INFECTIEZIEKTEN | Bulletin

Nummer 2 maart 2010 | Jaargang 21

Een selectie van de onderwerpen

- HPV-voorlichtingscampagne weer van start
- Nieuwe adjuvantia in vaccins
- Vaccinatie als bestrijdingsmiddel bij kinkhoestuitbraak
- Intensieve surveillance van *Listeria monocytogenes* in Nederland, 2008

rivm

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	**L.D. van Dooren,** Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM (lodewijk.van.dooren@rivm.nl) Postbus 1, 3720 BA Bilthoven Telefoon: (030) 274 35 51 Fax: (030) 274 44 55
Bureauredactie	**Mw. M. Bouwer,** Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM (marion.bouwer@rivm.nl) Telefoon: (030) 274 30 09 Fax: (030) 274 44 55
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. 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, CIb, RIVM (berry.wilbrink@rivm.nl) **Mw. I. van Ouwerkerk,** namens de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding, CIb, RIVM (iris.van.ouwerkerk@rivm.nl) **Mw. M.J. Veldman-Ariesen,** namens Epidemiologie en Surveillance, CIb, RIVM (marie-jose.veldman@rivm.nl) **Mw. L.P.B. Verhoef,** namens het Laboratorium voor Infectieziekten en Screening, CIb, RIVM (linda.verhoef@rivm.nl)
Ontwerp en layout	**Uitgeverij RIVM**
Productie	**Reprocentrum RIVM**
	Nieuwe abonnementen of adreswijzigingen graag doorgeven aan: RIVM Postbus 1 / Postbak 13 3720 BA Bilthoven Telefoon: (030) 274 30 09 Fax: (030) 274 44 55 E-mail: infectieziektenbulletin@rivm.nl Aanmelden voor de maandelijkse digitale editie van het IB kan op de website: http://www.infectieziektenbulletin.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
	Het Infectieziekten Bulletin op Internet: http://www.infectieziektenbulletin.nl **ISSN-nummer: 0925-711X**

IN DIT NUMMER

Gesignaleerd 34
N.C.J.Brienen

Uit het veld

Vaccinatie als bestrijdingsmiddel bij kinkhoest-uitbraak op een school voor meervoudig gehandicapte kinderen 36
A.M.L. Tjon-A-Tsien, K. Rebel, H. Visser, D.E.C. van Oudheusden, W.Schop

Bericht

Oorzaak regionale verschillen incidentie impetigo onopgehelderd 39
R.G. Razmjou, S.P. Willemsen, S. Koning, A.P. Oranje, F. Schellevis, J.C. van der Wouden

Interview

HPV-voorlichtingscampagne weer van start
In gesprek met Marjon Huibers 41
L.D. van Dooren, M. Bouwer

Artikelen

Huisartsen in hoog-risicogebieden alert op Q-koorts 44
S. Lassche, M.M.W.P. Schrauwen, A. Rietveld, C.J. Wijkmans

Nieuwe adjuvantia in vaccins
Veiligheid en werkzaamheid vanuit historisch perspectief 50
G. Kersten, P. van der Ley

Intensieve surveillance van *Listeria monocytogenes* in Nederland, 2008 57
I.H.M. Friesema, Y. Doorduyn, C.M. de Jager, W.K. van der Zwaluw, D.W. Notermans, C.A.M. van Heerwaarden, A.E. Heuvelink, A. van der Ende, L. Spanjaard, W. van Pelt

Van de LCI 65

Registraties Infectieziekten

Meldingen Wet publieke gezondheid 66

Meldingen uit de virologische laboratoria 67

MRSA-overzicht 67

Vragen uit de praktijk 68

GESIGNALEERD

Deze rubriek belicht binnen- en buitenlandse signalen op infectieziektegebied. De berichten zijn afkomstig uit 3 bronnen: het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadvisering (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 11 februari 2010.

Binnenland

Toename tuberculose in 2009

De incidentie van tuberculose in Nederland is na een jarenlange dalende trend toegenomen. In 2009 zijn tot peildatum 15 februari 2010 1162 tbc-patiënten gemeld, 16% meer dan in 2008 (997 patiënten). Ook het aantal gevallen van multiresistentie (MDR) is toegenomen. In totaal zijn er 20 gevallen van MDR-tuberculose gemeld, waaronder 3 gevallen van extensief resistente (XDR) tuberculose (in 2007 6 MDR gevallen, in 2008 14 MDR waarvan 1 XDR). De in 2009 gediagnosticeerde XDR tbc-patiënten waren afkomstig uit Nederland, Georgië en China. De Nederlandse patiënt heeft de besmetting in Zuid-Afrika opgelopen. De beide andere patiënten waren nog slechts korte tijd in Nederland. Het contactonderzoek rond de XDR tbc-patiënten heeft vooralsnog geen transmissie binnen Nederland aangetoond .
(Bron: KNCV Tuberculosefonds)

Mazelencluster in GGD regio IJsselland

Tussen half december en half januari deed zich een mazelencluster voor bij 2 volwassenen en 2 kinderen (uit hetzelfde gezin) op een basisschool in regio IJsselland en een vijfde volwassene, niet verbonden aan deze basisschool. Een link tussen de laatst genoemde volwassene en het cluster op de basisschool kon door de GGD niet worden gevonden. Bij 4 van de 5 personen is de diagnose bevestigd en bij de persoon waarbij de diagnose niet is bevestigd, is sprake van een epidemiologisch gerelateerd geval. De 2 kinderen waren niet gevaccineerd vanwege een kritische houding ten opzichte van vaccinaties. De 3 volwassenen waren niet gevaccineerd vanwege hun leeftijd.
(Bron: GGD IJsselland)

Twee verschillende bofclusters in Nederland

Sinds 9 december 2009 is er in GGD-regio Zuid-Holland West een bofcluster gaande. Tot en met 26 februari ging het om 31 personen met klinische verschijnselen van bof. Bij 11 patiënten is de diagnose bevestigd met behulp van PCR of serologie. Het betreft voornamelijk studenten tussen 19 en 25 jaar waarvan er 25 volledig (2 keer BMR) gevaccineerd zijn. Het ziektebeloop is over het algemeen erg mild; bij 2 personen heeft zich een complicatie, orchitis, voorgedaan. Het cluster is waarschijnlijk ontstaan onder studenten van één faculteit en heeft zich vervolgens ook verspreid via studentenhuizen en twee verschillende studentenverenigingen. Studenten die melden volledig ongevaccineerd te zijn, krijgen een BMR aangeboden. Verdere diagnostiek en onderzoek naar de mate van verspreiding is ingezet. Bij dit cluster is genotype G5 vastgesteld; dit genotype wordt vaker gezien onder gevaccineerden.
Los van dit cluster is er tevens een bofcluster in GGD-regio IJsselland gaande. Deze GGD onderzoekt een cluster van 7 patiënten met bof. Het gaat om 3 ongevaccineerde kinderen uit een gezin; 1 volwassene die niet gevaccineerd was vanwege leeftijd en 3 patiënten die tweemaal gevaccineerd zijn. Momenteel zijn er (nog) geen aanwijzingen dat er een verband bestaat tussen beide genoemde clusters.
(Bron: GGD Zuid-Holland West, GGD IJsselland)

Buitenland

Legionella-uitbraak in Duitsland

In het zuidwesten van Duitsland zijn tot en met 22 januari 65 legionellosepatiënten gerapporteerd, van wie er 5 zijn overleden. Op enkele uitzonderingen na, waren alle patiënten woonachtig en/of werkzaam in Ulm of Neu-Ulm. De meeste patiënten hadden een eerste ziektedag in de laatste week van december, 61 van de 65 patiënten zijn in het ziekenhuis opgenomen en in vrijwel alle gevallen was er sprake van onderliggend lijden.
Onderzoek naar de bron van deze uitbraak heeft nog niets opgeleverd; het meest waarschijnlijk lijkt dat deze uitbraak wordt veroorzaakt door een koelinstallatie in de omgeving.
(Bron: Eurosurveillance)

Uitbraak van rabiës door vampiervleermuizen in Peru

In het noorden van Peru, de regio Amazonas, zijn 7 kinderen vermoedelijk overleden vanwege rabiës. De kinderen hadden klinische symptomen die passen bij rabiës; autopsie was niet mogelijk om de vermoedelijke diagnose te bevestigen. In de regio zijn verscheidene vleermuizen positief bevonden voor rabiës. De vampiervleermuis komt veel voor in dit gebied en is een bekende vector voor het rabiësvirus. Vampiervleermuizen kunnen mensen aanvallen als vee en paarden niet aanwezig zijn. De gezondheidsautoriteiten

hebben de bevolking geadviseerd zich te laten vaccineren tegen rabiës.
(Bron: Promed)

Mazelen in Bulgarije

In het Infectieziekten Bulletin van februari 2010 werd er bericht over een mazelenuitbraak in Bulgarije. Deze uitbraak, die in april 2009 is begonnen onder de Romagemeenschap in het noordoosten van Bulgarije, is nog niet voorbij. De uitbraak heeft zich verder uitgebreid onder de algemene bevolking. Van de 28 districten in Bulgarije zijn nu 25 districten betrokken bij deze uitbraak. Sinds april 2009 zijn er 5235 patiënten gemeld, waarvan alleen in 2010 al 2986.
(Bron: ECDC)

Importgeval van lassakoorts in de Verenigde Staten

In de Verenigde Staten werd in januari een patiënt met lassakoorts gerapporteerd. De patiënt had klachten gekregen van koorts, spierpijn en gewrichtspijn na een tweeweekse rondreis in Liberia en vloog nog op dezelfde dag via Brussel terug naar de VS. De patiënt had tijdens de vlucht geen klachten van diarree of overgeven. Na een waarschuwing van de Amerikaanse hebben de Belgische autoriteiten contactopsporing van medepassagiers rondom de patiënt ter hand genomen. De patiënt is herstellende. Een lassavirusinfectie heeft in ongeveer 10% van de gevallen een zeer ernstig beloop. Daarentegen verloopt bij 80% van de gevallen de infectie vrijwel symptoomloos. In Nederland werd in 2000 een geïmporteerd geval van lassakoorts gemeld.
(Bron: ECDC)

Uitbraken van gastro-enteritis in Denemarken door besmette sla

In januari 2010 zijn er in het oosten van Denemarken tenminste 11 uitbraken van gastro-enteritis met in totaal 260 patiënten gerapporteerd. Nader onderzoek liet zien dat deze uitbraken door meerdere verwekkers werden veroorzaakt; er zijn verschillende genotypen norovirusen en enterotoxigene *Escherichia coli* (ETEC) gevonden. Bij sommige patiënten was sprake van een menginfectie.

Al deze 11 uitbraken zijn in verband gebracht met sla die geïmporteerd werd uit Frankrijk. Deze sla werd door verschillende cateringbedrijven in Denemarken gebruikt in sandwiches. Het product is ondertussen van de markt gehaald. Hoe de sla besmet is geraakt is (nog) onbekend.
(Bron: Eurosurveillance)

Listeria in Oostenrijk en Duitsland

In januari 2010 werd een *Listeria*-uitbraak gerapporteerd, gelinkt aan een bepaalde smeerkaas die geproduceerd wordt in Oostenrijk. De uitbraak werd gedetecteerd door de aanwezigheid van een nieuw PFGE-patroon in de humane isolaten. Van juni tot en met december 2009 zijn in totaal 14 listeriosepatiënten gevonden met dit nieuwe PFGE-type. Het gaat om 12 Oostenrijkse en 2 Duitse patiënten in de leeftijd van 58 – 88 jaar; van hen zijn 2 Oostenrijkse en de 2 Duitse patiënten overleden. Na aanwijzingen uit voedselanamnese bij de betreffende patiënten, kon hetzelfde *Listeria monocytogenes*-isolaat ook aangetoond worden in *Quargel*, een verse kaas die in Oostenrijk en Duitsland gegeten wordt. De kaas is op 23 januari jl. van de markt gehaald en het publiek is hierover geïnformeerd.
(Bron: Eurosurveillance)

Dengue in Colombia

In Colombia is een grote dengue-epidemie gaande. Tussen 1 januari en 4 februari 2010 zijn in totaal 7730 vermoedelijke gevallen van dengue gemeld, waarvan 862 gevallen met een ernstig beloop. 26 Personen zijn waarschijnlijk overleden aan de ziekte. De grootste groep patiënten betreft kinderen tot 15 jaar en adolescenten. De WHO verwacht een verdere stijging van het aantal patiënten in verband met de, voor de vector, gunstige weersomstandigheden, de aanwezigheid van 4 typen denguevirus en de vatbaarheid van een groot deel van de bevolking. Ook in omringende landen wordt veel dengue gemeld.
(Bron: WHO)

N.C.J. Brienen

UIT HET VELD

Vaccinatie als bestrijdingsmiddel bij kinkhoestuitbraak op een school voor meervoudig gehandicapte kinderen

Op 8 mei 2008 meldt een tyltylschool voor meervoudig gehandicapte kinderen een leerling met kinkhoest; hierna volgen nog 5 leerlingen en een ouder. Verminderde hoesthygiëne, lage vaccinatiegraad en frequent voorkomende, ernstige cardio-pulmonale aandoeningen, doen besluiten tot een boostervaccinatie met acellulaire Infanrix-ipv en Boostrix vaccins bij 13 leerlingen. Eén leerling die geen boostervaccinatie had gekregen ontwikkelt een bronchopneumonie. Ziekenhuisopnamen waren niet noodzakelijk.

Casusbeschrijving

Op 8 mei wordt door de schooldirecteur van een tyltylschool voor meervoudig gehandicapte kinderen een leerling met kinkhoest gemeld. Nog 2 andere leerlingen van de bovenbouw en 2 leraren met op kinkhoest lijkende klachten blijken serologisch negatief. Er is dus nog geen sprake van een uitbraak. De GGD spreekt met de schooldirecteur af ouders en leerkrachten schriftelijk te informeren om bij op kinkhoest lijkende klachten naar de huisarts te gaan voor laboratoriumonderzoek en vroegtijdige antibiotische behandeling. Daarnaast wordt afgesproken dat een toename van het aantal zieken aan de GGD zal worden gemeld. De tyltylschool bestaat uit twee gebouwen op verschillende adressen: een onderbouw voor 49 leerlingen tussen de 4 en 12 jaar en een bovenbouw voor 49 leerlingen tussen de 12 en 20 jaar. Beide groepen leerlingen hebben meerdere contactmomenten met elkaar. Niet alle schoolleerlingen bleken volledig ingeënt te zijn tegen kinkhoest.

Achtergrond kinkhoestvaccinatie

Vaccinatie tegen kinkhoest (pertussis) is sinds het begin in 1957 in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) opgenomen. Vanaf 1 juli 2001 is in aanvulling op de basisimmunisatie op de zuigelingenleeftijd een acellulaire boostervaccinatie tegen kinkhoest voor 4-jarigen ingevoerd voor kinderen geboren na 1 januari 1998. Op 1 januari 2005 is het whole cell DKTP-Hib-vaccin (DTPw-IPV-Hib) vervangen door de acellulaire vaccinatie (DTPa-IPV-Hib). Landelijk is kinkhoest nu relatief veel voorkomend bij 10- tot 14-jarigen, die vanwege hun geboortejaar geen booster hebben gekregen. Wholecellvaccinatie tegen kinkhoest is enige tijd geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige neurologische aandoeningen en *sudden infant death syndrome* (SIDS). In epidemiologische studies is dit verband echter niet aangetoond. Pertussisvaccinatie is niet gecontraïndiceerd bij epilepsie of andere (neurologische)aandoeningen. Wel wordt in individuele gevallen uitstel geadviseerd, wanneer het diagnostische proces of het instellen van medicatie nog gaande is. Infanrix-ipv is sinds november 2002 in Nederland geregistreerd. Een ander kinkhoestvaccin, Boostrix Polio, is sinds 1 juli 2008 geregistreerd als boostervaccinatie voor personen vanaf de leeftijd van 4 jaar. Deze boostervaccinatie is gecontraïndiceerd indien iemand binnen 7 dagen na eerdere vaccinatie met een kinkhoest bevattend vaccin neurologische problemen kreeg zoals bijvoorbeeld encefalopathie. (Zie bijsluiters Boostrix Polio, Infanrix- ipv)

Op deze tyltylschool zitten relatief veel kinderen met therapieresistente vormen van epilepsie. In het verleden zijn consultatiebureauartsen en neurologen terughoudend geweest met het vaccineren van kinderen met epilepsie. Nog steeds leeft dit idee bij sommige ouders en behandelaren. Ook bij inventarisatie op deze school blijkt een aantal kinderen niet of onvolledig gevaccineerd te zijn tegen kinkhoest. Terwijl voor deze kinderen vaccinatie mogelijk juist extra belangrijk is, omdat kinkhoest bij kinderen met motorische handicaps (slijm ophoesten) of hartproblemen tot complicaties kan leiden.

Toch verspreiding van kinkhoest

Op 2 juni belt de directeur dat 2 nieuwe bovenbouwleerlingen door de huisarts gediagnosticeerd zijn met voor kinkhoest verdachte klachten (zie figuur 1, volgorde gesorteerd op geschatte eerste ziektedag: melding nummer 3 en 4). Daarnaast is er een leerling (nummer 2) met een blijvende verdenking op kinkhoest. Deze leerling blijkt bij gepaarde serologie alsnog positief in de tweede IgG/IgA-bepaling. De

derde melding betreft iemand die dagelijks met de index in dezelfde bus zit. Het eerste serologisch onderzoek bij deze persoon is negatief. De huisarts stelt op 27 mei een klinische diagnose kinkhoest zonder vervolgserologie. Op grond van de epidemiologische link en het feit dat deze leerlinge onvolledig gevaccineerd is, wordt zij als een case beschouwd. Bij de vierde leerling die gemeld wordt, heeft de GGD PCR-onderzoek aangevraagd. Na vluchtig contact met de index blijkt bij hem de PCR-test 3 weken na aanvang van de hoestklachten positief. In figuur 1 staat een verdere samenvatting van het beloop van de uitbraak, waarbij het aantal onvolledig (3, 5 en 6) en ongevaccineerde (casus 1, 2, 4 en 7) personen opvalt. Achteraf bekeken kan leerling 6 ook de index zijn geweest vanwege haar maandenlang bestaande astmatische hoestklachten, waarbij de gesuperponeerde kinkhoestklachten niet opvielen. De uitbraak is, op 1 leerling na, beperkt gebleven tot de bovenbouwleerlingen. Bovendien ontwikkelt de moeder van een leerling met kinkhoest een serologisch bewezen kinkhoest. Zij is niet gevaccineerd en is in het buitenland geboren.

