



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Infectieziekten Bulletin

Jaargang 24 | nummer 3 | maart 2013

Rabiësvaccinatie na eekhoornbeet?

Legionella op cruiseschepen

Revaccinatie tegen hepatitis B bij non-responders



Colofon

Hoofdredactie

Mw. W.L.M. Ruijs, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM
helma.ruijs@rivm.nl

Eindredactie

L.D. van Dooren, Communicatie, RIVM
lodewijk.van.dooren@rivm.nl
Postbus 1, 3720 BA Bilthoven
Tel.: 030 - 274 35 51 / Fax: 030 - 274 44 55

Bureauredactie

Mw. M. Bouwer, Communicatie, RIVM
marion.bouwer@rivm.nl
Tel.: 030 - 274 30 09 / Fax: 030 - 274 44 55

Mw. K. van Beers, Communicatie, RIVM

karin.van.beers@rivm.nl
Tel: 030 - 274 29 39

Redactieraad

G.R. Westerhof, namens de Inspectie voor de Gezondheidszorg | **gr.westerhof@igz.nl**

Mw. E. Stobberingh, namens de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie | **e.stobberingh@mumc.nl**

C.J. Miedema, namens de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, sectie Infectiologie en Immunologie |

carien.miedema@catharinaziekenhuis.nl

Mw. A. Rietveld, namens het Landelijk Overleg Infectieziektebestrijding van de GGD'en | **a.rietveld@ggdhvb.nl**

Mw. T.D. Baayen, namens de Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland | **dbaayen@ggd.amsterdam.nl**

Mw. P. Kaaijk, namens het Centrum Infectieziektebestrijding/Centrum voor Immunologie van Infectieziekten en Vaccins, RIVM | **patricia.kaaijk@rivm.nl**

J.H. Richardus, namens de afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC | **j.richardus@erasmusmc.nl**

H. Vennema, namens het Centrum Infectieziektebestrijding/Centrum voor Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en Screening, RIVM | **harry.vennema@rivm.nl**

A.J.M.M. Oomen, namens het Centrum Infectieziektebestrijding/Centrum voor Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding, RIVM | **ton.oomen@rivm.nl**

Mw. I.V.F. van den Broek, namens het Centrum Infectieziektebestrijding/Centrum voor Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten, RIVM | **ingrid.van.den.broek@rivm.nl**

Mw. L.P.B. Verhoef, namens het Centrum Infectieziektebestrijding/Centrum voor Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en Screening, RIVM | **linda.verhoef@rivm.nl**

Ontwerp / lay-out

RIVM

Contactgegevens redactie

RIVM, Postbus 1 | Postbak 13, 3720 BA Bilthoven

Telefoon: (030) 274 30 09 / Fax: (030) 274 44 55

infectieziektenbulletin@rivm.nl

Aanmelden voor de maandelijks digitale editie van het IB: **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 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.

Gesignaleerd

- 60** Overzicht van bijzondere meldingen, clusters en epidemieën van infectieziekten in binnen- en buitenland
E. Fanoy

Uit het veld

- 63** Rabiësvaccinatie na eekhoornbeet?
J. van Ommen, M. Kraaij, F. Verstappen, B. Rump
- 66** Legionella op cruiseschepen
S.M. Euser, P. Brandsema, L. Isken, F.A.N. Slijkerman Megelink, J.W. Den Boer

Artikelen

- 69** Revaccinatie tegen hepatitis B bij non-responders
A.P.A. Vermeiren, N.H.T.M. Dukers-Muijters, C.F.H. Raven, J.E. van Steenbergen, C.J.P.A. Hoebe
- 74** Screening van migranten op hepatitis B langs de meetlat van Wilson en Jungner
C.P. van der Weijden, M. Hosseinnia

Jaaroverzichten

- 79** Surveillance van STEC in Nederland, 2011
I.H.M. Friesema, W.K. van der Zwaluw, E.G. Biesta-Peters, S. Kuiling, W. van Pelt
- 84** Surveillance van *Listeria monocytogenes* in Nederland, 2011
I.H.M. Friesema, W.K. van der Zwaluw, D.W. Notermans, E.G. Biesta-Peters, A. van der Ende, L. Spanjaard, W. van Pelt

