

INFECTIEZIEKTEN

Bulletin

NUMMER 10 NOVEMBER 2007

JAARGANG 18



Een selectie van de onderwerpen

- Surveillanceresultaten van MRSA in Nederlandse ziekenhuizen
- Vangst-hervangstmethoden voor surveillance van tuberculose
- Intra-uteriene vruchtdood en perinatale sterfte door congenitale toxoplasmose
- Monovalent oraal poliovaccin als nieuw wapen in de strijd tegen polio
- Humane spongiforme encefalopathieën in Nederland

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) Mw. C.A.C.M van Els , namens het Nederlands Vaccin Instituut (cecile.van.els@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



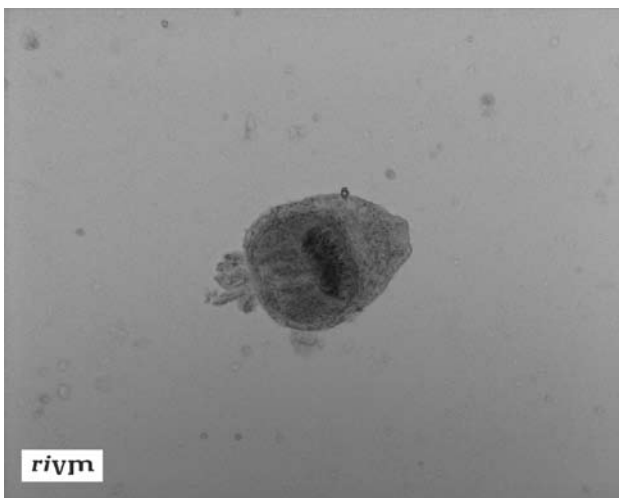
GESIGNALEERD

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 RIVM-CIb. In het signaleringsoverleg wordt wekelijks op het CIb gesproken over toename van bestaande of opkomst van nieuwe infectieziekten. Hieronder volgt een overzicht van de signalen tot en met 1 november 2007.

Binnenland

Nederlandse toeristen met gastro-enteritis na reis in Kroatië

Eind oktober kregen 38 deelnemers van een groepsreis naar Kroatië op de terugreis naar Nederland symptomen van braken en diarree. Een aantal patiënten is ter observatie in het ziekenhuis in München opgenomen. Daar werd vastgesteld dat het ging om een infectie met norovirus. De waarschijnlijke bron is een gemeenschappelijke maaltijd in een restaurant in Kroatië. In de media is veel aandacht besteed aan deze voedselvergiftiging (Bron: RIVM/CIb).



Figuur 1 - Een cyste van *Echinococcus granulosus* gevonden in de lever van een koe (Foto: D. Hoek, RIVM).

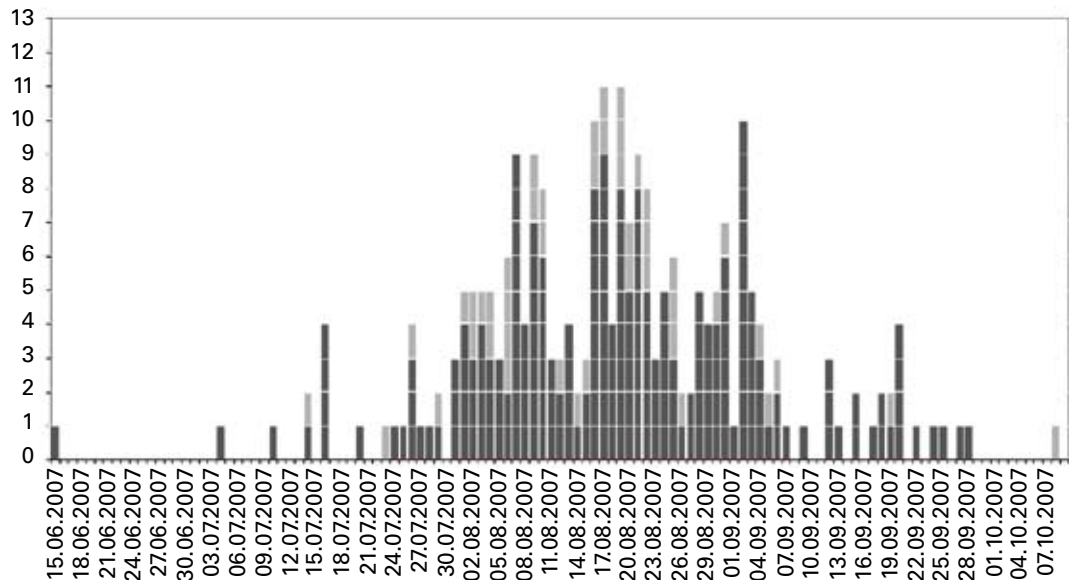
Koe met *Echinococcus granulosus*

Bij een Nederlandse koe die aangeboden werd voor de slacht is in de lever een cyste van *Echinococcus granulosus* gevonden (figuur 1). Het komt slechts zelden voor dat in ons land echinococcose bij runderen wordt aangetoond. Typering van het cystemateriaal op het RIVM wees uit dat het hier niet om een runderstam, maar waarschijnlijk om een schapenstam gaat. De schapenstam is pathogeen voor de mens, maar echinococcose komt niet meer voor bij Nederlandse schapen. Het is dan ook de vraag hoe deze koe besmet is geraakt. In het Middellandse Zeegebied komt echinococcose veroorzaakt door de schapenstam wel veel voor. De eindgastheer van *E. granulosus* is de hond. Deze raakt geïnfecteerd door het eten van *E. granulosus*-cysten waarin zich de larven bevinden. In de geïnfecteerde honden ontwikkelen de larven zich tot het volwassen stadium (de lintworm). Vervolgens scheiden honden eitjes van deze parasiet uit met de feces. Op deze wijze kunnen mensen geïnfecteerd raken. Bij mensen ontstaan, net als bij koeien en schapen, vooral cysten in de lever. Het kan enkele jaren duren voordat de cysten zichtbaar zijn. De symptomen zijn weinig specifiek en zijn afhankelijk van de plaats waar de cyste bij de mens ontstaat. Aangezien de organen van deze koe afgekeurd zijn, zijn er geen volksgezondheidsrisico's aan deze bevinding verbonden.

Daarnaast zijn er recent verscheidene koeien geslacht met diverse verdachte blazen in longen, lever en milt. Organen zijn bij het RIVM en de Gezondheidsdienst voor Dieren onderzocht. Verschillende koeien bleken steriele blazen te hebben (zonder protoscoleces), zodat de diagnose microscopisch moeilijk te stellen is. Al deze koeien bleken *E. granulosus*-positief te zijn na confirmatie met PCR-technieken. Deze runderen waren echter in tegenstelling tot de eerste melding afkomstig uit het buitenland (Roemenië). De VWA heeft een brief gestuurd om in slachthuizen extra alert te zijn op echinococcose bij runderen uit Roemenië (bron: VWA/RIVM/CIb).

Vroege start norovirusinfecties

Onderzoek naar uitbraken van gastro-enteritis in verpleeghuizen op het Laboratorium voor Infectieziekten en Screening (LIS) van het RIVM-CIb wijst dit jaar op een vroege start van het norovirusseizoen. In de laatste week van september was norovirus verantwoordelijk voor 4 uitbraken. In de maand oktober is bij een recordaantal van 28 uitbraken van gastro-enteritis vastgesteld dat het om een norovirus-uitbraak ging. Het gaat om verschillende typen van het norovirus (Bron: RIVM/CIb).



Figuur 2. Aantal patiënten met Chikungunyavirusinfectie per dag in Emilia Romagna, met in zwart de bevestigde infecties, in grijs waarschijnlijke infecties

Buitenland

Uitbraak van VTEC O145-infecties na consumptie van ijs in België

In de Kempen in Noord-België is in de tweede helft van september een cluster van hemolytisch uremisch syndroom (HUS) vastgesteld bij 6 kinderen in de leeftijd van 2 tot 11 jaar. Bij 3 van deze patiënten is een infectie met VTEC O145 aangetoond. Alle patiënten hadden ijs geconsumeerd afkomstig van een ijsboerderij in het noorden van België. In de mest van de runderen van de ijshoeve is VTEC O145 aangetoond. Men vermoedt dat de ijsvoorraad via een gecontamineerde ijscontainer is besmet. Zes andere patiënten zijn geassocieerd met deze uitbraak, zij ontwikkelden alleen diarree (Bron: Toezicht Volksgezondheid Antwerpen).

Uitbraak van mazelen onder Joodse gemeenschap in Antwerpen

Er is een mazelencluster onder de Joodse gemeenschap in Antwerpen. Tenminste 23 patiënten met mazelen zijn geïdentificeerd, maar dit aantal ligt vermoedelijk hoger. De indexpatiënt betreft een 17-jarige Amerikaan, die in Londen studeerde en familie in Antwerpen bezocht. Tijdens zijn bezoek aan Antwerpen had hij klinische verschijnselen van mazelen. Onderzoek van dit mazelencluster bracht 10 aanvullende patiënten aan het licht die in augustus hadden deelgenomen aan een zomerkamp in Londen. De Belgische patiënten variëren in leeftijd van 0 tot 21 jaar. De leerlingen van Joodse scholen is vaccinatie aangeboden. Daarnaast heb-

ben de Belgische autoriteiten contact opgenomen met alle 30 Joodse scholen in Antwerpen voor actieve case finding. Huisartsen en kinderartsen zijn geïnformeerd en gevraagd om nieuwe patiënten te rapporteren (in België is mazelen niet aangifteplichtig). Tenslotte is actieve case finding van start gegaan in Brussel, waar zich de grootste Joodse gemeenschap van België bevindt (bron: EWRS).

Bofepidemie in Canada

De bofepidemie in Canada breidt zich uit. Tot nu toe zijn er dit jaar 847 bevestigde patiënten met bof afkomstig uit 9 van de 13 Canadese provincies. De meeste patiënten komen uit Nova Scotia en New Brunswick. Een groot deel van de patiënten betreft adolescenten en is gerelateerd aan een universiteit. De meeste patiënten hebben slechts 1 BMR-vaccinatie gehad. Het bofvirus is geïdentificeerd als genotype G. Dit is dezelfde stam die in 2005-2006 in Nova Scotia, in 2006 in de Verenigde Staten en tussen 2004 en 2006 tot uitbraken leidde in Groot-Brittannië (Bron: Public Health Agency Canada).

Uitbraak van Chikungunya in Italië

De uitbraak van Chikungunya is bijna voorbij. In de periode van 15 juli tot 17 oktober is bij in totaal 245 personen in de regio Emilia Romagna in Italië, infectie met Chikungunyavirus vastgesteld (zie figuur 2). Het is belangrijk om alert te zijn op het opnieuw optreden van transmissie van Chikungunyavirus in het voorjaar van 2008. Hoewel het niet waarschijnlijk is dat het virus zich zal handhaven de

komende winter, kan het virus weer opduiken als *Aedes albopictus*-muggen weer actief worden in het voorjaar. Ook kan het virus door import vanuit andere landen weer geïntroduceerd worden in Europa (Bron: EWRS).

gerapporteerd. Op 19 november zijn er 113 patiënten in Indonesië met aviaire influenza, waarvan 91 met fatale afloop (Bron: WHO).

Humane infecties met het aviaire influenzavirus H5N1

In de verslagperiode heeft de WHO patiënten met een infectie met het aviaire influenzavirus H5N1 in Indonesië

A.W.M. Suijkerbuijk

AANKONDIGING

Infectieziekten Symposium Amsterdam

Programma

08:30 – 09:15	Registratie
09:15 – 09:20	Opening – Prof.dr. P.Speelman
09:20 – 09:45	CVI, hoe vaak mist u deze diagnose? – Dr. J. Branger
09:45 – 10:10	Interferon-gamma testen voor diagnostiek van (latente) tuberculose – Dr. F.G.J. Cobelens
10:10 – 10:35	Is het gebruik van vancomycine voor <i>S. aureus</i> -infecties obsoleet? – Dr. J.T.M. van der Meer
10:35 – 11:00	De grote betekenis van ESBL's voor de kliniek – Dr. M.A. Leverstein – van Hall
11:00 – 11:30	Pauze
11:30 – 11:55	Behandeling exacerbaties COPD – drs. B.M. Roede
11:55 – 12:20	Bestaat chronische Lyme borreliose? – Prof. dr. P. Speelman
12:20 – 12:45	Is behandeling van acute hivinfectie zinvol? – Dr. J.M. Prins
12:45 – 14:00	Lunch
14:00 – 14:25	SDD; de laatste stand van zaken: – Prof. dr. M.J.M. Bonten
14:25 – 14:50	PCP bij niet-hiv-geïnfecteerden: – dr. J.K. Eeftinck Schattenkerk
14:50 – 15:15	Immuuncompromitteerd op reis, veilig en beschermd? – dr. E.H. Gisolf
15:15 – 15:45	Pauze
15:45 – 16:10	Snelle antibioticatoediening: Door-to-Needle-Time – Dr. S.E. Geerlings
16:10 – 16:35	Mensen en geiten, een vraagteken? – Dr. J.E. van Steenberghe
16:35 – 17:00	Infectieziektequiz – Prof.dr. P. Speelman
17:00 – 17:05	Afsluiting en evaluatie
17:05 – 17:30	borrel

Datum:	Donderdag 20 december 2007
Locatie:	Amsterdam, Academisch Medisch Centrum (Collegezaal 5)
Kosten:	€ 165
Organisatie:	AMC
Meer informatie:	Mariska Beunk-Timmer of Vanessa de Groot, Tel: 020-5668585

BERICHTEN

Humane spongiforme encefalopathieën in Nederland

Op initiatief van het Centrum Infectieziektebestrijding (Cib) van het RIVM vond onlangs een expertmeeting plaats over de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD). Het doel van de bijeenkomst was om het belang van de surveillance van CJD te bespreken en te analyseren of de organisatie van de surveillance nog voldoet.

De ziekte van Creutzfeldt-Jakob behoort samen met het syndroom van Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) en fatale familiale insomnia (FFI) tot de groep van humane encefalopathieën (HSE). Op dit moment worden jaarlijks de lichamen van ongeveer 35 overleden patiënten met een vermoeden van CJD voor obductie aangeboden bij het UMC Utrecht. De mortaliteit van CJD is op dit moment 1,53 per miljoen inwoners per jaar. In 2006 werd bij in totaal 25 personen CJD gediagnosticeerd: 23 van hen bleken de sporadische vorm van de ziekte te hebben (klassieke CJD) en 1 persoon de familiale vorm. In 2006 werd, evenals in 2005, bij 1 patiënt die in Nederland woonde een besmetting met de nieuwe variant CJD (vCJD) bevestigd. Verder waren er in 2006 2 patiënten bij wie de diagnose vCJD werd overwogen, maar die voorsnog niet aan de klinische criteria voldeden. Tabel 1 geeft een overzicht van de mortaliteit in Nederland ten gevolge van spongiforme encefalopathieën in de periode 1993-2006.