Aanpak uitbraak

Tijdens een schoolbezoek van de GGD op 3 juni wordt een risico-inschatting gemaakt van de kans op lokale verspreiding en complicaties van kinkhoest. Hygiënemaatregelen zoals hoesten met een zakdoek of hand voor de mond en frequent handenwassen blijken voor deze groep moeilijker uitvoerbaar. Uit dossierstudie van de medische voorgeschiedenis blijken aandoeningen zoals therapieresistente epilepsie, en syndromale en verworven hart- en longafwijkingen. De entgegevens zijn onvolledig bijgewerkt en worden opgevraagd bij de entadministratie. Van de onderbouw en bovenbouw is respectievelijk 18% en 22 % van de leerlingen volledig gevaccineerd (4 DaKTP plus acellulaire vaccinatie op 4-jarige leeftijd). Respectievelijk 53% en 43% hebben 3 of 4 vaccinaties ontvangen, meestal zonder een acellulair vaccin op 4-jarige leeftijd, en 16% en 6% zijn volledig ongevaccineerd. In overleg met de LCI wordt massale antibioticaprofylaxe afgewogen tegen een boostervaccinatie met een acellulair kinkhoestvaccin. Orale antibiotica op school

Figuur 1: Tijdbalk

Week 18 2008							Week 19							Week 20							Week 21						
28	29	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25

2 mei 2008
- 1e Ziektedag index
- 1e Ziektedag casus 2

3 mei 2008
- 1e Ziektedag casus 3

4 mei 2008
- Serologie casus 2 negatief

7 mei 2008
- 1e Ziektedag casus 4

8 mei 2008
- Telefonische melding school
- Serologie casus 1 positief

13 mei 2008
- Informatiebrief aan school

Week 22							Week 23							Week 24							Week 25						
26	27	28	29	30	31	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22

27 mei 2008
- Klinisch epidemiologische diagnose casus 3

1 juni
- 1e Ziektedag casus 5

2 juni
- Vervolgmelding directeur: uitbreiding

3 juni
- Inventariserend bezoek GGD aan school
- PCR casus 4 positief

11 juni
- Serologie casus 2 positief

13 juni
- Serologie casus 5 positief

19 juni
- Vaccinatie bezoek 1

Week 26							Week 27							Week 28							Week 29						
23	24	25	26	27	28	29	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20

23 juni
- 1e Ziektedag casus 7

25 juni
- Serologie casus 6 positief

3 juli
- Vaccinatie bezoek 2

11 juli
- Afsluitende brief ouders en eind enquête

14 juli
- Serologie casus 7 positief

is bij deze leerlingen met multipele, chronische aandoeningen relatief gecontraïndiceerd door de verhoogde kans op bijwerkingen én het kortdurende effect op alleen de transmissie binnen school. Daarom is gekozen voor een strategie met gerichte boostervaccinaties met Infanrix-ipv voor de onderbouwleerlingen tussen de 4 en 10 jaar en Boostrix Polio voor leerlingen tussen de 11 en 20 jaar met minimaal 1 cardiopulmonale risicofactor in de voorgeschiedenis. In totaal worden 18 leerlingen met cardiopulmonale risicofactoren geïdentificeerd die in aanmerking komen voor vaccinatie. Vijf leerlingen komen qua leeftijd in aanmerking voor Infanrix-ipv en 13 voor Boostrix Polio. Veertien van de 18 leerlingen zijn gevaccineerd: 3 met Infanrix-ipv en 11 met Boostrix Polio (78 %). Bij 2 leerlingen hebben ouders en behandelaren nog steeds bedenkingen tegen kinkhoestvaccinatie; 2 anderen zijn net geopereerd en worden na herstel waarschijnlijk later door de huisarts gevaccineerd. We hebben voorafgaand aan de boostervaccinatie geen minimale eisen gesteld aan de vaccinatiestatus voor kinkhoest. Alle leerlingen op 1 na, blijken ten minste 2 keer, de meesten 3 tot 4 keer, eerder gevaccineerd te zijn tegen kinkhoest, zodat inderdaad sprake is van een boostervaccinatie. In de bijsluiter staat dat de beschermingsduur onbekend is, en dat hervaccinatie na tien jaar geadviseerd wordt. De GGD bezoekt de school op 19 juni en 3 juli om boostervaccinatie aan te bieden aan de leerlingen met cardio-pulmonale risicofactoren. De tweede datum werd gepland als inhaalmoment voor degenen die de eerste keer afwezig waren. Na de boostervaccinatie zijn geen bijwerkingen gemeld. Het herstel van de kinkhoest van de vijfde leerling (geboren 1989) verloopt vertraagd door een secundiare pneumonie bij een aangeboren aandoening met een verhoogde slijmproductie en een verminderd ophoesten. Ziekenhuisopnames blijven uit.

Bespreking

Bij deze unieke uitbraak blijken een aantal aandachtspunten voor de praktijk van de infectieziektebestrijding. Voor vroege vaststelling van (transmissie van) kinkhoest binnen een verhoogd kwetsbare groep verdient PCR-onderzoek de voorkeur, omdat aanvankelijk nog geen IgG- en IgA-antistoffen aantoonbaar zijn. Hygiënemaatregelen zijn bij mensen met handicaps moeilijker uitvoerbaar. In het bijzonder onderwijs kan tussen leerlingen onderling sprake zijn van een verhoogd aantal contactmomenten; naast school ook naschoolse- en weekendopvang en busvervoer, waardoor (aërogene) pathogenen makkelijker verspreid worden.
De actieve schoolverpleegkundige en uitgebreide medische dossiervorming op school maakten snelle en accurate identificatie van leerlingen met een verhoogd complicatierisico gemakkelijker. Door het vaker voorkomen van epilepsie en andere ernstige, aangeboren aandoeningen blijkt de vaccinatiegraad voor de D(a)KTP in deze groep leerlingen flink lager dan het landelijke gemiddelde. De angst voor bijwerkingen van het kinkhoestvaccin bij epilepsie blijkt nog niet bij alle ouders en professionals geheel verdwenen te zijn. Gelukkig blijkt het beloop van kinkhoest in deze onvolledig gevaccineerde groep relatief mild, en blijven respiratoire insufficiëntie en ziekenhuisopnames uit. Tot slot blijkt de toepassing van acellulaire kinkhoestvaccins binnen deze groep eenvoudig en valt bij aanhoudende kinkhoesttransmissie in de samenleving hervaccinatie binnen deze groep in de toekomst te overwegen.

A.M.L. Tjon-A-Tsien, arts infectieziektebestrijding, GGD Rotterdam-Rijnmond, **K. Rebel,** sociaal verpleegkundige, GGD Rotterdam-Rijnmond, **H. Visser,** arts infectieziektebestrijding GGD Rotterdam-Rijnmond, **D.E.C. van Oudheusden,** arts infectieziektebestrijding, GGD Brabant-Zuidoost, **W.Schop,** sectieleider afdeling Infectieziektebestrijding, GGD Rotterdam-Rijnmond, e-mail: tjonatsiena@ggd.rotterdam.nl

BERICHT

Oorzaak regionale verschillen incidentie impetigo onopgehelderd

Onderzoek in Nederlandse huisartspraktijken heeft laten zien dat er forse regionale verschillen zijn in het vóórkomen van impetigo. In de noordelijke provincies is de incidentie 50% lager dan in die in het zuiden. Verschillende factoren zouden hierbij een rol kunnen spelen. Op basis van ons onderzoek konden we niet aantonen dat het verschil in incidentie van impetigo in ons land gerelateerd is aan veehouderij of aan temperatuurverschillen.

Achtergrond

Impetigo (krentenbaard) is een besmettelijke ziekte die bijna alleen bij kinderen voorkomt, en wordt veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en groep A β-hemolytische streptokokken. Van alle huidaandoeningen bij kinderen in de huisartsenpraktijk komt impetigo op de derde plaats, na eczeem en wratten. De incidentie in de huisartspraktijk onder alle leeftijden bedraagt 6 episodes per 1000 ingeschreven patiënten per jaar, de piek ligt in de leeftijdsgroep 5-9 jaar met circa 29 per 1000 (1,2). Cijfers uit het Verenigd Koninkrijk laten een vergelijkbare incidentie zien.
In de Westerse wereld is er decennia lang sprake geweest van een dalende incidentie, maar de laatste jaren zien we een toename, ook in Nederland. Impetigo komt vaker voor in warme, vochtige klimaten en de incidentie verschilt per seizoen. In ons land ligt de piek van de jaarlijkse incidentie in de late zomer en vroege herfst. Twee opeenvolgende landelijke studies, in 1987 en 2001, lieten een geografische gradiënt zien, waarbij in 2001 de incidentie van impetigo bij kinderen in het noorden de helft bedroeg van die in het zuiden (2). Hierbij verdeelden we Nederland in de regio's Noord (provincies Groningen, Friesland en Drenthe, 15 praktijken met 14,7% van de ingeschreven kinderen en 153 impetigo-episodes), Zuid (provincies Noord-Brabant en Limburg, 20 praktijken met 27,5% van de ingeschreven kinderen en 626 impetigo-episodes), en Midden (overige provincies, 55 praktijken, met 57,8% van de ingeschreven kinderen en 885 impetigo-episodes) (gegevens 2001). De incidentie per regio bedroeg 13,4 in de noordelijke provincies (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 11,4-15,7); 19,4 in het midden (95% BI 18,2-20,7) en 26,3 in het zuiden (95% BI 24,3-28,5)(2).

Het is bekend dat onder varkensfokkers meer stafylokokkeninfecties voorkomen dan onder de algemene bevolking, en varkensfokkerijen zijn vooral gelokaliseerd in het zuiden van ons land. Eerder onderzoek in Ierland liet een noord-zuidgradiënt voor MRSA-infecties zien (3).
We gingen na of de regionale verschillen in de incidentie van impetigo in de huisartspraktijk samenhingen met veehouderij, temperatuurverschillen, en demografische kenmerken.

Methode

We kozen voor een ecologisch design, waarbij we de gegevens uit de huisartspraktijken per regio relateerden aan regionale gegevens over temperatuur, veehouderij en bevolkingsdichtheid.
Incidentiecijfers voor impetigo bij kinderen (0-17 jaar) ontleenden we aan de Tweede Nationale Studie van Ziekten en Verrichtingen in de Huisartsenpraktijk, uitgevoerd in 2001, afkomstig uit ongeveer 100 praktijken met bijna 200 huisartsen (4). Op het moment dat we deze analyse uitvoerden waren dit de meest recente landelijke cijfers. We baseerden ons op de door de huisarts gestelde diagnose, elke patiënt met impetigo telde slechts één keer mee.

De onafhankelijke variabelen waren het aantal koeien, varkens, schapen en pluimvee per vierkante kilometer in 2001 (Bron: CBS) en de dagtemperatuur in 2001 (Bron: KNMI). Voor de temperatuur interpoleerden we de gegevens van 10 weerstations, gemiddeld voor de maanden augustus, september en oktober (de maanden met de hoogste incidentie voor impetigo).
In de multivariate analyses (logistische regressieanalyse en *generalized estimated equations* (GEE) om clustering van impetigo-episodes op praktijkniveau te verdisconteren) corrigeerden we op de volgende potentieel verstorende variabelen: bevolkingsdichtheid, gezinslid werkzaam in de landbouw, leeftijd, geslacht, gezinsgrootte en sociaal-economische klasse. Deze laatste kenmerken waren afkomstig uit de socio-demografische gegevens van de Tweede Nationale Studie.

Tabel: Onderzochte determinanten voor regionale verschillen in incidentie van impetigo bij kinderen 0-17 jaar[a]

	Odds ratio	95% betrouw-baarheidsinterval	p-waarde
Dieren (n/km²) op gemeente-niveau			
Varkens	1,00	0,96-1,04	0,85
Runderen	1,03	0,93-1,14	0,55
Schapen	1,05	0,97-1,13	0,24
Pluimvee	1,01	0,99-1,04	0,34
Dieren (n/km²) op COROP-niveau			
Varkens	1,01	0,94-1,08	0,85
Runderen	1,10	0,91-1,33	0,31
Schapen	1,30	1,10-1,54	0,003
Pluimvee	0,98	0,93-1,10	0,46
Temperatuur (per 0,1 °C)	1,01	0,97-1,05	0,55

a. gecorrigeerd voor bevolkingsdichtheid, percentage van de beroepsbevolking werkzaam in de agrarische sector, leeftijd, geslacht, gezinsgrootte en sociaal-economische klasse.

We onderzochten de relaties zowel op het niveau van de gemeente als van COROP-gebied. De COROP-indeling (Coordinatie Commissie Regionaal OnderzoeksProgramma, 1971) verdeelt ons land in 40 gebieden volgens een nodaal principe (een kern, bijvoorbeeld een stad, met een verzorgingsgebied). Voor verdere details van onze onderzoeksmethode verwijzen we naar een eerdere publicatie (zie noot).

Resultaten

De multivariate analyses wezen uit dat op gemeenteniveau geen van de onderzochte variabelen een relatie vertoonde met de incidentie van impetigo. Op COROP-niveau was alleen het aantal schapen per vierkante kilometer gerelateerd, maar de relatie was onvoldoende sterk om de regionale gradiënt te verklaren (OR 1,30, 95% BI 1,10-1,54; p=0,003) (Tabel).

Noot
Dit is een ingekorte bewerking van een artikel dat eerder in het Engels verscheen onder de titel: Determinants of regional differences in the incidence of impetigo. Environ Res 2009;109: 590-3.

Beschouwing

We konden niet aantonen dat het verschil in incidentie van impetigo in ons land gerelateerd is aan veehouderij of temperatuurverschillen.
Eerder onderzoek liet zien dat contact met dieren de kans op impetigo vergroot, maar de aanwezigheid van dieren in de omgeving is blijkbaar niet voldoende.
Dit onderzoek kent verschillende beperkingen. In de eerste plaats geeft een ecologisch design geen uitsluitsel over de oorzaak- en gevolgrelatie van gevonden verbanden. Ook is de vraag of regionale verschillen in huisartsbezoek een goede afspiegeling vormen van het werkelijke vóórkomen van een ziekte. Suggesties voor andere factoren die de verschillen zouden kunnen verklaren zijn welkom.

R.G. Razmjou (1), S.P. Willemsen(1,2), S. Koning(1), A.P. Oranje (3), F. Schellevis(4), J.C. van der Wouden (1)
1. afdeling Huisartsgeneeskunde, 2. afdeling Biostatistiek
3. afdeling Kindergeneeskunde, Erasmus MC Rotterdam
4. afdeling Huisartsgeneeskunde, VUmc, Amsterdam en NIVEL, Utrecht, email: j.vanderwouden@erasmusmc.nl

Literatuur

1. Linden MW van der, Westert GP, Bakker DH de, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk:klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht, Bilthoven: NIVEL, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2004,
2. Koning S, Mohammedamin RS, van der Wouden JC, van Suijlekom-Smit LWA, Schellevis FG, Koes BW. Impetigo: incidence and treatment in Dutch general practice in 1987 and 2001 - results from two national surveys. Br J Dermatol 2006; 154: 239-43.
3. Mc Donald P, Mitchell E, Johnson H, Rossney A, Humphreys H, Glynn G, Burd M, Doyle D, Mc Donnell R. MRSA bacteremia: North/South Study of MRSA in Ireland 1999. J Hosp Infect 20002; 52: 288-91.
4. van der Linden MW, van Suijlekom-Smit LWA, Schellevis FG, van der Wouden JC van der. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk:het kind in de huisartspraktijk. Utrecht, Rotterdam: NIVEL, Erasmus MC, 2005.

INTERVIEW

HPV-voorlichtingscampagne weer van start

Op 1 maart 2010 is de voorlichtingscampagne voor de HPV-vaccinatie opnieuw gestart, nadat hij vorig jaar zomer in verband met de Mexicaanse griep tijdelijk werd uitgesteld. De inhaalcampagne van vorig jaar was gericht op meisjes van 13-16 jaar. De landelijke opkomst lag rond de 50%. Nu zijn de 12-jarige meisjes aan de beurt waarmee de vaccinatie in het reguliere programma wordt geïntroduceerd. De campagne van vorig jaar verliep in een aantal opzichten niet zoals het RIVM verwachtte. Een gesprek met Marjon Huibers (projectleider vanuit communicatiebureau ComBat) over leerpunten en verwachtingen: 'We luisteren nu beter naar de doelgroep'.

Terugblik

Vorig jaar zomer is de campagne voor 12-jarige meisjes uitgesteld. Is dat nadelig of voordelig geweest?

Ik ben er heel blij mee geweest. Het leven van een 12-jarig meisje is in september al druk genoeg. De meeste gaan voor het eerst naar de middelbare school dus die zijn bezig met hun schoolagenda, met 'wat moet ik aan', welk vriendje of vriendinnetje gaat mee. En dan ook nog moeten beslissen over zoiets belangrijks als 'moet ik me wel of niet laten inenten', dat is wel veel. Nu, een half jaar later, zijn ze meer gewend aan school. Het advies van de Gezondheidsraad gaat uit van zo vroeg mogelijk inenten, maar als ik vanuit communicatieoogpunt kijk en me afvraag wanneer de boodschap het best overkomt, dan is het tijdstip van nu dus beter.

Het gevoel heerst dat de opkomst vorig jaar tegenviel. Wat ging er mis?

Op basis van het advies van de Gezondheidsraad was besloten het vaccin op te nemen in het RVP. In de voorbereiding van de campagne werd geanticipeerd op de totaal nieuwe aspecten van de vaccinatie. Het ging voor het eerst om een vaccin tegen een vorm van kanker en is gericht op een voor het RVP nieuwe groep, namelijk de 12-jarige meisjes. In de campagne naar de doelgroep lag de nadruk op wetenschappelijke feiten en deze werden vrij traditioneel gepresenteerd in foldermateriaal en op de website. Direct na aanvang van de campagne werd het RIVM geconfronteerd met de heftige reacties van de anti-lobby. De middelen die zij daarbij gebruikten waren 'nieuw': webfora, kettingbrieven via e-mail etc. Hierop was het RIVM niet voorbereid. Onderzoek van TNO heeft later onze eigen eerste indrukken en ideeën bevestigd. Onze manier van communiceren was te klassiek, teveel éénrichtingverkeer, geen dialoog, teveel gebaseerd op de feiten en met te weinig ruimte voor onzekerheid en emoties.

Is er ten opzichte van vorig jaar veel gewijzigd in de voorlichtingscampagne?

Inhoudelijk is er eigenlijk niets veranderd, wel is er veel gewijzigd in de manier waarop de campagne gevoerd wordt. De voorlichting richt zich niet alleen op de feiten maar ook op onzekere factoren en op wat het voor de meisjes en hun ouders betekent. Het doel is dat meisjes met hun ouders zelf, op basis van de juiste feiten, beslissen of ze zich wel of niet laten inenten, zonder dat ze angstig zijn gemaakt door onjuiste informatie. In de praktijk betekent dit dat we ons meer hebben gericht op alles wat er op internet over HPV gecommuniceerd wordt. In dit traject hebben we de website en het mini-magazine twee keer laten testen door meisjes en moeders. Daarnaast is de informatie gedoseerd aangeboden. Op het moment van de start van de campagne was de website prikenbescherm.nl in de lucht en het Postbus 51-telefoonnummer bereikbaar voor vragen. De eerste week van maart hebben de meisjes een brief met uitleg en het mini-magazine ontvangen en medio maart volgt de uitnodigingsbrief. Het vaccineren begint op 29 maart.