Aankondigingen

- 89** 7e Symposium Sociaal verpleegkundigen infectieziekten

Vraag uit de praktijk

- 90** Ara met papegaaizenziekte in gezin, maatregelen nodig?
T. Oomen

Registraties infectieziekten

- 91** Meldingen Wet publieke gezondheid
- 92** Meldingen uit de virologische laboratoria
- 93** Nationale surveillance van MRSA
- 93** Nationale surveillance van CPE

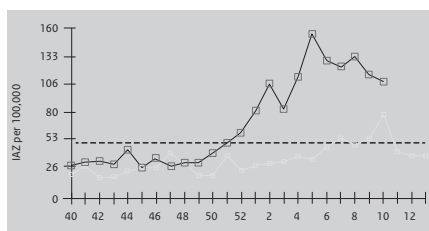
Gesignaleerd

Overzicht van bijzondere meldingen, clusters en epidemieën van infectieziekten in binnen- en buitenland tot en met 28 februari

Binnenlandse signalen

Griep epidemie in Nederland

Er is sinds 13 weken een griep epidemie in Nederland. In de afgelopen 20 jaar duurde alleen de epidemie in het seizoen 1998-1999 langer (15 weken). Mogelijk duurt de epidemie dit seizoen langer omdat er verschillende influenzavirussen circuleren (B, A(H1N1)pdm09 en A(H3N2)). Wel is de incidentie van influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) in de peilstations Continue Morbiditeits Registratie (CMR) gedaald in week 11 ten opzichte van de week ervoor (van 109 naar 67 per 100.000 inwoners), zie grafiek. Binnen de SNIV-verpleeghuissurveillance is na week 49 in 2012 weinig IAZ meer gemeld. De algemene sterfte is nog verhoogd in de oudere leeftijdscategorieën en ligt ook wat hoger dan in de meeste eerdere seizoenen (afgelopen 5 jaar). (Bronnen NIVEL, RIVM)



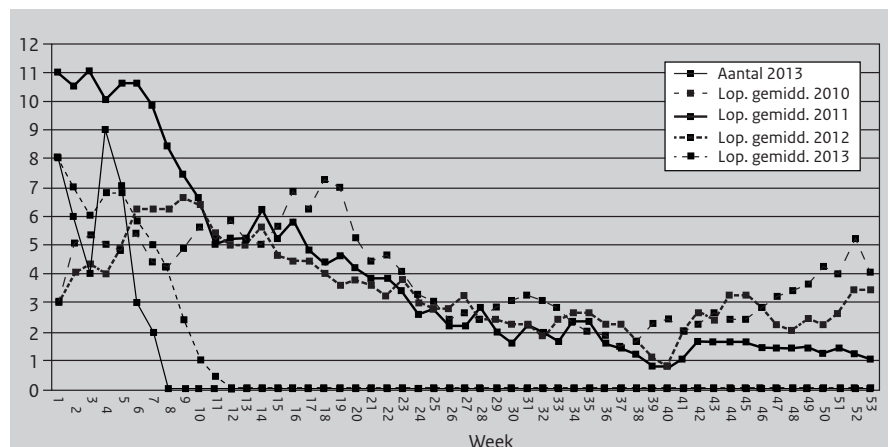
Toename van invasieve groep A-streptokokken in enkele ziekenhuizen

Vanuit enkele ziekenhuizen in het land wordt een toename van het aantal invasieve groep A streptokokken (i-GAS) gezien gemeld. In de landelijke meldingen wordt geen toename gezien van het aantal meldingsplichtige gevallen van i-GAS-patiënten vergeleken met voorgaande

