden ook getest. Dit kan deels zonder verdoving. Bij hen worden geen besmettingen gevonden
- Het park is onder toezicht geplaatst van de veterinaire inspectie en er mag tot nader order geen zoogdier meer levend het park in of uit.

- Twee jonge manenrobullen, die naar een ander park zouden verhuizen, worden geëuthanaseerd omdat er binnen de groep geen plaats meer is. Deze dieren zijn belangrijk voor de eerste screening van mogelijke verspreiding.
- De voedershow, waarbij het publiek de manenrobben vis voert, worden afgelast.
- Het personeel moet een FFP2-mondmasker dragen tijdens het reinigen van het nachtverblijf. De manenrobben produceren daar namelijk veel ontlasting. Het is een donkere, vochtige ruimte die dagelijks met een hogedrukspuit wordt gereinigd.
- Avond rondleidingen waarbij bezoekers in kleine groepen in de nachtverblijven van de manenrobben kunnen kijken worden afgelast.
- Er mogen geen stagiaires meer werken bij de manenrobben.
- De pers wordt geïnformeerd.
- Het personeel moet worden gescreend.



Manenrob (Foto: Bas Meelker, 2006).

Contactonderzoek

Screening van het personeel gebeurt door de afdeling tuberculosebestrijding van de GGD. In totaal wordt bij 55 personen een tuberculinehuidtest gedaan. De eerste ring bestaat uit 25 personen. Zij hebben allen contact gehad met de manenrobben. Eén persoon komt voor het maken van een longfoto in aanmerking, 24 personen krijgen een tuberculinehuidtest (THT) en bij 3 personen wordt een positieve reactie gevonden. Bij 3 andere personen wordt een kleine huidreactie gevonden en zij doen mee aan de tweede ronde van het onderzoek. Op grond van de bevindingen wordt besloten om het onderzoek uit te breiden naar de overige dierverzorgers, tuinmannen, medewerkers van de technische dienst en een aantal vrijwilligers die in de avonden rondleidingen achter de schermen geven. Er worden in deze groep geen nieuwe besmette personen gevonden. Alleen bij de 3 personen uit de eerste ring worden in de tweede ronde besmettingen vastgesteld. Bij geen van de in totaal 6 besmette personen wordt een afwijking op de longfoto gevonden. Ze krijgen een halfjaar profylactisch isoniazide voorgeschreven. Bij 1 persoon ontwikkelen zich 2 ½ maand na de start van de medicamenteuze behandeling leverfunctiestoornissen als bijwerking van de isoniazide. De behandeling wordt gestaakt.

Laatste bericht

Omdat het testen van de manenrobben een tijdrovend karwei is, wordt dat in kleine groepen gedaan. In de tweede ronde van het onderzoek worden er meer besmettingen vastgesteld. Al deze dieren worden geëuthanaseerd en gaan voor onderzoek naar het CIDC in Lelystad. Op 17 april 2007 komt een bericht in de krant dat het onderzoek er uiteindelijk toe heeft geleid dat de hele populatie manenrobben moest worden geëuthanaseerd. Het is met name voor het personeel een grote klap dat zoveel dieren in de loop van de periode moesten worden geëuthanaseerd. Een kleine bacterie, grote gevolgen!

Met dank aan: drs A. Klarenbeek, dierenarts, dr. A. Kiers, longarts GGD Fryslân, dr. G.H. Koëter, longarts GGD Groningen.

B. Mendelts, sociaal-verpleegkundige tuberculosebestrijding, GGD Groningen, e-mail: berthe.mendelts@hvd.groningen.nl.

ARTIKEL EN

RIVM/BMT - Rijkscontrolelaboratorium voor Biologische Geneesmiddelen:

Elke partij vaccins wordt dubbel en onafhankelijk gecontroleerd

Dr. J. Bergers, Dr. C. Wassenaar en Dr. R. Bos.

Centrum voor Biologische Geneesmiddelen en Medische Technologie, RIVM, Bilthoven, e-mail: roger.bos@rivm.nl

Samenvatting: Hoe veilig zijn onze vaccins? Jaarlijks worden honderdduizenden gezonde kinderen en volwassenen gevaccineerd in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma en bijvoorbeeld het Nationaal Programma Grieppreventie. De overheid stimuleert het vaccineren en houdt toezicht op de kwaliteit van de vaccins. Omdat bij het vervaardigen van vaccins gebruik wordt gemaakt van biologische productieprocessen is er bij elke partij een risico op afwijkingen, zoals een verminderde werkzaamheid of contaminatie met micro-organismen of pyrogenen. Hoe is de controle hierop geregeld en hoe groot is de kans dat er een ondeugdelijke partij op de markt komt?

Tot midden jaren tachtig van de vorige eeuw werd elke ampul van een goedgekeurde partij vaccin verzegeld met een rijkscontrolemerk, een zegeltje met datum en onderzoekscode. Een arbeidsintensief systeem dat een vals gevoel van veiligheid kon oproepen, omdat het zegeltje suggereerde dat elke ampul was gecontroleerd. Tegenwoordig wordt het zegeltjes plakken niet meer gedaan, maar nog steeds mag een partij pas op de markt worden gebracht als de overheid een onafhankelijke controle heeft verricht en een vrijgiftcertificaat heeft verstrekt.

Het Rijkscontrolelaboratorium voor biologische geneesmiddelen, onderdeel van het centrum voor Biologische Geneesmiddelen en Medische Technologie (BMT) van het RIVM, controleert namens de overheid vaccins en houdbare bloedproducten. In 2005 ontstond er in het veld enige verwarring toen de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) bij een producent een Good Manufacturing Practice (GMP)-inspectie uitvoerde met een negatief resultaat, terwijl de kwaliteit van de inmiddels verspreide vaccins door het BMT was gecontroleerd en de partijen waren vrijgegeven door het verstrekken van een vrijgiftcertificaat. Wat wordt er nu eigenlijk gecontroleerd voordat een vrijgiftcertificaat wordt afgegeven? Hoe betrouwbaar is het Nederlandse systeem voor de kwaliteit en veiligheid van vaccins?

Onafhankelijke controle wettelijk verplicht

De overheid, het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, is er verantwoordelijk voor dat er werkzame en veilige geneesmiddelen op de markt zijn. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) besluit over de toelating van geneesmiddelen op de Nederlandse markt,

terwijl een Europese handelsvergunning kan worden verkregen na een positief advies van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). Is de vergunning eenmaal verstrekt, dan kunnen de geneesmiddelen vrijelijk op de markt worden gebracht. Ook vaccins worden door het CBG en de CHMP beoordeeld. Na toelating zijn er echter extra controles.

Net zoals bij andere geneesmiddelen is het essentieel dat partijen vaccins consistent worden geproduceerd overeenkomstig de partijen die klinisch zijn onderzocht op werkzaamheid en veiligheid. Bij vaccins is deze productconsistentie echter moeilijker te bereiken en te waarborgen dan bij chemische geneesmiddelen omdat het productieproces inherent variabel is en het eindproduct heterogeen is en slecht karakteriseerbaar. Deze variabiliteit wordt veroorzaakt door de biologische aard van het uitgangsmateriaal (zoogdiercellen, virussen of bacteriën) en het productieproces (fermentatie). Bovendien zijn de benodigde testen om een vaccin te controleren veelal complex en vertonen een grote variatie. Hierdoor bestaat er bij elke geproduceerde partij meer risico op afwijkingen, zoals een verminderde werkzaamheid of contaminatie met virussen, bacteriën of toxines, dan bij chemische geneesmiddelen. Komt een ondeugdelijke partij op de markt, dan kunnen de gevolgen groot zijn, zowel voor het individu als voor de volksgezondheid. Bovendien onderscheiden vaccins zich van andere geneesmiddelen omdat ze worden toegediend aan een groot aantal gezonde personen, met name aan baby's en kinderen. Een onafhankelijke controle van elke geproduceerde partij is derhalve wettelijk verplicht gesteld in het Besluit immunologische farmaceutische producten: een partij mag alleen op de markt worden

gebracht nadat deze is vrijgegeven door de Hoofdinspecteur voor de Farmacie en Medische Technologie van de IGZ. De uitvoering van deze controle is door IGZ uitbesteed aan het RIVM. Doel van deze vrijgifteprocedure is het extra waarborgen van de kwaliteit, veiligheid en homogeniteit van partijen vaccins.

Vrijgiftecertificaat voor iedere partij

De kwaliteitscontrole van vaccins steunt op 3 componenten: controle van het uitgangsmateriaal, controle van het productieproces en controle van het eindproduct. In het registratiedossier ligt precies vast hoe het geneesmiddel geproduceerd wordt, welke controles de producent op een partij dient uit te voeren en aan welke specificaties deze controles dienen te voldoen. Voor de vrijgifte van een partij door een nationaal controlelaboratorium (Official Medicines Control Laboratory, OMCL) werkt BMT volgens procedures die Europees zijn vastgesteld. BMT evalueert de productie- en controleprotocollen van iedere aangeboden partij en gaat na of de partij is geproduceerd volgens de specificaties van het registratiedossier en de Europese Farmacopee. Daarnaast worden meerdere monsters van de betreffende partij in een onafhankelijk laboratoriumonderzoek gecontroleerd op hun kwaliteit. Niet alle testen die de producent uitvoert worden herhaald. Het BMT voert slechts testen uit waarover consensus bestaat dat een tweede onafhankelijke controle zinvol is en een additionele waarde heeft in de evaluatie van de parameters die de kwaliteit en veiligheid van een partij aangeven. In praktijk zijn dit vooral biologische testen op identiteit, werkzaamheid ('potency') en veiligheid. Om tussen de lidstaten van de EU de resultaten controleerbaar, vergelijkbaar en uitwisselbaar te maken wordt er getest volgens Europese afspraken. In richtlijnen is per product vastgesteld hoe een vaccin gecontroleerd dient te worden. De testmethoden staan beschreven in de Europese Farmacopee of in het registratiedossier van het betreffende product. Bij de vrijgifte van partijen door een nationaal controlelaboratorium wordt dus onafhankelijk van de producent gecontroleerd of een partij voldoet aan de specificaties die zijn vastgelegd in het registratiedossier. Wanneer er afwijkingen worden waargenomen kan dit betekenen dat de producent het productieproces niet onder controle heeft en niet onder GMP-condities werkt. Uiteraard is de vrijgifteprocedure geen controle op het voldoen aan de GMP-richtlijnen aangezien GMP veel meer aspecten omvat dan waar bij vrijgifte op gecontroleerd kan worden.

Europees netwerk voorbeeld voor WHO

Een onafhankelijke controle door de overheid van iedere geproduceerde partij is één van de peilers die de Wereldgezondheidsorganisatie WHO (World Health Organization)

Procedure voor vrijgifte van partijen

1. De fabrikant neemt contact op met BMT en geeft aan een Europees vrijgiftecertificaat voor een partij nodig te hebben.
2. Van de geproduceerde partij moeten monsters worden aangeleverd die representatief zijn voor de partij en een samenvatting van de productie- en controleprotocollen. Om de benodigde vrijgiftetijd te verkorten, worden de monsters doorgaans aangeleverd voordat de keuring van de partij door de fabrikant is afgerond. Het RIVM/BMT rekent een wettelijk vastgesteld tarief voor het uitvoeren van de controles.
3. Het BMT controleert het productieprotocol en de door de fabrikant uitgevoerde controletesten en gaat na of de partij is geproduceerd volgens de specificaties van het registratiedossier en de Europese Farmacopee.
4. Het BMT voert de benodigde vrijgiftetesten uit op de door de fabrikant ingezonden monsters. Iedere partij wordt getest volgens Europese richtlijnen. Het onderzoek dient binnen 60 dagen te zijn afgerond.
- 5a. Als het resultaat van de controles voldoet aan de eisen geeft het RIVM namens de Hoofdinspecteur een Europees vrijgiftecertificaat voor de betreffende partij af.
- 5b. Als een partij niet voldoet aan de eisen volgt er overleg met de Hoofdinspecteur, waarbij RIVM adviseert en de Hoofdinspecteur een besluit neemt over af- of goedkeuring.
- 5c. Als een partij wordt afgekeurd mag zij niet op de markt worden gebracht. Alle aangesloten OMCL-leden worden hiervan onmiddellijk op de hoogte gesteld.