Het doel van de campagne is:
Duidelijke informatie verstrekken aan de doelgroep (tienermeisjes), alsmede aan degenen in hun directe omgeving (moeders en vriendinnen) en andere betrokkenen (huisartsen, journalisten en leraren op school) om de meisjes een weloverwogen besluit te laten nemen om zich al dan niet te laten inenten. Daarbij wordt expliciet aangegeven dat het vaccin veilig en zinvol is.

De leeftijd van de doelgroep is anders dan vorig jaar. Is dat merkbaar in de campagne?

De campagne is gericht op de groep van 12-jarige meisjes. Ook de meisjes die vorig jaar niet hebben gereageerd, worden nu weer opgeroepen en krijgen dezelfde informatie als de groep van 12-jarigen, maar in een andere brief. Uit tests blijkt dat deze oudere meisjes namelijk met dezelfde vragen zitten als de jongere. Wat je heel erg ziet is dat het binnen het gezin als een zaak beschouwd wordt tussen moeder en dochter. We willen het gesprek tussen hen op gang brengen. Daarom staat er in het mini-magazine een interview met een moeder en een dochter, die uitleggen hoe zij dat gesprek samen zijn aangegaan. Het is niet voor iedereen even gemakkelijk om met haar 12-jarige dochter te praten over seks, maar het gaat nu eenmaal over een infectie die seksueel wordt overgebracht. Verder is het zo dat voor de meiden alleen situaties in de nabije toekomst te overzien zijn. Baarmoederhalskanker is iets wat zich mogelijk in de verre toekomst afspeelt. Voor hen is dat nog veel te ver weg. We moeten toch duidelijk maken dat nu het moment is om je ertegen te beschermen.

Er zijn ook moeders met dochters in die leeftijd die zich er niets bij kunnen voorstellen. Blijkbaar moet je de informatie ook voor hen zo brengen dat het bespreekbaar wordt?

Ja. Er zijn heel veel soorten ouders. Je hebt moeders die alles willen weten en zelf gaan bellen of chatten en je hebt er die een meer afwachtende houding hebben. We moeten nadenken over de verschillen en zoeken naar de gemene deler om alle ouders te bereiken. Dat is natuurlijk heel moeilijk. We hebben vorig jaar ook geprobeerd om dit voor elkaar te krijgen maar dat kwam niet goed uit de verf. De teksten van de vorige campagne bleken te ingewikkeld en de informatie is daarom nu vooral op de meiden zelf afgestemd en daarmee hopen we ook alle moeders te kunnen bereiken.

Tegengeluiden

Vorig jaar is er niet direct vanaf het begin van de campagne aandacht geweest voor de tegengeluiden vanuit de bevolking. Deze kregen onevenredig veel media-aandacht.

Voorkant mini-magazine

PRIK EN BESCHERM
VOORKOM BAARMOEDERHALSKANKER
Laat je inenten tegen baarmoederhalskanker

Campagnelogo

We moeten meer informeren over hoe het precies zit, wat er wel en niet in het vaccin zit, hoe het je beschermt en hoe het werkt. Er overlijden 200 vrouwen per jaar aan baarmoederhalskanker, maar er zijn er 3 keer zoveel die de ziekte krijgen en nog meer vrouwen leven in onzekerheid, omdat er tijdens de screening (uitstrijkje) iets is geconstateerd waardoor ze naar gynaecoloog moeten voor behandeling. Al deze feiten worden onderbelicht. Tegelijkertijd is het een gevoelig onderwerp. Die informatie proberen we in balans te brengen.

Verwachten jullie weer een mediahype?

We zijn er wel op voorbereid. Er is afgesproken wie op welke vragen uit de samenleving gaat reageren. Dat kunnen mensen zijn van het RIVM maar ook anderen. Het is belangrijk om duidelijk aan te blijven geven dat we achter deze campagne staan, dat we er goed over hebben nagedacht. Dat willen we uitleggen. Vorig jaar heeft het twee weken geduurd voordat Roel Coutinho in de media is verschenen. Nu zullen we er veel meer bovenop zitten. We houden alle fora en blogs online in de gaten Daar zullen we op reageren. Er is een *expertpool* samengesteld van mensen die desgevraagd vanuit hun eigen ervaring of deskundigheid zullen reageren op berichten op het internet. In deze groep zitten niet alleen professionals als GGD-artsen, huisartsen of jeugdartsen, maar ook 'ervaringsdeskundigen' zoals meisjes en moeders en vrouwen die baarmoederhalskanker hebben

gehad. Als er bijvoorbeeld een bericht op een site komt dat je de prik in je bovenbeen krijgt, dan vragen we een meisje dat gevaccineerd is daarop te reageren. Op deze manier laten we niet alleen het RIVM, als bolwerk van wetenschap, aan het woord maar betrekken ook 'de praktijk' in de voorlichting.

Wat wordt er gedaan om journalisten en bladenmakers op de hoogte te houden?

We hebben bezoeken gebracht aan redacties van allerlei verschillende meidenmagazines waarvan je niet direct verwacht dat we daar iets mee zouden moeten. Dat deden we samen met leden van de expertpool. We hebben verhalen uit de praktijk aangeboden voor publicatie, om zo het onderwerp op brede schaal op de kaart te zetten en daarmee toegankelijk te maken ook voor degenen die bijvoorbeeld alleen columns lezen. Laagdrempelig dus. Verder hebben we op 2 maart een persbijeenkomst georganiseerd waarbij een informatiemap werd uitgereikt. We willen de media in ieder geval de gelegenheid bieden om vragen te stellen en hun informatie bij ons te checken voordat ze het als *ultimate truth* in de krant zetten. De ervaring leert dat slecht nieuws 'leuker' is dan goed nieuws. Kijkcijfers zijn belangrijk, daardoor wordt opgeblazen wat opgeblazen kan worden. Dat hebben we vorig jaar wel geleerd.

Belscript voor huisarts en assistent

Huisartsen

Vorig jaar heeft kritiek vanuit medische hoek (o.a. van huisartsen) voor de nodige onrust gezorgd. Hoe worden zij nu geïnformeerd?

We hebben samen met het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) een belscript gemaakt dat naar huisartsen wordt gestuurd waarin antwoorden worden gegeven op vragen die van patiënten kunnen komen. Verder verwijst het script tot wie/welke instantie men zich met vragen kan wenden. Het belscript is met opzet een opvallend papieren document geworden. Vorig jaar is er namelijk een speciale uitgave van Vaste Prik geweest over HPV. En het blijkt dat men die eenvoudigweg niet heeft herkend als belangrijke, te bewaren informatie. En we zijn aanwezig geweest op de huisartsenbeurs in maart in Ahoy.

Uitvoering

De GGD'en voeren de vaccinatiecampagne uit. Kun je schetsen hoe de taken en verantwoordelijkheden zijn verdeeld in zo'n campagne?

De GGD'en organiseren de uitvoerende kant van de campagne. Waar word je ingeënt, wanneer mag je komen en wat te doen als je de oproepbrief kwijt bent. Via het landelijke Postbus 51-nummer worden bellers met dat soort vragen doorverwezen naar de GGD. De lokale communicatie en de contacten met de media worden ook door de GGD gedaan. Wel hebben we een aankondiging gemaakt die aan huis-aan-huisbladen zal worden aangeboden. Verder zijn er filmpjes die we aan de lokale tv aanbieden, zodat we proactief zorgen dat die media ook geïnformeerd zijn.

De vaccinatie vindt nu massaal plaats. Blijft dat zo?

In ieder geval dit jaar en volgend jaar wel. Voor de langere termijn wordt gekeken hoe deze vaccinatie het beste in het RVP kan worden aangeboden aan de doelgroep. Daarvoor zal een onderzoek starten om te bepalen of bijvoorbeeld de vaccinatie gecombineerd wordt met een andere vaccinatie, of de vaccinatie op scholen wordt gegeven, maandelijks dan wel jaarlijks aangeboden wordt.

De vaccinatiegraad in Spanje en Engeland, waar op scholen wordt gevaccineerd, ligt beduidend hoger. Waarom doen we dat hier niet?

Er zijn wel regio's waar op scholen wordt ingeënt. Het blijkt dat de afstand tot een priklocatie of een niet bekende locatie een negatief effect heeft op de opkomst. Overigens zal

Aantal uitnodigingen 2010:	
geboortecohort 1997:	95.000
inhaalgroep 1993 t/m 1996:	160.000
spijtoptanten:	2.500

dit aspect wel meegenomen worden in het overleg over de vraag hoe de vaccinatie in de toekomst georganiseerd zal worden. Of we de situatie in Engeland en Spanje kunnen vergelijken met die van ons weet ik niet. In Engeland speelde waarschijnlijk ook de media-aandacht voor Jade Goody een rol, een jonge vrouw met baarmoederhalskanker, die bekend werd door haar deelname aan het TV-programma Big Brother, en wier ziektebed en overlijden uitgebreide belangstelling van de media kreeg.

Onderzoeksresultaten

Zijn er ten opzichte van vorig jaar aanvullende wetenschappelijke gegevens over het vaccin?

Er zijn tijdens de vorige campagne geen ernstige bijwerkingen gemeld. De bijwerken zijn, hoewel veel voorkomend, over het algemeen mild en kortdurend. Verder weten we weer een jaar meer over de verwachte bescherming. Zeven jaar geleden startte de eerste trial onder een groep vrouwen van 16-24 jaar. Door het monitoren van deze groep kunnen we nu zeggen dat de bescherming na zeven jaar nog niets is afgenomen. Ook vorig jaar is er groep van meisjes samengesteld die de komende jaren gemonitord zal worden

Wat betekent deze campagne voor de communicatie over vaccinatie in de toekomst?

We zullen in de toekomst beter moeten uitleggen wat het RIVM doet, wat het RVP inhoudt en waarom het belangrijk is dat er ingeënt wordt. Welke afwegingen maken we als overheid. Er zijn bijvoorbeeld heel veel moeders die niet weten dat hun deelname aan het zuigelingenprogramma binnen het RVP niet verplicht is. Maar dan moet je hen ook uitleggen dat de consequentie zal zijn dat als steeds meer mensen niet ingeënt zijn, er ook weer meer ziektes zullen voorkomen. Ik denk dat die discussie wel is opgerakeld met de HPV-campagne en dat is alleen maar goed.

L.D. van Dooren, M. Bouwer, redactie Infectieziekten Bulletin, e-mail infectieziektenbulletin@rivm.nl

ARTIKEL

Huisartsen in hoog-risicogebieden alert op Q-koorts

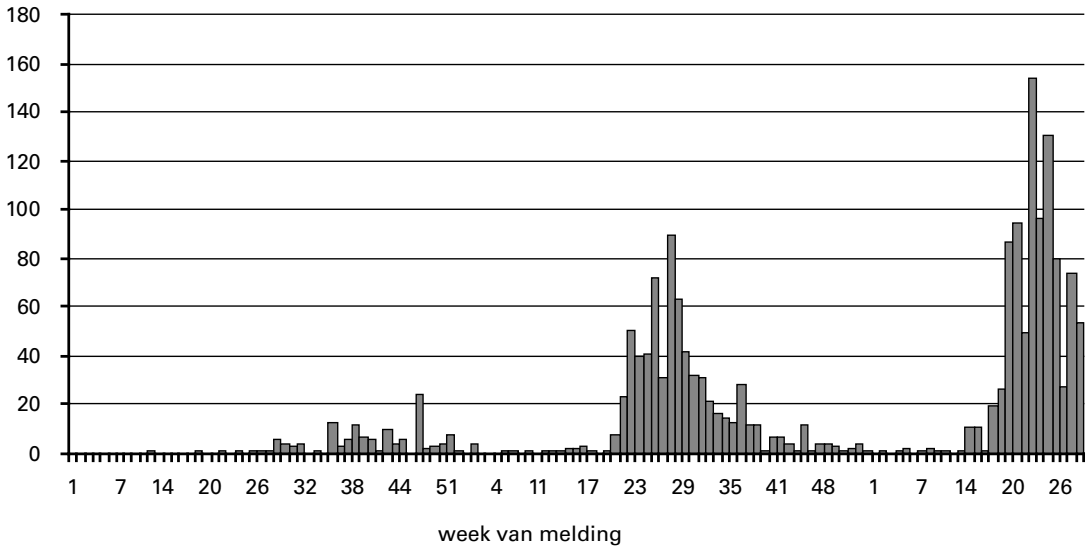
S. Lassche(1), M.M.W.P. Schrauwen (1), A. Rietveld (2), C.J. Wijkmans (3)

Samenvatting: Dit artikel beschrijft een onderzoek naar de wijze waarop huisartsen, die bekend zijn met Q-koorts, omgaan met diagnostiek, therapie en vervolgbeleid. Hiertoe ontvingen alle huisartsen in het verzorgingsgebied van GGD Hart voor Brabant, met 5 of meer patiënten met Q-koorts, een vragenlijst. Uit de antwoorden blijkt dat de belangrijkste symptomen van Q-koorts door de huisartsen worden herkend. De behandeling, doxycycline 200mg/dag gedurende 14 dagen, wordt bij sterke verdenking al ingezet voordat de laboratoriumbevestiging is ontvangen. Uit het onderzoek konden wij concluderen dat de betrokken groep huisartsen goed op de hoogte is van de diagnostiek en therapie van Q-koorts.

1. co-assistent Radboud Universiteit Nijmegen
2. arts M&G infectieziektebestrijding GGD Hart voor Brabant
3. teamleider Bureau infectieziektebestrijding GGD Hart voor Brabant
Correspondentie: a.rietveld@ggdhvb.nl
(de eerste 2 auteurs hebben evenveel inbreng gehad in het onderzoek)

Q-koorts is een infectieziekte, veroorzaakt door de bacterie *Coxiella burnetti* en wordt overgedragen van dier op mens. In Nederland lijken geiten en schapen de voornaamste besmettingsbronnen te zijn van deze zoönose (1). De incidentie van Q-koorts in Nederland is sinds 2007 sterk toegenomen. Voorheen werden jaarlijks 10-20 gevallen gemeld. Sinds 2007 steeg het aantal meldingen echter van 168 in 2007, 1001 in 2008 tot 1618 in de eerste helft van 2009. In Hart voor Brabant waren dat er respectievelijk 135, 713 en 924 (fig. 1) (2). Het epicentrum van de epidemie ligt in Noord-Brabant rondom de gemeenten Landerd, Uden en Oss (fig. 2) (3). Het overgrote deel, ongeveer 75%, van de gemelde patiënten in de regio Hart voor Brabant, wordt gediagnosticeerd door de huisarts (4). De verwachting is dat huisartsen in Noord-Brabant inmiddels ervaring hebben opgedaan met dit ziektebeeld. Echter, de symptomen van Q-koorts zijn zeer variabel en het merendeel van de infecties verloopt symptoomloos (60%) of als milde griepachtige ziekte (20%). Acute ziekte komt in 20% van de gevallen voor en wordt gekenmerkt door een acuut begin met hevige hoofdpijn en hoge, vaak remitterende koorts. Vaak gaat dit samen met een pneumonie of soms met hepatitis (5,6).

Doel van deze studie was inzicht te verkrijgen in de wijze waarop huisartsen in hoog-risico gebieden voor Q-koorts, omgaan met diagnostiek en therapie van Q-koorts. Daar-



Figuur 1. Aantal bij de GGD Hart voor Brabant gemelde patiënten met Q-koorts over de periode 01-01-2007 t/m 08-07-2009

Tabel 1. Populatie

	Totaal verstuurd	Respons huisartsen
Incidentie per 100.000 inw.		
51-100	6	5
101-500	23	12
>500	7	3
Onbekend	-	1
Totaal	*36*	*21*
Aantal meldingen		
<5	1	1
5-10	21	13
10-15	6	3
15-20	3	1
20-25	2	1
>25	3	1
Onbekend	-	1
Totaal	*36*	*21*

naast is gevraagd hoe zij omgaan met de meldingsplicht, eventuele verwijzing naar de cardioloog en met vragen van zwangeren.

Methode

Alle 36 huisartsen in het verzorgingsgebied van de GGD Hart voor Brabant die gedurende de eerste 6 maanden van 2009, 5 of meer gevallen van Q-koorts hadden gemeld (peildatum 14 juli 2009) werd gevraagd een vragenlijst in te vullen. Deze huisartsen waren allen werkzaam in hoog-risicogebieden voor Q-koorts, met op dat moment incidenties variërend van 50 tot 500 ziektegevallen per 100.000 inwoners.

De huisartsen werden telefonisch benaderd voor deelname en ontvingen na toestemming per fax of e-mail een voor deze studie ontwikkelde lijst met vragen over welke factoren invloed hebben op de overweging van de diagnose Q-koorts, hoe vaak de diagnose Q-koorts overwogen is, bij welk deel daarvan inderdaad Q-koorts bevestigd werd, wanneer gestart werd met therapie, welke therapie ingezet werd, of verwezen werd naar de cardioloog en of er vragen kwamen van zwangeren over Q-koorts. Huisartsen die na 4 dagen nog geen reactie hadden gegeven werden eenmaal telefonisch aan het onderzoek herinnerd.

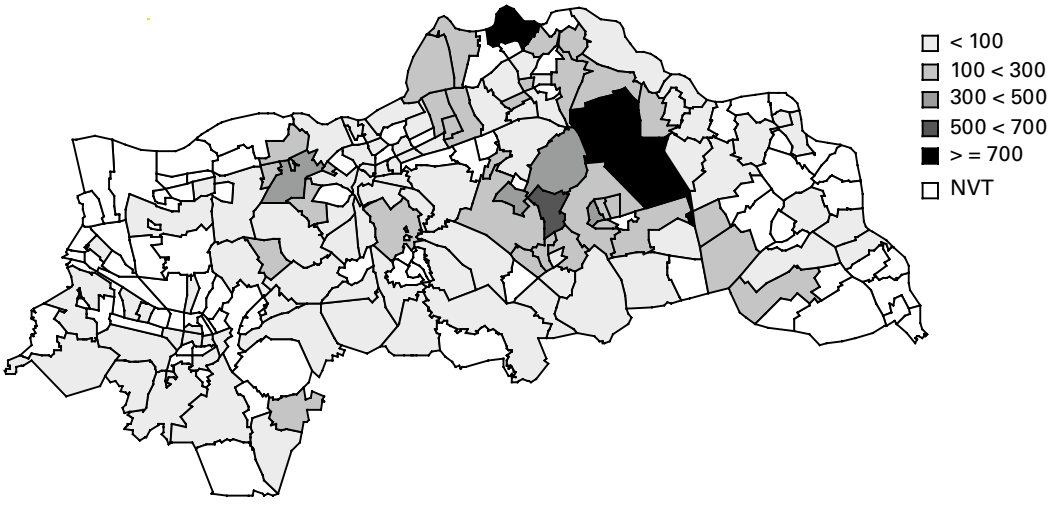
Resultaten

Populatie

Van de 36 huisartsen, verdeeld over 23 praktijken, stuurden er 21 (60%) de vragenlijst retour. Van de huisartsen die geen vragenlijst retourneerden bleken er 5 op vakantie. De overige 10 huisartsen stuurden ook na de telefonische herinnering geen vragenlijst terug. De reden hiervan is onbekend. Het aantal Q-koortspatiënten per huisarts varieerde van 5 tot 26, met een gemiddelde van 9. Gezamenlijk hadden deze huisartsen 187 van de in totaal 665 patiënten met Q-koorts in hun gemeenten gezien (28%). (tabel 1)

Diagnostiek

Koorts en pneumonie werden gezien als de belangrijkste factoren voor het stellen van de diagnose Q-koorts: vrijwel alle huisartsen (n=19, 90%) gaven aan veel tot zeer veel belang te hechten aan deze symptomen. Ook klachten als hoofdpijn, griepverschijnselen en, in mindere mate, bovenste luchtwegklachten en verhoogde ontstekingsparameters, zetten huisartsen op het spoor van deze aandoening (fig. 3). Over andere symptomen bestond minder consensus. Aan



Figuur 2. Incidentie (aantal per 100.000 inwoners) per postcodegebied van de bij de GGD Hart voor Brabant gemelde Q-koorts patiënten op 03-07-2009.