Variant CJD is overdraagbaar door bloed

Het totale aantal patiënten dat in Nederland wordt verwacht met vCJD is laag en ligt op basis van schattingen maximaal tussen de 5 en de 10. Een recente ontwikkeling is dat er aanwijzingen zijn dat transmissie van vCJD via bloedproducten mogelijk is. In Engeland zijn al 3 patiënten met vermoedelijke besmetting op deze wijze beschreven. Naar aanleiding hiervan heeft de Gezondheidsraad op 15 februari jl. een signalement gepubliceerd met daarin de voor- en nadelen van een vCJD-test voor bloeddonoren. De patiënt bij wie in 2006 vCJD werd aangetroffen, was geen bloeddonor en het is niet aannemelijk dat de patiënt door medisch handelen werd besmet. Besmetting buiten Nederland werd niet uitgesloten maar waarschijnlijk heeft de besmetting in Nederland plaatsgevonden via voedsel. Dit betekent dus dat er in het verleden vermoedelijk meerdere personen in Nederland zijn blootgesteld aan besmetting met vCJD.

Tabel Mortaliteit van humane spongiforme encefalopathieën in Nederland*

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Totaal aantal verwijzingen (referrals)	20	35	40	46	41	32	36	32	37	25	35
Totaal aantal patiënten met HSE**	16	19	19	20	11	16	15	14	18	21	25
Totaal aantal patiënten met CJD**	15	19	19	19	11	16	15	14	17	21	25
- Diagnose zeker	14	18	16	18	6	10	10	8	9	17	21
- Diagnose (klinisch) waarschijnlijk	1	1	3	1	5	6	5	6	8	4	4
Etiologie van CJD											
- Sporadisch	14	19	18	18	11	14	15	13	16	20	23
- Familiaal	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
- Iatrogen	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0
- Variant vorm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Totaal aantal patiënten met GSS	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
Totaal aantal patiënten met FFI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mortaliteit HSE***	1.03	1.22	1.21	1.27	0.69	1.00	0.93	0.86	1.10	1.29	1.53
Mortaliteit sporadische vorm CJD***	0.90	1.22	1.15	1.14	0.69	0.88	0.93	0.80	0.98	1.23	1.41

HSE: humane spongiforme encefalopathieën; CJD: ziekte van Creutzfeldt-Jakob; GSS: syndroom van Gerstmann-Sträussler-Scheinker; FFI: fatale familiale insomnia

* het aantal patiënten kan worden aangepast na aanmelding van historische gevallen

** alleen "zekere" en "waarschijnlijke" diagnoses

*** per miljoen inwoners per jaar

Huidige surveillance in Nederland

Sinds 1 september 2002 zijn zowel CJD als vCJD als meldingsplichtige ziekte opgenomen in groep B van de Infectieziektenwet. Het doel en de procedure van de melding zijn opgenomen in het jaarverslag van de IGZ van 2002. De surveillance van CJD dateert van eind jaren 90 en is georganiseerd op basis van afspraken tussen AMC, UMCU en ErasmusMC waarbij de taakverdeling als volgt is: het AMC verzorgt het liquoronderzoek en de centrale opslag ervan, in het ErasmusMC worden alle gegevens verzameld met betrekking tot de centrale registratie (klinische gegevens, MRI, EEG, pathologieverslagen), opslag van serum/plasma en DNA en uitslagen van genetische (DNA) analyses, het UMCU verzorgt het pathologisch onderzoek en opslag van hersenmateriaal.

De behandelend arts meldt de patiënt aan bij het ErasmusMC. Elke casus wordt in de gemeenschappelijke database opgenomen. Op basis van de verzamelde klinische gegevens wordt bepaald om welk type CJD het naar alle waarschijnlijkheid gaat: iatrogene CJD (iCJD), sporadische CJD (sCJD), familiale of genetische CJD (gCJD) of de variant CJD (vCJD). De behandelend arts bepaalt of er obductie gedaan wordt. Alleen als er sprake is van mogelijke besmetting met vCJD kan de Inspectie Gezondheidszorg een opdracht tot obductie geven.

Alle patiënten worden door het ErasmusMC gemeld aan de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) die vervolgens de betrokken GGD'en inlicht. In geval van een patiënt met een gediagnosticeerde vCJD zal indien nodig het Outbreak Management Team (OMT) worden geactiveerd om de noodzakelijke maatregelen te nemen.

Het UMC St. Radboud werkt ook aan methoden om de diagnostiek van CJD te optimaliseren, maar zij maken geen deel uit van bovenstaand organisatorisch samenwerkingsverband.

Gewenste aanpassingen van de surveillance

Tijdens de expertmeeting wordt vastgesteld dat de surveillance van CJD goed functioneert en door zal gaan met een aantal kleine aanpassingen. Het belang van de surveillance wordt onderstreept doordat recent in het Verenigd Koninkrijk is aangetoond dat type vCJD ook kan worden overgedragen door bloedproducten. Ook de Europese Unie heeft het belang van surveillance van de ziekte bevestigd door registratie verplicht te stellen aan de lidstaten. In het kader hiervan wordt gewerkt aan een centrale Europese databank.

In Nederland bestaat een gezamenlijke databank van het UMCU en het ErasmusMC, waarin alle klinische en pathologische informatie per casus toegankelijk is. Het CIB krijgt hier via het ErasmusMC en het UMCU toegang toe,

zodat eventueel een OMT kan worden geformeerd.

Alle CJD-patiënten zullen worden gewezen op de mogelijkheid van een 'second opinion' bij het AMC. Alle patiënten die verdacht zijn van het type vCJD worden standaard doorgestuurd naar de afdeling neurologie van het AMC, mits hun toestand dit toelaat. Door deze aanpassingen wordt het diagnosticeren van de ziekte gestandaardiseerd en kunnen risicofactoren in een eerder stadium worden gesignaleerd. Verder kan het ErasmusMC de GGD inschakelen om ontbrekende gegevens te achterhalen. De GGD is hiertoe wettelijk bevoegd maar in het uiterste geval kan de IGZ ingeschakeld worden om de gegevens af te dwingen. In de praktijk zal dit alleen gebeuren als het gaat om een geval van vCJD.

Bewustmaking van specialisten, met name neurologen en psychiaters, blijft belangrijk om te zorgen dat humane spongiforme encefalopathieën snel worden onderkend.

Meer informatie: www.epib.nl/geneticcepi/cjd,
<http://www.umcutrecht.nl/subsite/prionlab> of
www.rivm.nl/infectieziekten.

M. Schuur, P. Sanchez-Juan, C.M. van Duijn, e-mail: c.vanduijn@erasmusmc.nl, allen ErasmusMC Rotterdam, afdeling Epidemiologie & Biostatistiek, **A.J.M. Rozemuller**, VUMC, afdeling Pathologie/UMC Utrecht, afdeling Pathologie, **B.G. Meerburg**, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM.

Deelnemers expertmeeting

C.M. van Duijn, M. Schuur, ErasmusMC Rotterdam, Afdeling Epidemiologie & Biostatistiek,
A.J.M. Rozemuller, P.J. Van Diest, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Afdeling Pathologie,
W.A. van Gool, Amsterdam Medisch Centrum, Afdeling Neurologie,
A.A. de Koeijer, Afdeling Kwantitatieve Veterinaire Epidemiologie, Animal Sciences Groep WUR, Lelystad,
R. Westerhof, IGZ,
A. Timen, M. Esveld, B.G. Meerburg, RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding.



Rapport Infectieziekten en Veiligheid – toekomstige uitdagingen voor maatschappij en beleid verschenen

In het rapport wordt een aantal aspecten van infectieziektebestrijding besproken om een bijdrage te leveren aan de vorming van het overheidsbeleid. Aan de orde komen feitelijke ontwikkelingen, contextuele veranderingen, wetgeving, kennisinfrastructuur en de structuur van de infectieziektebestrijding in Nederland. Het rapport werd geschreven in opdracht van de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WRR).

In een wereld waarin de bevolking snel toeneemt, voedselproductie op steeds grotere schaal plaatsvindt en waarin ecologische systemen worden aangetast is de dreiging van infectieziekten complex en grootschalig. Door de grote mobiliteit van mens, dier en goederen kan de verspreiding van ziekteverwekkers in zeer korte tijd wereldwijd plaatsvinden.

Het is niet mogelijk om met zekerheid het ontstaan van een epidemie, de omvang en de gevolgen hiervan op maatschappelijk niveau te voorspellen. Toch zal de overheid voorbereid moeten zijn – consistentie en continuïteit in het beleid gericht op een sterke en flexibele openbare gezondheidszorg is nodig. Multidisciplinair onderzoek dient gestimuleerd en gefaciliteerd worden, bijvoorbeeld op het grensvlak van humane infectieziekten en veterinaire-, alimentaire- en milieuwetenschappen. Daarnaast dient een overheid, die haar burgers aanspreekt op de eigen verantwoordelijkheid, te investeren in de koppeling tussen biomedisch onderzoek enerzijds en communicatie- en gedragswetenschappen anderzijds. Ook de integratie van infectieziekteonderzoek met economische wetenschappen verdient aandacht, daar ziektegebonden kosten en andere economische gevolgen een factor van belang kunnen zijn met het oog op het te formuleren beleid. Het oordeel over welke risico's en welke maatregelen acceptabel zijn in de samenleving is uiteindelijk een politieke keuze.

A. Mensink, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM,
E-mail: annemensink@yahoo.com, Thans zelfstandig ondernemer op het gebied van Life Sciences.



Het rapport is als pdf-file beschikbaar via:
www.rivm.nl/infectieziekten en kan in gedrukte vorm aangevraagd worden bij het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM

UIT HET VELD

Botulisme bij een baby

Terwijl de afdeling Infectieziekten middenin de *Legionella*-uitbraak van de maand juli 2006 zat, meldde een kinderarts een geval van infantieel botulisme.



Bij een in principe gezonde baby van nog geen 4 maanden oud bleek een *Clostridium botulinum*- bacterie type B in de feces gevonden te zijn. Botulismetoxine komt via een slijmvliesoppervlak (long of darm) of via een wond in het lichaam. Bij infantieel botulisme is de relatie met besmet voedsel (met name honing) bekend. Honing wordt bij zuigelingen regelmatig gebruikt als 'zoethoudertje'.

De *Clostridium botulinum*-bacterie komt wereldwijd voor. Het botulinumtoxine is een van de sterkste vergiften die in de natuur voorkomen. Bij infantieel botulisme is het echter niet het toxine, maar zijn het de sporen van de bacterie die in de darmen terechtkomen. Omdat de darmflora van kinderen tot de leeftijd van 1 jaar nog niet volledig ontwikkeld is, kunnen de sporen ontkiemen en worden in de darmen toxinen gevormd.

Deze baby kreeg uitsluitend borstvoeding, er werden haar nog geen andere voedingsmiddelen, ook geen honing, aangeboden.

Het meisje was met haar ouders en 3 jarig zusje in een huisje in Italië geweest tot 6 dagen voor de eerste ziekte dag (de incubatietijd is maximaal 8 dagen) en was gebaad in regenwater. We overwogen de mogelijkheid van besmetting via dode dieren die terecht waren gekomen in dit regenwaterreservoir. Het waterreservoir van het huisje werd op ons verzoek

gecontroleerd op kadavers, maar er werd niets gevonden. Een andere besmettingsweg zou het zusje van 3 jaar kunnen zijn. Rond de tijd van de melding waren er dode watervogels aangetroffen in een Amsterdams park, waar de familie geweest was. Het leek de ouders erg onwaarschijnlijk, maar we konden niet uitsluiten dat het zusje contact had gehad met deze dode vogels en misschien haar vinger in het mondje van de baby gestopt had.

Na onderzoek van de feces van het zusje bleek ook dit geen bron op te leveren. Later bleek dat de dode watervogels met *Clostridium botulinum* type C waren besmet, een type wat niet gezien wordt bij humaan botulisme.

Uiteindelijk hebben we hier geen bron gevonden. Gelukkig is de baby zonder restverschijnselen hersteld.

Dit bericht verscheen eerder in het jaarverslag van de Afdeling Algemene Infectieziekten van de GGD Amsterdam, 2006. Het jaarverslag is te downloaden via http://www.gezond.amsterdam.nl/pool/1/documents/jaarverslag_infectieziekten_2006.pdf.

H. van de Laar, L. Bovée, GGD Amsterdam, e-mail: lbovee@ggd.amsterdam.nl.



Een lastig dilemma na een onterechte aanvraag voor rubella-IgM-diagnostiek in de zwangerschap



GGD Zuid-Holland West krijgt een melding van een zwangere vrouw waarbij zowel positieve IgG als positieve IgM-antistoffen zijn gevonden tegen rubellavirus. De arts-microbioloog vraagt zich af of op de GGD meer gevallen van rubella bekend zijn.

De gebruikelijke bepaling van de IgG-antistoffen als onderdeel van de 12-weeks screening was gepaard gegaan met een IgM-aanvraag. Voor rubellavirusserologie wordt in het betrokken laboratorium gebruik gemaakt van een indirecte ELISA voor IgG en een capture-ELISA voor IgM-antistoffen, die geautomatiseerd worden uitgevoerd in de Access II (Beckman Coulter, Fullerton, California, VS). De uitslag was reeds besproken met mevrouw en de serologie was herhaald op een nieuw afgenomen serum, met dezelfde uitslag. Ook werden viruskweek en PCR van urine ingezet.

Uit informatie door de GGD opgevraagd bij de gynaecoloog bleek dat patiënte zich ongerust maakte omdat zij meende niet gevaccineerd te zijn tegen rubella. Zij was sinds zij zwanger was niet ziek geweest. Wel is sprake geweest van een mogelijke vlekjesziekte in de weken voor de conceptie. De huisarts vond dat echter geen rubella-achtig beeld. Patiënte heeft geen contacten gehad met rubellapatiënten. Zij overweegt zwangerschapsonderbreking.

De GGD neemt contact op met het RIVM. In die periode zijn geen rubellagevallen bekend in Nederland. De entadministratie geeft aan dat deze mevrouw op 9-jarige leeftijd haar BMR-vaccinatie heeft gehad.

Terwijl de arts-microbioloog bezig is de serologische uitslagen elders te laten bevestigen met een test van een andere firma, dringt de vrouw bij de gynaecoloog aan op afbreken van de zwangerschap. De reden die zij hiervoor opgeeft is de positieve IgM-uitslag.

Een week later meldt de arts-microbioloog dat de uitslagen niet kunnen worden bevestigd met een test van een andere fabrikant en dat sprake is van een fout-positieve uitslag. Ook de viruskweek en PCR op rubellavirus blijken later negatief te zijn.

Bespreking

Het verkrijgen van een afwijkende uitslag van een test waar achteraf gezien geen indicatie voor bestaat, kan onvoorziene consequenties hebben. In dit geval bestond vanaf het begin twijfel over de juistheid van de uitslag en achteraf bleek de uitslag inderdaad te berusten op een fout-positieve reactie in de gebruikte rubella-IgM-test.

Fout-positieve resultaten met een IgM-bepaling kunnen

berusten op kruisreagerende IgM-antistoffen of storende reumafactoren.¹ Bij indirecte enzym-linked immuno-sorbent assays (ELISA's) is hier meer kans op dan met capture-ELISA's. Bij een IgM-capture-ELISA worden namelijk eerst alle IgM-antistoffen uit het patiëntenserum gebonden en na een wasstap het antigeen toegevoegd. Op deze manier worden eventueel in het serum aanwezige reumafactoren meestal weggewassen. Om het onderscheid tussen een infectie met rubellavirus of fout-positieve uitslag te kunnen maken, zijn diverse mogelijkheden voorhanden:

- Bevestiging door middel van een andere methode of een test van een andere firma.
- IgG-aviditeit bepalen; aviditeit is een maat voor de sterkte van de binding tussen antistof en antigeen; indien hoogavide antistoffen worden gevonden, past dit meer bij een infectie in het verleden dan bij een recente infectie.¹
- Door middel van PCR-onderzoek op RNA van rubellavirus in amnionvloeistof.¹

In onze situatie is in eerste instantie gekozen voor bevestiging door middel van een andere test met bovengenoemde uitkomst.