heeft gedefinieerd om te waarborgen dat '100%' van de vaccins die worden gebruikt in nationale vaccinatieprogramma's van goede kwaliteit is. Tot begin jaren negentig werden deze activiteiten vooral nationaal uitgevoerd, waardoor een partij die bestemd was voor meerdere EU-lidstaten door meerdere staatslaboratoria werd getest. Met de komst van de Europese richtlijn 89/342/EC (thans opgenomen in richtlijn 2001/83/EC en geamendeerd door 2004/27/EC) is hier een einde aan gekomen. Deze richtlijn vormt de basis voor het Besluit immunologische farmaceutische producten en geeft de lidstaten de mogelijkheid om te eisen dat monsters van iedere partij vaccins voor onderzoek worden opgestuurd naar een nationaal controlelaboratorium voordat de partij op de markt mag komen. Tevens geeft deze richtlijn aan dat, indien de partij is vrijgegeven door een andere lidstaat, deze vrijgifte erkend dient te worden. Hierdoor wordt dus voorkomen dat een partij door meerdere lidsta-

ten wordt getest, hetgeen een aanzienlijke besparing van kosten en tijd voor zowel overheden als producenten heeft opgeleverd. Omdat voor het testen van sommige vaccins proefdieren worden gebruikt, heeft dit tevens geleid tot vermindering van het aantal dierexperimenten bij de overheid. Om vertrouwen in elkaars vrijgifteresultaten te verkrijgen is binnen de EU het Official Control Authority Batch Release (OCABR)-netwerk opgericht. Dit netwerk omvat alle EU-lidstaten, Noorwegen, IJsland en Zwitserland. Met uitzondering van enkele kleine landen hebben alle Europese lidstaten de vrijgifte van vaccins in hun nationale wetgeving opgenomen. Het netwerk wordt gecoördineerd door de European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) van de Raad van Europa en binnen het netwerk zijn procedures overeengekomen om tot een geharmoniseerde werkwijze te komen. Het ontwikkelen van gezamenlijke standaarden, ringstudies, het verzorgen van opleidingen en het opstellen van eisen waaraan de kwaliteitssystemen van de aangesloten laboratoria dienen te voldoen zijn belangrijke activiteiten. Een fabrikant kan zijn producten in principe aan ieder nationaal controlelaboratorium in de Europese Unie voor vrijgifte aanbieden. Alle aangesloten overheden werken volgens de Europese richtlijn en erkennen de op grond daarvan verstrekte vrijgiftecertificaten. De testresultaten worden op vertrouwelijke basis onderling uitgewisseld. Algemene procedures zijn vastgelegd in een administratieve

richtlijn en voor het testen van vaccins zijn 47 productspecifieke richtlijnen opgesteld. Alle bij het OCABR-netwerk aangesloten laboratoria in Europa voeren dus dezelfde controle en onderzoekshandelingen uit. Naast standaardisatie van de vrijgiftesten, wordt er ook veelvuldig kennis uitgewisseld tussen de leden. Door de transparante procedures voor vrijgifte van vaccins en de wederzijdse erkenning van elkaars vrijgiftecertificaten wordt het Europese systeem door de WHO als een voorbeeld gezien voor de rest van de wereld. Alle procedures en richtlijnen zijn te downloaden via www.edqm.eu.

Voordelen

Uiteindelijk hebben fabrikanten en overheid hetzelfde doel, namelijk veilige en werkzame vaccins op de markt brengen. Daarom betreft de fabrikant BMT vaak vroegtijdig bij de vaccincontrole voor nieuwe vaccins en wordt er veel informatie uitgewisseld over de ontwikkeling van controletesten. Doordat fabrikanten bij elke geproduceerde partij een samenvatting van productie- en controleprotocollen met kritische gegevens aanleveren en het laboratorium een aantal testen op de ontvangen monsters uitvoert, krijgen overheden daadwerkelijk inzicht in testprestaties, productieprocessen en of een product consistent wordt geproduceerd door de fabrikant. De daarbij opgedane ex-

Een zegeltje op elke ampul

In het Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden (nr. 104, maart 1934) wordt het besluit gepubliceerd dat alle ampullen van een geproduceerde en goedgekeurde partij vaccin per stuk moeten worden verzegeld. Dat systeem is inmiddels afgeschaft, maar de controle bestaat nog steeds. *'Hij, die binnen het Rijk eene hoeveelheid serum of vaccin, of eene stof, waarin serum of vaccin is verwerkt, waaromtrent eischen zijn gesteld, bedoeld in artikel 6, lid. heeft bereid, geeft van de aanwezigheid er van onverwijld kennis aan de Commissie, bedoeld in artikel 14 van dit besluit. Deze onderwerpt het product aan een onderzoek. Gedurende het onderzoek moet de gehele hoeveelheid worden bewaard onder eene afsluiting, aan te brengen door of vanwege de Commissie. Indien het onderzoek ten genoegen van de Commissie een gunstig resultaat heeft opgeleverd, wordt de hoeveelheid vrijgegeven, nadat de onderdelen ervan elk zijn voorzien van een Rijkscontrôlemerk, waaruit blijkt, dat aan alle gestelde eischen is voldaan en dat tevens den datum en het nummer van het onderzoek vermeldt.'* (Artikel 10 uit Het Besluit van den 10den Maart 1934, tot uitvoering van de artikelen 2,3 en 4 der Wet op sera en vaccins en tot intrekking van het Sera- en Vaccinsbesluit).

BMT test jaarlijks 250 partijen vaccins

Het centrum voor Biologische Geneesmiddelen en Medische Technologie van het RIVM werkt onder meer in opdracht van de IGZ. Als Rijkscontrolelaboratorium voor biologische geneesmiddelen maakt BMT onderdeel uit van het Europese OMCL-netwerk. Bij het centrum werken 60 medewerkers, waarvan 20 direct zijn betrokken bij de controle van vaccins en bloedproducten. Per jaar worden gemiddeld 250 partijen vaccins gecontroleerd en 200 partijen bloedproducten. Meer dan 80% van de gekeurde partijen vaccins is bestemd voor export naar andere Europese landen. Ook bij het testen van nieuwe producten, zoals vaccins tegen waterpokken, gordelroos, baarmoederhalskanker veroorzaakt door humaan papillomavirus en diarree door rotavirus, is BMT betrokken. De fabrikant neemt vroegtijdig contact op met BMT en betreft het Rijkscontrolelaboratorium in het ontwikkelen en uitvoeren van de controletesten. Daarnaast werkt RIVM actief mee om op Europees niveau richtlijnen vast te stellen voor de vrijgifte en monografieën (wettelijke kwaliteitseisen waaraan vaccins dienen te voldoen) voor de Europese Farmacopee.

pertise en ervaringen worden gebruikt bij de beoordeling van registratie aanvragen, GMP-inspecties en het opstellen van vaccinmonografieën (wettelijke kwaliteitseisen waaraan vaccins dienen te voldoen) van de Europese Farmacopee. Mede door de jarenlange continue controle van partijen vaccins door de overheid is er een intensief toezicht en is het aantal door de autoriteiten afgekeurde partijen in Nederland en andere Europese landen klein. Afwijkingen worden echter regelmatig geconstateerd en geven aanleiding om extra onderzoek te doen. In een aantal gevallen wordt de afwijking door de fabrikant bevestigd en trekt de fabrikant de aanvraag tot vrijgifte alsnog in. In andere gevallen kunnen de bevindingen van een nationaal controlelaboratorium lei-

den tot een noodzaak om de test en/of het registratiedossier aan te passen of om een extra GMP-inspectie bij de producent uit te voeren. De door BMT ontvangen gegevens van fabrikanten en van andere controlelaboratoria wijzen op een constante hoge kwaliteit van vaccins in Europa.

Conclusie

De wettelijke verplichting om iedere partij dubbel te controleren, de deelname van BMT aan het OCABR-netwerk en het toezicht van de IGZ geven additionele waarborgen dat veilige en werkzame vaccins in Nederland op de markt worden gebracht.

Literatuur

1. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use (Text with EEA relevance). Official Journal L 136, 30.4.2004, p. 34–57.
2. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal L 311, 28.11.2001, p. 67–128.
3. European network of official medicines control laboratories, Biological substances submitted to Official Control Authority Batch Release: Compilation of relevant documentation in relation to official control authority batch release of biological medicinal products for human use concerned by the procedure in EU/EEA Member states, EDQM, Straatsbourg, 2006.
4. Milne C, Buchheit KH and Spieser JM. The EU/EEA network for Official Control Authority batch release of Biologicals for Human Use. Regulatory Affairs Journal 2002: 13(6);477-483.
5. Dellepiane N, Griffiths E and Milstien, J.B. New challenges in assuring vaccine quality. Bulletin of the World Health Organization 2000: 78 (2); 155-162.



AANKONDIGING

Cursussen NSPOH

27 september 2007. Amsterdam.

Griepdag.

Vanaf 9 oktober 2007. Amsterdam.

Vaccinologie.

Meer informatie over bovenstaande cursussen via internet: www.nspoh.nl, telefoonnummer: 020-5664949 of via e-mail: info@nspoh.nl.



Reizen naar exotische bestemmingen tijdens de zwangerschap

K.R. Gadroen

Tropencentrum, AMC
Amsterdam, e-mail:
K.R.Gadroen@
amc.uva.nl.

Samenvatting: Gegevens over risico's op gezondheidsproblemen bij zwangere reizigers naar (sub)tropische bestemmingen zijn beperkt. Het tweede trimester van de zwangerschap is in het algemeen het veiligst. Het wordt zwangeren afgeraden om naar multiresistente malariagebieden te reizen. Indien een reis naar een multiresistent malariagebied tijdens de zwangerschap onvermijdelijk is dan wordt, ook tijdens het eerste trimester, mefloquine als malariaprofylaxe geadviseerd. Levende vaccins zoals het vaccin tegen gele koorts zijn in beginsel gecontra-indiceerd. Onder bijzondere omstandigheden kan echter besloten worden om ook tijdens de zwangerschap tegen gele koorts te vaccineren.

Ongeveer 8% van alle reizigers consulteert tijdens of na de reis een arts.¹ Buikklachten, koorts en algehele malaise zijn de voornaamste klachten.^{2,3} Zwangeren zijn door een aantal fysiologische veranderingen kwetsbaarder voor zowel niet-infectieuze als infectieuze gezondheidsproblemen tijdens het reizen. Tevens kunnen fysiologische veranderingen tijdens zwangerschap van invloed zijn op de werking, de bijwerkingen en de toxiciteit van geneesmiddelen waardoor de behandeling van infectieziekten gecompliceerder is.

Veilig reizen

In het algemeen wordt gesteld dat het tweede trimester van de zwangerschap het veiligst is om te reizen.⁴ Het eerste trimester is de gevoeligste periode van de zwangerschap voor infecties en teratogeniciteit van geneesmiddelen. Hoge koorts in het eerste trimester is geassocieerd met neuralebuisdefecten.⁵ Tevens is het risico op een spontane abortus het grootst. Opvang van een eventuele incomplete abortus met ernstig bloedverlies en de noodzaak voor curettages of bloedtransfusies kan voor problemen zorgen. In het derde trimester moet men bedacht zijn op bloedingen (placenta praevia, solutio placentae) en het HELLP-syndroom (hemolysis elevated-liver-enzymes low-platelet-count syndrome). Ook kan elke infectie die gepaard gaat met hoge koorts, de bevalling voortijdig op gang brengen. Het voortijdig breken van de vliezen en de geboorte van een prematuur kind vereist gespecialiseerde zorg.

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) stelt dat het voor zwangeren over het algemeen veilig is om met mate met het vliegtuig te reizen. De incidentie van diepe veneuze trombose (DVT) tijdens zwangerschap is in de orde van grootte van 60 per 100.000 per jaar.⁵ Al vanaf het eerste trimester vindt activering van het stollingssysteem plaats waardoor de kans op DVT toeneemt. Dit risico stijgt later in de zwangerschap door groei van de uterus en de daarmee samenhan-

gende mechanische obstructie van de veneuze terugvloed. De kans op een DVT stijgt bovendien significant bij immobilisatie die langer duurt dan 10 uur.⁶ De gevolgen hiervan zoals een pulmonale embolie kunnen uren en zelfs nog dagen na de reis optreden. Er bestaat echter voornamelijk geen solide wetenschappelijke basis voor preventieve maatregelen zoals het dragen van steunkousen en tromboseprofylaxe bij lange vliegvluchten. Wel lijken het regelmatig bewegen en het drinken van voldoende (niet-alcoholische) dranken, nuttige adviezen aan de lange-afstandvluchtreiziger.⁷

Malaria

Om een zwangerschap te voldragen is een zekere mate van immunosuppressie nodig om de deels lichaamsvreemde foetus niet af te stoten. De tijdelijk verminderde cellulaire afweer leidt tot een verhoogde kans op bepaalde, parasitaire, bacteriële en virale infecties of een ernstiger beloop hiervan.⁸ Dit is vooral goed onderzocht bij malaria. Ook zijn er aanwijzingen dat door fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap, zoals een licht verhoogde lichaamstemperatuur en een frequentere ademhaling, zwangeren attractiever zijn voor muggen.⁹

In 2005 werden in Nederland 288 gevallen van malaria gemeld.¹⁰ Het is niet bekend hoeveel hiervan zwanger waren. De meest ernstige vorm van malaria, malaria tropica, wordt veroorzaakt door *P. falciparum*. Maternale mortaliteit is 10% bij non-immune vrouwen. Aanvankelijk is er een griepachtig ziektebeeld met misselijkheid, braken, diarree, hoofdpijn en spierpijn. Zonder tijdige behandeling kunnen binnen enkele dagen levensbedreigende complicaties ontstaan zoals ernstige anemie, cerebrale malaria, acuut pulmonaal oedeem, nierinsufficiëntie en shock. Bij een hoge parasitemie worden bij zwangeren veel vaker complicaties gezien. Zowel het leven van de moeder als van het kind is dan in gevaar. De maternale mortaliteit van cerebrale malaria tijdens de zwangerschap is ongeveer 50%, bij niet-zwangere

volwassenen is dat 15 tot 20%. Wanneer zich ernstige malaria voordoet tijdens de zwangerschap, sterft de foetus in 50% van de gevallen.¹¹ Erythrocyten die door parasieten zijn geïnfecteerd accumuleren in de placenta en vormen intense sekwestratie. Dit kan leiden tot placentaire insufficiëntie en foetale groeiretardatie of premature geboorte. Indien tijdig behandeld komt recrudescentie bij zwangeren vaker voor dan bij niet-zwangeren.