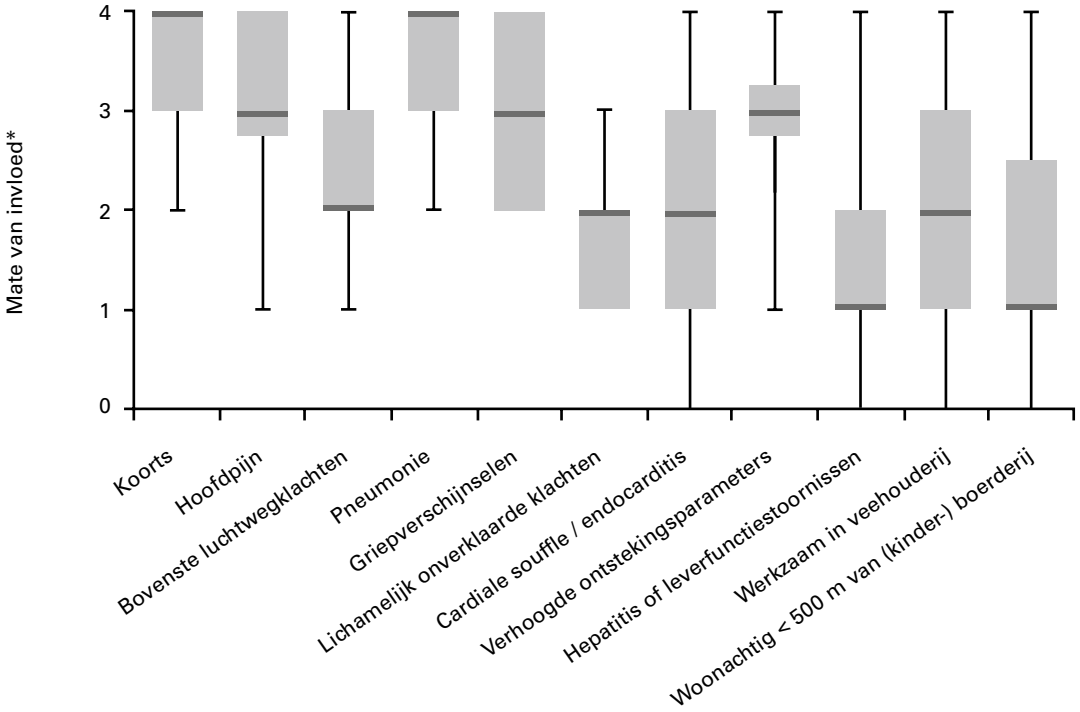


Fig. 3 Factoren bij het stellen van de diagnose Q-koorts. Weergegeven in blokken is de 25e, 50e (donkere lijn) en 75e percentiel. De lijnen geven de spreiding in antwoorden van 0 tot 100% aan.
*** 0 = geen, 1 = weinig, 2 = gemiddeld, 3 = veel, 4 = zeer veel**

hartruis of endocarditis, hepatitis of leverfunctiestoornissen en werkzaam of woonachtig zijn in veerijk gebied werd over het algemeen weinig waarde toegekend. Hierin werd echter een sterke spreiding gevonden.

Alle huisartsen in onze studie gaven aan, de diagnose Q-koorts tenminste 10 keer te hebben overwogen (fig. 4). Bij 48% was dat 26 tot 50 keer gebeurd en bij 24% zelfs meer dan 50 keer. In deze laatste groep gaven sommige huisartsen aan dat Q-koorts meer dan 100 keer was overwogen. Huisartsen in relatief laag-prevalente (51-100/100.000 inw.) gebieden gaven aan minder vaak de diagnose Q-koorts te hebben overwogen dan huisartsen in hoog-prevalente gebieden (>500/ 100.000 inw.). De mate waarin een vermoedelijke diagnose Q-koorts bevestigd werd door laboratoriumonderzoek wisselde sterk. Gemiddeld werd 45% (mediaan 40, IQR 20-60) van de vermoedelijke Q-koortsgevallen bevestigd. De spreiding hierin was echter groot (10% tot 90% bevestigingen). Huisartsen die de diagnose vaker overwogen (>100 keer) bleken een lager percentage daadwerkelijk bevestigde gevallen te rapporteren dan huisartsen die die diagnose minder vaak overwogen.

Therapie

Vrijwel alle huisartsen (n=20, 95%) startten bij verdenking op Q-koorts of bij een pneumonie direct met therapie, zonder bevestiging door het laboratorium af te wachten. Vijf van hen (23%) gaf aan daarbij ook rekening te houden met de laboratoriumuitslag. Eén huisarts gaf aan altijd de bevestiging van het laboratorium af te wachten alvorens te starten met therapie.
Alle artsen schreven doxycycline (200mg per dag) voor. Het merendeel van de huisartsen (n=16, 76%) schreef 14 dagen therapie voor. Vier huisartsen (19%) gaven aan 15 dagen of langer te behandelen.

Verwijzing

De meeste huisartsen (80%) verwezen alleen naar een cardioloog bij aanwezigheid van een hartruis of endocarditis. Slechts 2 huisartsen (10%) gaven aan altijd te verwijzen en nog 2 huisartsen hadden nog nooit verwezen naar de cardioloog.

Zwangerschap

Er zijn 6 huisartsen (29%) die helemaal geen vragen van zwangeren hadden ontvangen, de overige 71% gaf aan minder dan 1 keer per week vragen te krijgen. Deze gaan dan voornamelijk over kans op vroeggeboorte en risico's voor het kind.

Discussie

Huisartsen in hoog-risicogebieden voor Q-koorts blijken grotendeels de regionale richtlijnen te volgen ten aanzien van diagnostiek, therapie en vervolgbeleid.

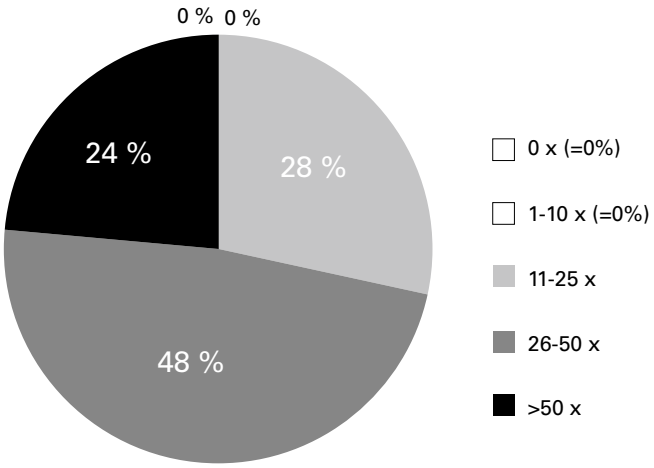


Fig. 4 Aantal keer dat huisartsen de diagnose 'Q-koorts' overwogen

De belangrijkste symptomen (koorts, pneumonie) doen huisartsen sterk aan Q-koorts denken. Bij minder specifieke symptomen wordt een grotere spreiding gezien, hoewel ook hierbij de diagnose in overweging genomen wordt.
De symptomen van Q-koorts zijn zeer divers en kunnen ook bij andere aandoeningen passen (6,7). Het is daarom de vraag of huisartsen in minder prevalente gebieden in dezelfde mate aan Q-koorts denken.
Huisartsen in hoog-prevalente gebieden overwegen de diagnose Q-koorts vaker dan huisartsen in de laag-prevalente gebieden. Dit is logisch te verklaren door het feit dat de eerstgenoemde huisartsen alerter zijn geworden, vanwege de hoge incidentie. Opvallend is echter wel dat huisartsen die vaker de diagnose overwegen, dit minder vaak bevestigd zien worden door het laboratorium. Waarschijnlijk zijn ze door de hogere prevalentie in hun praktijk en de regio, laagdrempeliger met het aanvragen van diagnostiek. Tijdens informele contacten met huisartsen is dit door hen ook bevestigd.

Huisartsen starten de behandeling meestal voordat de diagnose serologisch bevestigd is. Ze starten pragmatisch met doxycycline 200mg per dag en verlengen na bevestiging de therapieduur tot 2 weken.
De meeste huisartsen behandelen 14 dagen, wat overeenkomt met de adviezen van de regionale artsen-microbiologen. Er is geen eenduidige richtlijn in Nederland, aangezien de LCI-richtlijn van het RIVM adviseert 15 tot 21 dagen te behandelen (6). Onduidelijk is of huisartsen bij aanhoudende klachten na 14 dagen de behandelingsduur verlengen.

Tachtig procent van de huisartsen verwijst alleen naar een cardioloog in geval van een cardiale souffle (hartruis) of endocarditis. Dit is conform de regionale adviezen.
Op basis van de gegevens uit deze studie lijkt er nog geen grote ongerustheid te bestaan onder zwangere vrouwen. Huisartsen krijgen namelijk weinig vragen van zwangeren. De gestelde vragen gaan voornamelijk over kans op vroeggeboorte en risico's voor het kind. Dit is opmerkelijk, aangezien zwangere vrouwen met Q-koorts op grond van de literatuur wel een risico hebben op een gecompliceerd beloop van de zwangerschap en een hogere kans op het ontwikkelen van een chronische vorm van Q-koorts (6,9). Mogelijk stellen vrouwen deze vragen niet aan de huisarts, maar wel aan de verloskundige.

Opgemerkt dient te worden dat bij dit onderzoek alleen huisartsen geïncludeerd zijn die 5 of meer patiënten met Q-koorts in hun praktijk hadden. Gezamenlijk hadden deze huisartsen 187 van de 665 patienten met Q-koorts gezien (28%). Dit is ongeveer 10% van alle landelijke gevallen van Q-koorts op dat moment. Hoogstwaarschijnlijk vormen deze huisartsen een alerte groep die goed op de hoogte is van de ontwikkelingen omtrent Q-koorts en naar verhouding snel Q-koorts diagnostiek inzet
Dit kan onze resultaten vertekenen. De resultaten zijn dan ook niet representatief voor alle huisartsen. Het zou interessant zijn om dit onderzoek te herhalen onder huisartsen die geen of weinig Q-koorts patiënten hebben gemeld.

Conclusie

Uit dit onderzoek blijkt dat huisartsen in hoog-risicogebieden vaak de diagnose Q-koorts overwegen en betrokkenheid bij veehouderij of wonen in de buurt van een bedrijf nauwelijks meer betrekken bij dit vermoeden. Ze starten bij een vermoeden direct de behandeling met antibiotica. Deze alertheid beïnvloed de incidentie, omdat ook mensen met minder ernstige klachten gediagnosticeerd en gemeld worden. Daarnaast blijven klachten mogelijk milder door vroege behandeling. Alertheid van huisartsen groeit waarschijnlijk naar mate ze zelf Q-koorts vaststellen bij hun patiënten.

Adviezen voor de praktijk

In de toekomstige voorlichting aan huisartsen over Q-koorts is het belangrijk om te benadrukken dat ook mensen zonder relatie met vee en/of dieren Q-koorts kunnen oplopen. De GGD Hart voor Brabant informeert huisartsen enkele keren per jaar over Q-koorts, indien noodzakelijk in samenwerking met de regionale laboratoria, en zal dat ook blijven doen.

General practitioners aware of Q-fever

Aim: investigate how General Practitioners who have experience with several cases of Q-fever handle diagnostics, therapy and follow-up.

Method: a questionnaire was sent to all GPs with 5 or more patients with Q-fever in the catchment area of the Municipal Health Services (GGD) in Brabant, the Netherlands.

Results: GPs recognize the most important symptoms of Q-fever. Treatment is started ahead of serological confirmation in patients with a strong clinical suspicion and consists of doxycycline 200mg/day for 14 days.

Conclusion: GPs in endemic areas are well informed about diagnosis and management of Q-fever.

Literatuur

1. GGD Hart voor Brabant. Update Q-koorts en Influenza. Juli 2009. Gedownload van http://hartslag/AGZ/nieuwsarchief/2009/juli-2009/Update-Q-koorts-en-influenza.html, op 14 juli 2009.
2. RIVM. Aantal gemelde patiënten met Q-koorts naar week van ontvangst melding bij de GGD. Juli 2009. Gedownload van http://www.rivm.nl/cib/binaries/epicurve%20Q-koorts_tcm92-59728.pdf#%20class=, op 14 juli 2009.
3. RIVM. Gemelde Q-koorts patiënten 2009. Juli 2009. Gedownload van http://www.rivm.nl/cib/binaries/Qkoorts_per_gemeente_tcm92-60500.pdf#%20class=figuur 2, op 14 juli 2009.
4. Data GGD Hart voor Brabant.
5. Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. Lancet. 2006; 367:679-88
6. RIVM. LCI-richtlijn Q-koorts. 08 juli 2009. Gedownload van http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/Q_koorts/richtlijn-qkoorts.jsp, op 13 juli 2009.
7. Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein RA. Q fever: a biological weapon in your backyard. Lancet Infect Dis 2003;3:709-21
8. Minsterie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Wet publieke gezondheid. 1 December 2008.
9. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy. Clin.Infect,Dis. 2007 sep 1; 45(5):548-55

ARTIKEL

Nieuwe adjuvantia in vaccins

Veiligheid en werkzaamheid vanuit historisch perspectief

G. Kersten, P. van der Ley

Unit Onderzoek en Ontwikkeling, Nederlands Vaccin Instituut
e-mail: gideon.kersten@nvi-vaccin.nl

Samenvatting: Adjuvantia zijn hulpstoffen in vaccins die de immuunrespons tegen de actieve component in een vaccin, het antigeen, verbeteren. Aluminiumfosfaat en aluminiumhydroxide waren decennialang de enige adjuvantia die op grote schaal werden toegepast. In Nederland worden ze onder andere gebruikt in de combinatievaccins DKTP en DKTP-Hib. Sinds kort worden ook andere adjuvantia gebruikt in bijvoorbeeld de pandemische griepvaccins en Cervarix, één van de twee HPV-vaccins op de markt. Deze nieuwe adjuvantia roepen veel vragen op, zowel bij het publiek als bij professionals in het veld. Dit artikel gaat in op de ontwikkelingsgeschiedenis, werkingsmechanismen en veiligheid van deze adjuvantia. Hieruit zal blijken dat de jarenlange ontwikkeling, de klinische studies en inmiddels ook de post marketing surveillance de veiligheid en werkzaamheid vergaand kunnen garanderen. Een beter begrip van de werking van de adjuvantia geeft een steeds steviger fundament voor veilig en doeltreffend gebruik. De verwachting is dan ook dat het palet aan adjuvantia verder uitgebreid zal worden.

Inleiding

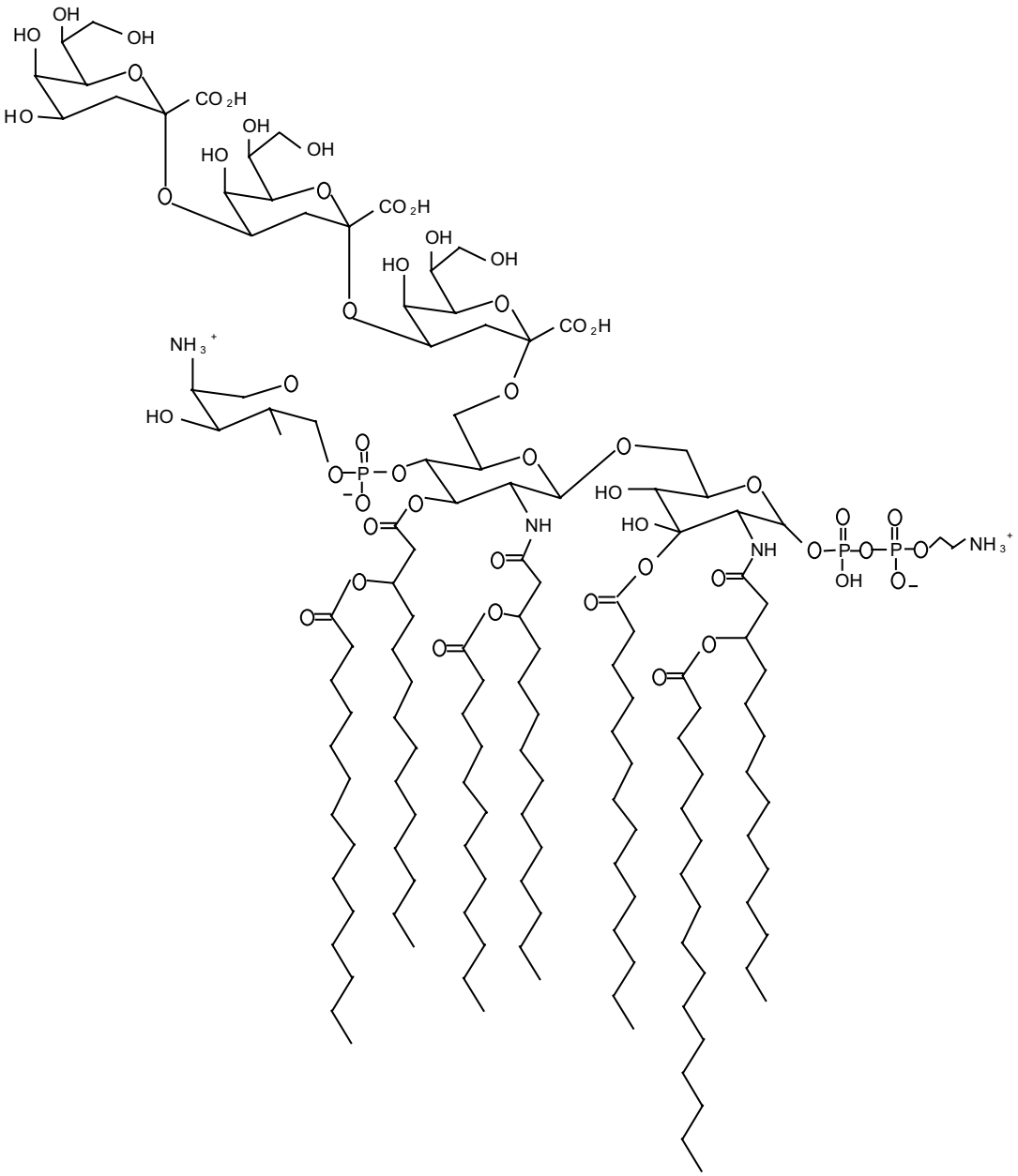
Adjuvantia (Latijn: adiuvare= helpen) voor vaccins, staan sterk in de belangstelling omdat ze een grote invloed kunnen hebben op de twee belangrijkste eigenschappen van vaccins: werkzaamheid en veiligheid. Adjuvantia zijn stoffen die de immuunrespons tegen een antigeen kunnen verbeteren. Ze doen dit over het algemeen door het aangeboren (*innate*) immuunsysteem te activeren. Het aangeboren immuunsysteem is in staat op een niet-specifieke wijze te reageren op pathogenen. Fagocyten, cellen die pathogenen 'opeten', behoren hier bijvoorbeeld toe. Dit deel van het immuunsysteem heeft als voordeel dat het snel reageert maar het nadeel is dat het geen 'geheugen' induceert. Activering van het aangeboren immuunsysteem leidt vervolgens tot een krachtige specifieke (*adaptive*) immuunrespons tegen het tegelijkertijd in het vaccin aanwezige antigeen. Vanzelfsprekend mogen daarbij geen concessies gedaan worden aan de veiligheid. Tot voor kort waren werkzaamheid en veiligheid moeilijk te verenigen, waardoor er maar één soort adjuvans op grote schaal werd toegepast, de aluminiumzouten. Meer recent worden ook monofosforyl lipid A (MPL) en olie-in-wateremulsies toegepast (tabel 1). In dit artikel worden vooral deze drie groepen adjuvantia besproken.