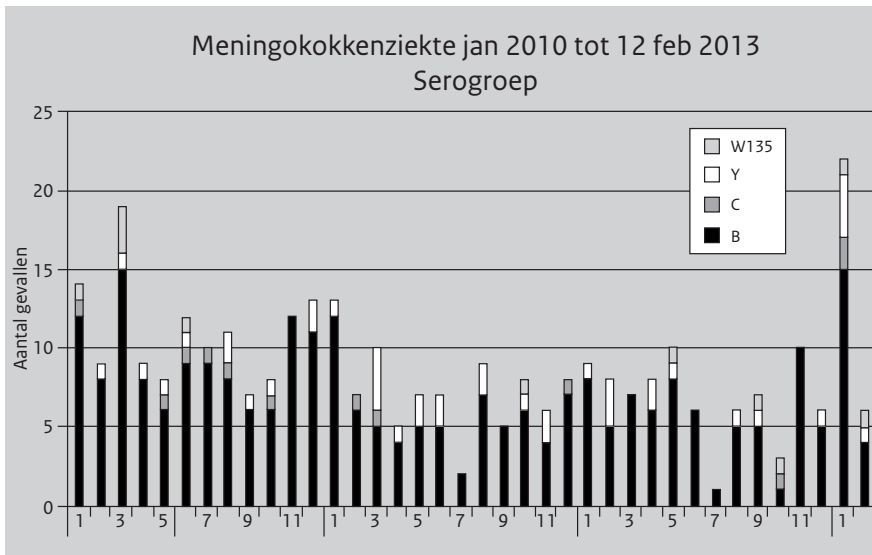
jaren. (Figuur 1) Wel is er een jaarlijks seizoenseffect, met de meeste meldingen in de eerste maanden van het jaar (zie Figuur). Op het RIVM zijn dit jaar tot nu toe 23 stammen ontvangen voor typering tegen 9 in 2012 en 25 in 2011. Typering vindt echter niet plaats als onderdeel van een systematische surveillance en zegt weinig over de incidentie van i-GAS (al dan niet meldingsplichtig) in Nederland. Afgelopen jaren liet typering verschillende types zien wat een indicatie is dat er geen gemeenschappelijke bron is voor de ziektegevallen. (Bronnen: RIVM)

Toename aantal gevallen van meningokokkenziekte

Het aantal gevallen van meningokokkenziekte is afgenomen van meer dan 500 gevallen in 2000 tot 80 gevallen in 2012. In januari van dit jaar zien we een toename in het aantal gevallen in vergelijking met dezelfde maand in voorgaande jaren. (Figuur 2) Dit is niet toe te schrijven aan een toename van een bepaalde serogroep of aan de expansie van één kloon. In 2011 en 2012 was er geen toename van meningokokkenziekte in de wintermaanden, maar in eerdere jaren werd dit wel gezien. De meeste ziektegevallen komen voor bij jonge kinderen en ouderen. (Bronnen: NRBM, RIVM)



Figuur 1. Invasieve groep A-streptokokkeninfectiemeldingen in Nederland, 2010-2013 (Bron: Osiris)



Figuur 2. Meningokokkenziekte jan 2010 tot 12 feb 2013 Serogroep

Denguekoortsuitbraak op Saint-Martin

Op het Franse gedeelte van het eiland St. Maarten in het Caribische gebied zijn vanaf week 2 meer patiënten met denguekoorts dan gewoonlijk is voor deze tijd van het jaar. Op 29 januari waren er 112 patiënten waarvan bij 31 patiënten de besmetting werd bevestigd met een laboratoriumtest. Het gaat bijna uitsluitend om het denguevirus serotype 4 dat gewoonlijk zeer sporadisch wordt gevonden op het eiland. Op het Nederlandse gedeelte van Sint-Maarten waren 36 patiënten met Dengue, bij 14 patiënten werd de besmetting bevestigd door laboratoriumonderzoek. Serotypering wordt op het eiland niet uitgevoerd.

(Bronnen: InVS, RIVM-LCI)

Buitenlandse signalen

Nieuwe gevallen van infecties met het nieuwe coronavirus

De Health Protection Agency (HPA) in Groot-Brittannië heeft 3 nieuwe patiënten met het nieuwe coronavirus (NCoV) gemeld. Het zijn een inwoner van het Verenigd Koninkrijk, die recent een reis naar Saoedi-Arabië en Pakistan maakte, en een familielid. De andere 2 patiënten waren niet in het buitenland geweest, waardoor mens-op-mens-transmissie waarschijnlijk is. Het ministerie van gezondheid in Saoedi-Arabië heeft nog 2 laboratoriumbevestigde gevallen van infectie met NCoV gemeld bij de WHO. Het gaat om een 61-jarige patiënte die opgenomen werd in een ziekenhuis op 29 januari 2013 en overleed op 10 februari 2013. Zij was naar Egypte geweest van 10 tot 18 januari. De laatste gerapporteerde patiënt is een 69-jarige man die geen contact heeft gehad met andere patiënten of met dieren en niet recent buiten Saoedi-Arabië was geweest. Hij werd op 10 februari in het ziekenhuis opgenomen met klachten in de bovenste luchtwegen. Hij overleed op 19 februari. Inmiddels zijn er nu wereldwijd 14 patiënten met een laboratoriumbevestigde infectie met het NCoV gemeld, waarvan 8 zijn overleden. Van deze 15 patiënten werden er 7 (waarvan 5 overleden zijn) gerapporteerd vanuit Saoedi-Arabië.