Wanneer een positieve uitslag van rubella-IgM wordt gevonden, zijn in een dergelijke situatie 2 opties denkbaar:

- Niets tegen de vrouw te zeggen en de uitslag (laten) bevestigen met een andere methode of een test van een andere firma.
- De vrouw inlichten zodat een goede anamnese kan worden afgenomen en zij zelf een beslissing kan nemen over het vervoltraject.

In deze casus is niet voor de eerste optie gekozen. De anamnese werd met deze uitslag zeer belangrijk gevonden voor het maken van de afwegingen. Bovendien was uitleg nodig om een tweede, onafhankelijk serum te verkrijgen ter uitsluiting van serumverwisseling. Bij een zwangerschap is ook de tijd een belangrijke factor. De uitslagen van het andere laboratorium waren na een week beschikbaar. Aan gezien de zwangerschap 14 weken gevorderd was, bestond dus voldoende tijd voor een eventuele zwangerschapsonderbreking. Voor de vrouw is een week in spanning wachten

echter een zware belasting. Overigens kan over de ethische toelaatbaarheid van de eerste optie worden gediscussieerd. Het laboratorium heeft als maatregel genomen dat de rubella-IgM-bepaling niet meer automatisch wordt uitgevoerd, indien de aanvraag onderdeel is van een zwangerschapsscreening.

R.W. Vreede, arts-microbioloog, vakgroep medische microbiologie, Reinier de Graaf Groep, Delft, e-mail: Vreede@rdgg.nl, **K.B. Yap**, arts M&G profiel infectieziektebestrijding GGD Zuid-Holland West, **H.Kragt**, gynaecoloog, vakgroep gynaecologie, Reinier de Graaf Groep, Delft

Literatuur

- 1 Best JM, O'Shea S, Tipples G, et al. Interpretation of rubella serology in pregnancy – pitfalls and problems. *BMJ* 2002; 325: 147–8.

V R A G E N U I T D E P R A K T I J K



Een nieuwe rubriek in het Infectieziekten Bulletin. Dagelijks beantwoordt de helpdesk van de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) van het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM (Cib) talloze vragen van artsen en verpleegkundigen van GGD'en, maar ook van andere professionals. In een wekelijks casuïstiek-overleg worden alle vragen besproken. Dat leidt soms tot het aanpassen van een richtlijn of draaiboek of tot andere acties. Veel vragen zijn interessant, leuk, boeiend en vooral leerzaam voor alle uitvoerders van de dagelijkse infectieziektebestrijding. Deze vragen, met het antwoord daarop willen wij u dan ook niet onthouden.

Hondsdolle poes?

Een gezin is op vakantie op de Canarische eilanden. De 15 maanden jonge dochter is gebeten en gekrabbd door een lokale poes die haar kroost beschermt (type III-verwonding, door de huid heen). Het wondje is ter plekke medisch beoordeeld. Daarbij is niet over rabiës gesproken. De moeder leest op internet dat hondsdolheid onder katten kan voorkomen en belt vanuit het vakantieadres de GGD in haar regio. De GGD heeft moeite met de interpretatie van de rabiësgegevens van Spanje, waarvan de Canarische eilanden deel uitmaken en belt de LCI met de vraag: Komt er rabiës voor onder katten op de Canarische eilanden?

Betrouwbare rabiësinformatie van Europese lidstaten is te vinden op de website van de WHO (<http://www.who-rabies-bulletin.org/Queries/Distribution.aspx>). Daar is te herleiden dat er op Spaans grondgebied vanaf 2000 23 meldingen zijn gedaan van bij huisdieren vastgestelde rabiës. Helaas is het niet duidelijk in welke regio's dit werd gevonden. De LCI legt contact met de Europese afdeling van de WHO te Kopenhagen. Die blijkt de rabiësgegevens te kunnen nuanceren: het vaste land en de Canarische eilanden blijken al jaren rabiësvrij te zijn. De 23 meldingen op de WHO-website blijken afkomstig uit Ceuta en Melilla, 2 kleine Spaanse enclaves in Marokko. Samengevat: nee, er komt geen rabiës voor onder katten op de Canarische eilanden. De GGD heeft de moeder gerust kunnen stellen.

Voor correspondentie over deze rubriek: ton.oomen@rivm.nl.

ARTIKEL EN

Intra-uteriene vruchtdood en perinatale sterfte door congenitale toxoplasmose in Nederland

A. Hofhuis¹, Y.T.H.P. van Duynhoven¹, M.K. Casparie², L.M. Kortbeek¹.

1. Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, e-mail agneta.hofhuis@rivm.nl
2. Stichting PALGA, Utrecht

Samenvatting: Recente gegevens over de incidentie van congenitale toxoplasmose in Nederland ontbreken. Met de gegevens uit het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) is inzicht verkregen in het voorkomen van congenitale toxoplasmose als veroorzaker van intra-uteriene vruchtdood (IUVD) en perinatale sterfte in Nederland. De 14 foetussen/ doodgeboren kinderen met congenitale toxoplasmose die van 1996 tot 2006 geregistreerd zijn in PALGA en de gemiddelde incidentie van 1,2 per 1000 meldingen van 'IUVD' en/ of 'foetus' in PALGA geven een ondergrens van het werkelijke vóórkomen van congenitale toxoplasmose in Nederland.

Toxoplasmose is wereldwijd een van de meest voorkomende parasitaire zoönosen en wordt veroorzaakt door de protozoa *Toxoplasma gondii*. Hoewel toxoplasmose in de meeste gevallen subklinisch verloopt, kan bij een primaire infectie tijdens de zwangerschap overdracht van moeder op kind plaatsvinden, wat kan resulteren in congenitale toxoplasmose (zie kader 'Achtergrondinformatie congenitale toxoplasmose'). Recente gegevens over de incidentie van toxoplasmose in Nederland ontbreken (zie kader 'Het voorkomen van toxoplasmose in Nederland'). Kennis hierover is van belang vanwege de steeds terugkerende vraag naar de zin of onzin van een landelijk prenataal of neonataal screeningsprogramma voor congenitale toxoplasmose. Verder blijkt uit de uitkomsten (begin 2006) van een prioriteringsproject van voedselgerelateerde pathogenen, dat congenitale toxoplasmose een zeer hoge ziektelast heeft in vergelijking met andere voedseloverdraagbare pathogenen, zoals *Campylobacter*, *Salmonella*, norovirus, rotavirus, *Listeria monocytogenes* en shigatoxineproducerende *Escherichia coli*.¹

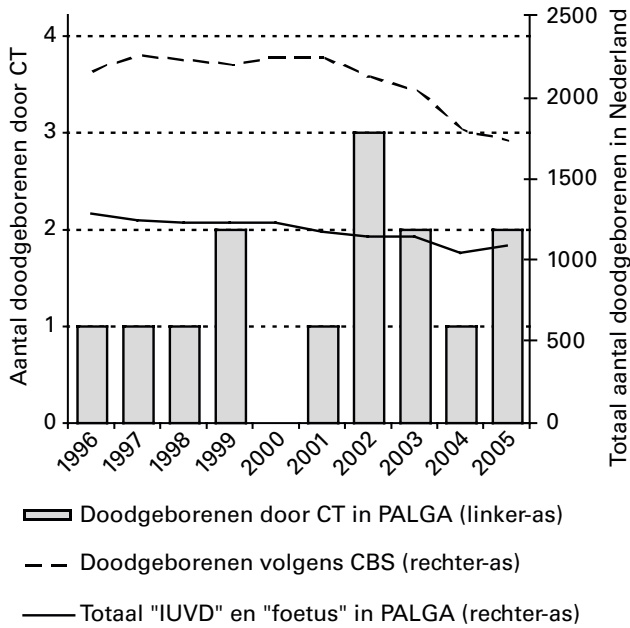
Eind 2005 bleek uit een inventarisatie dat het niet mogelijk is om een betrouwbare uitspraak te doen over het voorkomen van congenitale toxoplasmose in Nederland met behulp van de bestaande registratiesystemen, te weten LINH (Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg), SPRN (Stichting Perinatale Registratie Nederland), ISIS (Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem) en LMR (Landelijke Medische Registratie).² Het registratiesysteem PALGA (Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief) werd ook beoordeeld. En hoewel PALGA (zie kader) niet ontworpen is voor het verkrijgen van inzicht in de incidentie van congenitale toxoplasmose, is deze databank

mogelijk wel de enige beschikbare bron van informatie over het voorkomen van IUVD en perinatale sterfte door congenitale toxoplasmose. Voorwaarde is dan wel dat er in geval van IUVD en/of perinatale sterfte als gevolg van congenitale toxoplasmose, pathologisch-anatomisch onderzoek wordt aangevraagd. Echter, slechts een gedeelte van IUVD en perinatale sterfte door congenitale toxoplasmose wordt aangeboden voor pathologisch onderzoek. Bijvoorbeeld bij spontane miskramen zonder complicaties, waardoor geen curettage nodig is, is er meestal geen weefsel voor onderzoek beschikbaar.

Methoden

Dit artikel heeft betrekking op de groep overleden ongeboren kinderen, foetussen, ouder dan 12 weken (IUVD) en de kinderen die overleden zijn na een voldragen zwangerschap, tijdens of vlak na de geboorte (perinatale sterfte). Beiden

PALGA is een landelijke databank waarin alle pathologische uitslagen in Nederland zijn opgenomen en via een computernetwerk is verbonden met de pathologische laboratoria in Nederland. Deze gegevens worden gebruikt voor directe patiëntenzorg, wetenschappelijk onderzoek en onderwijs, ondersteuning van medische kwaliteitscontrole, ondersteuning van gegevensuitwisseling rond bevolkingsonderzoeken en faciliteren van moderne gegevensuitwisseling in de gezondheidszorg.^{3,4}



Figuur 1. Het aantal meldingen in PALGA van doodgeborenen door congenitale toxoplasmose (CT) in Nederland van 1996 tot 2006. En het totale aantal doodgeborenen in Nederland volgens het Centraal Bureau voor de Statistiek (doodgeboorte na een zwangerschap van tenminste 24 weken) en het totale aantal meldingen van "IUVD" en/ of "foetus" volgens PALGA.

hierna aangeduid als 'doodgeborenen'. Overleden ongeboren kinderen jonger dan 12 weken (embryo's) zijn niet meegenomen in het onderzoek. Door middel van analyse van de gegevens uit PALGA, is inzicht verkregen in het voorkomen van congenitale toxoplasmose als veroorzaker van IUVD en perinatale sterfte in Nederland tussen 1996 en 2006. Hoewel het PALGA-systeem een meldingscode heeft voor congenitale toxoplasmose is hier door pathologen niet consistent gebruik van gemaakt. Daarom zijn alle meldingen, waarin de bevindingen van de patholoog-anatoom staan, over de periode 1996-2006 nagezocht op de termen '-toxoplas' en 'Toxoplas' in de eerste 1000 woorden van de conclusie. Er kunnen ook dubbele meldingen voorkomen: als zowel het kind als de moeder voorkomt in het bestand of als er meerdere weefsels van het kind en / of de moeder worden onderzocht. De incidentie van congenitale toxoplasmose is berekend op basis van het aantal doodgeborenen met congenitale toxoplasmose per 1000 meldingen met de vermelding "intra-uteriene vruchtdood" en/of "foetus". Het aantal dubbele meldingen in deze selectie is onbekend, maar dit wordt zeer laag ingeschat omdat de noemergegevens bijna geen maternale weefsels bevatten. Gegevens van spontane abortus zonder curettage kunnen niet worden meegenomen; bij een abortus provocatus vanwege een verdenking op

Achtergrondinformatie congenitale toxoplasmose

Vrouwen die voor hun zwangerschap nog niet geïnfecteerd zijn geraakt met *Toxoplasma gondii*, zijn nog vatbaar voor infectie. De zwangerschapsduur op het moment van infectie bepaalt de grootte van de kans op transmissie van *Toxoplasma gondii*: vroeg in de zwangerschap circa 2%, en in het laatste trimester 80% of hoger.⁷ Infecties vroeg in de zwangerschap leiden veelal tot ernstige afwijkingen, gezien de kwetsbaarheid van zich ontwikkelende orgaansystemen, vaak met spontane abortus tot gevolg. Bij de geboorte presenteren de afwijkingen zich als restverschijnselen van de ontsteking (intracraniale verkalkingen en hydrocefalie) door belemmering van liquorcirculatie als gevolg van littekenweefsel, convulsies en ontwikkelingsstoornissen (microcefalie, microftalmie, mentale retardatie, doofheid en blindheid). Bij infectie later in de zwangerschap is congenitale toxoplasmose vaker asymptomatisch bij de geboorte maar kan leiden tot pre- en/of dysmaturitas. Ook kan er een ernstig infectieus beeld zijn met koorts of instabiele temperatuur, uitslag, trombocytopenie, anemie, icterus en lever- en miltvergroting, waarbij ook doodgeboorte of perinatale sterfte kan voorkomen.²

Het voorkomen van toxoplasmose in Nederland

Uit een landelijk serologisch onderzoek in 1995-1996 blijkt dat de globale seroprevalentie voor *Toxoplasma* in die periode 40,5% was.⁸ De seroprevalentie bij vrouwen in de leeftijdsgroep 15-49 jaar was 10% lager (35,2%; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 32,9-38,6) in vergelijking met de resultaten van de Toxoplasma Interventie Preventiestudie (TIP) die werd uitgevoerd in de regio Rotterdam in 1987-1989 waar de seroprevalentie 45,8% (95% BI 45,2-46,3%) was. In deze TIP-studie werd uitgebreide informatie verstrekt aan zwangeren en vroedvrouwen en werden de zwangeren serologisch vervolgd als ze seronegatief waren. Bij seroconversie werden de vrouwen indien mogelijk behandeld. De diagnose congenitale toxoplasmose werd gedefinieerd als persisterende IgG-antistoffen bij het kind na 1 jaar. In de TIP-studie werd een incidentie gevonden van 0,4 congenitale infecties per 1000 zwangeren of 0,8 per 1000 seronegatieve zwangeren.⁹ Het is niet mogelijk om het effect van de voorlichting op het aantal gevonden congenitale toxoplasmosegevallen in te schatten. Het is de vraag of de dalende seroprevalentie, met daardoor meer seronegatieve zwangeren, een groter risico gaat opleveren voor congenitale toxoplasmose.

congenitale toxoplasmose zal in het algemeen geen onderzoek worden ingezet, om de ouders niet te belasten met een mogelijke onterechte indicatie. Het is niet bekend in hoeverre alle obducties, en met name alle obducties van foetaal materiaal, ook allemaal zijn opgenomen in de databank.

Resultaten

Uit de gegevens van PALGA blijkt dat er 14 doodgeborenen waren met congenitale toxoplasmose tussen 1996 en 2006 (figuur 1). Deze conclusie kon getrokken worden naar aanleiding van 18 meldingen van toxoplasmose bij IUVD of perinatale sterfte in de afgelopen 10 jaar. Hierbij zaten 4 dubbele meldingen: in 1999, 2002 en 2003. Van 1996 tot 2006 is geen tendens te zien in de incidentie van congenitale toxoplasmose. In 2000 werd geen congenitale toxoplasmose geregistreerd en in 2002 werden de meeste (n=3) doodgeborenen met congenitale toxoplasmose gezien. De gemiddelde incidentie van congenitale toxoplasmose over de afgelopen 10 jaar is 1,2 meldingen per 1000 meldingen van doodgeborenen.