Niet overal in de tropen is het malariarisico aanwezig of even groot. Het is daarom belangrijk om voor het boeken van de reis, eerst hier naar te informeren.

Malariaprofylaxe met chloroquine en proguanil kan gedurende de hele zwangerschap veilig worden gebruikt. Chloroquine en proguanil bieden echter onvoldoende bescherming in multiresistente malariagebieden.¹⁰ Mefloquine kan tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap veilig worden gebruikt. Uit beperkte beschikbare gegevens over het gebruik van mefloquine tijdens het eerste trimester van de zwangerschap blijkt dat er geen verhoogde kans is op geboortefwijkingen of spontane abortus in vergelijking met andere malariaprofylactica zoals chloroquine.¹² Mefloquine is echter niet geregistreerd voor gebruik in het eerste trimester van de zwangerschap of in de 3 maanden vooraf-

gaand aan de zwangerschap.

De WHO en de Brede Werkgroep van het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR) zijn van mening dat het voor zwangere vrouwen af te raden is om naar gebieden met multiresistente malaria te reizen.¹³ Als een reis naar een multiresistent malariagebied tijdens de zwangerschap onvermijdelijk is, zijn naast muggenwerende maatregelen een zo effectief mogelijke profylaxe en adviezen voor behandeling bij doorbraak essentieel. Omdat het risico van het doormaken van malaria tropica voor de zwangere en de foetus niet opweegt tegen het mogelijke risico op negatieve effecten voor de foetus door mefloquinegebruik, wordt dit middel geadviseerd aan alle zwangere vrouwen die reizen naar gebieden met multiresistente malaria.¹³ Overige malariaprofylaxe die effectief zijn in multiresistente malariagebieden, zoals atovaquon (Malarone), doxycycline en primaquine, zijn tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd.

Muggenwerende maatregelen

Effectieve muggenwerende maatregelen zijn het dragen van kleding die het lichaam zoveel mogelijk bedekt en het regelmatig insmeren van de onbedekte huid met een muggenwe-

Tabel 1: Overzicht geregistreerde vaccins en advies betreffende toediening tijdens de zwangerschap.

Vaccin	Aard van vaccin	Advies in geval van zwangerschap.
Bof	Levend-verzwakt, viraal	Niet geven
Mazelen	Levend-verzwakt, viraal	Niet geven
Rubella	Levend-verzwakt, viraal	Niet geven. Na vaccinatie gedurende 3 maanden anticonceptie toepassen.
Tuberculose (BCG)	Levend-verzwakt, bacterieel	Niet geven
Waterpokken	Levend-verzwakt, viraal	Niet geven
Buiktyfus-oraal	Levend-verzwakt, bacterieel	Onvoldoende gegevens beschikbaar. Geen indicatie tijdens zwangerschap alleen gebruiken indien dit absoluut noodzakelijk is.
Kinkhoest	Geïnactiveerd, bacterieel	Geen indicatie bij zwangeren.
Gele koorts	Levend-verzwakt, viraal	Op theoretische gronden niet geven. Het risico ten gevolge van infectie is veel hoger dan het (theoretische) risico op vruchtbeschadiging. Indien het risico van infectie hoog is kan toch worden besloten om te vaccineren.
Tekenencefalitis TBE/FSME	Geïnactiveerd, viraal	Onvoldoende gegevens bekend. Bij voorkeur niet geven.
Hepatitis A-vaccin	Geïnactiveerd, viraal	Onvoldoende gegevens bekend. Gebaseerd op gegevens van andere geïnactiveerde vaccins is er geen reden om aan te nemen dat het schade aan de vrucht zou berokkenen.
Buiktyfus-parenteraal	Geïnactiveerd, bacterieel	Veilig
Difterie	Geïnactiveerd, bacterieel	Veilig
Hepatitis B-vaccin	Geïnactiveerd, viraal	Mag worden gegeven.
Hib	Geïnactiveerd, bacterieel	Mag worden gegeven.
Influenza	Geïnactiveerd, viraal	Veilig
Meningokokken	Geïnactiveerd, bacterieel	Veilig
Pneumokokken	Geïnactiveerd, bacterieel	Veilig
Polio-parenteraal	Geïnactiveerd, viraal	Veilig
Rabiës	Geïnactiveerd, viraal	Veilig
Tetanus	Geïnactiveerd, bacterieel	Veilig

Farmacotherapeutisch Kompas 2006.²¹

Tabel 2: Overzicht advies niet-geregistreerde vaccins en advies betreffende toediening tijdens de zwangerschap.

Vaccin	Aard van vaccin	Advies in geval van zwangerschap.
Japanse encephalitis	Geïnactiveerd, viraal	Onvoldoende gegevens bekend
Mencevax	Geïnactiveerd, bacterieel	Veilig
Polio-oraal	Levend-verzwakt, viraal	Zelden geïndiceerd bij volwassenen; uitstellen indien toch nodig.

rend middel. De kleding kan zelfs behandeld worden met een insectendodend middel (permetrine). Muggenwerende middelen die di-ethyltoluamide (DEET) bevatten zijn zeer effectief. DEET wordt door de huid geabsorbeerd en kan de placenta passeren. Toxicologische studies bij ratten tonen alleen bij extreem hoge doseringen schadelijke gevolgen. Onderzoek bij mensen toont aan dat het gebruik van 30% DEET tijdens het tweede en derde trimester, indien correct toegepast, veilig is.¹⁴ Ook bij herhaaldelijk gebruik vindt geen schadelijke accumulatie in het lichaam plaats. Muggenwerende lotions zonder DEET bieden ook bescherming maar slechts van korte duur en zijn niet geschikt als bescherming tegen malaria in multiresistente malaria-gebieden.¹⁵ Het LCR adviseert een muggenwerende lotion of crème die 30% DEET bevat.¹³ Ook wordt geadviseerd om de slaapkamer zoveel mogelijk muggenvrij te maken en te slapen onder een muskietennet dat met een insectendodend middel is behandeld. Deze maatregelen bieden ook bescherming tegen andere infectieziekten die door insecten worden overgebracht zoals dengue, rickettsiose, gele koorts en Japanse encefalitis.

Vaccinaties

Een aantal infectieziekten kan worden voorkomen door vaccinaties. Gebaseerd op klinische ervaring en deels dierexperimenteel onderzoek worden vaccins geclassificeerd in 3 groepen: het vaccin/serum kan tijdens zwangerschap worden gegeven, het vaccin/serum niet geven tijdens zwangerschap, tenzij er een toegenomen risico van infectie is en het vaccin/serum dient niet te worden gegeven tijdens zwangerschap (tabel 1 en 2).

Op theoretische gronden wordt tijdens de zwangerschap vaccinatie met vaccins die bestaan uit levend verzwakte micro-organismen afgeraden. In theorie zouden de micro-organismen de placenta kunnen passeren en een viremie of bacteriemie bij de foetus veroorzaken.

Sinds 1987 wordt tegen bof, mazelen en rodehond (BMR) gevaccineerd. In dat jaar is men tevens gestart om de BMR-vaccinatie op 9-jarige leeftijd te herhalen. Reizigers die zijn geboren in de vroege jaren 70 zijn niet altijd gevaccineerd tegen mazelen en hebben vaak geen natuurlijke immuniteit opgebouwd. Vrouwen die zwanger willen worden en van wie bekend is dat zij niet-immuun zijn tegen rodehond, dienen alsnog te worden gevaccineerd.¹⁶ Het Farmacoth-

rapeutisch Kompas adviseert echter niet te vaccineren tijdens de zwangerschap en gedurende de eerste 3 maanden na BMR-vaccinatie zwangerschap te vermijden. Na rubellavaccinatie tijdens de zwangerschap is foetale viremie beschreven maar geen congenitaal rubellasyndroom. Er is daarom geen indicatie voor zwangerschapsonderbreking bij vrouwen die tijdens de zwangerschap zijn gevaccineerd met vaccins van levend verzwakte micro-organismen.¹⁷

Aan zwangeren die niet gevaccineerd zijn tegen gele koorts wordt afgeraden naar gelekoortsendemische gebieden te reizen. Als een dergelijk gebied toch bezocht moet worden en er reëel risico bestaat om gele koorts op te lopen kan toch tot vaccinatie worden overgegaan.

Bij alle zwangere reizigers wordt de vaccinatiestatus van difterie, tetanus en polio gecontroleerd en indien nodig wordt er tegen DTP gevaccineerd.

Hepatitis A-vaccinatie dient te worden overwogen bij alle niet-immune zwangere reizigers naar landen buiten de Westerse wereld. Er zijn onvoldoende onderzoeksgegevens bekend om de veiligheid te garanderen. Gebaseerd op gegevens van andere geïnactiveerde vaccins is er geen reden om aan te nemen dat het schade aan de vrucht zou berokkenen. De Brede Werkgroep van het LCR is daarom van mening dat het hepatitis A-vaccin (Havrix 1440 en Avaxim) zonder bezwaar aan zwangeren gegeven kan worden. Vaccinatie tegen hepatitis A heeft de voorkeur boven toediening van gammaglobulinen vanwege de (uiterst geringe) kans op bloedoverdraagbare pathogenen.

Een bijzonder risico voor zwangere reizigers is hepatitis E. De transmissie is, net als die van hepatitis A, feco-oraal. Het is endemisch in veel subtropische landen. De case fatality-rate tijdens de zwangerschap is 15-30% en is vooral hoog aan het eind van de zwangerschap. Er is vooralsnog geen vaccin beschikbaar.

Vaccins die als conserveringsmiddel thiomersal bevatten kunnen mogelijk een risico vormen voor de ongeboren vrucht.¹⁸ De Global Advisory Committee on Vaccine Safety concludeert dat er geen bewijs is dat thiomersal toxisch is voor baby's, kinderen en volwassenen.¹⁹ Vaccins die tijdens het productieproces gebruik maken van thiomersal, bevatten slechts een zeer geringe hoeveelheid thiomersal. Naar het effect van een zeer geringe hoeveelheid thiomersal op de zwangerschap is onvoldoende onderzoek verricht. Alternatieven voor een aantal vaccins die thiomersal bevatten zijn beschikbaar.

Andere voorzorgsmaatregelen

Hygiënische maatregelen en een zorgvuldige keuze van eten en drinken kan de kans op een aantal andere infectieziekten zoals reizigersdiarree, giardiasis, amoebiasis en listeriosis reduceren. Indien reizigersdiarree optreedt kan men, zeker bij lichte vormen van diarree, eerst even afwachten. Voorkom uitdroging en zorg voor voldoende hydratatie met bijvoorbeeld een rehydratieoplossing zoals ORS. Antibiotica die vaak worden gebruikt bij een bacteriële gastro-enteritis zoals quinolonen zijn gecontra-indiceerd in de zwangerschap. Azitromycine kan als alternatief worden gebruikt. Er is echter onvoldoende onderzoek verricht naar het effect van azitromycine op de zwangerschap. Metronidazol voor de behandeling van giardiasis en amoebiasis wordt in het eerste trimester van de zwangerschap afgeraden. Paromo-

mycine kan in het eerste trimester als alternatief worden gebruikt maar is minder effectief.²⁰ Bij het voorschrijven dient, wegens niet-registratie in Nederland, de zwangere een bewustzijnverklaring te ondertekenen.