Adjuvantia zijn nodig voor antigenen die zwak immunogeen zijn. Dit betreft vaak *subunitvaccins*. Deze vaccins zijn niet-levend en ontdaan van contaminaties. Deze contaminaties kunnen aanleiding geven tot ongewenste bijwerkingen maar blijken soms ook adjuvansactiviteit te bezitten. Een voorbeeld hiervan is bacterieel lipopolysacharide (fig. 1). Vérgaande zuivering maakt dat subunitvaccins vaak niet bijzonder immunogeen zijn. Adjuvantia verbeteren dit.

Tabel 1. In Europa geregistreerde vaccins die andere adjuvantia bevatten dan aluminiumzouten.

Naam (fabrikant)	Vaccin	Adjuvantia
Cervarix (GSK)	HPV	MPL, aluminiumhydroxide (AS04)
Pandemrix (GSK)	H1N1 pandemisch influenza	Olie-in-wateremulsie (AS03: squaleen, tocoferol, polysorbaat)
Focetria (Novartis)	H1N1 pandemisch influenza	MF59C.1 (olie-in-wateremulsie: squaleen, sorbitaan-trioleaat, polysorbaat)
Fluad (Novartis)	seizoensgriep	MF59C.1

Behalve Fluad, dat in Italië gebruikt wordt, worden alle vaccins ook in Nederland gebruikt.



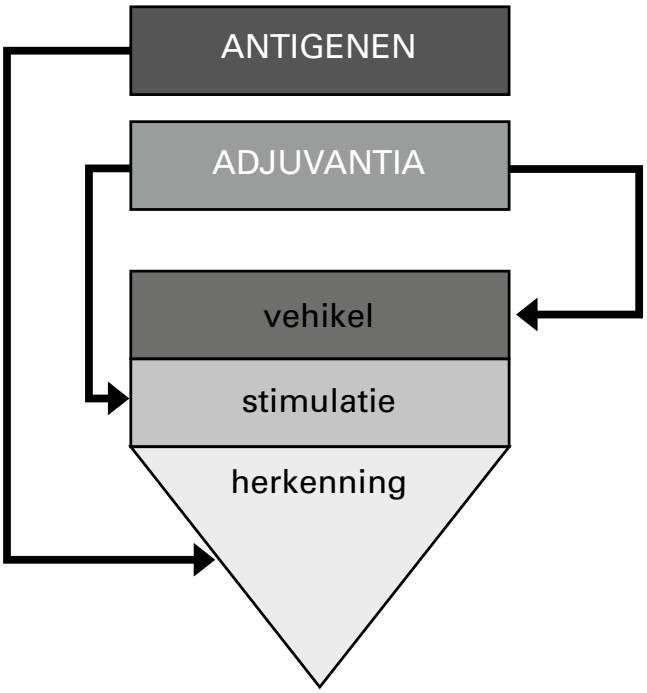
Figuur 1. Een lipopolysaccharide structuur. LPS komt voor in de buitenmembraan van gram-negatieve bacteriën en is pyrogeen (koortsopwekkend). LPS bestaat uit vetzuurstaarten waarmee het is verankerd in de membraan. Dit deel wordt het lipid A genoemd. Daarnaast bevat het LPS suikerstaarten. Hoewel de basisstructuur geconserveerd is, zijn er tussen bacteriestammen structurele verschillen tussen de vetzuren (aantal en lengte) en de suikerstaarten.

Strikt gedefinieerd zijn adjuvantia moleculen die het aangeboren immuunsysteem activeren. Daarnaast bestaat er een serie vehikels die antigenen aanbieden aan antigeenpresenterende cellen en/of als een depot op de injectieplek houden. Deze vehikels zijn vaak inert in de zin dat ze het aangeboren immuunsysteem nauwelijks activeren. In dit artikel zal blijken dat de scheiding tussen adjuvantia en vehikels niet heel scherp is. Aluminiumzouten zijn adjuvantia maar vormen vaak ook een depot omdat antigenen adsorberen aan de aluminiumzoutdeeltjes. Sommige olie-in-wateremulsies zijn vooral een vehikel. In dit artikel wordt de term adjuvantia gebruikt in brede zin (1). Adjuvantia kunnen in deze bredere definitie twee functies hebben: activator van het aangeboren immuunsysteem en vehikel voor antigeen (fig. 2).

Geschiedenis

Aluminiumzouten

De zoektocht naar bruikbare, veilige adjuvantia startte al in de jaren 20 van de vorige eeuw en was tot enkele jaren geleden zeer empirisch van aard. De Franse veterinair Gaston Ramon (1886 – 1963) merkte op dat paarden die hij im-



Figuur 2. Vaccins als drietrapsraket (aangepast uit ref. 1):
1. Een adjuvans met een vehikelfunctie zorgt dat het antigeen op de plek komt waar het moet zijn: de antigeenpresenterende cel.
2. Een (ander of hetzelfde) adjuvans met een immuunstimulerende werking activeert het aangeboren, niet-specifieke immuunsyteem. Dit is de meer stricte definitie van een adjuvans.
3. Het antigeen wordt herkend door het adaptieve immuunsysteem dat zorgt voor een specifieke immuunreactie zoals vorming van antistoffen en cytotoxische cellen.

muniseerde met tetanus- en difterietoxoïden voor het verkrijgen van antisera, verschillend reageerden, afhankelijk van de aan- of afwezigheid van bepaalde componenten. In 1925 liet hij zien dat het toevoegen van hulpstoffen aan difterietoxoïd hogere immuunresponsen kon induceren (2). De eerste toxoïde vaccins waren erg reactogeen in de mens en men ging, met onder andere aluminiumchloride, zuiveringstechnieken toepassen gebaseerd op coprecipitatie van het toxoïd. Het resulterende aluminiumhydroxide coprecipitaat bleek immunogener dan vrij toxoïd. In 1934 werden de eerste humane, klinische studies uitgevoerd met dergelijke formuleringen. Door gebrekkige reproduceerbaarheid ging men later over op het adsorberen van toxoïd aan aluminiumzouten die vooraf waren bereid. Aluminiumzouten zijn nog steeds de meest gebruikte adjuvantia in humane vaccins.

Tabel 2. Aluminiumzouten die in geregistreerde vaccins worden gebruikt.

Naam	Chemische naam
Aluminiumhydroxide	Aluminiumoxyhydroxide, AlO(OH)
Aluminiumfosfaat	Aluminiumhydroxyfosfaat, Al(OH)(PO4)

Bron: ref. 3.

Lange tijd was het werkingsmechanisme onbekend en bij velen leefde het idee dat het slechts een depot vormde op de injectieplek. De afgelopen jaren is echter aangetoond dat aluminiumzouten wel degelijk adjuvansactiviteit hebben. De aluminiumzouten die het meest als adjuvans worden gebruikt zijn aluminiumfosfaat en aluminiumhydroxide. Chemisch gezien zijn dit onjuiste namen (tabel 2) (3). De vermeende depotwerking impliceert dat er een interactie moet zijn tussen de aluminiumzoutdeeltjes en het antigeen. Vaak leidt adsorptie van het antigeen tot een betere adjuvanswerking maar het belang van een fysieke interactie is omstreden en hangt onder andere af van het type antigeen. Adsorptie is niet altijd nodig en soms zelfs niet gewenst omdat het antigeen bij sterke binding instabiel kan worden en denatureert (ontvouwt).

Emulsies

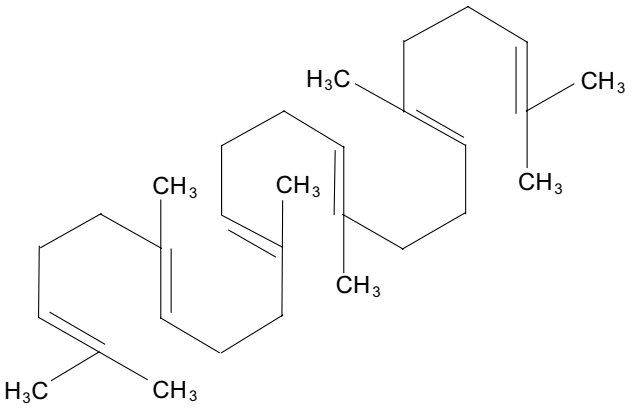
Het algemene idee ontstond dat adjuvanswerking het gevolg was van het opwekken van ontstekingsreacties. Het is dan ook niet verwonderlijk dat ook bacteriën, al dan niet levend, adjuverende werking bleken te hebben. Tuberculosebacteriën konden de immuunrespons tegen andere antigenen sterk bevorderen (4). De tbc-bacteriën werden later gecombineerd met olie zodat depots ontstonden, zij het met beperkt succes. In de jaren 30 van de vorige eeuw formuleerde Jules Freund de olie als water-in-olie-emulsie. Emulsies zijn 'mengsels' van niet mengbare vloeistoffen, waarbij één van de vloeistoffen als zeer kleine druppels verdeeld is in de andere. Compleet Freund's Adjuvans bevatte geïnactiveerde tbc-bacteriën en was zeer krachtig, vergeleken met adjuvantia gebaseerd op aluminiumzouten. Tot de jaren 60 is Incompleet Freund's Adjuvans, (water-in-olie-emulsie zonder bacteriën), op grote schaal klinisch getest in de VS met vaccins tegen adeno-, polio- en influenzavirus. Het werkingsmechanisme is gebaseerd op een sterke depotfunctie (de niet-metaboliseerbare olie blijft lang aanwezig op de injectieplek) en het induceren van een ontstekingsreactie. Dat laatste was meteen ook het probleem. Ernstige ontstekingsreacties en granuloomvorming werden regelmatig waargenomen en stonden toepassing bij de mens in de weg. Er wordt nog steeds klinisch onderzoek gedaan met water-in-olie-emulsies, bijvoorbeeld als toepassing in therapeutische anti-tumorvaccins, waarbij krachtige cellulaire immuunresponsen moeten worden opgewekt en bijwerkingen minder belangrijk zijn. Water-in-olie-emulsies worden wel routinematig in veterinaire vaccins toegepast.

Tabel 3. Samenstelling van MF59.

Component	Concentratie
Polysorbaat 80, wateroplosbare emulgator	0.5%
Sorbitaan Triolaat, olieoplosbare emulgator	0.5%
Squaleen, olie	4.3%
Natriumcitraat buffer	10 mM
Water	

MF59 wordt 1 + 1 verdund met de antigeenbulk zodat de concentraties in het eindproduct ongeveer halveren. Focetria bevat 0.24% polysorbaat 80, 0.24% sorbitantriolaat en 1.95% squaleen. Pandemrix bevat 0.97% polysorbaat 80, 2.37% tocoferol (vitamine E) en 2.14% squaleen.

De ontwikkeling van olie-in-wateremulsies bleek uiteindelijk succesvoller. Om een stabiele emulsie te maken is een emulgator nodig. Emulgatoren zijn amfifiel (hebben zowel olieoplosbare als wateroplosbare eigenschappen) en hopen zich op aan het grensvlak tussen de onmengbare vloeistoffen. Dit voorkomt dat de emulsie splitst in olie en water. In het begin van de jaren 80 werd aangetoond dat de eigenschappen van de gebruikte emulgator van belang waren voor een goede adjuvanswerking. De balans tussen hydrofiele en lipofiele eigenschappen van de emulgator, uitgedrukt als hydrofiel-lipofielbalans (HLB), beïnvloedde de adjuvanswerking (5). Daarnaast werden metaboliseerbare oliën gebruikt, bijvoorbeeld squaleen (fig. 3). Squaleen is lichaamseigen stof en is van belang bij de biosynthese van cholesterol en steroïden. Hieruit kwam begin jaren 90 MF59 voort. MF59 is een squaleenemulsie in water (tabel 3). De squaleendruppeltjes zijn kleiner dan 0.25 micrometer. Dat is belangrijk omdat hierdoor een stabiele suspensie ontstaat, de suspensie steriliseerbaar is door filtratie en de squaleendruppeltjes klein genoeg zijn om te kunnen worden opgenomen door antigeenpresenterende cellen (6). Het vermeende depoteffect voor antigeen lijkt minder belangrijk te zijn. Studies met gelabeld antigeen en emulsie hebben laten zien dat het antigeen aanzienlijk sneller verdwijnt (halfwaardetijd 3 uur) van de injectieplaats dan de emulsie (halfwaardetijd 42 uur) (7). Door de relatief lange verblijftijd van de squaleendruppeltjes worden immuuncellen aangetrokken die immuunstimulerende cytokines produceren. MF59 is klinisch getest in tienduizenden mensen in meer dan 50 klinische studies en lijkt ook nu, na grootschalig gebruik in miljoenen gevaccineerden een veilig adjuvans (zie paragraaf 'Zijn adjuvantia veilig?'). Dat geldt ook voor het AS03 (adjuvants system 03) van GlaxoSmithKline (GSK). Dit adjuvans lijkt veel op MF59 (tabel 1).



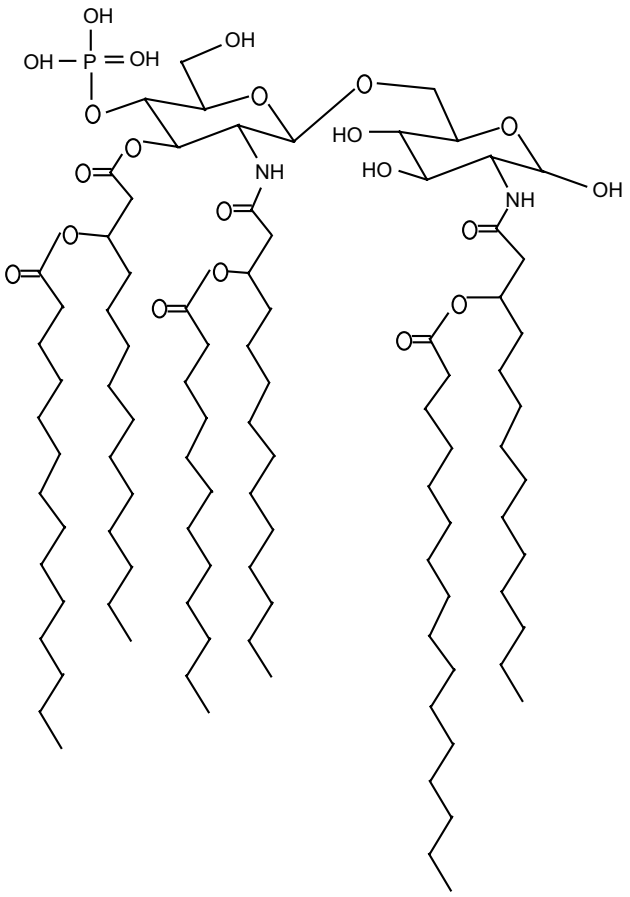
Figuur 3. De structuur van squaleen, een voorloper van cholesterol. Het is een lichaamseigen stof maar komt ook in grote hoeveelheden voor in de de lever van haaien.

Monofosforyl lipid A (MPL)

We weten inmiddels dat bacteriën en virussen moleculaire structuren bevatten die een sterke adjuvansactiviteit hebben. Deze *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP's) zijn uniek voor micro-organismen en worden door het aangeboren immuunsysteem herkend als niet lichaamseigen en dus potentieel gevaarlijk. Al in 1956 werd ontdekt dat lipopolysacharide (LPS) adjuvansactiviteit heeft (8). LPS is een belangrijk onderdeel van de buitenmembraan van gramnegatieve bacteriën. Het is toxisch en kan dus niet als adjuvans worden gebruikt. Het veroorzaakt de vorming van ontstekingsbevorderende cytokines, activeert het complementsysteem en heeft invloed op de bloedstolling. Inwendige bloedingen en septische shock die kunnen optreden bij invasieve infecties met bijvoorbeeld meningokokken worden veroorzaakt door het vrijkomen van veel LPS in het bloed. Edgar Ribi slaagde er eind jaren 70 in om door middel van milde hydrolyse het LPS van *Salmonella minnesota* om te zetten in een vorm die veel minder toxisch is. Dit monofosforyl lipid A (MPL) (fig. 4) is minstens een factor 100 minder toxisch, maar heeft nog wel sterke adjuvansactiviteit (9). Ribi's bedrijf en de rechten op het gebruikt van MPL is nu in handen van GSK.

Hoe werken adjuvantia?

Recente ontwikkelingen in de immunologie hebben het onderzoek naar nieuwe adjuvantia in een stroomversnelling gebracht, doordat veel meer duidelijkheid is verkregen over de achterliggende werkingsmechanismen. Cruciaal is hierbij de rol van het innate of aangeboren immuunsysteem, en de activering hiervan door verschillende algemeen voorkomende componenten van micro-organismen (PAMP's). Een belangrijke ontdekking was dat het aangeboren immuunsysteem wordt gereguleerd via de zogenaamde *Toll-like-receptors* (TRL's) (10). In 1998 bleek een van deze TRL's,



Figuur 4. De structuur van monofosforyl lipid A (MPL). MPL ontstaat na milde hydrolyse van LPS en verliest daar mee een groot deel van zijn toxiciteit maar behoudt adjuvansactiviteit.