Volgens het Centraal Bureau voor de Statistiek was het aantal doodgeborenen (dodgeboorte na een zwangerschap van tenminste 24 weken) tussen 1996 en 2006 in Nederland 1,5 tot 2 maal groter dan het aantal meldingen in PALGA (rechter y-as in figuur 1). De dalende tendens in het aantal IUVD en perinatale sterfte dat door PALGA wordt geregistreerd, wordt ook gezien in het aantal doodgeborenen in Nederland volgens de registratie van het Centraal Bureau voor de Statistiek.⁵

Discussie

Hoewel PALGA mogelijk de enige beschikbare bron van informatie is over de incidentie van IUVD en perinatale sterfte door congenitale toxoplasmose, is deze databank niet ontworpen voor het verkrijgen van een compleet beeld van congenitale toxoplasmose. Een deel van IUVD wordt niet onderzocht en dus niet geregistreerd. Daarom zal het aantal geregistreerde meldingen van congenitale toxoplasmose altijd een onderschatting zijn van de werkelijkheid. Dit blijkt ook uit het consequent hogere aantal doodgeborenen in Nederland volgens het Centraal Bureau voor de Statistiek. Hiervoor zijn de volgende redenen aan te voeren: spontane miskramen in de vroege zwangerschap gaan vaak ongemerkt voorbij, de vrucht gaat soms verloren of ouders geven geen toestemming voor obductie. Verder zullen zonder de bevestiging van microbiologisch onderzoek alleen de evidente gevallen geregistreerd worden. Het is mogelijk dat de microbiologische diagnostiek voor congenitale toxoplasmose weinig wordt ingezet omdat de parasiet niet aangetoond kan worden met de gebruikelijke, op bacteriën of virussen gerichte detectiemethoden. Het kan wel worden aangetoond met een inoculatie van muizen, maar dit wordt in

Nederland niet meer gedaan (weerstand tegen gebruik van proefdieren; transport delay, logistieke problemen buiten reguliere kantooruren). Weefselkweek is in theorie mogelijk, maar is slechts in enkele laboratoria operationeel. Ook moleculaire technieken (PCR) zijn in een aantal laboratoria beschikbaar maar het blijkt dat er zelden weefsel via de patholoog-anatoom binnenkomt. Bovendien wordt het dan vaak aangeboden in formaline waardoor het niet meer geschikt is voor kweek of moleculair onderzoek.

Door het ontbreken van een landelijk protocol is er geen inzicht in de technieken die door patholoog-anatomen gebruikt worden voor het aantonen van *Toxoplasma*. De sensitiviteit en specificiteit zullen per techniek verschillend zijn. Wel is er een richtlijn van de Werkgroep Kinderpathologie der Lage Landen, maar deze wordt nog lang niet altijd gebruikt.

Conclusie

De 14 doodgeborenen door congenitale toxoplasmose die geregistreerd zijn in PALGA en de daaruit berekende incidentie van 1,2 per 1000 meldingen van 1996 tot 2006 geven een ondergrens van het werkelijke vóórkomen van congenitale toxoplasmose in Nederland. Het aantal geregistreerde doodgeborenen met congenitale toxoplasmose, varieerde van 0 tot 3 doodgeborenen per jaar. Rekening houdend met de registratie in PALGA van circa 50% van alle doodgeborenen zouden de werkelijke absolute aantallen tenminste tweemaal zo hoog kunnen liggen. Omdat naar verwachting de aantallen en soort pathologisch-anatomische onderzoeken voor IUVD en perinatale sterfte niet wezenlijk veranderen over de jaren, is PALGA geschikt voor het bestuderen van trends in congenitale toxoplasmose. Dit onderzoek zou daarom periodiek (bijvoorbeeld eens in de 5 jaar) kunnen worden herhaald.

Slechts een deel van de congenitale toxoplasmose leidt tot sterfte ten gevolge van de infectie. Om inzicht te krijgen in het voorkomen van congenitale toxoplasmose onder levendgeborenen, voert het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM in 2007 een éénmalige cross-sectionele studie uit. Hiervoor worden hielprikbloedmonsters uit 2006 van 10.000 willekeurig gekozen levend geboren baby's uit heel Nederland getest op specifieke IgM-antistoffen gericht tegen *Toxoplasma*. In Nederland worden alle pasgeborenen door middel van een hielprik gescreend op het voorkomen van een aantal stofwisselingsziekten en aangeboren afwijkingen. Omdat IgM-antistoffen de placenta niet kunnen passeren en dus van het kind zelf zijn, zijn IgM-antistoffen in bloed vlak na de geboorte wordt afgenomen een bewijs voor congenitale infectie met *Toxoplasma*. Recente publicaties laten zien dat de sensitiviteit van IgM bij pasgeborenen slechts 52-55% is. Hiermee zal rekening worden gehouden bij de analyses.⁶ De resultaten van dit onderzoek worden in 2008 verwacht.

Literatuur

- 1 Kemmeren JM, Mangen M-JJ, van Duynhoven YTHP, Havelaar AH. Priority setting of foodborne pathogens: disease burden and costs of selected enteric pathogens. RIVM rapport 330080001.
- 2 Hofhuis A, Kortbeek LM, Toxoplasma registratie in Nederland, intern brief-rapport projectnummer V/330040/05/AD, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM.
- 3 Casparie MK, Tiebosch T, Burger G, Blauwgeers H, van de Pol A, van Krieken J, Meijer GA. Pathology databanking and biobanking in The Netherlands, a central role for PALGA, the nationwide histopathology and cytopathology data network and archive. *Cellular Oncology* 2007;29(1):19-24.
- 4 <http://www.palga.nl/>
- 5 Statline databank, Centraal Bureau voor de Statistiek, januari 2007. <http://statline.cbs.nl/>
- 6 Gilbert RE, Thalib L, Tan HK, Paul M, Wallon M, Petersen E. European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Screening for congenital toxoplasmosis: accuracy of immunoglobulin M and immunoglobulin A tests after birth. *J Med Screen.* 2007;14(1):8-13.
- 7 Koppe JG, Loewer-Sieger DH, de Roever-Bonnet H. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1986 Feb; 1(8475):254-6.
- 8 Kortbeek LM, de Melker HE, Veldhuijzen IK, Conyn-Van Spaendonck MA. Population-based Toxoplasma seroprevalence study in The Netherlands. *Epidemiol Infect.* 2004 Oct; 132(5):839-45.
- 9 Conyn-van Spaendonck MAE. Prevention of congenital Toxoplasmosis in the Netherlands. Proefschrift. Rotterdam, RIVM, 1991.



MRSA in Nederlandse ziekenhuizen: surveillanceresultaten 2005-2006 en recente ontwikkelingen

W.J.B. Wannet¹, X.W. Huijsdens¹, M.E.O.C. Heck¹, G.N. Pluister¹, M.G. van Santen-Verheuevel¹, E. Spalburg¹, M. van Luit¹, T. Bosch¹, A. Haenen², E.W. Tiemersma² en A.J. de Neeling¹

Samenvatting: In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de resultaten van de MRSA-surveillance in Nederland over de jaren 2005 en 2006. In 2005 werden 1589 unieke MRSA-isolaten naar het RIVM gestuurd. In 2006 waren dit 2030 isolaten. Het aandeel besmettingen met een bevestigde buitenlandrelatie (opname of werk in een buitenlands ziekenhuis) was 15% in 2005 en 11 % in 2006. De ziekenhuisuitbraken in 2005 en 2006 werden met name veroorzaakt door de epidemische genotypen van de PFGE-clusters 15, 18 en 22. Deze genotypes maken deel uit van de bekende pandemische klonale MRSA-sequencetypes (ST)22, ST8 en ST5. Ten slotte zijn er met name in 2006 relatief veel (14%) niet met PFGE-typeerbare MRSA-isolaten ingezonden, ofwel de 'varkens-MRSA'.

¹ Laboratorium voor Infectieziekten en Screening, Centrum voor Infectieziektebestrijding, RIVM. e-mail: wim.wannet@rivm.nl
² Epidemiologie en Surveillance, Centrum voor Infectieziektebestrijding, RIVM.

Epidemieën met (multi)resistente bacteriën vormen ook in Nederland een terugkerend probleem en bestrijding ervan eist in de betreffende ziekenhuizen veel extra inspanningen. In 1989 is in opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) een surveillance gestart naar meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Nederlandse ziekenhuizen. Uit gegevens van het Streeklaboratoriumproject blijkt, dat van de in Nederland geïsoleerde *Staphylococcus aureus* in 2005 2,1% en in 2006 2,0% een MRSA was.¹ Dit artikel beschrijft de surveillanceresultaten van de jaren 2005 en 2006 en is tot stand gekomen in samenwerking met de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (www.swab.nl).

Methoden

Om een goed overzicht te verkrijgen van de incidentie en verspreiding van MRSA in Nederland, wordt aan alle medisch microbiologen gevraagd alle MRSA-stammen (1 per patiënt of personeelslid) die in ziekenhuislaboratoria geïsoleerd worden, op te sturen naar het RIVM voor kosteloze typering: genotypering (Pulsed-field Gel Electroforese; PFGE), Minimum Remmende Concentratie (MRC/MIC) van oxacilline met behulp van de E-test, en multiplex-PCR voor het aantonen van het *mecA*-gen (bevestiging MRSA), de *Martineau*-sequentie (*S. aureus*-specieidentificatie) en de

Panton-Valentine leukocidine (PVL)-genen.^{1,2} In bijzondere gevallen vindt additionele typering plaats, zoals Multi-locus Sequence Typing (MLST), Multiple-locus Variable number tandem-repeats Analysis (MLVA), Staphylococcal Protein A (*spa* en Staphylococcal Chromosome Cassette *mec* (*SC-Cmec*). In aanvulling op de typering verzamelt het RIVM per isolaat, door middel van een vragenlijst, epidemiologische gegevens over de kweekmethode, de zorginstelling, opname in het buitenland en risicofactoren voor MRSA-dragerschap (zie ook www.rivm.nl/mrsa).

Resultaten

Vóórkomen van MRSA in Nederland

In 2005 werden 1589 MRSA-isolaten naar het RIVM gestuurd (1 per patiënt of ziekenhuismedewerker), een stijging van circa 20% ten opzichte van 2004. In 2006 was het aantal ingezonden unieke MRSA-isolaten 2030; een stijging van 27% ten opzichte van 2005. In de periode 2002-2006 is het aantal ingezonden MRSA-isolaten bijna verdubbeld (figuur 1). In dezelfde periode steeg ook het percentage MRSA zoals geregistreerd in het resistentiepeilingsproject in de Streeklaboratoria. Dit percentage steeg van 0,5% van het totale aantal *S. aureus*-isolaten in 2002 naar 1,5% in 2003 en 2004, 2,1% in 2005 en 2,0% in 2006.¹ Hoewel het percentage MRSA onder *S. aureus*-positieve bloedkweken vanaf 2002 nauwelijks steeg, werd er tussen 1999 en 2002 wel een significante stijging waargenomen: van 0,4% in 1999

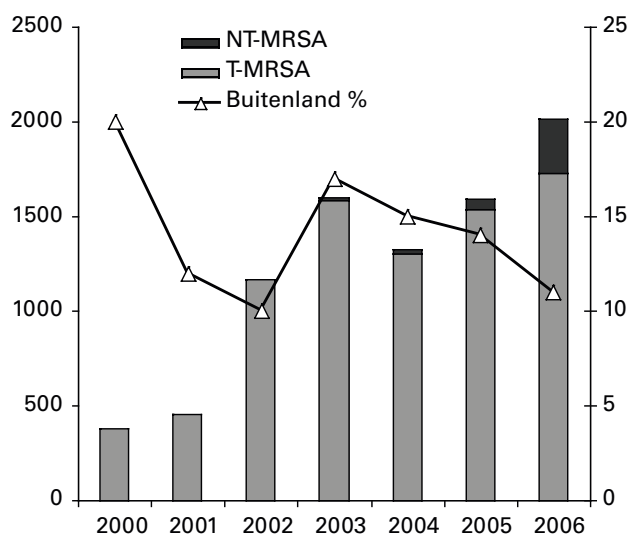
tot 1,0% in 2002.³ De toename van het aantal ingezonden isolaten komt dus overeen met een stijging van MRSA als percentage van het aantal geïsoleerde *S. aureus*. Het totale aantal ingezonden *S. aureus*-isolaten (inclusief vervolgmoments van eenzelfde patiënt, meticillinegevoelige *S. aureus* en overige stafylokokkenspecies) was 2178 en 2722 in respectievelijk 2005 en 2006. Voor zowel 2005 als 2006 bedroeg het aandeel PVL-positieve stammen 15%. De meeste stammen, circa 40%, bleken in zowel 2005 als 2006 afkomstig van de categorie ‘wond/abces/furunkel’.

De meest voorkomende PFGE-clusters in 2005 en 2006 waren cluster 15 (resp. 11% en 7%), cluster 218 (11% en 6%) en cluster 22 (7% en 5%). Deze 3 MRSA-clusters bleken, na onderzoek met MLST, overeen te komen met bekende wereldklonen: de EMRSA 15 ST 22 (PFGE-cluster 15), de USA 300/500 ST8 (PGFE-cluster 18) en de New York/Japan/paediatric ST5 (PFGE-cluster 22). Dit komt overeen met de surveillancedata uit 2004, waaruit kan worden opgemaakt dat deze internationaal veel beschreven stammen zich ook in Nederland handhaven.

Het aantal PFGE-niet typeerbare MRSA-isolaten nam toe van 3% in 2005 tot 14% in 2006. Deze zogenoemde varkens-MRSA werd voor het eerst geïsoleerd in 2003 (1% van alle unieke MRSA-isolaten) en is door methylering van het DNA ongevoelig voor het gebruikelijke PFGE-macrorestrictie-enzym *Sma*I. De meerderheid van deze isolaten was afkomstig uit de provincies Noord-Brabant en Gelderland, waar zich de meeste varkens- en kalverhouderijen bevinden. De meeste stammen werden met MLST getypeerd als ST398.⁵⁻⁸ De stijging van het aantal veegerelateerde, ‘PFGE-niet typeerbare’, MRSA-isolaten per regio is te zien in de zorgatlas (http://www.rivm.nl/vtv/object_map/o2168n21466.html). Daar is ook het aantal varkens en kalveren per regio in kaart gebracht. In Frankrijk is eveneens een relatie aangetoond tussen varkenshouders en MRSA (en ook meticillinegevoelige *S. aureus*) met ST398.⁸ De opkomst van de varkens-MRSA heeft geleid tot aanpassing van de landelijke search-and-destroystrategie c.q. richtlijnen van de Werkgroep Infectie Preventie (WIP).^{9,10} De mate van vóórkomen van niet-typeerbare MRSA bij andere diergroepen (kalveren, kippen) wordt momenteel nader onderzocht.