Tot slot geldt, zoals voor elke reiziger, het advies om in gebieden waar schistosomiasis voorkomt niet te zwemmen in zoet water. Door op blote voeten te lopen kunnen mijnworminfectie en strongyloidiasis worden opgelopen.

Conclusie

Gegevens over risico's op gezondheidsproblemen bij zwangere reizigers naar (sub)tropische bestemmingen zijn beperkt, maar met inachtneming van een aantal voorzorgsmaatregelen kan ook tijdens de zwangerschap veilig gereisd worden.

Literatuur

1. Steffen, R., et al. Health problems after travel to developing countries. *J.Infect.Dis.* 156.1 (1987): 84-91.
2. Black, R. E. Epidemiology of travelers' diarrhea and relative importance of various pathogens. *Rev.Infect.Dis.* 12 Suppl 1 (1990): S73-S79.
3. Wetsteyn, J. C., et al. [Tropical diseases and imported disorders in 1763 patients seen at the Outpatient Clinic for Tropical Diseases, Academic Medical Center, Amsterdam (1996-1997)]. *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* 144.45 (2000): 2152-56.
4. Anderson, S. *Women's Health and Travel. Principle and practice of travel medicine.* Ed. J. N. Zucherman. John Wiley & sons, LTD, 2001. 381-422.
5. Moretti, M.E., et al. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology.* 2005 Mar;16(2):216-9. Review.
6. ten, Wolde M., et al. Travel and the risk of symptomatic venous thromboembolism. *Thromb.Haemost.* 89.3 (2003): 499-505.
7. Levi, M. en R. A. Kraaijenhagen. Long flights and the risk of venous thrombosis. *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* 145.7 (2001): 292-94.
8. Wetsteyn, J. C. F. M. Malaria en zwangerschap. *Infectieziekten Bulletin* 8; 11 (1997): 235-40. WHO. *International Travel and Health.* Ed. I. Nutall. World Health Organization, 2005.
9. Lindsay, S., et al. "Effect of pregnancy on exposure to malaria mosquitoes." *Lancet* 355.9219 (2000): 1972.
10. Sonder, G. J. B. en S. M. Plas van der. Evaluatie van de richtlijnen van het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR) voor malariaprofylaxe. *Infectieziekten Bulletin* 17; 7 (2006): 249-52.
11. Kager, P. A. en J. C. F. M. Wetsteyn. Ernstige malaria tropica in de zwangerschap: een bedreiging voor moeder en kind. *Ned Tijdschr Geneesk* 144.18 (2000): 863-64.
12. Phillips-Howard, P. A., et al. "Safety of mefloquine and other antimalarial agents in the first trimester of pregnancy." *J.Travel.Med.* 5.3 (1998): 121-26.
13. Keuter, M et al. Malariaprofylaxe Bulletin 2006. Landelijke protocollen reizigersadviesing. Landelijk coördinatiecentrum reizigersadviesing (LCR), 2006: 501-40.
14. McGready, R., et al. Safety of the insect repellent N,N-diethyl-M-toluamide (DEET) in pregnancy. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 65; 4(2001): 285-89.
15. Fradin, M. S. and J. F. Day. "Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites." *N.Engl.J.Med.* 347.1 (2002): 13-18.
16. Cobelens, F. G. en P. A. Kager. Infecties bij reizigers II. Immunisatie. *Geneesmiddelen Bulletin.* 35 (2001): 107-14.
17. LCI Rubella, November 2005. *Protocolen infectieziekten.* Ed. J. E. Steenbergen en A. Timen. 2006 ed. Bilthoven: Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding, 2005.
18. Clarkson, T.W., Magos, L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Crit. Rev. Toxicol.* 36; 8(2006): 609-662.
19. http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/questions/en.html geraadpleegd april 2007
20. Gardner, T.B., Hill, D.R., Treatment of giardiasis. *Clin Microbiol Rev.* 14;1(2001):114-28. Review.
21. Farmacotherapeutisch Kompas. *Geneesmiddelen Tijdens De Zwangerschap/Lactatie.* Middelen Bij Infectieziekten Vaccins, Sera En Immunoglobulinen. Ed. A. C. Loenen van. Het college van zorgverzekeringen (CVZ), 2006, 32-33 en 812-29.

Kinkhoest in Nederland: Wat zijn de gevolgen van de veranderingen in het vaccinatieschema voor het vóórkomen van de ziekte en het pathogeen?

S.C. de Greeff¹, H.E. de Melker¹, F.R. Mooi²

1) epidemioloog EPI-RIVM,
2) projectleider kinkhoestproject LIS-RIVM,
e-mail: sabine.de.greeff@rivm.nl.

Samenvatting: De hoge incidentie van kinkhoest in de afgelopen jaren heeft geleid tot een aantal wijzingen in het vaccinatieschema. Sinds november 2001 is er een boostervaccinatie met acellulair vaccin voor 4-jarigen opgenomen in het Rijksvaccinatieschema (RVP). Daarnaast is vanwege de verwachte hogere effectiviteit en lagere kans op bijwerkingen in januari 2005 het whole-cellvaccin voor de primaire serie vervangen door een acellulair vaccin. Gezien de recente veranderingen in kinkhoestvaccinatie, is het van belang de veranderingen in de ziektelast en in de veroorzaker van kinkhoest, *Bordetella pertussis*, nauwlettend te volgen. Hiervoor werden surveillancegegevens (wettelijke meldingen bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), ziekenhuisopnamen uit de Landelijke Medische Registratie en sterftcijfers van het Centraal Bureau voor de Statistiek) bestudeerd en gecombineerd met gegevens verkregen uit de kiemsurveillance van *B. pertussis*. Sinds de plotselinge toename in 1996 trad elke 2 à 3 jaar (1996, 1999, 2001 en 2004) een verheffing in de incidentie op van kinkhoest. Terwijl de incidentie van wettelijke meldingen een stijgende trend vertoont, is in de afgelopen 5 jaar de incidentie van ziekenhuisopnamen (voornamelijk kinderen jonger dan 5 maanden) stabiel gebleven of zelfs afgenomen. Na de invoering van de boostervaccinatie op 4-jarige leeftijd in 2001 is het aantal wettelijke meldingen van kinkhoest gedaald bij de leeftijdscohorten die voor de boostervaccinatie in aanmerking zijn gekomen. Ook lijkt de transmissie van deze groep naar jonge zuigelingen te zijn afgenomen. In dezelfde periode is de incidentie bij volwassenen juist toegenomen. Deze toename kan verklaard worden door wegebbende immuniteit in combinatie met antigene divergentie tussen klinische isolaten en vaccinstammen. Er zijn variaties gevonden in de *B. pertussis*-populatie in 3 eiwitten die componenten zijn van het acellulaire vaccin: pertactine, pertussis toxine en fimbriae. Bij pertactine en pertussistoxine overheersen varianten die niet in het vaccin zitten. Kinkhoest is nog altijd endemisch in Nederland met een hogere incidentie dan vóór de epidemie in 1996-1997. Verandering van vaccinatiestrategie of introductie van verbeterde vaccins, zullen nodig zijn om de ziektelast van kinkhoest te verminderen.

Vanaf 1952 is vaccinatie tegen kinkhoest opgenomen in het RVP. De vaccinatiegraad voor de primaire serie was de laatste 10 jaar groter dan 95%.¹ Ondanks deze hoge vaccinatiegraad was er in 1996 een epidemie van kinkhoest, waarbij de toename onder gevaccineerden opvallend was. In de daarop volgende jaren bleef de incidentie van kinkhoest hoger dan in de jaren voor 1996.² Bovendien was er in het afgelopen decennium elke 2 à 3 jaar sprake van een epidemische verheffing.³ Met het oog op de hoge incidentie zijn er op het gebied van kinkhoestvaccinatie de afgelopen

jaren enkele veranderingen doorgevoerd. Allereerst werd in januari 1999 het vaccinatieschema veranderd van 3, 4, 5 en 11 maanden naar 2, 3, 4 en 11 maanden, om immuniteit in de meest kwetsbare groep van 0-jarigen eerder op te bouwen. Eind 2001 werd een boostervaccinatie voor 4-jarigen geïntroduceerd in het RVP. Tenslotte is, vanwege de verwachte hogere effectiviteit en lagere kans op bijwerkingen van acellulaire kinkhoestvaccins met 3 of meer pertussisantigenen, in januari 2005 het DKTP-Hib-combinatievaccin met een whole-cellkinkhoestcomponent (wK) voor de

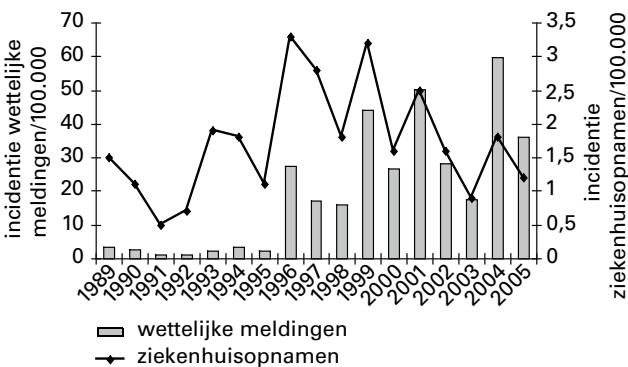
primaire serie vervangen door een DaKTP-Hib-combinatievaccin met een acellulaire kinkhoestcomponent (aK).⁴ In 2005 werd gevaccineerd met een acellulair vaccin dat 3 *B. pertussis*-eiwitten bevatte; pertactine (Prn), pertussistoxine (Ptx) en filamenteus hemagglutinine (FHA). Dit vaccin is in 2006 vervangen door een 5-component acellulair vaccin, dat naast de genoemde eiwitten ook serotype 2- en 3-fimbriae bevat (Fim2 en Fim3). Gezien de vele veranderingen in kinkhoestvaccinatie die recent ingevoerd zijn, is het van belang de veranderingen in de ziekte en in de veroorzaker van kinkhoest, *Bordetella pertussis*, nauwlettend te volgen.

Surveillancebronnen

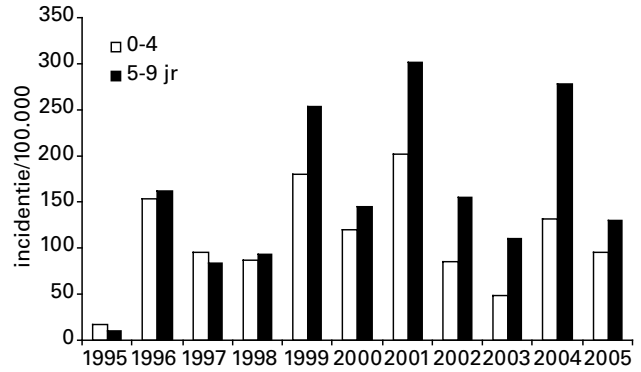
Gegevens voor de klinische surveillance, sterfte en ziekenhuisopnamen werden verkregen uit wettelijke meldingen bij de IGZ, het CBS en Prismant. De ziekenhuisopnamen waren beschikbaar tot 2005, voor de wettelijke meldingen en sterftcijfers waren de gegevens beschikbaar tot medio 2006. Het is op basis van deze gegevens nog te vroeg om eventuele effecten van de overgang op het acellulaire kinkhoestvaccin te constateren. Voor de kiemsurveillance werden veranderingen in de *B. pertussis*-populatie met betrekking tot de genen Prn, Ptx, Fim2 en Fim3 onderzocht.

Incidentie wettelijke meldingen en sterfte

Het aantal meldingen in 2005 en het eerste halfjaar van 2006 was relatief laag en daarmee passend binnen het patroon van epidemische verheffingen elke 2 à 3 jaar, die optraden in 1996, 1999, 2001 en 2004. De incidentie van wettelijke meldingen vertoont een stijgende trend, terwijl de incidentie van ziekenhuisopnamen (voornamelijk kinderen jonger dan 5 maanden) stabiel is gebleven of zelfs een dalende trend



Figuur 1. Incidentie van wettelijke meldingen en ziekenhuisopnamen wegens kinkhoest, 1989-2005.