TLR4, de langgezochte receptor voor LPS te zijn (11). In de afgelopen 10 jaar zijn voor verschillende TLR's (TLR1-11 bij de mens) liganden geïdentificeerd die deze receptoren activeren. Het blijkt dat de TLR's steeds geactiveerd worden door componenten die bij grote groepen micro-organismen aanwezig zijn. Zo bevatten vrijwel alle gramnegatieve bacteriën LPS, en het meest geconserveerde deel ervan, het membraangebonden lipid A-gedeelte is nu juist het deel dat herkend wordt door een hiervoor specifieke bindingsplaats op het TLR4-receptorcomplex. Ook is veel duidelijk geworden over de intracellulaire signaalroutes die vervolgens worden geactiveerd, en hoe dit leidt tot de activatie van het immuunsysteem. TLR's komen voor in uiteenlopende celtypes van het afweersysteem, maar voor hun rol in de werking van adjuvantia blijken antigeenpresenterende cellen zoals dendritische cellen cruciaal te zijn. Deze cellen kunnen micro-organismen opnemen, afbreken en onderdelen zoals peptides presenteren aan specifieke T-cellen, waardoor de specifieke arm van het immuusyteem wordt geactiveerd en immunologisch geheugen kan ontstaan. Echter, zonder gelijktijdige aanwezigheid van TLR-activatoren kunnen de antigeenpresenterende cellen deze rol niet vervullen. Hiermee is een belangrijke functie van adjuvantia verklaard, want veel bekende adjuvantia blijken TLR-activatoren te zijn. Veel van de "klassieke" vaccins die gebaseerd zijn op geïnactiveerde virussen of bacteriën zullen vanzelf al TLR-activatoren bevatten als intrinsiek adjuvans, wat hun goede werkzaamheid kan verklaren. Echter, de huidige trend om steeds beter gedefinieerde subunit vaccins te maken uitsluitend gebaseerd op gezuiverde recombinant eiwitten, maakt het belang van extern toe te voegen adjuvantia veel groter.

Behalve de TLR's zijn inmiddels ook andere receptoren voor microbiële stimuli ontdekt, zoals de *NOD-like receptors* (NLR's) die uitsluitend intracellulair voorkomen. Activatie van NALP3 dat tot deze familie behoort, is ook opgevoerd als werkingsmechanisme voor de klassieke aluminium adjuvantia, al is dit nog wel omstreden (12).
Verschillende van de nieuwe TLR-gebaseerde adjuvantia hebben inmiddels het stadium van klinische studies bereikt. De CpG oligonucleotides (TLR9-activatie) zijn hierin het verst gevorderd. Een vergelijking tussen aluminium en CpG-adjuvantia in combinatie met hepatitis B *surface antigen* vaccin liet een snellere en sterkere antilichaamrespons zien in een groter percentage van de geimmuniseerden bij de CpG-groep (13).

Aangezien TLR-activatie kan leiden tot sterke activatie van het aangeboren immuunsysteem, is naast werkzaamheid, veiligheid een cruciaal punt. Lokale bijwerkingen zoals zwelling, pijn etc. als gevolg van inductie van cytokines zijn te verwachten, maar ook verstoring van de normale 'stand' van het immuunsysteem en auto-immuniteit zijn theoretisch voorstelbaar (14). Het is dan ook van groot belang dat getracht wordt nieuwe TLR-activatoren te ontwikkelen met een lage intrinsieke activiteit, en tevens door specifieke targeting naar antigeenpresenterende cellen te voorkomen dat te veel *bystander* immuuncellen ook worden geïnactiveerd, wat niet bijdraagt aan het stimuleren van de specifieke immuunrespons maar wel aan bijwerkingen als gevolg van grootschalige cytokineproductie. Methodes om dit te bereiken zijn koppeling van antigeen en adjuvans door middel van chemische conjugatie, of door coïncapsulatie in dezelfde deeltjes, bijvoorbeeld liposomen. Daarnaast kan gezocht worden naar TLR-activatoren die precies het gewenste lage niveau van stimulatie geven voor adjuvanswerking, maar niet zo hoog dat ook toxiciteit een probleem wordt. Ook targeting is mogelijk door te sleutelen aan de TLR-activatoren zelf, bijvoorbeeld in het geval van LPS door de suikerstaart zodanig aan te passen dat deze door andere (niet-TLR) receptoren op antigeenpresenterende cellen wordt herkend wat ervoor kan zorgen dat vooral die gewenste cellen worden bereikt in plaats van bystandercellen (15).

Veel vaccins bevatten van zichzelf reeds TLR-activatoren die een belangrijke maar niet altijd onderkende rol bij de werkzaamheid kunnen spelen. Voorbeelden van zulke 'intrinsieke' adjuvantia zijn het LPS in helecelkinkhoestvaccins en meningokokkenbuitenmembraanvesiclevaccins, en viraal RNA in influenzavaccins (16). Door deze componenten te wijzigen kan een betere balans tussen werkzaamheid en reactogeniciteit worden bereikt (17). Ten slotte zijn levende verzwakte vaccins voor hun werkzaamheid ook afhankelijk van hun vermogen tot TLR-activatie: dit is met name uitgezocht voor het 17D-vaccin tegen gele koorts, een zeer succesvol vaccin waarvoor activering van TLR2, 7, 8 en 9 is aangetoond, en deficiëntie in elk van deze receptoren resulteert in een sterk verlaagde immuunrespons (18).

Zijn adjuvantia veilig?

De acceptatie van vaccins bij het publiek hangt in toenemende mate af van het veiligheidsprofiel van vaccins. Naast de aanwezigheid van veel scepsis, achterdocht en gebrek aan kennis bij leken, is het ook een feit dat vaccins bijwerkingen kunnen hebben. Deze kunnen worden veroorzaakt door zowel de adjuvantia en andere hulpstoffen, als de antigenen zelf. Het is moeilijk om in algemene zin iets te zeggen over de veiligheid van adjuvantia. Van de hier beschreven adjuvantia zijn veel gegevens beschikbaar uit het veld. Hieruit blijkt tot nu toe dat er geen reden tot zorg is. Na 3,5 miljoen doses zijn de gerapporteerde bijwerkingen van het HPV-vaccin Cervarix, met aluminiumhydroxide en MPL als adjuvantia, zoals verwacht werd op basis van de klinische studies (19) of zijn gerelateerd aan de injectieprocedure. In totaal werden iets meer dan 7000 bijwerkingen gemeld waarvan 1831 werden toegeschreven aan psychogene reacties ten gevolge van de injectie (duizeligheid, flauwvallen, misselijkheid, paniek). Nog eens 888 meldingen hadden waarschijnlijk niets te maken met het vaccin of de vaccinatie.
Voor de pandemische influenza vaccins die geformuleerd zijn met olie-in-wateremulsies geldt hetzelfde: de bijwerkingen zijn beperkt en over het algemeen mild. Eind december 2009 waren naar schatting 21,6 miljoen Europeanen gevaccineerd met Pandemrix en 7,5 miljoen met Focetria. Er waren respectievelijk 8129 en 4621 meldingen van bijwerkingen (20). Het vóórkomen van gevreesde bijwerkingen zoals het guillain-barrésyndroom was zelfs lager dan in een niet gevaccineerde populatie. Zweedse cijfers tonen aan dat het vaccin (Pandemrix in dit geval) ook veilig is in kinderen tussen 3 en 6 jaar en kinderen jonger dan 3 jaar die tot risicogroepen behoren (21). Squaleen is in verband gebracht met het golfoorlogsyndroom bij Amerikaanse veteranen maar hiervoor is geen bewijs gevonden (22).

Conclusies en toekomst

Adjuvantia zijn onmisbare vaccincomponenten. Ze kunnen een zwak antigeen in een goed werkend vaccin veranderen of ze maken het mogelijk een lagere dosis te geven waardoor de kans op tekorten kleiner wordt. Inmiddels is aangetoond dat recent geïntroduceerde adjuvantia veilig zijn. Mogelijk leidt dit tot de snellere ontwikkeling van nieuwe adjuvantia. Die blijven nodig omdat ze niet universeel toepasbaar zijn. Zo stimuleren aluminiumzouten vooral antistofresponsen maar minder de cellulaire afweer, die ook van belang is bij de bestrijding van virale infecties. Er is behoefte aan een serie adjuvantia die de immuunrespons op verschillende wijzen kunnen stimuleren en sturen. Het is daarbij van belang dat deze breed beschikbaar zijn voor toepassing in nieuwe vaccins. Monopolisering van de adjuvantiamarkt kan voorkomen worden door ontwikkeling van adjuvantia deels in het publieke domein te laten plaatsvinden. Zo heeft het Infectious Disease Research Institute in Seattle een MF59-achtig adjuvans ontwikkeld en het Nederlands Vaccin Instituut een MPL-analoog. Daarmee komen moderne adjuvantia ook binnen het bereik van lokale vaccinproducenten in niet-geïndustrialiseerde landen.

New adjuvants in vaccines: safety and mechanism of action in historic perspective

Adjuvants are vaccine components that improve the immune response against the active pharmaceutical ingredient, the antigen. For decades only aluminium phosphate and aluminium hydroxide have been used. In the Netherlands they are being used in for instance DTP-IPV and DTP-IPV-Hib. Recently, vaccines containing other adjuvants are in use, like the pandemic influenza vaccines and Cervarix, one of the two HPV vaccines currently available.
Both the general public as well as health care professionals have many questions about these adjuvants. In this paper the history, mechanism of action and safety will be discussed. It will become clear that these adjuvants are not a recent development. Many years of development, clinical trials and post marketing surveillance increasingly guarantee safety and efficacy. Better understanding of the mechanism of action of adjuvants provide a solid basis for safe and effective use. It is expected that the adjuvant spectrum will be extended further.

Literatuur

1. O'Hagan D, Valiante NM. Recent advances in the discovery and delivery of vaccines and adjuvants. Nature Rev 2003; 2: 727-735.
2. Ramon G. Sur l'augmentation anormale de l'antitoxine chez les chevaux producteurs de serum antidiphterique. Bull Soc Centr Med Vet 1925; 101: 227-234.
3. Shirodkar S, Hutchinson RL, Perry DL, White JL, Hem SL. Aluminum compounds used as adjuvants in vaccines. Pharm Res 1990; 7: 1282-1288.
4. Lewis P, Loomis D. Allergic irritability: the formation of anti-sheephemolytic amboceptor in the normal and tuberculous guinea pig. J Exp Med 1924; 40: 503-515.
5. Hunter R, Strickland F, Kezdy F. The adjuvant activity of nonionic block polymer surfactants: I. The role of hydrophile–lipophile balance. J Immunol 1981; 127: 1244-1250.
6. Dupuis M, Murphy TJ, Higgins D et al. Dendritic cells internalize vaccine adjuvant after intramuscular injection. Cell Immunol 1998;186:18-27.
7. Dupuis M, McDonald DM, Ott G. Distribution of adjuvant MF59 and antigen gD2 after intramuscular injection in mice. Vaccine 2000; 18: 434-439.
8. Johnson AG, Gaines S, Landy M. Studies on the O antigen of Salmonella typhosa V: enhancement of antibody response to protein antigens by the purified lipopolysaccharide. J Exp Med 1956; 103: 225-246.
9. Ribi E, Amano K, Cantrell J et al. Preparation and antitumor activity of nontoxic lipid A. Cancer Immunol Immunother 1982; 12: 91-96.
10. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway C. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. Nature 1997; 388: 394-397.
11. Poltorak A, He X, Smirnova I et al. Defective LPS signalling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. Science 1998; 282: 2085-2088.
12. Lambrecht BN, Kool M, Willart MAM, Hammad H. Mechanism of action of clinically approved adjuvants. Curr Opinion Immunol 2009; 21:23-29.
13. Cooper CL,Davis HL, Morris ML et al. CPG 7909, an immunostimulatory TLR9 agonist oligodeoxynucleotide, as adjuvant to Engerix-B HBV vaccine in healthy adults: a double-blind phase I/II study. J.Clin Immunol 2004; 24: 693-701.
14. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M. Adjuvants and autoimmunity. Lupus 2009; 18: 1217-1225.
15. Steeghs L, van Vliet S, Uronen-Hansson H, et al. Neisseria meningitidis expressing lgtB lipopolysaccharide targets DC-SIGN and modulates dendritic cell function. Cellular Microbiol 2006; 8: 316-325.
16. Geeraedts F, Goutagny N, Hornung V et al. Superior immunogenicity of inactivated whole virus H5N1 influenza vaccine is primarily controlled by Toll-like receptor signalling. PLoS Pathogens 2008; 4:e1000138.
17. Geurtsen J, Vandebriel R, Gremmer E, Kuipers B, Tommassen J, van der Ley P. Consequences of the expression of lipopolysaccharide-modifying enzymes for the efficacy and reactogenicity of whole-cell pertussis vaccines. Microbes Infect 2007; 9:1096-1103.
18. Querec T, Bennouna S, Alkan S, et al. Yellow fever vaccine YF-17D activates multiple dendritic cell subsets via TLR2, 7, 8, and9 to stimulate polyvalent immunity. J Exp Med 2006; 203:413-424.
19. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Suspected Adverse Reaction Analysis CERVARIX Human papillomavirus (HPV) vaccine. www.mhra.gov.uk, 21 January 2010.
20. European Medicines Agency. Fifth pandemic pharmacovigilance weekly update. www.emea.europa.eu, 6 january 2010.
21. Medical Product Agency Zweden. Summary of adverse drug reaction reports in Sweden with Pandemrix (received up to Novermber 10). www.lakemedelsverket.se, 12 november 2009.
22. Phillips CJ, Matyas GR, Hansen CJ, Alving CR, Smith TC, Ryan MAK. Antibodies to squalene in US Navy Persian Gulf War veterans with chronic multisymptom illness. Vaccine 2009; 27: 3921-3926.

ARTIKEL

Intensieve surveillance van *Listeria monocytogenes* in Nederland, 2008

I.H.M. Friesema (1), Y. Doorduyn (1), C.M. de Jager (1), W.K. van der Zwaluw (2), D.W. Notermans (2), C.A.M. van Heerwaarden (3), A.E. Heuvelink (3), A. van der Ende (4), L. Spanjaard (4) en W. van Pelt (1)

Samenvatting: *Listeria monocytogenes* is een veelvoorkomende bacterie in onze leefomgeving en kan ziekte veroorzaken onder met name mensen met een lage weerstand, neonaten en zwangeren. In 2008 werden 52 patiënten gemeld waarvan 6 patiënten (11%) overleden. De incidentie is met 3,2 ziektegevallen per miljoen inwoners gedaald ten opzichte van 2006 en 2007 (resp 3,9 en 4.0). Ook de daling van het sterftepercentage zette door. (resp 28% en 17%). Van 38 patiënten (72%) werd een vragenlijst ontvangen. Van hen had 71% een onderliggend lijden zoals kanker of het gebruik van immunosuppressiva. De belangrijkste klinische verschijnselen bij listeriose waren meningitis (29%), maagdarminfectie (17%) en sepsis (11%). Vergelijking met 311 personen uit de algemene populatie liet zien dat mensen met onderliggend lijden of gebruik van immunosuppressiva duidelijk gevoeliger waren voor listeriose. Als mogelijke bronnen van infectie werden consumptie van worst, gekookte of gerookte ham, rauwkost/salade, haring of kip- of kalkoenvleeswaren genoemd. Vergelijking met controle personen uit de algemene bevolking leverde alleen op dat rosbief was gerelateerd aan een hoger risico op listeriose (2.39 (1.01-5.64)). Terwijl bij patiënten isolaten met serotypes 4b (43%) en 1/2a (35%) het meest werden aangetroffen, kwamen isolaten met serotypes 1/2a (44%), 3a (25%) en 1/2c (17%) het meest voor in voedsel.

1. RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, Epidemiologie en Surveillance
2. RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, Laboratorium voor Infectieziekten en Screening
3. Voedsel en Waren Autoriteit (VWA), Regionale Dienst Oost
4. Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis, AMC
E-mail: ingrid.friesema@rivm.nl

Inleiding

Listeria monocytogenes is een veelvoorkomende bacterie in onze leefomgeving. De bacterie kan overleven en groeien onder diverse, voor andere voedselpathogenen ongunstige, omstandigheden, zoals bij koelkasttemperatuur, hoge zoutconcentraties en lage pH-waarde. *L. monocytogenes* kan ziekte bij de mens veroorzaken, met name bij mensen met een lage weerstand, pasgeborenen en zwangeren (1-3). De ziekte kan leiden tot ernstige ziektebeelden, zoals meningitis en sepsis, en sterfte (3, 4). Bij zwangere vrouwen verlopen *Listeria*-infecties meestal asymptomatisch of veroorzaken een mild, griepachtig ziektebeeld, maar de infectie kan tevens leiden tot spontane abortus, doodgeboorte, vroeggeboorte of ernstige neonatale ziekte (3, 5, 6). Bij gezonde personen verloopt listeriose meestal mild en gaat dan vanzelf over na symptomen als gastro-enteritis en koorts (6, 7). Sinds 2005 bestaat in Nederland een geïntensiveerde surveillance voor *L. monocytogenes*. Sinds december 2008 is *L. monocytogenes* meldingsplichtig indien geïsoleerd uit feces, bloed of liquor of (in geval van een zwangerschap) uit materiaal van foetus, doodgeboren kind, pasgeboren kind of de moeder. In dit artikel presenteren we de resultaten over 2008.

Methode

Isolaten

Medisch microbiologische laboratoria wordt verzocht elke positieve kweek van *L. monocytogenes* te melden aan de lokale GGD. Daarnaast wordt de laboratoria gevraagd *Listeria*-isolaten van patiënten met meningitis of sepsis te blijven sturen naar het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (RBM), waarna het RBM de stammen doorstuurt naar het RIVM. Isolaten van patiënten met andere klinische vormen van listeriose kunnen door de laboratoria rechtstreeks naar het RIVM worden gestuurd. Op het RIVM worden de isolaten getypeerd met pulsed-field gelelectroforese (PFGE) en serotypering en onderzocht op clusters. Clusteranalyse van de fingerprints wordt uitgevoerd met het softwarepakket Bionumerics® met als doel

Tabel 1. Medische achtergrond op basis van vragenlijstgegevens van patiënten met een *L. monocytogenes*-infectie in 2008.

Medische achtergrond	2008 (n=38) N (%)	2007 (n=45) N (%)	2006 (n=50) N (%)	2005 (n=69) N (%)
Predisponerende condities				
Medicijngebruik				
Immunosuppressiva	14 (37)	15 (33)	22 (44)	29 (42)
Maagzuurremmers	5 (13)	4 (9)	6 (12)	18 (26)
Antibiotica	3 (8)	5 (11)	3 (6)	11 (16)
Kanker	13 (35)	16 (35)	18 (36)	18 (26)
Diabetes mellitus	11 (29)	6 (13)	7 (14)	15 (22)
Transplantatie	5 (13)	1 (2)	2 (4)	7 (10)
Chronische nierziekten	4 (11)	2 (4)	9 (18)	5 (7)
Chronische leverziekten	2 (5)	1 (2)	2 (4)	6 (9)
Immuunstoornissen	2 (5)	1 (2)	2 (4)	9 (13)
Zwangerschap (of geboorte)	1 (3)	3 (7)	5 (10)	4 (6)
Alcoholisme	0	0	2 (4)	6 (9)
Totaal, tenminste 1 predisponerende conditie	27 (71)	34 (76)	40 (80)	59 (86)
Niet-predisponerende condities				
Hart- en vaatziekten	15 (39)	13 (29)	9 (18)	28 (41)
Longziekten	7 (18)	7 (16)	7 (14)	14 (20)
Ziekten van maagdarmkanaal	6 (16)	8 (18)	4 (8)	14 (20)
Reuma	1 (3)	3 (7)	2 (4)	10 (14)
Overige ziekten	7 (18)	11 (24)	16 (32)	17 (25)
Totaal, tenminste 1 niet-predisponerende ziekte	20 (53)	26 (58)	28 (56)	50 (72)
Aantal gezonde patiënten zonder medicijnen	4 (11)	3 (7)	5 (10)	3 (5)

het identificeren van gerelateerde patiënten en de mogelijke bron van infectie. Isolaten met minimaal 80% overeenkomstige fragmenten bij gebruik van het restrictie-enzym AscI en tenminste 95% bij ApaI of 100% overeenkomstige fragmenten bij gebruik van AscI worden beschouwd als nauw verwante stammen.