Epidemiologische gegevens

Voor 70% van de isolaten die in 2005 en 2006 binnenkwamen, werd ook een vragenlijst ingestuurd. Hiermee is de respons vergelijkbaar met die van 2004 (71%). De vragenlijsten werden ingevuld door hygiënist, artsen-microbiologen en analisten. De belangrijkste resultaten staan vermeld in tabel 1. Deze en de hierna besproken resultaten hebben betrekking op de stammen waarvoor vragenlijsten beschikbaar waren, 1122 in 2005 en 1387 in 2006.



Figuur 1: Aantal unieke MRSA-isolaten van 2000 t/m 2006 ingestuurd naar het RIVM in het kader van de nationale MRSA-surveillance. Tevens het percentage MRSA-isolaten waarvan bekend is dat er een verband is met een buitenlands ziekenhuis. T-MRSA = PFGE-typeerbare MRSA-isolaten; NT-MRSA = niet-typeerbare MRSA-isolaten.

Tabel 1. Epidemiologische gegevens uit de MRSA-surveillance, 2005 en 2006.

Karakteristiek	2005				2006			
	Totaal (n=1122)	Patiënten (n=819, 73%)	Mede- werkers (n=261, 23%)	Anders* (n=42, 4%)	Totaal (n=1387)	Patiënten (n=1055, 76%)	Mede- werkers (n=289, 21%)	Anders* (n=43, 3%)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Geslacht								
Man	476 (42)	410 (51) ^a	49 (19) ^{a,b}	17 (40) ^b	596 (43)	516 (49) ^a	62 (21) ^{a,b}	18 (42) ^b
Vrouw	581 (52)	370 (45)	188 (72)	23 (55)	669 (48)	476 (45)	172 (60)	21 (49)
Niet ingevuld	65 (6)	39 (5)	24 (9)	2 (5)	122 (9)	63 (6)	55 (19)	4 (9)
Microbiologie								
Gericht onderzoek	720 (64) ^d	428 (52) ^{a,c}	250 (96) ^a	42 (100) ^c	944 (68)	636 (60) ^{a,c}	268 (93) ^a	40 (93) ^c
Toevalsbevinding	383 (34)	383 (47)	0	0	380 (27)	377 (36)	3 (1)	0
Niet ingevuld	19 (2)	8 (1)	11 (4)	0	63 (5)	42 (4)	18 (6)	3 (7)
Patiënten met <i>S. aureus</i> infectie bij opname of binnen 24 uur na opname	115/443**	115 (26)	n.v.t.	n.v.t.	143/495**	143 (29)	n.v.t.	n.v.t.
Herkomst MRSA-drager								
Ziekenhuis	833 (74)	636 (78) ^{a,c}	197 (75) ^{b,c}	0 ^{a,b}	993 (72)	791 (75) ^{a,c}	202 (70) ^{b,c}	0 ^{a,b}
Verpleeghuis	168 (15)	106 (13) ^a	62 (24) ^a	0	194 (14)	126 (12)	68 (24)	0
Thuis	110 (10)	68 (8)	1 (0.4)	42 (100)	164 (12)	111 (11)	10 (3)	43 (100)
Onbekend	10 (1)	9 (1)	1 (0.4)	0	36 (3)	27 (3)	9 (3)	0
Bron van besmetting								
Was eerder MRSA-positief	27 (2) ^d	24 (3) ^{a,c}	3 (1) ^{b,c}	0 ^{a,b}	48 (3)	35 (3) ^{a,c}	13 (4) ^{b,c}	0 ^{a,b}
Opgenomen/werkzaam geweest in buitenlandse instelling	168 (15)	150 (18)	17 (7)	1 (2)	152 (11)	132 (13)	19 (7)	1 (2)
Afkomstig uit andere Nederlandse instelling met MRSA-problematiek	92 (8)	50 (6)	39 (15)	0	54 (4)	34 (3)	20 (7)	0
(Vermoedelijk) besmet in eigen instelling	369 (33)	215 (26)	154 (59)	0	469 (34)	280 (27)	189 (65)	0
Adoptie	12 (1)	12 (1)	0	0	23 (2)	23 (2)	0	0
Relatie met veehouderij	3 (0.3)	3 (0.4)	0	0	130 (9)	130 (12)	0	0
Familieid MRSA-positief	86 (8)	41 (5)	7 (3)	38 (90)	141 (10)	89 (8)	12 (4)	41 (95)
Reis in het buitenland gemaakt of van buitenlandse afkomst	18 (2)	18 (2)	0	0	32 (2)	32 (3)	0	0
Relatie met zorginstelling‡	14 (1)	11 (1)	0	3 (7)	13 (1)	10 (1)	1 (0.3)	1 (2)
Overige mogelijke bronnen	18 (2)	11 (1)	7 (3)	0	35 (3)	27 (3)	8 (3)	0
Onbekend	275 (25)	274 (33)	1† (0.4)	0	244 (18)	241 (23)	3 (1)	0
Niet ingevuld	46 (4)	12 (1)	33‡ (13)	0	47 (3)	23 (2)	24‡ (8)	0

* geen patiënt of personeel maar familieleden van patiënten of personeelsleden;

** 2005: info van 443 patiënten (personeelsleden en familieleden niet meegerekend, want geen opnames); 2006: info van 495 patiënten;

† 2005: ringonderzoek maar ander type MRSA van onbekende bron; 2006: 3 personeelsleden met absces, furunkels of eczeem bleken MRSA-infectie te hebben;

‡ hoewel niet ingevuld, is in 2005 voor tenminste 26 (79%) van de personeelsleden de reden van kweken vermoedelijk ringonderzoek naar aanleiding van een epidemie, in 2006 is dit voor tenminste 14 (58%) personeelsleden het geval. Indien ingevuld (76%) betreft het bovendien altijd gericht onderzoek;

§ bijvoorbeeld verzorgingshuis, thuiszorg, revalidatiecentra;

^a significant verschil tussen patiënten en medewerkers, $p < 0.05$;

^b significant verschil tussen medewerkers en categorie anders, $p < 0.05$;

^c significant verschil tussen patiënten en categorie anders, $p < 0.05$;

^d significant verschillend van 2006, $p < 0.05$.

In zowel 2005 als 2006 werd via ziekenhuizen bijna 75% van alle MRSA-isolaten ingezonden, via verpleeghuizen circa 15% en via thuis/huisarts zo'n 10% (tabel 1).

Tweederde van de MRSA-stammen was afkomstig van gericht onderzoek naar MRSA. Bij patiënten werd echter bijna de helft van de MRSA-besmettingen vastgesteld na routinematig diagnostisch onderzoek (41%). In 2006 werd bij 3 personeelsleden bij toeval MRSA aangetroffen. Alle 3 hadden zij last van een huidinfectie.

Het belangrijkste verschil tussen 2005 en 2006 was de toename van het aantal isolaten met een relatie tot de veehouderij, die tenminste gedeeltelijk samenhang met het feit dat in juni 2006 de WIP-richtlijn op dit gebied is aangepast.^{9,10} Daarnaast nam tussen 2005 en 2006 het aantal MRSA-isolaten met een directe relatie tot opname of werk in een buitenlands ziekenhuis af van 15% naar 11% (figuur 1 en tabel 1). Hierbij werden België (16%) en Duitsland (11%) in beide jaren het meest genoemd. Ook het percentage isolaten waarvoor geen besmettingsbron kon worden gevonden nam af van 25% in 2005 tot 18% in 2006. Het is mogelijk dat een deel van de stammen waarvoor in 2005 geen bron kon worden aangegeven, gerelateerd is aan de veehouderij. In totaal viel in 2005 bijna 60% en in 2006 tenminste 73% van de isolaten in 1 van de door de WIP aangemerkte risicocategorieën. Voor stammen geïsoleerd bij personeelsleden was dit aandeel in beide jaren groter dan 80%. De meeste isolaten van personeelsleden waren afkomstig van ringonderzoek vanwege een mogelijke besmetting in de eigen instelling (59% in 2005 en 65% in 2006). Opvallend is dat bij 11% van de isolaten afkomstig van personeelsleden de vermoedelijke herkomst niet werd ingevuld. Omdat ruim driekwart van deze isolaten afkomstig is uit ziekenhuizen met bekende grootschalige MRSA-problematiek, is vermoedelijk meer dan de 59% en 65% in tabel 1 aangegeven isolaten afkomstig van besmetting in de eigen instelling. De belangrijkste bron die niet door de WIP als risicofactor wordt aangemerkt is de mogelijke transmissie binnen gezinnen (tabel 1).

Moleculaire typering van MRSA

Bij het RIVM worden sinds 1 april 2002 de PFGE-fingerprints van Nederlandse MRSA-stammen vergeleken met de patronen van buitenlandse epidemische type stammen, zoals EMRSA 1 t/m 17, Berlin, Brazilian en Iberian MRSA-

klonen. Momenteel wordt de Nederlandse MRSA-PFGE-database gebruikt om de klonale hoofdlijnen vast te stellen van de MRSA-isolaten uit de nationale surveillance. Bijzondere MRSA-isolaten worden verder onderzocht door middel van MLST, MLVA, *spa*- en *SCCmec*-typering. Voorbeelden van bijzondere isolaten zijn de eerder genoemde varkens-MRSA en MRSA-isolaten met de virulentiefactor PVL, die vermoedelijk grotendeels community-acquired zijn en hebben geleid tot diverse bijzondere uitbraken in onder andere Nederland.¹¹⁻¹³

De MRSA-internetsite

Op de website www.rivm.nl/mrsa, kunnen inzenders met hun specifieke inlognaam en password, online (1) alle MRSA-PFGE-uitslagen bekijken van hun eigen ziekenhuis en (2) zien welke andere Nederlandse ziekenhuizen hetzelfde MRSA-type hebben geïsoleerd (mits deze ook participeren in de MRSA-website). De site geeft verder een algemeen toegankelijke overzichtstabel van Nederland met per provincie het aantal MRSA versus het aantal inwoners. Ook is een hyperlink aangebracht waarmee de meest recente MRSA-vragenlijst kan worden gedownload. Op termijn wordt gestreefd naar het online invullen van de vragenlijst.

Tot besluit

Diverse studies^{1,2,14,15} laten zien dat het percentage MRSA in Nederland nog steeds relatief laag blijft in vergelijking met het buitenland en dat de door de ziekenhuizen genomen maatregelen en inspanningen (search-and-destroy) en het restrictieve antibioticabeleid effectief zijn. Anderzijds neemt de laatste het aantal MRSA-isolaten toe dat naar het RIVM wordt gestuurd voor verificatie. Dit kan veroorzaakt zijn doordat diverse richtlijnen, zoals de WIP-richtlijn MRSA, zijn aangepast en er sinds een aantal jaren ook meer aandacht is voor bijzondere MRSA-isolaten. Het is van groot belang om alert te blijven en het ingezette beleid te handhaven en, naast de landelijke surveillance, in te blijven zetten op specifiek onderzoek, zoals MRSA uit (landbouwhuis) dieren, community-acquired MRSA, de rol van MRSA in verpleeg/verzorgingstehuizen en (hyper)virulente MRSA-stammen.

Literatuur

- 1 SWAB. NethMap 2007 – Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in The Netherlands. Available from www.swab.nl.
- 2 Wannet WJB, de Neeling AJ, Huijsdens XW, Heck MEOC, Pluister GN, van Santen MG, Spalburg E, Beaujean D & Tiemersma EW. MRSA in Nederlandse ziekenhuizen: surveillance-resultaten 2004 en recente ontwikkelingen. *Inf Bull* 2006;(17)2:62-65.
- 3 Tiemersma EW, Bronzwaer SLAM, Lyytikäinen O, Degener JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N, Monen J, Witte W, Grundmann H, EARSS participants. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerging Infect*

- Dis 2004;10:1326-34.
- 4 Neeling AJ de, Leeuwen WJ van, Schouls LM, Schot CS, van Veen-Rutgers A, Beunders AJ, Buiting AG, Hol C, Ligtoet EE, Petit PL, Sabbe LJ, van Griethuysen AJ & van Embden JD. Resistance of staphylococci in The Netherlands: surveillance by an electronic network during 1989-1995. *J Antimicrob Chemother* 1998;41: 93-101.
 - 5 Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C & Wulf M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1965-1967.
 - 6 Bens CC, Voss A & Klaassen CH. Presence of a novel DNA methylation enzyme in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with pig farming leads to uninterpretable results in standard pulsed-field gel electrophoresis analysis. *J Clin Microbiol* 2006;44:1875-1876.
 - 7 Armand-Lefevre L, Ruimy R & Andremont A. Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from healthy pig farmers, human controls, and pigs. *Emerg Infect Dis* 2005;11:711-714.
 - 8 Huijsdens XW, van Dijke BJ, Spalburg E, van Santen-Verheuve MG, Heck MEOC, Pluister GN, Voss A, Wannet WJB & de Neeling AJ. Community-acquired MRSA and pig farming. *Annals Clin Microbiol Antimicrob*: www.ann-clinmicrob.com/content/5/1/26.
 - 9 MRSA-richtlijn Werkgroep Infectie Preventie (WIP): www.wip.nl.
 - 10 Beaujean D. MRSA-beleid voor ziekenhuizen aangescherpt. *Inf Bull* 2006;(17)9:314.
 - 11 Wannet WJB, Spalburg E, Heck MEOC, Pluister GN, Tiemersma E, Willems RJL, Huijsdens XW, de Neeling AJ & Etienne J. Emergence of virulent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains carrying Panton-Valentine leucocidin genes in the Netherlands. *J Clin Microbiol* 2005;43:3341-3345.
 - 12 Huijsdens XW, van Lier AMC, van Kregten E, Verhoef L, van Santen-verheuve MG, Spalburg E & Wannet WJB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Dutch soccer team. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1584-1586.
 - 13 Huijsdens XW, van Santen-Verheuve MG, Spalburg E, Heck MEOC, Pluister GN, Eijkelkamp BA, de Neeling AJ & Wannet WJB. Multiple cases of familial transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2006;44:2994-2996.
 - 14 Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). Nethmap 2006 – Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands: www.swab.nl.
 - 15 EARSS annual report 2005: www.earss.rivm.nl.



Een nieuw wapen in de strijd tegen polio: monovalent oraal poliovaccin (OPV)

H.J. Boot, H.G.A.M. van der Avoort

Laboratorium voor
Infectieziekten en
Screening, Centrum In-
fectieziektebestrijding,
RIVM, Bilthoven.
E-mail: Hein.Boot@
rivm.nl

Samenvatting: Polioviruseradicatie is en blijft een van de speerpunten van de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO). De voortgang in de eradicatie is de laatste jaren echter beperkt geweest. De lage vaccineffectiviteit van het orale poliovaccin (OPV) onder slechte hygiënische omstandigheden, voor polio serotype 1 recentelijk geschat op 11% per vaccindosis, is hierin een belangrijke factor. Door het gebruik van monovalent OPV met een geschatte effectiviteit voor polio serotype 1 van 30%, en door gerichte programma's voor de 4 landen waar poliovirus nog steeds endemisch is, verwacht de WHO dat wildtype poliovirus binnen afzienbare tijd uitgeroeid kan worden. Het gebruik van levende poliovaccins daarentegen brengt ook gevaar met zich mee omdat de vaccinvirussen kunnen verwilderen en vervolgens epidemieën kunnen veroorzaken. Praktijkonderzoek waarin ook het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het RIVM participeert zal inzicht geven in de optimale combinatie van vaccingebbruik om zowel een goede immunisatie te krijgen als het risico op verwilderende vaccinstammen te beperken. Eensgezindheid van de internationale gemeenschap en daadkrachtig optreden van de WHO is in deze laatste fase onontbeerlijk. Poliovirus mag dan fysiek gesproken een kleine vijand zijn, om er van te winnen is nog een grote inspanning nodig.