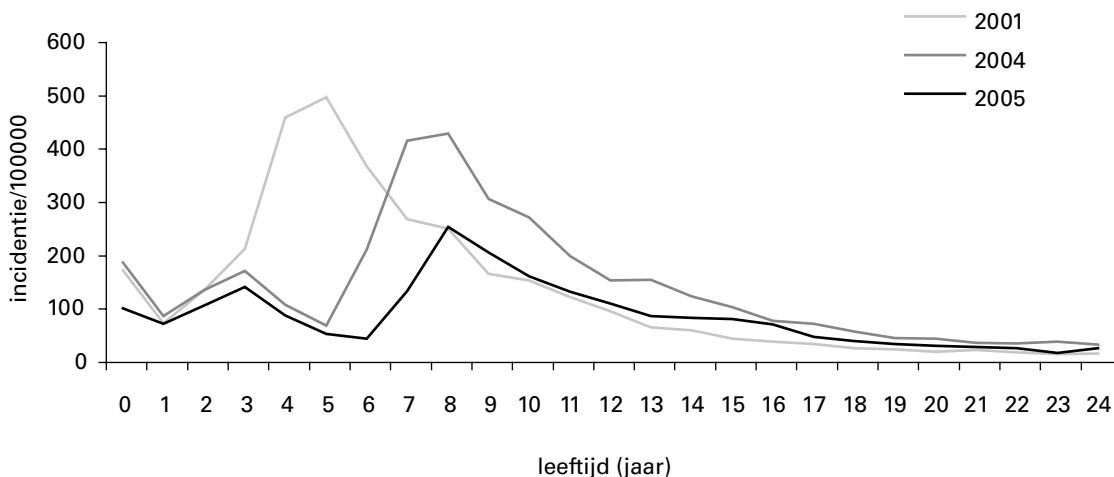


Figuur 2. Incidentie van kinkhoest bij kinderen van 0-4 jaar en 5-9 jaar, 1995-2005

vertoont de afgelopen 5 jaar (figuur 1). In de periode 1989-2004 zijn 11 personen overleden als gevolg van kinkhoest. Het ging vrijwel uitsluitend om kinderen die nog niet gevaccineerd waren. In 2005 en 2006 zijn geen sterfgevallen wegens kinkhoest gemeld.

Leeftijdsspecifieke-incidentie wettelijke meldingen en ziekenhuisopnamen

Net als de totale incidentie van wettelijke meldingen van kinkhoest vertoont de incidentie/100.000 van wettelijke meldingen bij kinderen van 0-4 jaar, sinds de epidemie van 1996, pieken in 1999, 2001 en 2004. Echter, de piek in 2004 (133,9) is lager dan in 2001 (201,7) en 1999 (179,7) (figuur 2). Ook de incidentie bij schoolkinderen van 5-9 jaar laat pieken zien in 1999, 2001 en 2004 (figuur 2). Wederom is de piekincidentie in 2004 (278,3) lager dan in 2001 (302,4). Dit duidt erop dat als gevolg van de boostervaccinatie op 4-jarige leeftijd de incidentie in deze groep de laatste jaren sterk is afgenomen. Dit wordt bevestigd door figuur 3 waarin de leeftijdsspecifieke-incidentie is weergegeven van de wettelijke meldingen wegens kinkhoest voor 2001 – het jaar waarin geen effect van de boostervaccinatie wordt verwacht – en de meest recente jaren 2004 en 2005. In 2001 is de incidentie het hoogst voor de 4-5-jarigen, maar in 2004 – het eerste epidemische jaar na invoering van de boostervaccinatie voor 4-jarigen – is de incidentie in deze groep sterk gedaald en is nu het hoogst bij de 8-9-jarigen. Ook in 2005 is de incidentie in de voor de booster in aanmerking gekomen groepen (4-7-jarigen) laag en ligt de piekincidentie bij de 8-9-jarigen. In tegenstelling tot de incidentie bij kinderen is de incidentie bij adolescenten en volwassenen juist toegenomen de laatste jaren. Bij personen ouder dan 10 jaar steeg de incidentie van 19,1 in 1999 naar 21,2 in 2001 en 39,4 in 2004. Ook in 2005 is de incidentie in deze groep hoog vergeleken met voorgaande jaren (25,3).



Figuur 3. Leeftijdsspecifieke incidentie wettelijke meldingen, 2001, 2004 en 2005.

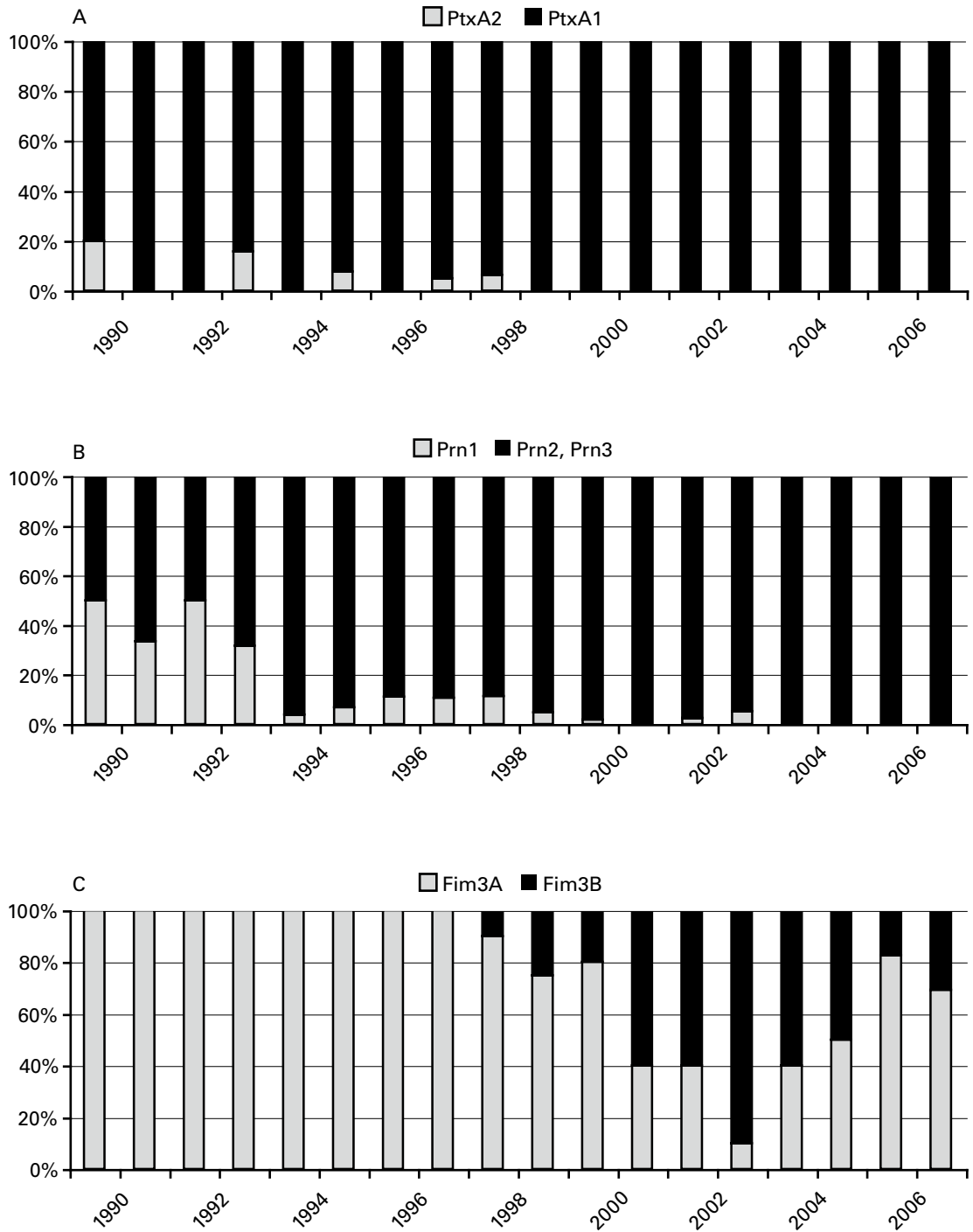
Kiemsurveillance

De kiemsurveillance richt zich onder meer op polymorfismen in 4 van de 5 *B. pertussis*-componenten van het acellulaire kinkhoestvaccin: Ptx, Prn, Fim2 en Fim3. De vijfde component, FHA, werd niet geanalyseerd omdat eerder onderzoek geen polymorfisme aantoonde in de Nederlandse populatie na 1965.⁵ In de onderzochte periode 1989-2006 is geen polymorfisme gevonden in Fim2. Van Ptx werden 2 varianten gevonden in de *B. pertussis*-populatie: het vaccintype, PtxA2, en een type dat daar van afwijkt, PtxA1. Vrijwel alle stammen produceren de laatste 10 jaar het tweede type (figuur 4A). Van Prn werden 3 typen gevonden: het vaccintype, Prn1, en 2 typen die daar van afwijken, Prn2 en Prn3. Deze niet-vaccintypen worden sinds 1993 in meer dan 90% van de isolaten aangetroffen (figuur 4B). *B. pertussis*-stammen produceren 2 Fim3-typen: Fim3A en Fim3B. Het Fim3A-type zit in het vaccin. Het Fim3B-type werd voor het eerst in de *B. pertussis*-populatie gevonden in 1997, en vertoont sindsdien een cyclisch patroon (figuur 4C). In 2006 lijkt de frequentie van Fim3B weer toe te nemen.

Discussie

Sinds de epidemie van 1996 is de incidentie van kinkhoest verhoogd en elke 2 à 3 jaar vindt er een verheffing van de incidentie plaats (in 1999, 2001, 2004). Na de invoering van de boostervaccinatie op 4-jarige leeftijd in november 2001, is het aantal wettelijke meldingen van kinkhoest gedaald bij de leeftijdscohorten die voor de boostervaccinatie in aanmerking zijn gekomen (figuur 3).⁶ De incidentie van ziekenhuisopnamen (voornamelijk kinderen jonger dan 5 maanden) en wettelijke meldingen bij kinderen jonger dan 4 jaar, is de laatste jaren gelijk gebleven hoewel er mogelijk

sprake is van een dalende trend. Dit laatste is waarschijnlijk een indirect effect van de invoering van de booster. Door de daling in het aantal ziektegevallen bij 4-7-jarigen is mogelijk de transmissie van kinkhoest binnen gezinnen verminderd. De verwachting is dat de overgang naar het acellulaire kinkhoestvaccin in 2005 verder zal bijdragen aan een daling van kinkhoest bij zuigelingen en peuters. De toename van het totale aantal gevallen van kinkhoest in het laatste decennium wordt dus vooral veroorzaakt door een toenemende incidentie onder adolescenten en volwassenen. Ook in andere landen wordt een toename van kinkhoest bij volwassenen waargenomen.^{7,8} In Nederland is deze toename waarschijnlijk deels toe te schrijven aan verbeterde alertheid en het frequenter gebruik van laboratoriumdiagnostiek voor kinkhoest bij volwassenen. Daarnaast wordt de toename in Nederland vermoedelijk veroorzaakt door wegebbende immuniteit en de mismatch tussen vaccinstammen en circulerende stammen. Uit studies in het muismodel is gebleken dat deze mismatch van invloed kan zijn op de vaccinfectiviteit.^{9,10} De resultaten van de kiemsurveillance laten zien dat er nu 3 vaccincomponenten zijn die variabel zijn in de huidige kinkhoestpopulatie in Nederland, Prn, Ptx en Fim3.^{11,12} De adaptaties die bij *B. pertussis* zijn geconstateerd in deze oppervlakte-eiwitten spelen waarschijnlijk vooral, zo niet uitsluitend, een rol in individuen met wegebbende immuniteit. Dit zou verklaren waarom vooral een toename van kinkhoest wordt gevonden in adolescenten en volwassenen. De grootte van dit probleem is gerelateerd aan de kwaliteit van het geïnduceerde immunologisch geheugen. De duur van kinkhoestimmuniteit zou verbeterd kunnen worden door het aanpassen van de antigene samenstelling van het kinkhoestvaccin aan de nu circulerende stammen. Ptx speelt waarschijnlijk een cruciale rol in de persistentie van *B. pertussis* in humane populaties omdat het zowel het aan-



Figuur 4. Frequenties van PtxA (A), Prn (B) en Fim3 (C) typen in de *B. pertussis*-populatie in de periode 1989-2006. Grijs en zwarte balken refereren aan de frequenties van vaccintypes (grijs) en niet-vaccintypes (zwart). Er is in de onderzochte periode geen variatie gevonden in Fim2, terwijl het FHA-gen niet is onderzocht.

geboren als het adaptieve immuunsysteem onderdrukt.^{13, 14} Langpersisterende antilichamen tegen Ptx zouden daarom een belangrijke rol kunnen spelen bij het in stand houden van immuniteit tegen herinfectie. Introductie van verbeterde vaccins is een oplossing op langere termijn. Oplossingen op korte termijn moeten gezocht worden in aanvullende (booster)vaccinatiestrategieën. In de literatuur worden, afhankelijk van het doel, de volgende strategieën voorgesteld: adolescentenvaccinatie, volwassenenvaccinatie, gerichte vaccinatie van aanstaande ouders/broertjes/zusjes ('cocooning'), vaccinatie van medewerkers in de gezondheidszorg, maternale en neonatale immunisatie.^{15,18} Het primaire doel van kinkhoestvaccinatie is om kinkhoest bij jonge kinderen te voorkomen. Immers, vooral bij jonge, (ongevaccineerde) 0-jarigen met kinkhoest worden ernstige symptomen en complicaties gezien, vaak leidend tot ziekenhuisopname. Introductie van kinkhoestvaccinatie voor adolescenten of volwassenen - zoals is gebeurd in Canada, de VS, Australië, Oostenrijk, Finland, Duitsland en Frankrijk (www.euvac.net)¹⁶ - zou kunnen leiden tot een verdere af-

name van de incidentie van kinkhoest bij zuigelingen. De grootte van de reductie hangt echter af van de mate waarin transmissie van adolescenten en volwassenen naar kinderen plaatsvindt en van de effectiviteit waarmee deze transmissie kan worden verminderd. Om te onderzoeken door wie jonge zuigelingen geïnfecteerd worden met kinkhoest, wordt op dit moment een studie naar de transmissie van kinkhoest naar zuigelingen uitgevoerd (BINKI-studie).¹⁷ Resultaten verkregen uit deze studie zullen gebruikt worden om met behulp van modelberekeningen te schatten welke strategie of combinatie van strategieën het meest effectief is om 0-jarigen te beschermen tegen kinkhoest.