(Bronnen: HPA, WHO)

Kind met Australisch vleermuis lyssavirusinfectie

In de Australische staat Queensland is een kind geïnfecteerd geraakt met het Australische vleermuis lyssavirus (ABLV). ABLV (Lyssavirus genotype 7) is nauw gerelateerd, maar niet identiek, aan het klassieke rabiësvirus (Lyssavirus genotype 1) en komt endemisch voor bij waarschijnlijk alle typen vleermuizen in Australië. Sinds 1996, toen het virus werd ontdekt in een vliegende hond, zijn er 3 patiënten met een ABLV-infectie geweest. Eén in 1996, een andere in 1998 en nu de derde patiënt. Alle 3 patiënten waren gebeten of gekrabbd door een vleermuis. Naar aanleiding van deze 3 besmettingen en het nauwe genetische verband met het klassieke rabiësvirus, gaat men ervan uit dat de klinische verschijnselen van ABLV hetzelfde zijn als die van rabiës. Infecties met beide typen lyssavirus hebben een fatale hersenontsteking tot gevolg. Pre- en postexpositieprofyaxe voor rabiës en ABLV zijn hetzelfde. In Nederland zijn Europese vleermuis lyssavirussen (EBLVs) endemisch in vleermuizen. Tot op heden zijn er 4 patiënten met een EBLV-infectie met dodelijke afloop, gerapporteerd in Europa. De meest recente patiënt kwam uit Schotland en werd gemeld in 2002. Hij was van beroep vleermuisverzorger. (Nathwani et al). Direct contact met vleermuizen moet worden vermeden.

(Bron: Queensland Health)

Sterfgevallen door SFTS-virus in Japan

In 2011 werd in het signaleringsoverleg melding gemaakt van een nieuw bunyavirus dat waarschijnlijk de veroorzaker is van het severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) waarmee in China naar schatting ongeveer 200 mensen geïnfecteerd zijn. Op basis van de bekende ziektegevallen, lijkt ongeveer 12% van de patiënten aan de infectie te overlijden. Inmiddels maakt ook Japan melding van 4 doden door dit virus en 9 patiënten worden onderzocht op de aanwezigheid van het virus. De patiënten overleden 1 tot 2 weken na het begin van symptomen zoals koorts, diarree en buikpijn, en daling in bloedplaatjes en witte bloedcellen. Het virus in Japan verschilt genetisch iets van het virus dat in China werd gevonden. Geen van de patiënten was vlak voor de infectie in het buitenland geweest. Het is onduidelijk hoe de patiënten het virus hebben opgelopen. Een mogelijke transmissieroute is via een tekenbeet. In China is ongeveer 5% van de teken positief voor dit SFTS-virus. Echter, bij de Japanse patiënten zijn geen sporen van tekenbeten gevonden en het SFTS-virus is tot nu toe niet aangetoond in teken in Japan. De betreffende tekensort komt in Nederland niet voor.

(Bron: Promed)

Botulisme door zelfgemaakte alcoholische drank

In de MMWR wordt melding gemaakt van een botulisme-uitbraak in een gevangenis in de Verenigde Staten. In november 2012 werden 8 gevangenen met neurologische verschijnselen wijzend op botulisme opgenomen in het ziekenhuis. Alle patiënten bleken 'pruno' te hebben gedronken, een zelfbereide alcoholische drank gemaakt van suiker, vruchten of aardappelen, broodkrumels en water. Uit een restant pruno werd hetzelfde toxine aangetoond als bij de patiënten. In de Verenigde Staten zijn sinds 2004 5 uitbraken van botulisme door consumptie van zelfgemaakte alcoholische drank in gevangenissen beschreven.