In 1988 is tijdens de jaarlijkse algemene vergadering van de WHO, de World Health Assembly (WHA), besloten om poliovirus wereldwijd uit te roeien door intensieve vaccinatie. Hoewel de streefdatum voor eradicatie al een aantal keren is opgeschoven wordt de circulatie van wild type poliovirus wel steeds verder ingeperkt. De incidentie van poliomyelitis is teruggebracht van een geschatte 350.000 gevallen in 1988 tot 400-2000 gevallen in de laatste jaren (tabel 1). Het verder terugdringen van dit virus in de 4 endemische landen (Pakistan, Afghanistan, India en Nigeria) blijkt toch lastiger dan verwacht.⁵ De gebieden in die landen waar wild type poliovirus nog steeds rondwaart, worden gekenmerkt door

armoede en slechte hygiëne (India), grote geboortecohorten (India en Nigeria) en godsdienstige, culturele of militaire conflicten (Nigeria, Pakistan en Afghanistan).^{14,15}

Vaccineffectiviteit van oraal poliovaccin (OPV) is laag in gebieden met een slechte hygiëne

Om ook in de laatste endemische gebieden poliovirus uit te roeien is het WHO-beleid lang gericht geweest op steeds intensiever, en met toenemende dekkingsgraad, te vaccineren. Zo is het merendeel van de kinderen in het Indiase Uttar Pradesh op 3-jarige leeftijd gemiddeld al 15 keer oraal

Tabel 1: Voortgang in de wereldwijde polioviruseradicatie.

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Aantal kinderen met poliomyelitis ¹	2294	1887	719	483	1922	784	1258	2033	1448
Aantal endemische landen	>20	>20	>20	10	8	6	6	6	4
Aantal landen met herintroductie	n.r. ²	n.r. ²	n.r. ²	3	2	5	8	18	14 ³

¹ Alleen gevallen waarbij de aanwezigheid van wildtype poliovirus is bevestigd door laboratoriumdiagnostiek zijn weergegeven.

² Niet relevant.

³ Het aantal landen met herintroductie van wild poliovirus is sterk gestegen als gevolg van de onderbreking van vaccinatie in Noord-Nigeria in 2003. Sindsdien is uit 22 van 27 landen met herintroductie het poliovirus weer verdwenen (Bron WHO, juni 2007).



Figuur 1: Monovalent oraal poliovaccin serotype 1 (mOPV-1) wordt al in veel verschillende landen gebruikt. Het gaat hierbij zowel om landen die nog nooit poliovirusvrij zijn geweest (Nigeria, India, Pakistan en Afghanistan) als om landen waar, nadat eradicatie was bereikt, poliovirus serotype 1 toch weer (tijdelijk) teruggekeerd is (Bron: WHO).

gevaccineerd met levend poliovaccin (OPV). Echter, men heeft lange tijd weinig oog voor gehad voor de lage vaccineffectiviteit van OPV in gebieden met armoede en slechte hygiëne. Diarree en darminfecties ten tijde van vaccinatie zorgen ervoor dat serotype 1- en 3-poliovirusstammen in het OPV niet goed genoeg repliceren en onvoldoende antistoffen induceren om polioviruscirculatie te voorkomen. Vaccinatie met OPV heeft in deze situatie een erg lage effectiviteit tegen de wildtype polioserotype 1-stammen die het meest voorkomen: 11% per toegediende dosis op basis van een casecontrolstudie in India.⁷

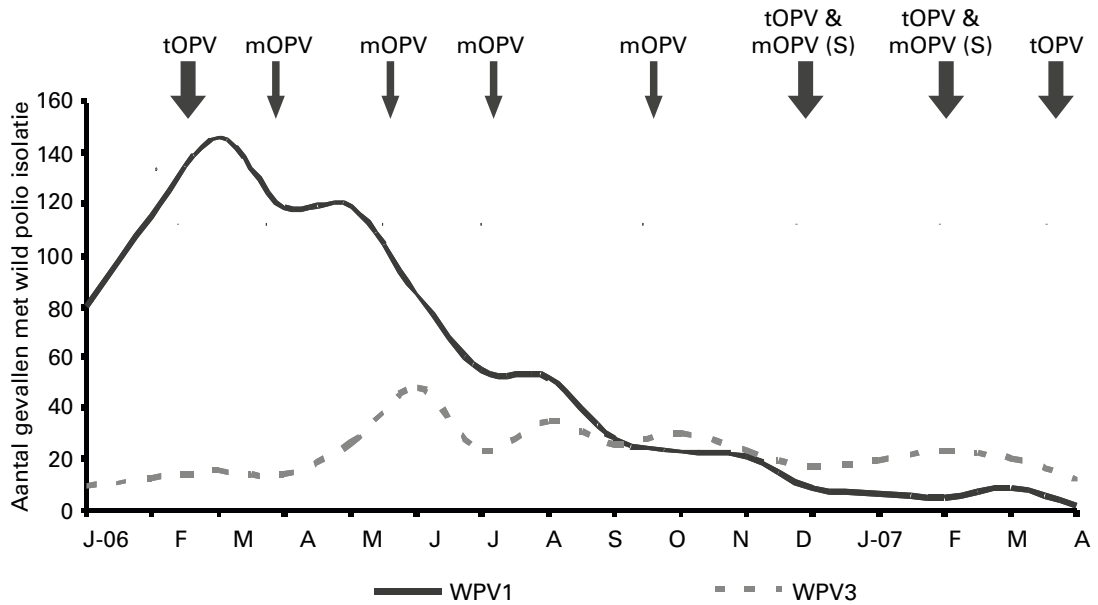
Monovalent oraal poliovaccin (mOPV) geeft een hogere vaccineffectiviteit

Omdat de incidentie van wildtype polio sterk is teruggedrongen en er wereldwijd goede surveillance bestaat voor acute slappe verlamming, (het meest karakteristieke klinische beeld van een poliovirusinfectie) worden alle poliovirusisolaten in door de WHO gecertificeerde laboratoria getypeerd en gekarakteriseerd. Wild poliovirus serotype 2 blijkt al te zijn uitgeroeid: de laatste melding van een wildtype isolaat van dit serotype stamt uit 1999 (India).⁴ Verder blijkt dat serotype 3-stammen nog maar in een beperkt aantal landen voorkomen en dat deze stammen minder makkelijk verspreiden dan serotype 1-stammen. Intensivering van de bestrijding van poliovirus serotype 1 is dus gewenst. Voordat het trivalent OPV (tOPV) werd ontwikkeld is er gevaccineerd met de 3 afzonderlijke poliovirusvaccinstammen. De virusstammen en de concentratie ervan in monovalente vaccins zijn volledig identiek aan de stammen die in de trivalente vaccins gebruikt worden. Op basis van oude

studies is recentelijk geconcludeerd dat deze monovalente OPV's (mOPV's) een goede vaccineffectiviteit hebben.³ Voor mOPV-serotype 1 geldt in het bijzonder dat hogere antilichaamtiteren gevonden werden in vergelijking met tOPV.¹² In Nederland is monovalent serotype 1-vaccin ook gebruikt tijdens de polio-epidemie van 1978. Gebruik van dit vaccin tegen de heersende epidemiestam werd door een deel van de traditionele vaccinatieweigeraars geaccepteerd. Uiteraard is men na vaccinatie met mOPV niet beschermd tegen infectie met de andere serotypen van het poliovirus. De eerste patiënt uit de polioserotype 3-epidemie van 1992 was als baby ten tijde van de epidemie van 1978 eenmaal met mOPV-serotype 1 gevaccineerd.

Sinds 2006 zijn de mOPV-vaccins ook weer van stal gehaald door de WHO om, in afwisselend schema met tOPV, de effectiviteit van immunisatie te verhogen (figuur 1). Op basis van de casecontrolstudie blijkt dat de effectiviteit van mOPV-vaccinatie inderdaad hoger is voor serotype 1-stammen dan voor tOPV: namelijk 30% per vaccindosis mOPV-1 tegen 11% per vaccindosis tOPV.⁶ Ook het inzetten van mOPV-1 in Nigeria is in de tijd geassocieerd met een duidelijke afname van de incidentie van poliomyelitis ten gevolge van wilde serotype 1-stammen in 2006 (figuur 2). Zoals verwacht werd ging dit wel gepaard met een lichte stijging van het aantal cases van serotype 3. Vergelijkbare resultaten zijn bereikt met het gebruik van mOPV-serotype 1 in India en Pakistan. Door het gecombineerd gebruik van mOPV-1, mOPV-3 en tOPV moet de incidentie van zowel serotype 1- als serotype 3-stammen worden teruggedrongen terwijl tegelijkertijd het risico op verwilderende serotype 2-stammen moet worden ingeperkt.

Van poliovirusvaccinstammen is bekend dat deze regelma-



Figuur 2: Aantal gemelde cases van wildtype poliovirus serotype 1 (WPV1) en 3 (WPV3) in Nigeria in relatie tot gebruik van trivalent (tOPV) en monovalent (mOPV-1) levend poliovaccin in vaccinatiecampagnes gedurende 2006 en 2007. (S): mOPV enkel op subregionaalniveau. (Bron: WHO)

tig muteren en recombineren. Wanneer dit gebeurt in een populatie met een lage vaccinatiegraad (lager dan 50%) kan, door opeenhoping van mutaties en recombinaties, weer poliovirus ontstaan wat in eigenschappen niet van wildtype poliovirus te onderscheiden is.^{2,9} Omdat monovalent OPV-1 niet tegelijkertijd met de andere poliovirusvaccinstammen gegeven wordt is er geen recombinatie tussen de verschillende vaccinstammen mogelijk. Hierdoor is de frequentie van het ontstaan van verwilde poliovirusvaccinstammen mogelijk lager. Aan de andere kant repliceert mOPV-1 beter in de darmen dan de serotype 1-stam uit het tOPV omdat er geen competitie is met de serotype 2 en 3-vaccinstammen. Omdat het ontstaan van mutaties afhankelijk is van de duur van replicatie kan dit ook betekenen dat er meer kans is op het ontstaan van verwilde poliovirusvaccinstammen. Het Clb participeert op dit moment in de analyse van een WHO-gecoördineerde poliovaccintest in Egypte, waarin verschillende vaccinatierégimes met tOPV en mOPV-1 met elkaar vergeleken worden op zowel immunogeniciteit als mate van ontstaan van afwijkende poliovirusvaccinstammen.

Polio de wereld uit: de vraag is alleen wanneer?

Nadat, om allerlei redenen, de eerder door de WHO gestelde streefdata voor polioviruseradatie niet gehaald zijn, heeft de WHA meer realistische doelstellingen geformuleerd (zie kader). Sommigen twijfelen echter openlijk of eradatie eigenlijk wel mogelijk is gezien alle praktische problemen.^{1,8} Deze ervaringsdeskundigen uit de pokkeneradatie heb-

ben voorgesteld om niet te streven naar uitroeiing van het poliovirus, maar om een controleerbare situatie te creëren waarin het aantal gevallen van polioverlamming op het huidige, lage niveau blijft. Het probleem is echter dat als niet elk land de vaccinatiegraad hoog houdt poliovirus zich weer razendsnel zal verspreiden. Hoe snel dit in het huidige tijdsbestek kan gaan bleek na een tijdelijke onderbreking van vaccinatie in de islamitische provincies van Noord-Nigeria in 2003. Binnen 2 jaar circuleerde het virus in 18 landen tot Indonesië aan toe.¹⁵ Er zal in de komende jaren nog een grote inspanning geleverd moeten worden om ook de laatste haarden op te ruimen. Dit zal op korte termijn een flinke financiële investering vragen: naar schatting is er nog \$2 miljard nodig.¹¹ Toch blijkt dit verreweg de goedkoopste oplossing. Het bedrag dat naar verwachting nodig zou zijn om het huidige peil van poliomyelitis te handhaven, zonder dat dus eradatie wordt bereikt, is binnen 20 jaar namelijk al het vijfvoudige (\$10 miljard).¹⁵

De nieuwe doelstellingen per land voor wereldwijde poliovirusradatie zoals geformuleerd door de World Health Assembly (Genève, Mei 2007):

- 2007 Halvering van aantal districten met wildtype poliovirus ten opzichte van 2006
- 2008 Geen wildtype poliovirus meer of halvering van aantal districten met poliovirus ten opzichte van 2007

Wanneer wildtype poliovirus eenmaal is uitgeroeid is het zaak om dan ook zo snel mogelijk te stoppen met het gebruik van de levende poliovirusvaccins. De WHO heeft daarvoor een termijn van 3 jaar voorgesteld. Het meest veilige scenario is dat in plaats van OPV het geïnactiveerde IPV-vaccin gebruikt wordt. De productie en toediening (injectie) van dit vaccin zijn veel lastiger en dus duurder. Dit vaccin is echter wel goed te combineren met andere vaccins zodat door gebruik van combinatievaccins veel meer infectieziekten bestreden zouden kunnen worden in de ontwikkelingslanden.¹⁰ Monovalent OPV blijkt een effectiever wapen te zijn dan het trivalente OPV, maar of het

effectief genoeg is om met de huidige inspanning poliovirus uit te kunnen roeien is onduidelijk.¹¹ Minstens even belangrijke factoren voor eradicatie zijn de politieke wil van zowel de westerse als de islamitische landen én financiële steun van individuele landen, internationale organisaties en niet-gouvernementele organisaties om het begonnen karwei af te maken. Zolang het poliovirus niet wereldwijd is uitgeroeid blijft het gevaar bestaan dat in Nederland weer een polio-epidemie uitbreekt onder de leden van de streng religieuze leefgemeenschappen die vaccinatie afwijzen. Als we wereldwijd niet eensgezind de strijd aan gaan dan grijpt het poliovirus onvermijdelijk zijn kans.

Literatuur

1. Arita I, Nakane M, Fenner F. Public health. Is polio eradication realistic? *Science* 2006;312(5775):852-4.
2. Boot HJ, Kasteel DT, Buisman AM, Kimman TG. Excretion of wild-type and vaccine-derived poliovirus in the feces of poliovirus receptor-transgenic mice. *J Virol* 2003;77(11):6541-5.
3. Caceres VM, Sutter RW. Sabin monovalent oral polio vaccines: review of past experiences and their potential use after polio eradication. *Clin Infect Dis* 2001;33(4):531-41.
4. CDC. Apparent global interruption of wild poliovirus type 2 transmission. *Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50(12):222-4.
5. CDC. Progress toward interruption of wild poliovirus transmission - Worldwide, January 2006-May 2007. *Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56(27):682-5.
6. Grassly NC, Fraser C, Wenger J *et al.* New strategies for the elimination of polio from India. *Science* 2006;314(5802):1150-3.
7. Grassly NC, Wenger J, Durrani S *et al.* Protective efficacy of a monovalent oral type 1 poliovirus vaccine: a case-control study. *Lancet* 2007;369(9570):1356-62.
8. Henderson DA. Countering the posteradication threat of smallpox and polio. *Clin Infect Dis* 2002;34(1):79-83.
9. Kew OM, Sutter RW, de Gourville EM, Dowdle WR, Pallansch MA. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. *Annu Rev Microbiol* 2005;59:587-635.
10. Kimman TG, Boot H. The polio eradication effort has been a great success-let's finish it and replace it with something even better. *Lancet Infect Dis* 2006;6(10):675-8.
11. Roberts L. Infectious disease. Polio: no cheap way out. *Science* 2007;316(5823):362-3.
12. Schoub BD, Johnson S, McAnerney J, Gilbertson L, Klaassen KI, Reinach SG. Monovalent neonatal polio immunization--a strategy for the developing world. *J Infect Dis* 1988;157(4):836-9.
13. Thompson KM, Tebbens RJ. Eradication versus control for poliomyelitis: an economic analysis. *Lancet* 2007;369(9570):1363-71.
14. Van der Avoort HGAM. Polio in 2004: de dynamiek van een verdoemd virus. *Infectieziekten Bulletin* 2005;16:46-8.
15. Van der Avoort HGAM. Poliomyelitis in 2006: alles of niets. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150(49):2689-92.