We bedanken Dr. Frans Reubsact voor de serotypering en Ing. Marjolein van Gent, Ing. Kees Heuvelman en Ing. Han van der Heide voor de genotypering en discussies.

Literatuur

1. Abbink F, Oomen PJ, Zwakhals SLN, Melker HE de, Ambler-Huiskes A. Immunization coverage in the Netherlands as at 1 January 2005. 2006.
2. de Melker HE, Schellekens JF, Neppelenbroek SE, Mooi FR, Rumke HC, Conyn-van Spaendonck MA. Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observations on surveillance data. *Emerg Infect Dis* 2000; 6(4):348-57.
3. Greeff SC de, Schellekens JFP, Mooi FR, Melker HE de. Pertussis in the Netherlands 2001-2002. 2003.
4. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen kinkhoest. Den Haag: Gezondheidsraad 2004; publicatie nr 2004/04. 2004.
5. van Loo IH, Heuvelman KJ, King AJ, Mooi FR. Multilocus sequence typing of *Bordetella pertussis* based on surface protein genes. *J Clin Microbiol* 2002; 40(6):1994-2001.
6. de Greeff SC, Schellekens JF, Mooi FR, de Melker HE. [Effect of vaccination against pertussis on the incidence of pertussis in The Netherlands, 1996-2003]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(17):937-43.
7. Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(9):761-5.
8. Guris D, Strebel PM, Bardenheier B *et al.* Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Infect Dis* 1999; 28(6):1230-7.
9. King AJ, Berbers G, van Oirschot HF, Hoogerhout P, Knipping K, Mooi FR. Role of the polymorphic region 1 of the *Bordetella pertussis* protein pertactin in immunity. *Microbiology* 2001; 147(Pt 11):2885-95.
10. Gzyl A, Augustynowicz E, Gniadek G, Rabczenko D, Dulny G, Slusarczyk J. Sequence variation in pertussis S1 subunit toxin and pertussis genes in *Bordetella pertussis* strains used for the whole-cell pertussis vaccine produced in Poland since 1960: efficiency of the DTwP vaccine-induced immunity against currently circulating *B. pertussis* isolates. *Vaccine* 2004; 22(17-18):2122-8.
11. Mooi FR, van Loo IH, King AJ. Adaptation of *Bordetella pertussis* to vaccination: a cause for its reemergence? *Emerg Infect Dis* 2001; 7(3 Suppl):526-8.
12. Mooi FR, van Oirschot H, Heuvelman K, van der Heide HG, Gaastra W, Willems RJ. Polymorphism in the *Bordetella pertussis* virulence factors P.69/pertactin and pertussis toxin in The Netherlands: temporal trends and evidence for vaccine-driven evolution. *Infect Immun* 1998; 66(2):670-5.
13. Carbonetti NH, Artamonova GV, Van Rooijen N, Ayala VI. Pertussis toxin targets airway macrophages to promote *Bordetella pertussis* infection of the respiratory tract. *Infect Immun* 2007; 75(4):1713-20.
14. Kirimanjeswara GS, Agosto LM, Kennett MJ, Bjornstad ON, Harvill ET. Pertussis toxin inhibits neutrophil recruitment to delay antibody-mediated clearance of *Bordetella pertussis*. *J Clin Invest* 2005; 115(12):3594-601.
15. Forsyth K, Tan T, von Konig CH, Caro JJ, Plotkin S. Potential strategies to reduce the burden of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(5 Suppl):S69-74.
16. Halperin SA. Canadian experience with implementation of an acellular pertussis vaccine booster-dose program in adolescents: implications for the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(6 Suppl):S141-6.
17. de Greeff SC, Westerhof A, Wijkmans C, Mooi F.R. BINKI-studie: Onderzoek transmissieroutes van kinkhoest naar zuigelingen. *Infectieziekten Bulletin* 2006; 17(6):208-9.
18. Mooi FR and Greeff de SC. The case for maternal vaccination against pertussis. *Lancet Infect Dis* 2007. Accepted.



A B S T R A C T S

Each batch of vaccine is independently controlled

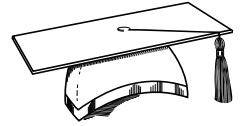
Before marketing a batch of vaccine in the European Union manufacturers are required to have each batch thoroughly tested, not only by their own quality control department, but also by an independent Official Medicines Control Laboratory (OMCL). In the Netherlands, the OMCL is located at the RIVM. The independent control by the OMCL encompasses a review of the manufacturer's production protocol and analytical testing of product samples. In case of compliance of the results a batch release certificate will be issued which grants the manufacturer to market the batch in the European Union. This official batch release of vaccines is a safeguard additional to the review of documentation by a competent authority to grant a market authorisation. This two-step authority supervision for vaccines is based on the fact that vaccines are produced by intrinsically variable processes and are to be used in healthy and often vulnerable subjects. The OMCLs are organised in a European network and member states are required to accept batch release certificates issued by another member state. The tests performed by OMCLs have been harmonised for each product and the analytical methods are based on the registration dossier and European Pharmacopeia.

Travelling to exotic destinations during pregnancy

Specific data concerning health risks for pregnant travellers are limited. The second trimester in general is the safest to travel. Travelling to multi-resistant malaria areas should be discouraged. If travelling to a multi-resistant malaria area while being pregnant, is unavoidable, malaria prophylaxis mefloquine is recommended also during the first trimester. Life attenuated vaccines, such as yellow fever, are contraindicated. However under certain circumstances even during pregnancy vaccination against yellow fever is recommended.

Pertussis in the Netherlands: the consequences of changes in the vaccination schedule with regards to the incidence of the disease and its pathogen

Despite high vaccine coverage (96%), pertussis is still endemic in the Netherlands. Because of this high incidence, several changes in the vaccination schedule have been implemented in recent years: introduction of an acellular preschool booster since October 2001 and replacement of a wholecell vaccine by an acellular vaccine since 2005. Following these changes in the vaccination schedule it is important to monitor their impact on the disease burden and the pathogen causing the disease *B. pertussis*. Surveillance data based on obligatory notifications to the Health Care Inspectorate, and national registrations of hospital admissions and deaths were analysed and combined with data obtained from the pathogen surveillance of *B. pertussis*. Surveillance data show every 2-3 years (1996, 1999, 2001, 2004) an increase in the incidence of pertussis during the last decade. Although the incidence of notifications shows an increasing trend in the last years, the incidence of hospitalisations (predominantly children less than 5 months of age) remained stable or even decreased in the past 5 years. After introduction of the preschool booster the incidence in the targeted cohorts has decreased. Meanwhile, the incidence in adolescents and adults has increased. Variations in 3 *B. pertussis* proteins, which are included in the acellular vaccine, have been found: pertactin, pertussis toxin and fimbriae. In recent years, variants of pertactin and pertussis toxin dominate that differ from the vaccine types. Pertussis is still endemic in the Netherlands with a higher incidence compared to the years before the epidemic of 1996-1997. Due to the preschool booster vaccination, the incidence among the target population itself has sharply decreased. The lower incidence of pertussis in infants suggests that transmission from siblings to these young infants has also decreased. In the meantime the incidence in adults has increased. This increase can be explained by waning immunity in combination with antigenic divergence of clinical isolates and vaccine strains. To reduce disease burden due to pertussis, improved vaccines or vaccination strategies should be developed.



PROEFSCHRIFTBESPREKING

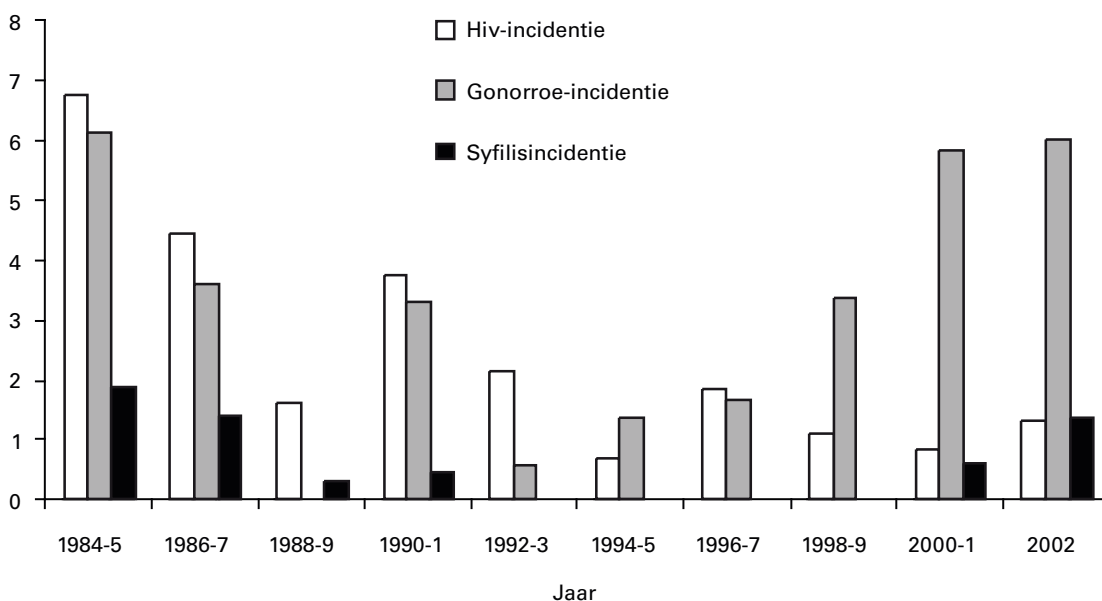
Epidemiologie van seksueel overdraagbare aandoeningen in Amsterdam

Sinds 1996 zijn effectieve hivremmende combinatietherapieën (HAART) beschikbaar. HAART heeft de prognose voor mensen met hiv aanzienlijk verbeterd. Echter, sinds de introductie van HAART zijn, na een jarenlange daling seksueel risicogedrag en seksueel overdraagbare aandoeningen (soa) weer toegenomen.

Sinds 1995 is de incidentie van gonorrhoe en syfilis bij hiv-negatieve mannen jonger dan 35 jaar die deelnemen aan de Amsterdamse Cohort Studies (ACS) gestegen; de incidentie van gonorrhoe steeg van 1,1 in 1995 naar 6,0 per 100 persoonsjaren (PJ) in 2002; de incidentie van syfilis steeg van 0 in 1995 naar 1,4 per 100 PJ in 2002. Het aantal hivinfecties bleef echter stabiel (~1,2 per 100 PJ, figuur 1).

Onderzoek naar de incidentie van hepatitis C-virus (HCV) in de ACS bij zowel hivnegatieve als hivpositieve homoseksuele mannen (n=1836), laat een significante stijging zien bij hivpositieve mannen; de HCV-incidentie steeg van 0,08 in de periode 1984-1999 tot 0,87 per 100 PJ in de periode 2000-2003. Onder hivnegatieve mannen kwamen geen HCV-infecties voor in de periode 1984 tot en met 2003 en

bleef de incidentie 0 per 100 PJ. Deze stijging in HCV-incidentie onder hivpositieve homoseksuele mannen is verder onderzocht door te combineren met gegevens van homoseksuele mannen gediagnosticeerd met HCV in ziekenhuizen in Amsterdam na 2000. Typering van 23 HCV-isolaten van mannen uit de ACS en 30 ziekenhuispatiënten toont aan dat mannen die geïnfecteerd zijn na 2000, voornamelijk zijn geïnfecteerd met HCV-genotypen 1 (51%) of 4 (40%). Fylogenetisch onderzoek laat geen clustering zien van HCV-isolaten van mannen die geïnfecteerd zijn voor 2000, terwijl isolaten van mannen geïnfecteerd na 2000, 2 grote clusters laten zien en 4 bijna identieke paren. Dergelijke clustering duidt op een gezamenlijke infectiebron en bevestigt de aanwezigheid van een homoseksueel specifiek transmissienetwerk, waarschijnlijk op basis van seksueel contact.