De VWA onderzoekt jaarlijks diverse soorten voedsel op *L. monocytogenes* in het kader van routine-inspecties, specifieke projecten en naar aanleiding van meldingen van voedselinfecties en klachtenonderzoek. De serotypes van de voedselisolaten zijn vergeleken met die van de patiëntisolaten.

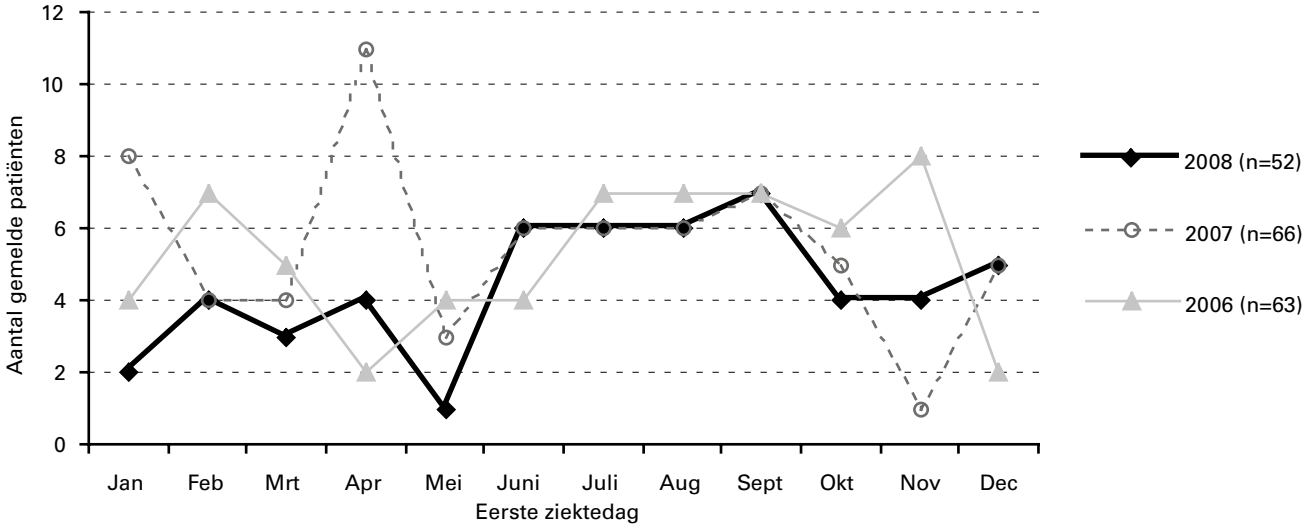
Vragenlijsten

GGD'en wordt verzocht bij elke patiënt met listeriose een vragenlijst af te nemen met vragen over medische achtergrond, klinisch beloop en blootstelling aan mogelijke risicofactoren in de 30 dagen voor het begin van de klachten. Deze vragenlijst is per december 2008 verkort en onderdeel geworden van de meldingsplicht. Informatie over de mogelijke bron wordt verkregen uit de vragenlijsten of door een overeenkomstige typering van een voedselisolaat. Sinds juli 2008 ontvangt een telkens nieuwe, aselecte steekproef van controlepersonen elk kwartaal een vragenlijst vergelijkbaar met die van de patiënt. Deze vragenlijst wordt voor verschillende voedselgerelateerde en respiratoire ziekten gebruikt. Deze frequentie ondervangt seizoensinvloeden. Gegevens uit de vragenlijst van de eerste 3 zendingen (juli en november 2008, maart 2009) zijn vergeleken met de antwoorden uit de vragenlijsten van de listeriosepatiënten. De adressen zijn afkomstig uit de Gemeentelijke Basis Administraties (GBA) van 38 gemeenten verspreid over Nederland. In totaal zijn er 402 controlevragenlijsten teruggekomen (respons 34,4%). Vanwege de leeftijdsverdeling van de patiëntengroep zijn alleen personen van 35 jaar en ouder in de analyse betrokken. Op basis hiervan bleven 36 patiënt- en 311 controlegroepvragenlijsten over voor analyse.

Resultaten

Ziektegevallen

In 2008 werden 52 patiënten gemeld met een infectie met *L. monocytogenes*, waarvan 1 zwangerschapsgerelateerde patiënt. Dit komt overeen met een incidentie van 3,2 ziektegevallen per miljoen inwoners in Nederland. Een groot deel van de patiënten in 2008 werd ziek tussen juni en september (60%), zoals te zien is in figuur 1. De mediane leeftijd van de patiënten was 70 jaar, 85% was 50 jaar of ouder. Zes patiënten (11%) overleden.



Figuur 1. Aantal gemelde patiënten met een *L. monocytogenes*-infectie in 2006-2008 op basis van maand van eerste ziektedag of, indien onbekend, afnamedatum van de positieve kweek.

Tabel 2. Vergelijking van risicofactoren tussen patiënten met listeriose en controlepersonen van 35 jaar en ouder, 2008

Risicofactoren	% patiënten (n=36)	% controles (n=311)	OR	(95% BI)*
Activiteiten				
Reis buitenland	12	12	1.11	(0.35-3.46)
Contact met landbouwdieren	16	31	0.57	(0.20-1.60)
Eten in restaurant	60	52	2.04	(0.89-4.68)
Voedselconsumptie				
Tartaar	24	38	0.72	(0.27-1.92)
Rosbief	46	31	2.39	(1.01-5.64)
Corned beef	24	11	2.71	(0.94-7.77)
Paté	32	32	1.20	(0.47-3.03)
Rauwe ham	44	41	1.30	(0.54-3.09)
Gekookte/gerookte ham	77	69	1.62	(0.60-4.39)
Kip/kalkoen vleeswaren	56	81	0.33	(0.14-0.77)
Gerookte zalm	38	57	0.55	(0.23-1.31)
Gerookte makreel	35	36	0.70	(0.29-1.72)
Garnalen	28	36	0.98	(0.37-2.57)
Haring	61	51	1.05	(0.45-2.45)
Totaal zachte kazen	26	67	0.20	(0.09-0.45)
Rauwkost/salade	68	95	0.18	(0.07-0.48)
Medicijngebruik				
Immunosuppressiva	39	2	49.64	(14.37-171.40)
Maagzuurremmers	14	8	1.95	(0.66-5.76)
Antibiotica	8	7	1.18	(0.32-4.35)
Aandoeningen				
Kanker	36	1	60.60	(16.18-226.88)
Diabetes mellitus	31	7	4.13	(1.73-9.87)
Hart- en vaatziekten	33	6	5.10	(2.08-12.52)
Longziekten	19	5	4.36	(1.57-12.08)
Ziekten van maagdarmkanaal	17	5	4.81	(1.65-14.04)

*** Odds ratio met 95% betrouwbaarheidsinterval, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht**

Tabel 3. Vragenlijstgegevens over activiteiten en voedselconsumptie* in de 30 dagen vóór de klachten bij patiënten met een *L. Monocytogenes* infectie in 2008.

Risicofactoren	2008 (n=38) N (%)	2007 (n=45) N (%)	2006 (n=50) N (%)	2005 (n=69) N (%)
Activiteiten				
Reis buitenland	4 / 36 (11)	8 / 42 (19)	3 / 48 (6)	6 / 67 (9)
Contact met landbouwdieren	6 / 33 (18)	2 / 41 (5)	4 / 48 (8)	4 / 67 (6)
Eten in restaurant	19 / 32 (59)	18 / 36 (50)	21 / 45 (47)	30 / 66 (45)
Voedselconsumptie				
Worst/worstjes	25 / 28 (89)	24 / 34 (71)	28 / 45 (62)	40 / 65 (62)
Tartaar	7 / 26 (27)	4 / 36 (11)	10/45 (22)	11 / 64 (17)
Rosbief	12 / 27 (44)	9 / 36 (25)	14/45 (31)	15 / 63 (24)
Corned beef	7 / 26 (27)	9 / 36 (25)	6/45 (13)	8 / 62 (13)
Paté	9 / 26 (35)	10 / 35 (29)	18 / 44 (41)	19 / 64 (30)
Rauwe ham	11 / 26 (42)	14 / 36 (39)	18 / 45 (40)	25 / 62 (40)
Gekookte/gerookte ham	22 / 28 (79)	21 / 34 (62)	29 / 44 (66)	48 / 63 (76)
Kip/kalkoen vleeswaren	17 / 29 (59)	19 / 35 (54)	21 / 45 (47)	39 / 64 (61)
Gerookte zalm	10 / 27 (37)	9 / 34 (26)	22 / 47 (47)	32 / 65 (49)
Gerookte makreel	9 / 27 (33)	9 / 33 (27)	9 / 44 (20)	20 / 63 (32)
Garnalen	7 / 26 (27)	7 / 34 (21)	15 / 44 (34)	22 / 63 (35)
Haring	18 / 30 (60)	17 / 35 (50)	22 / 46 (48)	- #
Totaal zachte kazen	9 / 28 (32)	19 / 36 (53)	20 / 45 (44)	31 / 63 (49)
Slagroom	15 / 30 (50)	12 / 42 (29)	22 / 47 (47)	28 / 63 (44)
Rauwkost/salade	21 / 30 (70)	30 / 39 (77)	36 / 46 (78)	53 / 66 (80)

*** Consumptie van voedsel alleen weergegeven indien door tenminste 25% van de patiënten genoemd (zeker of mogelijk).**
 # Vraag was in 2005 nog niet in de vragenlijst opgenomen.

Klinisch beeld en risicofactoren

Voor 38 patiënten (73%) werd een vragenlijst ingestuurd. De belangrijkste klachten waren koorts (82%) en ernstige vermoeidheid (70%), gevolgd door verwardheid (39%), benauwdheid (39%) en diarree (36%). De diagnose meningitis werd het meest gesteld (29%), gevolgd door maagdarminfectie (17%), sepsis (11%), longontsteking (9%), endocarditis (6%) en encefalitis (3%). Bij het zwangerschapsgerelateerde geval had de moeder tijdens de zwangerschap koorts en buikpijn, het kindje is in de baarmoeder overleden.

Bij 27 van de 38 patiënten met vragenlijstgegevens (71%) was tenminste 1 predisponerende factor voor listeriose aanwezig. Het gebruik van immunosuppressiva (37%) en het hebben van kanker (35%) kwamen het meeste voor (tabel 1). Vier patiënten (11%) waren voorheen gezond en gebruikten geen medicijnen. Medicijngebruik en de aandoeningen die door meer dan 5 patiënten waren gemeld, zijn vergeleken met de factoren bij controlepersonen (tabel 2). Voor maagzuurremmers en antibiotica werd geen significant verschil gevonden. Gebruik van immunosuppresiva was daarentegen wel een duidelijke risicofactor met een OR, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht, van 49,6 (95% BI 14,4-171,4). Van de aandoeningen was kanker veruit het sterkst gerelateerd aan listeriose (OR=60,6; 16,2-226,9). De andere aandoeningen (diabetes, maag-darmziekten, longziekten en hart- en vaatziekten) gaven een 4 tot 5 maal hoger risico op *Listeria*.

De meeste patiënten meldden worst, gekookte of gerookte ham, rauwkost/salade, haring of kip- of kalkoenvleeswaren te hebben gegeten, of aten in een restaurant (tabel 3). De patiënten met *Listeria* in 2008 zijn op de risicofactoren uit tabel 3 (behalve worst en slagroom die niet beschikbaarbekend waren voor de controles) vergeleken met de algemene populatie. Alleen rosbief kwam naar voren als significante risicofactor met een odds ratio van 2,4 (tabel 2). Het is opmerkelijk dat kip- of kalkoenvleeswaren, rauwkost/salade en zachte kazen significant minder vaak werden gegeten door patiënten met een *Listeria*-infectie ten opzichte van de algemene populatie.

Serotypering van patiënt- en voedselisolaten

Het RIVM ontving 50 isolaten van 46 patiënten voor bevestiging en nadere typering. Het waren voornamelijk isolaten uit bloed (66%) en liquor (26%). Van de 46 patiënten bleek 43% geïnfecteerd met *L. monocytogenes* serotype 4b, 35% met serotype 1/2a en 15% met serotype 1/2b. De isolaten van 3 patiënten (7%) waren van andere serotypes. Er was geen duidelijke seizoenstrend zichtbaar in het voorkomen van bepaalde serotypes.

De VWA onderzocht in 2008 bijna 4000 voedselmonsters op *L. monocytogenes*, waarbij in totaal 197 isolaten uit 177 positieve voedselmonsters getypeerd werden: 132 isolaten uit 120 monsters (veelal gerookte) vis, 63 uit 55 monsters vlees(waren) en 2 uit 2 maaltijden. *L. monocytogenes* serotype 1/2a werd in de voedselmonsters het meest gevonden (44% van de isolaten), gevolgd door serotype 3a (25%), 1/2c (17%), 1/2b (5%), 4b (5%) en 4d (2%). Af en toe werden ook andere serotypes, waaronder 4dc en 4e, aangetoond. In 2 monsters met 3 isolaten werd zowel serotype 1/2a als 1/2b gevonden.

Clusteranalyse

Met PFGE werden 7 clusters van patiënten geïdentificeerd, variërend in omvang van 2 tot 5 patiënten. Voor de meerderheid van de clusters was een epidemiologische relatie tussen de patiënten minder waarschijnlijk, vanwege de grote tijdsintervallen (> 1,5 maand) tussen de eerste ziektedagen en/of de grote geografische spreiding van de woonplaatsen van de patiënten. Daarnaast ontbrak voor een aantal mogelijk gerelateerde patiënten informatie over de bron, omdat de vragenlijsten van deze patiënten niet of onvolledig waren ingevuld. Van alle 7 clusters was het PFGE-patroon in de jaren ervoor al eens gevonden. Voor 2 clusters was het patroon slechts 1 keer eerder binnen de surveillance (2005-2007) gezien, voor de overige 5 clusters was dit 5-11 keer. Voor 1 cluster van 4 patiënten was een epidemiologische relatie tussen de patiënten mogelijk. Twee woonden vrij dicht bij elkaar en 2 hadden een eerste ziektedag met 1 week verschil. Alle 4 rapporteerden haring te hebben gegeten en 3 worst.

Discussie en conclusie

De incidentie was met 3,2 ziektegevallen per miljoen inwoners in 2008 lager dan in 2006 (3.9) en 2007 (4.0). Er is dus een lichte afname in incidentie van listeriose in Nederland te zien. De Nederlandse incidentie is daarmee vergelijkbaar met het gemiddelde voor de Europese Unie (3,5) (8). Ook het sterftepercentage lijkt geleidelijk af te nemen van 28% in 2006 en 17% in 2007 naar 11% in 2008. Dit lijkt niet veroorzaakt te worden door een groter aantal meldingen van milder verlopende listeriose, aangezien er geen stijging in het aantal meldingen per jaar is en de percentages van onderliggend lijden tussen de jaren vergelijkbaar zijn.

Voeding is de belangrijkste besmettingsbron van *Listeria*. Echter, het risico op een infectie door *L. monocytogenes* wordt voor een groot deel bepaald door onderliggend lijden (3, 6). Vergelijking van de patiënten met de algemene bevolking wat betreft onderliggend lijden en voedingspatroon heeft dit ook laten zien voor de Nederlandse situatie. Bestrijding van listeriose kan daarom ten eerste gericht wordenrichten op de controle van risicovolle voedingsmiddelen, zoals zuivelproducten en kant-en-klaarproducten en ten tweede op het adviseren van risicogroepen om hoog-risicoproducten, zoals zachte kazen, gerookte zalm, rauwe melk en rauw vlees te vermijden. De significante lagere consumptie van zachte kazen, kip/kalkoen vleeswaren en rauwkost(salade) door patiënten met listeriose ten opzichte van de controlepersonen lijkt er op te wijzen dat dergelijke adviezen ook daadwerkelijk worden gegeven.

Het is niet eenvoudig om een humane uitbraak van listeriose te detecteren, omdat patiënten niet altijd geografisch geclusterd zijn en door de lange incubatietijd ook in tijd verspreid voor kunnen komen. PFGE-typering van patiëntisolaten is een algemeen erkende methode om clusters van isolaten te identificeren. Echter, identieke PFGE-types kunnen soms ook worden gevonden bij isolaten zonder enige voor de hand liggende link.
In de Verenigde Staten, waar veel ervaring is met het PulseNet-project, werd duidelijk dat sommige PFGE-types zonder epidemiologisch verband, wijdverspreid kunnen voorkomen (9). Deze types representeren vermoedelijk een stabiele kloon die in staat is om succesvol te overleven onder verschillende omstandigheden. Clusters gevormd door isolaten met een zelfde PGFE-patroon, dat normaal niet wijdverspreid voorkomt, zijn waarschijnlijker dan die gevormd door isolaten met een patroon dat veel voorkomt.

Met de meldingsplicht is de surveillance van listeriose veilig gesteld. Daarbij is ervoor gekozen om vragen over onderliggend lijden en risicofactoren in het meldingsformulier op te nemen. Het aantal vragen is hiermee teruggebracht, waardoor de belasting voor de patiënten, die vaak nog ernstig ziek zijn of, in geval van overlijden, de nabestaanden, minder groot is. Om brononderzoek en eventuele interventies naar aanleiding daarvan mogelijk te maken, blijft het van belang om, indien de omstandigheden het toelaten, zo snel mogelijk en van zoveel mogelijk patiënten gegevens te verzamelen.

Dankwoord
Alle GGD'en en medisch microbiologische laboratoria worden hartelijk bedankt voor hun medewerking bij de verzameling van de patiëntgegevens en het insturen van isolaten, alsook alle patiënten voor hun medewerking bij het invullen van de vragenlijst, onder vaak moeilijke omstandigheden.