(Bron: MMWR)

Wereldwijde stand van zaken lepra

Als gevolg van de breed beschikbare en verbeterde behandeling van lepra is het aantal patiënten wereldwijd gedaald van 5,2 miljoen in 1985 naar net geen 182.000 aan het eind van 2011. Lepra komt nu vooral nog voor in gebieden in Brazilië, Indonesië, Filipijnen, Congo, India, Madagaskar, Mozambique, Nepal en Tanzania. Indonesië rapporteert dat in 2012 ruim 20.000 nieuwe leprapatiënten zijn ontdekt, verspreid over 14 van de 33 provincies. Indonesië werkt aan detectie van lepra in een vroeger stadium, zodat sneller behandeld kan worden en verdere verspreiding wordt tegengegaan. Lepra is een chronische infectieziekte veroorzaakt door *Mycobacterium leprae* waarbij vooral de huid, perifere zenuwen, slijmvliezen van de luchtwegen en de ogen worden aangetast. De ziekte is te genezen met medicijnen en daarmee kan, indien in een vroeg stadium gegeven, invaliditeit voorkomen worden. (Bronnen: WHO, Promed)

Auteur

E. Fanoy, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

Correspondentie:

E. Fanoy | ewout.fanoy@rivm.nl

Uit het veld

Rabiësvaccinatie na eekhoornbeet?

J. van Ommen, M. Kraaij, F. Verstappen, B. Rump

De kans om in Nederland rabiës op te lopen na de beet van een eekhoorn die geen afwijkend gedrag vertoonde, is verwaarloosbaar. Postexpositieprohylaxe is dan ook niet geïndiceerd. Omdat de beet van een eekhoorn over het algemeen diep is - vrijwel altijd in de hand - is het wel raadzaam om na een beet contact op te nemen met de huisarts. Dit veldbericht beschrijft de standaard rabiërisico-inventarisatie door de GGD, naar aanleiding van een casus, nadat er een melding van een eekhoornbeet is binnengekomen.

Casusbeschrijving

In juni 2012 kreeg de GGD Midden-Nederland 2 keer een vraag over rabiëspostexpositieprohylaxe na een eekhoornbeet. In beide gevallen was het iemand die een rode eekhoorn wilde bevrijden uit een net dat was gespannen over een fruitboom in de achtertuin en daarbij diep in haar hand werd gebeten. Beide personen meldden zich bij de huisarts, die vervolgens de GGD benaderde. De 2 personen waren niet eerder gevaccineerd tegen rabiës.

De eekhoorn van de eerste melding bleek ernstig verzwakt en werd naar een eekhoornopvangcentrum vervoerd voor verdere verzorging. Na 10 dagen was hij volledig opgeknapt, had geen andere ziektes gehad of afwijkend gedrag vertoond en zou weer in de natuur worden losgelaten. De eekhoorn van de tweede melding had zich nadat hij had gebeten losgerukt en was nadien weer in de tuin gezien.



Figuur 1 Gewone of rode eekhoorn (*Sciurus Vulgaris*)

Uit de informatie van eekhoornopvangcentra blijkt dat eekhoornbijtincidenten in Nederland regelmatig voorkomen. Ook het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het RIVM heeft in de periode 2008–2011 19 vragen over postexpositieprohylaxe na een eekhoornbeet gekregen. Dit maakt de risico-inventarisatie die volgt op de hier beschreven casuïstiek ook voor andere GGD'en relevant.

Rabiës

Rabiës (lyssa, hondsdolheid) wordt veroorzaakt door het rabiësvirus dat via speeksel van een geïnfecteerd zoogdier na een beet, krab of lik wordt overgebracht.

Er bestaan verschillende genotypen van het rabiësvirus die tot hetzelfde fataal verlopende ziektebeeld leiden. In Nederland komt het klassieke rabiësvirus sinds tientallen jaren niet meer voor bij inheemse zoogdieren. In de zeldzame gevallen waarbij het klassiek rabiësvirus in Nederland wordt vastgesteld is sprake van geïmporteerde dieren of zijn de mensen in het buitenland blootgesteld aan rabide dieren. Wel komt bij Nederlandse vleermuizen het European Bat Lyssavirus (EBLV1 en 2) voor. Een humane infectie met dit virus is zeldzaam; wereldwijd zijn er tot op heden slechts 4 humane infecties met EBLV beschreven, in Nederland is dit nog nooit gerapporteerd.⁽¹⁾

Verreweg de meeste humane infecties worden via hondenbeten overgebracht. Beten van knaagdieren leiden zelden tot humane infecties. De mens zou in theorie ook besmet kunnen raken via beten van dieren die zelf gebeten zijn door een besmet dier (spill-over host). Dit risico wordt bij een eekhoornbeet als niet aanwezig beschouwd.