Figuur 1. De incidentie van gonorrhoe, syfilis en hiv per 100 persoonsjaren (PJ) onder 863 hiv-negatieve jonge (leeftijd ≤ 30 tot 35 jaar) homoseksuele mannen, in Amsterdam 1984-2002. (Van der Bij et al, *STI* 2005; 81: 34-37).

Lymphogranuloma venereum

Naast stijgende trends in soa en HCV was er in 2002-2004 een uitbraak van lymphogranuloma venereum (LGV)proctitis waarneembaar onder homoseksuele bezoekers van de soapolikliniek Amsterdam. LGV, voorheen zeldzaam in geïndustrialiseerde landen, wordt veroorzaakt door een bijzondere variant van *Chlamydia trachomatis*, namelijk serotypes L1, L2 en L3. In tegenstelling tot genitale chlamydia, veroorzaakt door serotypen D-K, verloopt LGV vaak symptomatisch en kan een ernstige ontsteking geven. Uit een retrospectieve case-controlstudie onder homoseksuele soapolikliniekbezoekers blijkt dat het hebben van een hivinfectie een belangrijke risicofactor is voor LGV-proctitis (tabel 1). Belangrijke klinische voorspellers zijn de afwijkingen gevonden tijdens proctoscopisch onderzoek en het aantonen van meer dan 10 witte bloedcellen per microscopisch gezichtsveld in een anorectaal grampreparaat. Uit een tweede case-controlstudie blijkt dat het gebruik van klysma's en seksueel risicogedrag zoals onbeschermd receptieve anale seks en seks in 'darkrooms' met anonieme partners sterk geassocieerd zijn met LGV. Seksueel risicogedrag en hivpositiviteit zijn belangrijke risicofactoren voor LGV. Het gebruik van anale klysma's is mogelijk een extra faciliterende factor in de transmissie van *Chlamydia trachomatis* LGV-serotypen.

Seksueel risicoreducerende strategieën

De bevinding dat LGV en HCV voornamelijk voorkomen onder hivpositieve homoseksuele mannen duidt op een hoogrisico 'coregroep' van hivpositieve mannen waarbinnen soa makkelijk kunnen verspreiden. Een toename in soa en onveilig seksueel gedrag duidt op een mogelijke toename in hivtransmissie. Echter, in tegenstelling tot de verwachting blijft de hivincidentie onder homoseksuele mannen in de ACS stabiel, terwijl soa stijgen. Seksueelrisicoreducerende strategieën, zoals 'serosorting', kunnen de stabiele hivincidentie en de specifieke toename in soa voornamelijk bij hivpositieve mannen verklaren. Serosorting houdt in dat homoseksuele mannen hun hivstatus bespreken met potentiële seksuele partners en dat mannen alleen onbeschermd seks hebben met partners van een gelijke veronderstelde hivstatus. Door middel van serosorting kunnen mannen onbeschermd seks hebben, terwijl ze het risico op hivtransmissie reduceren. Uit een onderzoek onder 281 mannen die deelnemen aan de ACS en 232 homoseksuele bezoekers van de soapolikliniek Amsterdam, blijkt dat mannen inderdaad significant vaker onbeschermd seks hebben met partners van eenzelfde, dan met partners van een andere hivstatus. Vijftig procent van de hivnegatieve ACS-mannen en 72% van de hivnegatieve soapolikliniekmannen met hivnegatieve partners heeft onbeschermd seks. Onder hivnegatieve

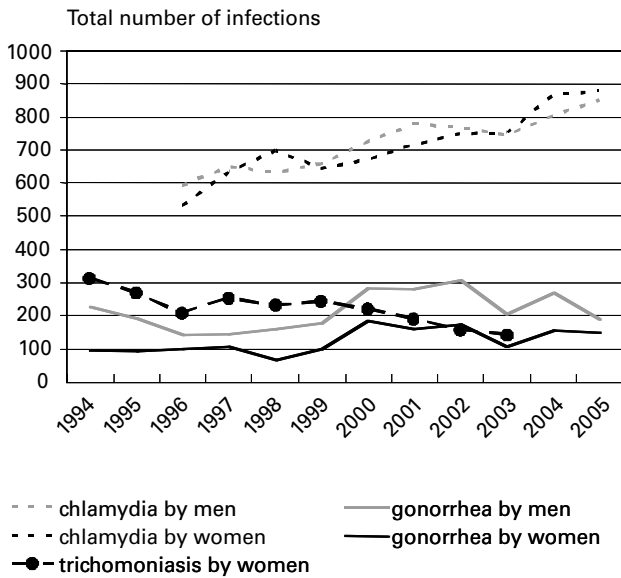
Tabel 1. Risicofactoren voor anorectale lymphogranuloma venereum (LGV) bij 87 homoseksuele mannen met LGV (cases), 377 homoseksuele mannen met een niet-LGV anorectale chlamydia (controle groep 1), en 2677 homoseksuele mannen zonder anorectale chlamydia (controle groep 2), zoals bepaald met multivariate logistische regressieanalyse. (Van der Bij, Spaargaren et al. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42: 186-94).

Risicofactor	Cases vs. controle groep 1		Cases vs. controle groep 2	
	OR (95% CI)	P ^a	OR (95% CI)	P ^a
Hivinfectie tijdens bezoek		<.001		<.001
Getest hivnegatief	1		1	
Bekend hivpositief of getest hivpositief	5.7 (2.6-12.8)		9.3 (4.4-20.0)	
Onbekend	2.7 (1.2-6.2)		2.6 (1.2-5.6)	
Gediagnosticeerde anorectale gonorrhoe-infectie (ja vs. nee)		>.05	4.4 (2.5-8.0)	<.001
Gediagnosticeerde ulceratieve soa (ja vs. nee) ^b	4.0 (1.8-8.9)	.001	3.0 (1.6-5.6)	.001
Eerdere syfilis-infectie (ja vs. nee)	2.1 (1.1-4.5)	.04	2.6 (1.4-4.8)	.004
Eerdere gonorrhoe-infectie (ja vs. nee)		>.05	2.0 (1.1-3.4)	.015
Eerdere chlamydia-infectie (ja vs. nee)	2.9 (1.7-5.1)	<.001	3.5 (2.0-6.0)	<.001
Onbeschermd anale receptieve seks met losse partner (ja vs. nee)	1.8 (1.1-3.2)	.04	2.0 (1.2-3.3)	.008

Opmerking. Alle mannen waren bezoekers van een soapolikliniek in Amsterdam in 2002 en 2003.

^a Overall P-waarde

^b Primaire syfilis, genitale herpes of een anorectaal ulcus zonder aangetoonde infectie



Figuur 2. Trends in het totaal aantal chlamydia-, gonorroe- en trichomonasinfecties onder 161.510 heteroseksuele bezoekers van de soapolikliniek Amsterdam, 1994-2005. (Van der Bij et al. Sex Transm Dis. 2006 Dec 21; [Epub ahead of print]).

mannen met hivpositieve partners of met partners waarvan zij de hivstatus niet weten is het percentage dat onbeschermd seks heeft lager (ACS: 17%, soapolikliniek: 39%). Ongeveer 80% van de hivpositieve mannen met hivpositieve partners heeft onbeschermd seks met deze partners, terwijl 38% van de hiv-positieve mannen met hivnegatieve partners of met partners waarvan zij de hivstatus niet weten onbeschermd seks heeft. Dit gedrag is consistent met serosorting. Zowel homoseksuele mannen van de ACS als mannen van de soapolikliniek serosorten met partners. Mannen van de soapolikliniek hebben echter vaker onbeschermd seks met partners van een andere of onbekende hivstatus dan ACS mannen; voor hivnegatieve mannen is dit 39% versus 17%. Dit verklaart mogelijk waarom bij homoseksuele soapolikliniekbezoekers de hivincidentie toeneemt, terwijl de hivincidentie in de ACS tot op heden stabiel is.¹

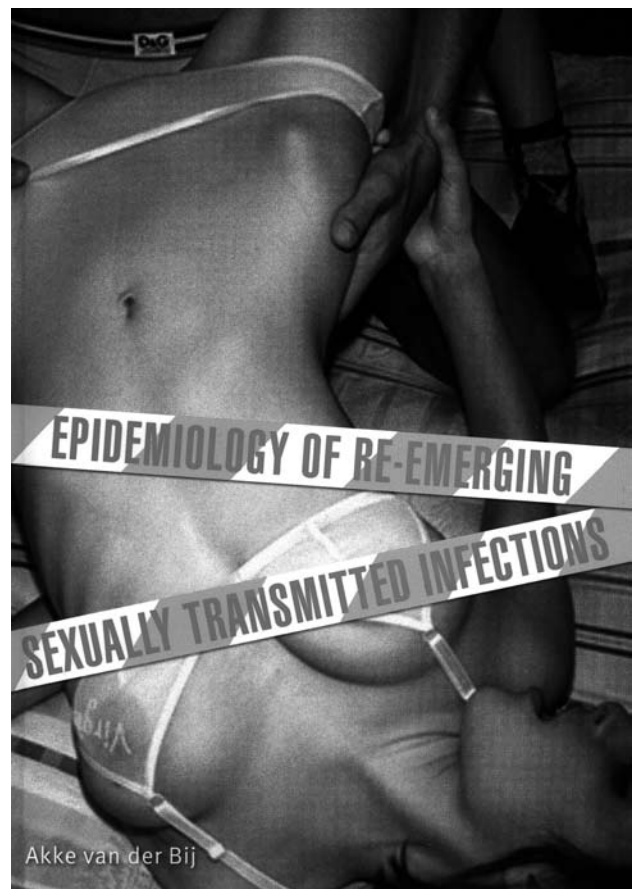
Soa bij heteroseksuelen

In tegenstelling tot de stijgende soatrend onder homoseksuele mannen, laat het jaarlijkse totale aantal gonorroe-infecties onder heteroseksuele bezoekers van de soapolikliniek Amsterdam slechts een kleine en kortdurende toename zien in de periode 1994-2005, terwijl het aantal bezoekers is verdubbeld. Het totale aantal nieuwe gonorroe-infecties steeg in de periode 1998-2002 (Incidentie Rate Ratio (IRR): 1,24 per jaar), maar daalde in 2002-2005 (IRR: 0,71 per jaar, figuur 2). Het totale aantal *Trichomonas vaginalis*infecties onder vrouwen daalde continu (IRR: 0,94 per jaar). Het jaarlijkse

aantal chlamydia-infecties steeg echter continu sinds 1994 (IRR: 1,04 per jaar). De chlamydiaprevalentie daarentegen, daalde significant sinds 2002 (Odds Ratio: 0,98 per jaar). Aangezien chlamydia meestal symptomeloos verloopt, is een mogelijke verklaring voor deze toename van infecties een toename van het aantal bezoekers en dus een toename van het aantal geteste personen, waardoor vooral ‘oude’ infecties zijn gediagnosticeerd. Risicogroepen voor een soa onder heteroseksuele soapolikliniekbezoekers zijn jongeren en heteroseksuelen van niet-Nederlandse afkomst.

Hiv-testgedrag

Sinds de beschikbaarheid van HAART is het voor een individu van groot belang te weten of hij of zij met hiv geïnfecteerd is, omdat hierdoor de behandelmogelijkheid van hiv verbetert. Daarom wordt sinds 1999 door verpleegkundigen en artsen een hivteststandaard besproken met en aangeboden aan alle bezoekers van de soapolikliniek Amsterdam. De soapolikliniek Amsterdam voert elk half jaar een



Epidemiology of re-emerging sexually transmitted infections
 A.K. van der Bij
 Universiteit van Amsterdam
 ISBN: 90-9021292-2
 Link: <http://dare.uva.nl/record/218698>

hiv-survey uit om inzicht te krijgen in de prevalentie van hiv onder bezoekers van de soapolikliniek. Deze gegevens zijn gebruikt om te evalueren of door het standaard aanbieden van een hivtest het aantal heteroseksuele bezoekers dat zich laat testen op hiv is toegenomen. Daarnaast is onderzocht hoeveel heteroseksuele bezoekers geïnfecteerd zijn met hiv zonder dat zij dat zelf weten. Het aantal personen dat zich laat testen op hiv is aanmerkelijk toegenomen: van 23% in 1999 tot 56% in 2004. Het aantal personen dat weet of hij of zij geïnfecteerd is met hiv bleef onveranderlijk laag; slechts 20% van de heteroseksuele hiv-geïnfecteerden weet dat hij of zij geïnfecteerd is. Daarbij laten bezoekers met een hoog risico op hiv, zoals personen met een soa, zich minder vaak testen (Odds Ratio voor personen met gonorrhoe: 0,41; 95% betrouwbaarheidsinterval: 0.37-0.45). Ook onder homoseksuelen is het aantal mannen dat zich laat testen relatief laag.² Het huidige testbeleid lijkt niet effectief om personen met een hivinfectie op te sporen. Het aantal bezoekers dat zich laat testen neemt toe, maar het aantal personen dat zich bewust is van zijn of haar hivinfectie neemt niet toe omdat risicogroepen zich minder vaak laten testen.