Enhanced laboratory-based surveillance of *Listeria monocytogenes* in the Netherlands, 2008

Since 2005, the surveillance of *Listeria monocytogenes* is enhanced in the Netherlands. Cooperation with the Food and Consumer Product Safety Authority (VWA) started in 2006. In 2008, 52 patients were reported, of whom 1 pregnancy related case. Six patients (11%) died. In 2008, the incidence of listeriosis was 3.2 cases per million inhabitants, which is somewhat lower than the incidences in 2006 and 2007 (3.9-4.0 per million). The number of lethal cases also decreased as compared to 2007 (17%) and 2006 (28%). For 38 patients (72%), a questionnaire was returned. 71% Of these patients suffered from underlying diseases, mostly malignancies, or were undergoing immunosuppressive therapy. The most common clinical consequences of listeriosis were meningitis (29%), gastroenteritis (17%) and sepsis (11%). Comparison of underlying disease and medicine use between cases and 311 persons from the general population showed that persons with underlying disease or use of immunosuppressives have significant increased risk of developing listeriosis. Possible sources of infection reported in the questionnaire were consumption of sausages, cooked or smoked ham, salads, herring or sliced cold chicken or turkey meats. Comparison of consumption of food products with the general population did not yield clear risky products for *Listeria*. Only rosbeef was related to an increased risk (2.39 (1.01-5.64)). *L. monocygenes* of serotypes 4b (43%) and 1/2a (35%) were usually found in patients and isolates of serotypes 1/2a (44%), 3a (25%), and 1/2c (17%) usually in food.

Literatuur

1. Gerner-Smidt P, Ethelberg S, Schiellerup P, Christensen JJ, Engberg J, Fussing V, et al. Invasive listeriosis in Denmark 1994-2003: A review of 299 cases with special emphasis on risk factors for mortality. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 618-624.
2. Goulet V, Hedberg C, Le Monnier A, De Valk H. Increasing incidence of listeriosis in France and other European countries. Emerg Infect Dis 2008; 14: 734-740.
3. Kasper S, Huhulescu S, Auer B, Heller I, Karner F, Würzner R, et al. Epidemiology of listeriosis in Austria. Wiener Klinische Wochenschrift 2009; 121: 113-119.
4. Doganay M. Listeriosis: Clinical presentation. FEMS Immunol Med Microbiol 2003; 35: 173-175.
5. Benshushan A, Tsafrir A, Arbel R, Rahav G, Ariel I, Rojansky N. *Listeria* infection during pregnancy: A 10 year experience. Isr Med Assoc J 2002; 4: 776-780.
6. Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. Microbes Infect 2007; 9: 1236-1243.
7. Drevets DA, Bronze MS. *Listeria monocytogenes*: Epidemiology, human disease, and mechanisms of brain invasion. FEMS Immunol Med Microbiol 2008; 53: 151-165.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2008. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2008.
9. Fugett EB, Schoonmaker-Bopp D, Dumas NB, Corby J, Wiedmann M. Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) analysis of temporally matched *Listeria monocytogenes* isolates from human clinical cases, foods, ruminant farms, and urban and natural environments reveals source-associated as well as widely distributed PFGE types. J Clin Microbiol 2007; 45: 865-873.

AANKONDIGING

Nieuwe leergang Arts Infectieziektebestrijding

NSPOH
Netherlands School of
Public & Occupational Health

Inhoud
Infectieziektebestrijding is een profielopleiding in de eerste fase van de beroepsopleiding Arts Maatschappij & Gezondheid die leidt tot registratie arts infectieziektebestrijding. Alle aspecten van de infectieziektebestrijding worden in de opleiding uitgediept. De deelnemer krijgt kennis over de verschillende infectieziekten en de theoretische onderbouwing van het vroegtijdig opsporen, de transmissie, de behandeling en de preventie van deze ziekten. Hij leert binnen welk kader het werk van de infectieziektebestrijding valt, welke netwerken er nodig zijn om een goede bestrijding op te zetten en wat het nut is van surveillance op regionaal en mondiaal niveau. De deelnemer ontdekt hoe hij samen met anderen succesvol beleid voor infectieziektebestrijding kan ontwikkelen en uitvoeren. De praktijkscholing staat in de opleiding centraal en loopt parallel met het cursorisch onderwijs. Na afronding van de eerste fase kan de deelnemer verder met de tweede fase van de opleiding, om deze af te sluiten met de specialistenregistratie Arts Maatschappij & Gezondheid. De losse modulen kunnen ook als geaccrediteerde bij- en nascholing worden gevolgd.

Voor wie
Deze beroepsopleiding is bedoeld voor de arts werkzaam in de infectieziektebestrijding en -preventie. U wilt uw kennis actualiseren én handelen in de praktijk aanscherpen.

Wanneer	vanaf 13 april
Meer info	www.nspoh.nl/infectieziekte of (020) 4097000.

Basisprincipes infectieziektebestrijding

onderdeel van Opleiding infectieziektebestrijding

Inhoud
Deze module gaat in op de basisprincipes van de infectieziektebestrijding. Middels casuïstiek wordt o.a. de wet- en regelgeving, de achtergronden en toepassing van richtlijnen, eventuele samenwerkingspartners, de registratie en het beleid behandeld. Ook het toepassen van epidemiologische begrippen en het verkrijgen van kennis over een aantal belangrijke infectieziekten (inclusief tbc en soa) ontbreken niet in de module. Aan bod komt ook de organisatie van de infectieziektebestrijding in brede zin.

Doelgroep
Artsen werkzaam in de infectieziektebestrijding. Ook artsen werkzaam in een ander domein, maar interesse voor de infectieziektebestrijding zijn welkom. Hierbij valt te denken aan huisartsen, bedrijfsartsen en specialisten ouderengeneeskunde.

Data	Dinsdag 13, 20 en 27 april, 18 en 25 mei 2010
Locatie	NSPOH te Amsterdam
Kosten	€ 1.750
Informatie	www.nspoh.nl, tel. 020-4097000, info@nspoh.nl

AANKONDIGING

Boerhaave course The future of vaccinology

About this course

The rationale behind this new course is the following: Jenner's discovery and development of the vaccine against smallpox is far removed from today's procedures for vaccines, which are based on strict rules for the evaluation of safety and efficacy of vaccines. However, these improvements also led to a considerable increase in the time and costs needed for vaccine development. The vaccine market is expanding rapidly and many scientists and medical and public health experts are part of the increasing army of vaccinologists. They usually bring in there own expertise and discover the world of vaccines and the vaccine value chain by training on the job. This chain starts with scientific discovery and ends with post marketing surveillance, evaluation of the safety and efficacy of vaccines in the real world.

The course 'The future of Vaccinology' aims to train participants to helicopter above the world of vaccines and gain a general overview, but also to zoom in on the various links of this chain. This approach is based on the conviction that a better understanding of the whole chain will lead to savings in time, effort and money.

Who should apply?

This course is meant for a wide range of scientists, health professionals and policy makers involved in vaccine development, vaccine production, vaccine licensing and vaccine use. Participants from industry, academia, governmental and non-governmental organisations are welcome.

A maximum of 48 persons can be admitted.

Date	April 19-23 and May 31 - June 6
Venue	Leiden University Medical Center Albinusdreef 2 LEIDEN The Netherlands
Accreditation	The application for CME Accreditation by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) is ongoing.
Registration fee	Registration (including all meals mentioned in the program) - Industry (€ 2500.00) - Non profit organisations (€ 1200.00)
Information	Boerhaave Committee, P.O. Box 9600, 2300 RC Leiden, e-mail: boerhaavenet@lumc.nl

VAN DE LCI

Richtlijnen

Rotavirusinfectie

De richtlijn Rotavirusinfectie is een nieuwe richtlijn. De incidentie van rotavirusinfecties in Nederland wisselt per jaar: in de algemene populatie is deze tussen de 110.000 en 325.000 gevallen per jaar. De meeste rotavirusinfecties komen voor in de winter en in het vroege voorjaar. Vooral bij een kleine lokale epidemie van gastro-entiritis met een explosief karakter dient men attent te zijn op dit virus.
Individuele gevallen van rotavirusinfectie zijn niet meldingsplichtig, maar clusters van gastro-enteritiden in instellingen zijn, conform Artikel 26 van de Wet publieke gezondheid, wel meldingsplichtig.
De GGD kan bij een een ernstig ziektebeeld of een aanhoudende uitbraak contact opnemen met het RIVM voor nadere virustypering. Ook kan de GGD adviseren bij het weren van personeel, met name bij zorginstellingen en bedrijven op het gebied van voedselbereiding. In verband met het besmettingsrisico is ook het geven van hand- en toilethygiëneadviezen aan betrokkenen belangrijk.
Vanuit volksgezondheidsperspectief is het weren van kinderen van kinderdagverblijven en scholen niet noodzakelijk.

Tinea capitis

De richtlijn Tinea capitis is herzien. Hoewel een individueel geval van Tinea capitis niet meldingsplichtig is - slechts bij meerdere gevallen in een instelling geldt meldingsplicht op basis van artikel 26 van de Wet publieke gezondheid - kan de GGD zeker behulpzaam zijn in bepaalde gevallen, bijvoorbeeld bij langdurige uitbraken. De GGD kan dan actief gaan zoeken naar personen met klachten in het gezin, op school of in de instelling, en adviezen geven aan patiënten, contacten en instellingen om verdere besmettingen te voorkomen. Zie hiervoor paragraaf 9.3.

Pertussis (kinkhoest)

Conform de ECDC-meldingscriteria is kinkhoest veroorzaakt door *B. parapertussis* toegevoegd als meldingsplichtige ziekte. *B. parapertussis* is nauw verwant aan *B. pertussis* maar produceert geen pertussistoxine, waardoor de klachten over het algemeen milder zijn dan bij *B. pertussis.*

Pediculus humanus capitis (hoofdluis)

In de richtlijn Pediculus humanus capitis (hoofdluis) is in paragraaf 7 het middel 'Para Speciaal' verwijderd. Dit is namelijk geen behandeloptie meer omdat de registratie van dit middel eind 2009 is ingetrokken.

Draaiboeken

Herziene uitgave draaiboek Pokken

De eerste versie van dit draaiboek dateert van 2003 en is nu herzien. Het draaiboek is met name geactualiseerd op gegevens over ketenpartners betrokken bij een uitbraak van pokken.

REGISTRATIE INFECTIEZIEKTEN

Meldingen Wet publieke gezondheid

	Week 45-48 totaal	Week 49-53 totaal	Week 01-04 totaal	Totaal t/m week 04 2010	Totaal t/m week 04 2009
Groep A					
Pokken	0	0	0	0	0
Polio	0	0	0	0	0
Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)	0	0	0	0	0
Groep B1					
Difterie	0	0	0	0	0
Humane infectie met aviair influenzavirus*	0	0	0	0	0
Pest	0	0	0	0	0
Rabiës	0	0	0	0	0
Tuberculose	71	94	60	60	48
Virale hemorragische koorts	0	0	0	0	0
Groep B2					
Buiktyfus	4	1	6	6	2
Cholera	0	2	1	1	0
Hepatitis A	9	5	17	17	16
Hepatitis B Acuut	10	14	27	27	24
Hepatitis B Chronisch	121	77	187	187	118
Hepatitis C Acuut	0	0	7	7	3
Invasieve groep A-streptokokkeninfectie*	15	5	27	27	28
Kinkhoest	362	232	489	489	412
Mazelen	0	0	0	0	0
Paratyfus A	3	0	4	4	0
Paratyfus B	1	0	1	1	0
Paratyfus C	0	1	0	0	0
Rubella	0	2	0	0	0
STEC/enterohemorragische *E.coli*-infectie	23	16	25	25	9
Shigellose	4	60	32	32	107
Voedselinfectie	3	4	6	6	3
Groep C					
Antrax	0	0	0	0	0
Bof*	0	5	14	14	5
Botulisme	0	0	0	0	0
Brucellose	0	0	0	0	0
Gele Koorts	0	0	0	0	0
Hantavirusinfectie*	1	3	1	1	0
Invasieve Haemophilus influenzae type b-infectie*	0	0	16	16	0
Invasieve pneumokokkenziekte (bij kinderen)*	5	3	5	5	0
Legionellose	60	29	11	11	24
Leptospirose	3	3	0	0	5
Listeriose*	1	3	8	8	2
MRSA-infectie (clusters buiten ziekenhuis)*	0	0	0	0	0
Malaria	9	24	25	25	9
Meningokokkenziekte	8	6	16	16	0
Psittacose	5	6	9	9	1
Q-koorts	77	62	21	21	8
Tetanus*	0	0	0	0	0
Trichinose	1	0	0	0	0
West-Nijlvirusinfectie*	0	0	0	0	0
Ziekte van Creutzfeldt-Jakob - Klassiek	0	0	1	1	0
Ziekte van Creutzfeldt-Jakob - Variant	0	0	0	0	0

In de bovenstaande tabel zijn de meldingsplichtige infectieziekten ingedeeld zoals beschreven in de Wet publieke gezondheid. Deze meldingen zijn geaccordeerd door het RIVM. Voor actuele aantallen van Nieuwe Influenza H1N1 verwijzen wij u naar de themasite over dit onderwerp: http://www.rivm.nl/nieuwe-influenza/. Contactpersoon: S.M. van der Plas, RIVM, CIb, Epidemiologie en Surveillance, e-mail: Simone.van.der.plas@rivm.nl * = meldingsplichtig sinds 01-12-2008

Meldingen uit de virologische laboratoria

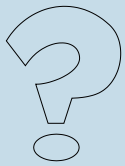
	Week 45-48 totaal	Week 49-53 totaal	Week 01-04 totaal	Totaal t/m week 04 2010	Totaal t/m week 04 2009
Enterovirus	99	57	28	28	13
Adenovirus	100	113	108	108	95
Parechovirus	27	13	13	13	12
Rotavirus	28	60	186	186	279
Norovirus	155	299	455	455	293
Influenza A-virus	6	33	315	315	46
Influenza B-virus	5	3	7	7	16
Influenza C-virus	0	0	0	0	0
Parainfluenza	12	32	23	23	23
RS-virus	569	930	431	431	422
Rhinovirus	119	87	65	65	60
Mycoplasma Pneumoniae	39	39	48	48	39
hMPV	25	63	58	58	55
Coronavirus	47	82	48	48	23
Chlamydia psittaci	6	2	0	0	3
Chlamydia pneumoniae	3	5	1	1	5
Chlamydia trachomatis	1360	1256	1106	1106	793
Hiv 1	86	75	76	76	74
Hiv 2	0	0	0	0	0
HTLV	0	0	0	0	0
Hepatitis A-virus	9	6	6	6	3
Hepatitis B-virus	128	120	97	97	101
Hepatitis C-Virus	65	48	58	58	59
Hepatitis D-Virus	1	2	0	0	5
Hepatitis E-Virus	0	0	1	1	0
Bofvirus	5	8	1	1	3
Mazelenvirus	1	0	0	0	1
Rubellavirus	2	1	0	0	2
Parvovirus	6	20	16	16	13
Coxiella burnetii	2	2	4	4	0
Rickettsiae	2	2	2	2	0
Denguevirus	12	30	10	10	3
Hantavirus	0	1	0	0	0
West-Nijlvirus	0	0	0	0	0

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, CIb, Laboratorium voor Infectieziekten en Screening, e-mail: Harrie.van.der.Avoort@rivm.nl. Contactpersoon overige virussen: S.M. van der Plas, RIVM, CIb, Epidemiologie en Surveillance, e-mail: Simone.van.der.Plas@rivm.nl

MRSA-overzicht

	Week 45-48 totaal	Week 49-53 totaal	Week 01-04 totaal	Totaal t/m week 04 2010	Totaal t/m week 04 2009
totaal aantal MRSA-isolaten	233	171	220	220	321
buitenlandgerelateerde isolaten*	5	5	5	5	6
veegerelateerde isolaten	99	62	107	107	158
screeningsisolaten	155	103	146	146	217
isolaten uit mogelijk infectieus materiaal	67	53	67	67	75
Top 5 van spatypes	t011 (57)	t011 (47)	t011(62)	t011(62)	t011(90)
	t108 (27)	t002 (14)	t108 (25)	t108 (25)	t108 (45)
	t991 (13)	t008 (11)	t008 (17)	t008 (17)	t008 (38)
	t008 (11)	t108 (11)	t002 (10)	t002 (10)	t064 (14)
	t019 (10)	t019 (9)	t032 (8)	t032 (8)	t002 (10)

* op basis van ingestuurde vragenlijsten. Contactpersoon: A.P.J. Haenen, RIVM, CIb, Epidemiologie en Surveillance, e-mail: Anja.Haenen@rivm.nl



Lammetjesaaidagen: een Q-koortsrisico voor het publiek?

Een GGD meldt dat in haar regio lammetjesaaidagen worden georganiseerd. De gemeente vraagt de GGD advies over de risico's voor het publiek, in verband met het afgeven van een vergunning. Waar moet de GGD bij het advies rekening mee houden?

Afgezonderd aflammeren verplicht

In de Kamerbrief van 26 januari hebben de ministers van VWS en LNV een hygiëneprotocol voor kinderboerderijen en kleinschalige houderijen bekendgemaakt. Hierin staan hygiëneadviezen voor kleinschalige bedrijven, zoals kinderboerderijen, zorgboerderijen en schapenbedrijven die lammetjesaaidagen houden. Per 26 januari is het advies om drachtige geiten en schapen op kinderboerderijen en andere bedrijven met een publieksfunctie, gescheiden van het publiek te laten aflammeren (geboorte), omgezet in een verplichte maatregel. Dit betekent dat alleen dierenartsen of verzorgers de stal waar de drachtige dieren staan mogen betreden. De periode van afzondering duurt vanaf vier maanden dracht tot twee weken na het aflammeren.

Kinderboerderijen

Als een kinderboerderij niet de beschikking heeft over een aparte afgesloten ruimte om de dieren te laten aflammeren, dan moeten de dieren uiterlijk na de vierde maand van de dracht overgebracht worden naar een locatie zonder publieksfunctie. Daar kunnen de dieren dan aflammeren. Als op deze locatie ook andere geiten en schapen staan, dan mogen de dieren na het aflammeren niet meer terugkeren naar de kinderboerderij. Ook de geboren dieren moeten dan op de locatie waar ze geboren zijn blijven. Als de dieren op de andere locatie helemaal apart hebben gestaan, dan mogen zij twee weken na het aflammeren wel teruggebracht worden naar de kinderboerderij. Een andere mogelijkheid is om de kinderboerderij gedurende de gehele lammerperiode (vier maanden na aanvang van de dracht tot twee weken na het aflammeren) te sluiten voor het publiek. De regels voor het verplicht aflammeren gelden voor gevaccineerde én voor niet-gevaccineerde dieren. Het organiseren van lammetjesaaidagen is alleen toegestaan als alle dieren op het bedrijf twee keer zijn gevaccineerd tegen Q-koorts.

Schaapskooi met een publieksfunctie

Omdat de dieren van het bedrijf dat de lammetjesaaidagen wilde organiseren nog niet volledig gevaccineerd zijn, kan er geen vergunning voor dit evenement worden verleend. De GGD is geadviseerd om de dierhouder het hygiëneprotocol onder de aandacht te brengen en zonodig de VWA erbij te betrekken.

Bronnen

- Kamerbrief Q-koorts 26 januari http://www.minlnv.nl/portal/page?_pageid=116,1640321&_dad=portal&_schema=PORTAL&p_file_id=49662
- Hygiëneprotocol voor geiten- en schapenbedrijven met een publieke functie. http://www.minlnv.nl/portal/page?_pageid=116,1640321&_dad=portal&_schema=PORTAL&p_file_id=49682

Voor correspondentie over deze rubriek: lci@rivm.nl.