A B S T R A C T S

The occurrence of intra-uterine death and perinatal death caused by congenital toxoplasmosis

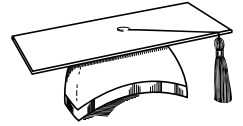
There are no recent data on the incidence of congenital toxoplasmosis in the Netherlands. Information on the occurrence of congenital toxoplasmosis as a cause of intra-uterine death and perinatal death in the Netherlands was obtained from the nationwide network and registry of histo- and cytopathology in The Netherlands (PALGA). The number of fourteen fetuses/ stillborn infants with congenital toxoplasmosis registered in PALGA, as well as the overall incidence of 1.2 per 1000 reported cases of "intra-uterine death" and/ or "fetus" in PALGA between 1996 and 2006, represent a minimum estimate of congenital toxoplasmosis in the Netherlands.

Results of the Dutch MRSA surveillance program in 2005-2006

An overview is presented of the results of the Dutch MRSA surveillance program in 2005 and 2006. In these years a total of 1589 and 2030 MRSA isolates were sent to the RIVM, respectively. The proportion of patients who acquired MRSA abroad (through admission or work in a hospital abroad) was 15% and 11% for 2005 and 2006, respectively. The main hospital outbreaks were caused by epidemic genotypes from the PFGE clusters 15, 18 and 22, which belong to the well-known pandemic MRSA clonal clusters 'sequence type (ST)' 22, ST8 and ST5, respectively. Besides, particularly in 2006, relatively many (14%) PFGE non-typeable MRSA isolates, or the so-called 'pig-MRSA', were found.

A new weapon in the eradication of poliomyelitis: monovalent oral polio vaccin (OPV)

The progress in eradicating poliovirus, headed by the World Health Organization (WHO) was limited in the last few years. One of the reasons is the low vaccine effectiveness of the oral polio vaccine (OPV) in settings with poor hygiene and large birth cohorts: for polio serotype 1 estimated at 11% per dose. The renewed use of monovalent OPV, with an estimated effectiveness for serotype 1 of 30% per dose, in combination with specific programs should curtail wild type poliovirus circulation in the 4 countries which are still endemic for wild type poliovirus. However, the intensive use of (monovalent) OPV also possesses a risk as poliovirus vaccine strains are able to revert to wild type like viruses, capable of causing poliomyelitis epidemics. It is unclear whether this risk associated with the use of mOPV is increased or decreased in comparison to the risk associated with the use of trivalent OPV (tOPV). A WHO-coordinated vaccination trial, in which the RIVM/Centre of Infectious Diseases (CIb) participates, will evaluate both the immunogenicity as well as the risk of vaccine derived wild type like polioviruses using different mOPV-tOPV schedules. A unanimous effort, spearheaded by the WHO, is necessary in this final stage of poliovirus eradication.



PROEFSCHRIFTBESPREKING

Vangst-hervangst methoden voor surveillance van tuberculose en andere infectieziekten

Surveillance is een essentieel onderdeel van infectieziektebestrijding. De gebruikelijke surveillance berust op het melden van ziektegevallen aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) maar vaak worden niet alle patiënten met een bepaalde infectieziekte gerapporteerd, zelfs niet alle patiënten met een meldingsplichtige infectieziekte. Voor een betrouwbare surveillance is kennis over de volledigheid van het aantal meldingen belangrijk. Dit proefschrift beschrijft hoe, na het koppelen van verschillende infectieziekteregisters, de volledigheid van het aantal meldingen kan worden geschat met behulp van de zogenaamde vangst-hervangstmethode (capture-recapture analysis)

De vangst-hervangstmethode is een techniek die oorspronkelijk werd ontwikkeld voor het schatten van de omvang van dierenpopulaties. Door een aantal malen dieren te vangen, de gevangen dieren van een uniek merkteken te voorzien (bijvoorbeeld door een vogel te ringen) en deze dieren weer los te laten kan, op basis van de gegevens van vangst en hervangst (het opnieuw vangen van een inmiddels gemerkt dier), het totale aantal dieren in de betreffende populatie worden berekend met statische methoden, mits aan bepaalde voorwaarden wordt voldaan. In de epidemiologie kan dit vertaald worden naar het “vangen” van een patiënt in een bepaalde registratie. Voor infectieziekten wordt vaak gebruikt gemaakt van 3 gangbare registraties, namelijk het meldingenregister van de IGZ, het laboratoriumuitslagenregister en het ziekenhuisopnameregister. Door de 3 registers te koppelen wordt bekend hoeveel patiënten in 1, 2 (1 hervangst) of 3 (2 hervangsten) registers bekend zijn. Deze gegevens kunnen dan in een $2 \times 2 \times 2$ -meerwegskruistabel worden geplaatst. Deze tabel heeft 1 lege cel, namelijk het (onbekende) aantal patiënten dat door geen van de 3 registraties is “gevangen”. Met behulp van log-lineaire modellen, zoals ontwikkeld voor de analyse van meerwegskruistabellen, kan het aantal patiënten in deze lege cel worden geschat. Het totale aantal patiënten is dan uiteraard het aantal patiënten bekend in minstens 1 register plus het geschatte aantal onbekende patiënten. Nu kan de volledigheid van het meldingenregister, met andere woorden de onderrapportage, worden bepaald. Dit proefschrift begint met een inleiding over de geschiedenis, achtergrond, methodologie en toepassing van de vangst-hervangst-analyse, in het bijzonder op het gebied van tuberculose en andere infectieziekten. Hierbij wordt onder andere aandacht besteed aan de voorwaarden waaraan vangst-hervangstonderzoek moet voldoen om tot betrouw-

bare resultaten te leiden. De registraties, bijvoorbeeld, dienen bij voorkeur onafhankelijk van elkaar te zijn, dit betekent dat het bekend zijn in het ene register de kans om bekend te zijn in een ander register niet mag beïnvloeden (met andere woorden: er bestaat geen interactie tussen de registers).

Onderrapportage van malaria en legionellose

In Nederland werd met de vangst-hervangstmethode onderzoek gedaan naar de volledigheid van de rapportage van de meldingsplichtige ziekten malaria en legionellose. In de Infectieziektewet van 1999 is verplicht gesteld dat voortaan niet de arts, maar het laboratorium melding doet van bepaalde infectieziekten. Om het effect van deze wijziging te onderzoeken werd de volledigheid van het aantal aangiften van malaria in 1996 door artsen en laboratoria onderzocht met de vangst-hervangstanalyse. Het totale aantal malariapatiënten werd geschat op 774 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 740-821) en de onderrapportage op circa 30% voor laboratoria en 60% voor artsen. Wij concluderen dat het aantal officieel geregistreerde malariapatiënten in Nederland aanzienlijk kan toenemen na invoering van melding door het laboratorium. Om het aantal patiënten met de veteranenziekte in 2000 en 2001 te schatten en af te wegen in hoeverre verwachte en vastgestelde regionale verschillen in incidentie van invloed zijn op deze schatting, werd, naast een conventioneel vangst-hervangstmodel, een speciaal covariaat (“regio”) vangst-hervangstmodel gebruikt. Dit model schatte 886 (95%BI 827-1022) patiënten met de veteranenziekte gedurende beide jaren, wat een onderrapportage van circa 58% betekent. De gemiddelde jaarlijkse incidentieratio's op grond van het aantal gemelde, het aantal geïdentificeerde en het aantal geschatte patiënten met de veteranenziekte waren

respectievelijk 1,2, 2,4 en 2,8 per 100.000 inwoners. Echter, in de zuidelijke regio van Nederland lagen deze incidentieratio's hoger. Het covariante vangst-hervangstmodel geeft ons inziens een meer nauwkeurige schatting dan het conventionele model omdat het de schending van een van de onderliggende vangst-hervangstvoorwaarden (homogene populatie) beperkt. Met andere woorden het corrigeert beter voor geobserveerde of veronderstelde heterogeniteit (in dit geval regionale verschillen). Verder wordt besproken hoe de kenmerken van verschillende infectieziekten en hun registraties de uitvoerbaarheid en betrouwbaarheid van de vangst-hervangst analyse beïnvloeden.

Onderrapportage van tuberculose in Nederland, Italië (Piemonte) en Engeland

Nederland

In Nederland, waar de tuberculosebestrijding goed georganiseerd is, zijn maar liefst 7 registers beschikbaar voor de koppeling, waarvan er 4 gebruikt werden voor validatie. Na koppeling van de 3 gangbare registers voor 1998 werden van 1499 tuberculosepatiënten gevonden en hiermee een onderrapportage van circa 7% vastgesteld. Vervolgens werd het aantal tuberculosepatiënten met een zogenaamd verzadigd vangst-hervangst model (dat wil zeggen een model waarin alle mogelijke interacties tussen de registers zijn opgenomen) geschat op 2053 (95%BI 1871-2443), wat een onderrapportage van ruim 36% zou betekenen. Omdat dit laatste resultaat niet geloofwaardig is werden de gekoppelde registraties nogmaals nauwkeurig onderzocht. Na correctie van een misschien niet helemaal juiste koppeling en rekening houdend met het mogelijk nog aanwezig zijn van enkele foutpositieve dossiers in het ziekenhuisbestand, werd het aantal tuberculosepatiënten met een spaarzaam vangst-hervangst model (dat wil zeggen een model waarin slechts 1 of 2 interacties tussen registraties zijn opgenomen) geschat op 1547 (95%BI 1513-1600). Dit betekent een onderrapportage van ruim 13%. Een aantal andere modellen voor populatieschattingen, als alternatief voor de vangst-hervangstmethode, gaf een vergelijkbaar resultaat. Deze zogenaamde 'truncated' modellen proberen, op basis van het aantal malen dat een individu wordt geobserveerd in 1 of een aantal gekoppelde registraties, het aantal personen te schatten in de nul-frequentie (truncated)-categorie. In dit hoofdstuk laten we de mogelijke invloed zien van schending van de vangst-hervangstaannames van perfecte koppeling en perfecte positiefvoorspellende waarde van registers op de uitkomsten van vangst-hervangstanalyse.

Italië

Het koppelen van 3 registers verhoogde het aantal bekende tuberculosepatiënten in de regio Piemonte in 2001 van 557 (via de meldingen) tot 657, een vastgestelde onderrapportage van

circa 15%. Een spaarzaam vangst-hervangstmodel schatte het totale aantal tuberculosepatiënten op 704, wat een geschatte onderrapportage van bijna 21% betekent. Wij concluderen dat wanneer meerdere tuberculoseregisters beschikbaar zijn, het koppelen van deze bestanden het aantal vastgestelde patiënten met tuberculose kan verhogen. De vangst-hervangstanalyse kan gebruikt worden om het aantal gevallen van tuberculose en de volledigheid van het aantal meldingen te schatten, hetgeen bijdraagt aan een meer nauwkeurige surveillance van de lokale epidemiologie van tuberculose.

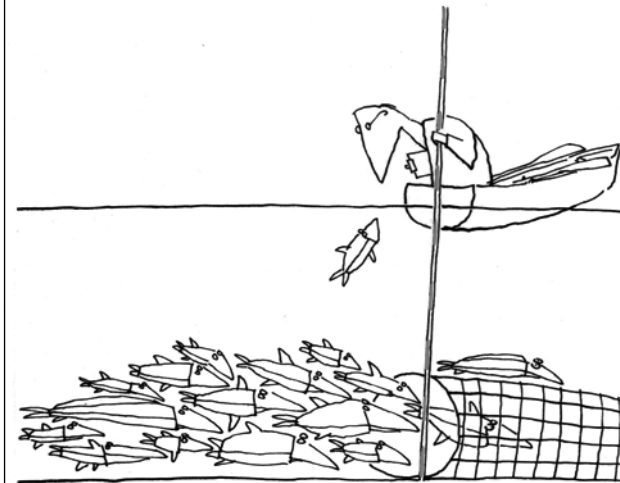
Engeland

Een voordeel van de huidige tuberculos surveillance in Engeland is dat de meldingen- en laboratoriumregisters al standaard worden gekoppeld. Door de omvang van dit onderzoek - 28678 vastgestelde patiënten na koppeling van 3 tuberculoseregisters - moest gebruik gemaakt worden van hoogwaardige computersoftware om de tuberculosepatiënten uit het ziekenhuisopnameregister te koppelen aan de beide andere registers. Het percentage foutpositieve dossiers onder de niet-gekoppelde meldingen in het ziekenhuisopnameregister moest vervolgens geschat worden met behulp van een wiskundig model. Na koppeling van de registers werd een onderrapportage van tuberculose tussen 1999 en 2002 van circa 16% vastgesteld. Vervolgens werd de onderrapportage met een verzadigd vangst-hervangst model geschat op bijna 44%. Omdat deze geschatte onderrapportage niet geloofwaardig leek en in sterke tegenspraak was met eerdere schattingen werden de gegevens nagerekend met een truncated model. Dit model schatte de onderrapportage beduidend lager op circa 21%. Deze uitkomst stemde wel overeen met eerdere Engelse schattingen en met de eerder genoemde bevindingen in Italië. Wij concluderen dat het koppelen van de meldingen- en laboratoriumregisters, zoals standaard wordt gedaan in het Engelse surveillancesysteem, de nauwkeurigheid van de surveillancegegevens en de volledigheid van het aantal vastgestelde tuberculosegevallen verbetert. De betrouwbaarheid van vangst-hervangstonderzoek dient, in de context van infectieziekte-surveillance, verder onderzocht te worden, zeker als het verzadigde vangst-hervangstmodel alsook de bruikbaarheid van de truncated modellen voor populatieschattingen. Daarna wordt de vraag besproken hoe de kenmerken van verschillende surveillancesystemen voor tuberculose in diverse landen de uitvoerbaarheid en betrouwbaarheid van de vangst-hervangstanalyse beïnvloeden.