Conclusies en aanbevelingen

Seksueel risicogedrag en soa zijn aanzienlijk toegenomen onder homoseksuelen, vooral hiv-positieve, mannen in de afgelopen 10 jaar. Omdat personen met hiv langer, gezonder en seksueel actiever blijven leven dankzij de beschikbaarheid van HAART, zullen interventies zich ook moeten

richten op de seksuele gezondheid van hiv-positieve homoseksuelen. Soa, zoals LGV, syfilis, en HCV, komen relatief vaak voor bij deze mannen. Soascreening en screening op virale hepatitis bij hiv-positieve mannen zou daarom routinematig moeten plaatsvinden.

Hoewel homoseksuelen seksueelrisicoreducerende strategieën, zoals serosorting, lijken te gebruiken om onbeschermd seks te kunnen hebben en toch de kans op hivinfectie te beperken, is het gebruik van deze strategieën inconsistent en daardoor ineffectief voor hivpreventie. Gerichte informatie met betrekking tot deze strategieën is noodzakelijk om de beperkingen ervan te benadrukken.

Tot op heden is er geen duidelijke toename in soa waar te nemen onder homoseksuelen. Er zijn echter wel duidelijke risicogroepen voor soa te onderscheiden voor gerichte preventie, zoals jongeren en homoseksuelen van Surinaamse en Antilliaanse afkomst.

Omdat personen met een risico op hiv zich minder snel laten testen, zou bij diverse risicogroepen een hivtest moeten worden aangeboden vanuit het 'opting out' principe, waarbij iedereen standaard getest wordt, tenzij men expliciet weigert.

Het promotieonderzoek is uitgevoerd bij de afdeling onderzoek, cluster infectieziekten, GGD Amsterdam.

A. van der Bij, arts-microbioloog in opleiding, Erasmus MC/RDGG Delft. E-mail: A.vanderbij@erasmusmc.nl.

Literatuur

1. Dukers NHTM, Fennema HS, Snoek EM, et al. HIV incidence and HIV testing behavior in men who have sex with men: using three incidence sources, The Netherlands, 1984-2005. *AIDS* 2007; 21: 491-499.
2. Stolte IG, de Wit JB, Kolander M, et al. Low HIV-testing rates among younger high-risk homosexual men in Amsterdam. *STI* 2007 Feb 21; [Epub ahead of print]



IN DEN VREEMDE

Voor Oxford University in Vietnam

Heiman Wertheim is arts-microbioloog en werkzaam bij de Oxford University Clinical Research Unit van de Oxford Universiteit in Hanoi, Vietnam.

Streptococcus suis, *Penicillium marneffeii*, rabiës, tetanus, tuberculeuze meningitis, dengue, malaria, H5N1, antimicrobiële resistentie, enzovoorts... Vietnam is arm, doch rijk aan infecties. Dat eerste is trouwens snel aan het veranderen door een krachtige economische groei. De eerste Hummers zijn al in Hanoi gesignaleerd. In 2010 wordt verwacht dat Vietnam een laag-middelinkomenland zal zijn. De toenemende rijkdom zal zeker consequenties hebben voor de verdere ontwikkeling van de gezondheidszorg. Ziekenhuisinfecties zullen waarschijnlijk meer aandacht gaan krijgen.

Hoewel bij ziekenhuisinfecties mijn expertise ligt, trok Vietnam mij juist vanwege de andere microbiologische schatten. Meestal gaat men naar dit soort landen voor onderzoek tijdens de studententijd of coschappen. Ik besloot pas een dergelijke stap te maken na een huwelijk, twee kinderen, een promotie en een medische specialisatie tot arts-microbioloog. Ik wilde pas gaan op het moment dat ik zelf iets kon bieden als specialist met onderzoekservaring.

Het is lastig om als medisch specialist een goede onderzoeksplek te vinden in het buitenland. Mijn aandacht ging eerst uit naar een project in de sloppenwijken van Rio de Janeiro. Een plek aan de Federale Universiteit van Rio was geregeld en ook bij een lokale 'non governmental organization' die in de sloppenwijken opereert. Helaas bleken de financiële middelen onvoldoende om een goed project te kunnen opzetten, en ik ben mij daarom gaan heroriënteren. Na een gouden tip kwam ik uit bij de Oxford Universiteit. Deze universiteit heeft meerdere units en projecten over de wereld, waar fantastisch onderzoek wordt verricht op het gebied van infectieziekten (zie <http://www.tropicalmedicine.ox.ac.uk/Index.htm>). Gelukkig was er een vacature beschikbaar die mij op het lijf geschreven was en kon ik in december 2006 de verhuiswagen bestellen.

Voor Nederland zou een dergelijk buitenlands onderzoeksinstituut ook zinvol zijn. Bredere kennis van infectieziekten is door de toenemende globalisering ook voor Nederland zeer relevant. Een dergelijk instituut heeft namelijk veel voordelen, zoals ervaring en kennis opdoen van opkomende infectieziekten, lokale 'capacity building' en veel mogelijkheden voor onderzoek. Het zou mooi zijn als daar adequate financiering voor wordt vrijgemaakt. Hier ligt misschien een taak voor ons nationale Centrum Infectieziektebestrijding (Cib)?

En wat doe ik nu hier in Hanoi, Vietnam? Ik ben werkzaam in de Oxford Unit van Hanoi. Dit is een nieuwe unit, die vanuit de langer bestaande Ho Chi Minh City unit is opgezet. Met 2 andere expatstafleden (een klinisch-epidemioloog en een tropenarts, beide ex-WHO) zullen wij hier de komende maanden/jaren een onderzoeksprogramma opzetten met lokale artsen en microbiologen. Uiteraard doen we dit met de deskundige hulp van onze collega's in Ho Chi Minh City. Verder willen wij hier de kwaliteit van de al aanwezige microbiologische laboratoria verder verbeteren en het diagnostische arsenaal zonodig verbreden. Ik werk hier nu 4 maanden en hoop hier nog 3 tot 4 jaar te blijven. Dus nog voldoende tijd om u een bericht 'uit den vreemde' te sturen.

Heiman Wertheim

E-mail: hwertheim@oucru.org.



REGISTRATIE INFECTIEZIEKTEN

Meldingen Infectieziektenwet

	Week 05-08 totaal	Week 09-12 totaal	Week 13-16 totaal	Totaal t/m week 16 2007	Totaal t/m week 16 2006
Groep A					
Kinderverlamming	-	-	-	-	-
SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)	-	-	-	-	-
Groep B					
Bacillaire dysenterie	13	17	19	66	60
Botulisme	-	-	1	1	-
Buiktyphus	2	2	1	6	5
Cholera	-	-	-	-	-
Creutzfeldt-Jakob's Disease - Klassiek	-	1	5	9	8
Creutzfeldt-Jakob's Disease - Variant	-	-	-	1	-
Difterie	-	-	-	-	-
Febris recurrens	-	-	-	-	-
Hepatitis A	15	9	16	56	52
Hepatitis B	162	129	125	532	582
Hepatitis C Acuut	2	4	2	10	9
Hepatitis C Acuut en Drager	-	-	-	-	-
Hondsolheid	-	-	-	-	-
Kinkhoest	483	395	288	1473	1309
Legionellose	18	12	8	55	50
Mazelen	-	-	2	2	-
Meningokokkose	18	15	24	73	70
Paratyphus A	1	1	-	2	4
Paratyphus B	-	2	1	3	1
Paratyphus C	-	-	-	-	-
Pest	-	-	-	-	-
Tuberculose *	-	-	-	-	-
Virale hemorrhagische koorts	-	-	-	-	-
Vlektyphus	-	-	1	1	-
Voedselvergiftiging of voedselinfectie *	-	-	-	-	-
Groep C					
Brucellose	-	1	-	2	2
Enterohemorragische E.coli	3	-	-	6	6
Gele koorts	-	-	-	-	-
Leptospirose	2	2	-	8	4
Malaria	22	10	19	63	86
Miltvuur	-	-	-	-	-
Ornithose/psittacose	4	5	-	13	26
Q-koorts	-	-	2	2	1
Rodehond	-	-	-	-	2
Trichinose	-	-	-	-	-

* Zie periodiek overzicht.

Contactpersoon: S.M. van der Plas, RIVM, CIb, Epidemiologie en Surveillance, tel: 030-2743180.

Meldingen virologische ziekteverwekkers

	Week 05-08 totaal	Week 09-12 totaal	Week 13-16 totaal	Totaal t/m week 16 2007	Totaal t/m week 16 2006
Enterovirus	45	40	49	177	121
Adenovirus	137	99	94	441	397
Parechovirus	4	6	6	29	11
Rotavirus	102	148	241	529	1326
Noro/SRV	58	56	41	249	61
Influenza A virus	74	181	98	367	244
Influenza B virus	2	-	3	7	128
Influenza C virus	-	-	-	-	5
Parainfluenza	20	31	47	110	81
RS-virus	204	76	51	865	1144
Rhinovirus	70	62	54	262	196
Mycopl.pneumoniae	91	66	38	245	276
hMPV	22	17	7	65	52
Coronavirus	30	15	12	73	70
Chlamydia psittaci	-	-	-	2	12
Chlamydia pneumoniae	1	10	-	16	100
Chlamydia trachomatis	1074	967	988	3908	3552
HIV 1	84	77	78	296	199
HIV 2	-	-	2	2	4
Htlv	-	-	-	-	-
Hepatitis A virus	5	5	5	20	21
Hepatitis B virus	135	140	122	513	447
Hepatitis C virus	63	66	93	278	259
Hepatitis D virus	1	-	2	3	3
Hepatitis E virus	-	-	1	1	2
Bofvirus	1	-	2	3	2
Mazelenvirus	1	1	-	2	-
Rubellavirus	3	-	3	8	9
Parvovirus	17	21	27	78	119
Coxiella burnetti	-	2	1	3	11
Rickettsiae	2	1	-	5	4
Dengue virus	4	4	1	11	18
Hantavirus	-	-	3	5	-
West-Nile Virus	-	1	-	2	-

De weergegeven getallen zijn gebaseerd op de aantallen positieve resultaten zoals gemeld door de leden van de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie. Zonder toestemming van deze werkgroep mogen deze gegevens niet voor andere doeleinden worden gebruikt. Contactpersoon enterovirussen: H. v.d. Avoort, RIVM, Clb, Laboratorium voor Infectieziekten en Screening, 030-2742059. Contactpersoon overige virussen: M.J. Veldman, RIVM, Clb, Epidemiologie en Surveillance, 030-2742233.

INHOUD

- 155 **Gesignaleerd**
- 157 **Berichten**
- Voorlopige soacijfers 2006: Stabilisatie van seksueel overdraagbare aandoeningen
 - Aanhoudende LGV-uitbraak in Nederland
- 162 **Interview**
- Centrum Infectieziektebestrijding nog niet echt op de proef gesteld
- 164 **Uit het veld**
- Salmonellose door ei in loempia
 - Tuberculose bij Lima de manenrob
- 167 **Artikelen**
- RIVM/BMT - Rijkscontrolelaboratorium voor Biologische Geneesmiddelen: Elke partij vaccins wordt dubbel en onafhankelijk gecontroleerd
 - Reizen naar exotische bestemmingen tijdens de zwangerschap
 - Kinkhoest in Nederland: Wat zijn de gevolgen van de veranderingen in het vaccinatieschema voor het vóórkomen van de ziekte en het pathogeen?
- 180 **Abstracts**
- 181 **Proefschriftbespreking**
- Epidemiologie van seksueel overdraagbare aandoeningen in Amsterdam
- 185 **In den vreemde**
- 186 **Registraties Infectieziekten**
- Meldingen Infectieziektenwet
 - Meldingen virologische ziekteverwekkers

Nieuwe abonnementen of adreswijzigingen graag doorgeven aan:

RIVM Postbus 1
3720 BA Bilthoven
Telefoon: (030) 274 22 62
Fax: (030) 274 44 12
E-mail: reprocentrum@rivm.nl

Inzending van kopij

Het Infectieziekten Bulletin ontvangt graag kopij uit de kring van zijn lezers. Auteurs worden verzocht rekening te houden met de richtlijnen die te vinden zijn op www.infectieziektenbulletin.nl