Waarde van truncated modellen voor infectieziektesurveillance

Als gevolg van methodologische problemen tijdens de conventionele vangst-hervangstonderzoeken naar de onderrapportage van tuberculose in Nederland en Engeland, werden

Capture-recapture Methods in Surveillance of Tuberculosis and Other Infectious Diseases



Rob van Hest

Samenvatting proefschrift "Capture-recapture Methods in Surveillance of Tuberculosis and Other Infectious Diseases", Rob van Hest, Erasmus Universiteit Rotterdam, ISBN: 978-90-9021974-5

de gegevens opnieuw onderzocht met truncated modellen voor populatieschattingen. Deze truncated modellen werden ook gebruikt om de dekkinggraad te schatten van een mobiel radiologisch screeningsprogramma voor tuberculose onder harddrugsverslaafden en daklozen in Rotterdam. Volgens de 2 gebruikte truncated modellen bereikte het screeningsprogramma voor tuberculose ongeveer tweederde van de geschatte doelgroep tenminste 1 maal per jaar en werd de dekkinggraad van het beoogde doel - tenminste 2 thoraxröntgenfoto's per persoon per jaar - geschat op circa 23%. We concluderen hieruit dat truncated modellen relatief eenvoudig kunnen worden toegepast op routinematig verzamelde gegevens uit een enkele informatiebron. Tenslotte werden 19 gegevensbestanden van gepubliceerde conventionele vangst-hervangststudies op het gebied van infectieziekte-rapportage opnieuw onderzocht met 3 verschillende truncated modellen en de onderlinge uitkomsten vergeleken. We concluderen dat voor het schatten van infectieziekte-incidentie in principe de voorkeur uitgaat naar conventionele vangst-hervangstmodellen. Truncated modellen

kunnen wel gebruikt worden als heuristisch instrument om het mogelijke falen van vangst-hervangstmodellen te onderkennen. In het bijzonder wanneer verzadigde vangst-hervangstmodellen onverwachte en onwaarschijnlijk hoge schattingen geven.

Hierna wordt de vraag naar de uitvoerbaarheid en betrouwbaarheid van deze truncated modellen voor infectieziekte-surveillance besproken.

Conclusies

Voor vangst-hervangstsonderzoek op het gebied van infectieziektesurveillance is kennis vereist van ziekte, patiënten en registraties. Verder blijkt dat kleine variaties in de kwaliteit van de verzamelde gegevens en de koppeling van de gegevensbestanden kunnen leiden tot grote verschillen in de omvangschattingen. Ook bevatten ziekenhuisopnameregisters vaak veel foutpositieve data die de betrouwbaarheid van een schatting verstoren. Wanneer er factoren aanwezig zijn die de kans kunnen beïnvloeden op het wel of niet bekend zijn in een infectieziekteregister, kan een hierop aangepaste vangst-hervangstanalyse de verstorende resultaten beperken. Tenslotte kunnen truncated modellen dienen als een heuristisch instrument om het mogelijk falen van bepaalde (verzadigde) vangst-hervangstmodellen te onderkennen.

Aanbevelingen

Vangst-hervangststudies op het gebied van infectieziekten zouden moeten worden uitgevoerd door een groep van onderzoekers uit verschillende disciplines. Verder moet de Infectieziektewet van 1999 worden aangepast daar waar het gaat over het registreren van bepaalde persoonsgegevens, om een meer betrouwbare koppeling van infectieziekteregisters te kunnen maken. Voorts dient, om snelheid en kwaliteit van infectieziektesurveillance te verbeteren en als goed alternatief voor vangst-hervangstsonderzoek, het koppelen van de aangiften en de positieve laboratoriumuitslagen via internet te worden gerealiseerd. En tenslotte zal de waarde van de truncated modellen voor de validatie van vangst-hervangstschattingen van de onderrapportage van infectieziekten verder onderzocht moeten worden.

R. van Hest, tuberculose-arts/epidemioloog, Sectie tuberculosebestrijding - Cluster Infectieziekten, GGD Rotterdam-Rijnmond, E-mail: vanhestr@gdd.rotterdam.nl.



IN DEN VREEMDE

Nog een zoönose in Vietnam

Constance Schultsz is werkzaam bij Oxford University Clinical Research Unit, Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam

Zuidoost-Azië is een belangrijke broedplaats voor zoönosen. SARS en aviaire influenza zijn voorbeelden van zoönosen die zich recent nadrukkelijk manifesteerden. De leef- en voedingsgewoonten in Zuidoost-Azië dragen bij aan het ontstaan en de verspreiding van zoönosen. In Vietnam leven kippen, eenden en varkens in en rond het huis. Elk orgaan van een dier staat op het menu, inclusief hersenen, darmen en geslachtsdelen. Rauw eendenbloed is een delicatessen maar omdat een gemiddelde eend relatief weinig bloed heeft, wordt dit vaak aangelengd met varkensbloed. Geldgebrek leidt ertoe dat wanneer er ziekten uitbreken onder deze dieren, ze geslacht en vervolgens opgegeten worden. Boeren die kippen,

eenden of varkens voor de verkoop houden, brengen bij uitbraak van ziekten onder hun dieren de nog gezonde dieren zo snel mogelijk naar de markt om ze te verkopen voordat ze ook ziek worden.

Streptococcus suis is een bekende verwekker van meningitis, endocarditis, sepsis en artritis bij varkens. Zo af en toe doet zich een geval van *S. suis*-meningitis voor bij de mens en vrijwel altijd is dit het gevolg van beroepsmatig contact met varkens, bijvoorbeeld bij slachthuismedewerkers. In 2006 waren er volgens het jaarverslag van het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis 2 gevallen van *S. suis*-meningitis in Nederland. In Vietnam is dit echter heel anders. Onderzoek aan de Oxford University Clinical Research Unit (OUCRU) heeft aangetoond dat *S. suis* de belangrijkste verwekker van acute meningitis bij volwassenen in Vietnam is. *S. suis* wordt vaker geïsoleerd dan *Streptococcus pneumoniae* en *Neisseria meningitidis* in deze populatie. Ongeveer 30% van de patiënten met *S. suis*-meningitis



Obductie van een gezond varken als onderdeel van een training over kliniek en diagnostiek van *Streptococcus suis* infecties bij dier en mens, in de provincie Tien Giang in het zuiden van Vietnam.

is duidelijk in aanraking geweest met varkens, bijvoorbeeld omdat ze thuis (zieke) varkens houden en slachten, in een slachterij werken, of vlees verkopen. Een deel van deze patiënten meldt rauw varkensbloed of varkensdarmen te hebben gegeten in de week voorafgaand aan de eerste ziektedag waardoor een besmettingsroute via de darm wordt verondersteld. Een aanzienlijk deel van de patiënten is echter niet duidelijk met varkens in aanraking geweest en het is dan ook onbekend hoe deze patiënten besmet zijn. Door middel van een casecontrolstudie proberen we daarom risicofactoren voor *S. suis*-infectie te identificeren.

S. suis is een gekapselde bacterie waarvan 35 serotypen bekend zijn. Gezonde varkens kunnen *S. suis* bij zich dragen, onder anderen in de tonsillen (die men graag mag eten bij een glaasje in het café). De serotypen 1, 2, 7, 9 en 14 zijn de belangrijkste pathogene serotypen. Gek genoeg wordt 99% van de humane infecties veroorzaakt door serotype 2. Het kan zijn dat dit het meest pathogene serotype voor de mens is. Het zou ook kunnen dat serotype 2 gewoon het meest voorkomt bij Vietnamese varkens en daardoor ook de meeste humane infecties veroorzaakt. Om de populatiestructuur en het ziekmakende vermogen van humane- en varkensstammen te kunnen onderzoeken, worden isolaten verzameld van patiënten en gezonde en zieke varkens. Daarvoor wordt samengewerkt met een aantal veterinaire diensten in het noorden en zuiden van Vietnam. De dierenartsen in Vietnam weten heel weinig over *S. suis*. Een toename van de kennis over *S. suis* onder dierenartsen is vanzelfsprekend belangrijk voor zowel de veterinaire als de humane gezondheidszorg. De motivatie onder de dierenartsen om hun kennis te vergroten is groot. Onze training bij de veterinaire dienst in een van de provincies in het zuiden van Vietnam werd bezocht door meer dan 100 dierenartsen en hun medewerkers (foto). Omdat niet iedereen in de zaal paste werd alles opgenomen en op een scherm in de gang geprojecteerd. De lokale televisie, die voor de audiovisuele ondersteuning zorgde, profiteerde mee en bracht een bericht over de training in hun nieuwsuitzending. Bijna ongemerkt werd er zo ook nog wat publieksvoorlichting gegeven.

Constance Schultsz

Oxford University Clinical Research Unit, Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam,
E-mail: schultsz@gmail.com.



AANKONDIGINGEN

Symposium:

Veilig produceren kort houdbare producten: inschatting en management van risico's

Programma

09.00	Ontvangst en registratie
09.50-10.20	Opening door dagvoorzitter Marcel Zwietering, Wageningen Universiteit
10.20-10.50	Nieuwe praktische methoden om risico's in te schatten Servé Notermans, Food Doctors
10.50-11.20	Initiatieven voor risicomanagement binnen de bakkerijsector Drs. Ellen Ijspeert, Nederlandse Vereniging voor de Bakkerij/Vereniging voor Bakkerij- en Zoetwarenindustrie
11.10-11.50	Koffiepauze
11.50-12.20	Microbiologische risico's verse groenten als basis voor interventie Annemarie Pielaat, RIVM
12.20-12.50	Voedselveiligheid en risicobeoordeling: Implicaties van overheidsbeleid, Leon Gorris, European Chair in Food Safety Microbiology
12.50-14.00	Lunchpauze
14.00-14.30	Risk management in catering Bizhan Pourkomialian, McDonald's Europe
14.30-15.00	Hygienic Engineering en Risk management, Roy Curiel, Unilever Research
15.00-15.30	Koffiepauze
15.30-16.00	Packaging to reduce the risks of perishable food products, Alan Campbell, CCFRA, Verenigd Koninkrijk
16.00-16.30	Hygiënetechnologie bij het verpakken van kort houdbare producten, Ernst Paardekooper, EHEDG
16.30	Afsluiting en borrel
Datum:	7 december 2007
Locatie:	De Reehorst, Ede
Kosten:	€ 295
Meer informatie:	Stichting Food Micro & Innovation, Michèl Geuskens, e-mail: geuskens@foodmicro.nl, www.foodmicro.nl

Eurosurveillance
www.eurosurveillance.org



Eurosurveillance, volume 12, nr. 11, November 2007

- Managing Legionnaires' disease in Europe: the need for international collaboration
- Clusters of travel-associated Legionnaires' disease in Italy, Spain and France, July 2002 - June 2006
- General practitioners' role in the notification of communicable diseases – study in Malta
- Results of a 12-month long enhanced surveillance of listeriosis in Italy
- Rubella immunity and vaccination coverage of the population of northern Greece in 2006
- Nosocomial infections and community clusters of pertussis in France, 2000-2005
- Outbreak of salmonellosis in a restaurant in Stockholm, Sweden, September – October 2006

REGISTRATIE INFECTIEZIEKTEN

Meldingen Infectieziektenwet

	Week 33-36 totaal	Week 37-40 totaal	Week 41-44 totaal	Totaal t/m week 44 2007	Totaal t/m week 44 2006
Groep A					
Kinderverlamming	-	-	-	-	-
SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)	-	-	-	-	-
Groep B					
Bacillaire dysenterie	47	59	48	335	216
Botulisme	-	-	-	1	1
Buiktyphus	2	3	4	18	20
Cholera	-	2	1	3	2
Creutzfeldt-Jakob's Disease - Klassiek	3	1	-	17	12
Creutzfeldt-Jakob's Disease - Variant	-	-	-	1	-
Difterie	1	-	-	1	-
Febris recurrens	-	-	-	-	-
Hepatitis A	14	20	16	146	223
Hepatitis B	43	24	8	1088	1529
Hepatitis C Acuut	7	4	5	39	26
Hepatitis C Acuut en Drager	-	-	-	-	-
Hondsdoelheid	-	-	-	-	-
Kinkhoest	934	894	632	6248	3547
Legionellose	33	34	33	282	366
Mazelen	4	-	-	7	1
Meningokokkose	12	15	13	168	151
Paratyphus A	1	3	2	10	19
Paratyphus B	6	1	6	18	13
Paratyphus C	-	-	-	1	-
Pest	-	-	-	-	-
Tuberculose *	-	-	-	-	-
Virale hemorrhagische koorts	-	-	-	-	-
Vlektyphus	-	-	-	1	-
Voedselvergiftiging of voedselinfectie *	-	-	-	-	-
Groep C					
Brucellose	-	-	-	3	5
Enterohemorragische E.coli	8	21	32	76	38
Gele koorts	-	-	-	-	-
Leptospirose	3	7	5	28	15
Malaria	15	25	11	179	222
Miltvuur	-	-	-	-	-
Ornithose/psittacose	1	6	3	36	65
Q-koorts	15	25	23	96	9
Rodehond	-	-	-	-	11
Trichinose	-	-	-	-	-

* Zie periodiek overzicht.

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

Meldingen virologische ziekteverwekkers

	Week 33-36 totaal	Week 37-40 totaal	Week 41-44 totaal	Totaal t/m week 44 2007	Totaal t/m week 44 2006
Enterovirus	81	59	49	964	1085
Adenovirus	48	66	59	846	879
Parechovirus	18	12	18	116	147
Rotavirus	21	17	24	1094	1552
Noro/SRV	15	16	17	366	119
Influenza A-virus	2	2	3	393	286
Influenza B-virus	-	-	-	9	139
Influenza C-virus	-	-	-	-	5
Parainfluenza	18	19	44	315	221
RS-virus	6	22	114	1035	1232
Rhinovirus	24	59	58	586	475
Mycopl.pneumoniae	44	31	44	508	506
hMPV	3	1	5	80	68
Coronavirus	1	2	5	93	75
Chlamydia psittaci	-	1	-	14	27
Chlamydia pneumoniae	1	1	1	27	28
Chlamydia trachomatis	1112	1109	1039	11045	9443
HIV 1	56	61	58	688	535
HIV 2	-	1	1	5	5
Htlv	-	1	-	1	-
Hepatitis A-virus	10	14	4	66	91
Hepatitis B-virus	139	150	108	1341	1143
Hepatitis C-virus	69	62	56	719	618
Hepatitis D-virus	-	-	2	9	10
Hepatitis E-virus	1	-	1	3	5
Bofvirus	1	1	-	7	8
Mazelenvirus	-	-	-	5	1
Rubellavirus	-	-	1	11	20
Parvovirus	12	20	9	203	323
Coxiella burnetti	4	3	1	37	15
Rickettsiae	3	8	5	32	20
Denguevirus	7	6	9	50	52
Hantavirus	2	1	1	24	6
West-Nile-Virus	-	-	-	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. van der Avoort, RIVM, Clb, Laboratorium voor Infectieziekten en Screening, 030-2742059. Contactpersoon overige virussen: S.M. van der Plas, RIVM, Clb, Epidemiologie en Surveillance, 030-2743180.

INHOUD

- 335 **Gesignaleerd**
- 338 **Berichten**
- Humane spongiforme encefalopathieën in Nederland
 - Rapport Infectieziekten en Veiligheid - toekomstige uitdagingen voor maatschappij en beleid verschenen
- 341 **Uit het veld**
- Botulisme bij een baby
 - Een lastig dilemma na een onterechte aanvraag voor rubella IgM-diagnostiek in de zwangerschap
- 343 **Vragen uit de praktijk**
- 344 **Artikelen**
- Intra-uteriene vruchtdood en perinatale sterfte door cogenitale toxoplasmose in Nederland
 - MRSA in Nederlandse ziekenhuizen: surveillanceresultaten 2005-2006 en recente ontwikkelingen
 - Een nieuw wapen in de strijd tegen polio: monovalent oraal poliovaccin (OPV)
- 356 **Abstracts**
- 357 **Proefschriftbespreking**
- Vangst-hervangst methoden voor surveillance van tuberculose en andere infectieziekten
- 360 **In den vreemde**
- Nog een zoönose in Vietnam
- 361 **Aankondigingen**
- 362 **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