Over het verloop van rabiës bij eekhoorns, de incubatietijd, de duur van besmettelijkheid en het al dan niet optreden van afwijkend gedrag bij eekhoorns is weinig bekend. Het is ook niet bekend of de eekhoorn bij besmetting klinische klachten vertoont. Het is aannemelijk dat gangbare klachten zich voordoen zoals die ook bij andere dieren worden gezien, of dat de eekhoorn sterft voordat de ziekte zich kan uiten. Van beide virustypen (EBLV 1 en 2) is geen enkel klinisch geval bij de Nederlandse rode eekhoorn

bekend. Dit criterium speelt dan ook geen rol bij de bepaling voor postexpositieprofylaxe na een beet door de Nederlandse eekhoorn.

In Amerika zijn er in 19 jaar slechts 10 gevallen van rabiës bij Amerikaanse eekhoornsoorten bekend.

Rabiës lijdt in bijna alle gevallen tot de dood. Rabiës kan echter worden voorkomen door vaccinatie, en na de beet, door het toedienen van postexpositieprofylaxe. Om deze reden is een risico-inventarisatie naar aanleiding van een vraag over rabiës na diercontact noodzakelijk. Het inschatten van risico's wordt uitgevoerd aan de hand van de LCI-richtlijn Rabiës-hondsdolheid (2) en richt zich op de aard van de verwonding, diersoort, het gedrag van het dier, de beschikbaarheid van het dier voor observatie of onderzoek en vindplaats.

Risico-inventarisatie

Aard van de verwonding

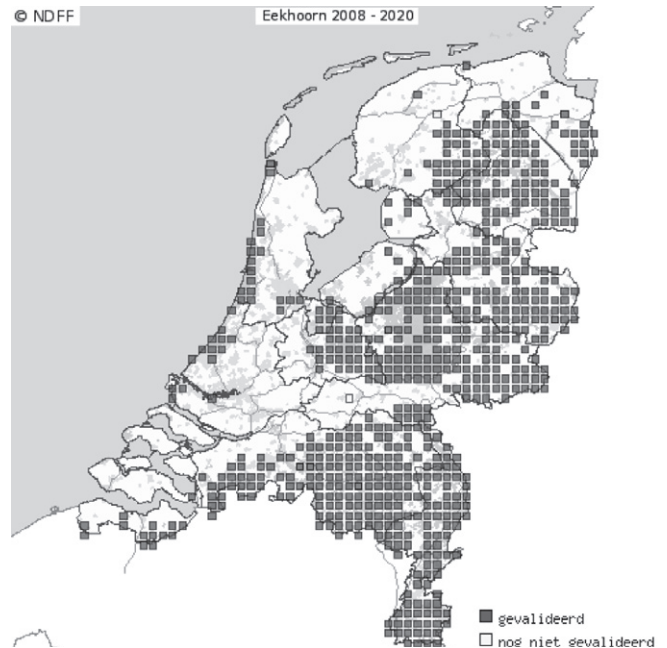
Rabiës wordt overgedragen na een beet of krab van een geïnfecteerd dier dat via speeksel terecht komt in minimale huidlaesies (kloofjes). Voor eekhoorns geldt dat volwassen dieren alleen bijten uit verdediging, dus als ze bijvoorbeeld worden opgepakt. Daarom is een beet bijna altijd in de hand of vingers. Omdat eekhoorns scherpe, lange tanden hebben (tot 3 cm), zijn de beten meestal transdermaal, diep door de huid en soms tot op het bot (type III-verwonding). Jonge eekhoorns bijten niet als ze worden opgepakt. Ze zijn aanhankelijk en kruipen naar een mens toe in de verwachting eten te krijgen en knabbelen en schrapen hierbij wel aan de huid van de vingers (type II-verwonding). (Bron: Mw. J. Kleve, Stichting Eekhoornopvang Nederland). In deze casus is sprake van diepe bijtewonden (type III-verwonding).

Gedrag van het dier

Het gedrag van het bijtende of krabbende dier tijdens het incident vormt een aanwijzing voor de kans op aanwezigheid van het rabiësvirus. Rabide dieren vertonen doorgaans afwijkend gedrag. Eekhoorns zijn vluchtdieren en een gezonde volwassen eekhoorn zal zich nooit door mensen laten oppakken. Volwassen eekhoorns zijn uiterst stressgevoelig en kunnen bij oppakken in shock raken of zelfs overlijden. Alleen ernstig verzwakte eekhoorns, of eekhoorns die verstrikt zijn geraakt in netten, kunnen niet vluchten en daarom opgepakt worden. In deze casus zaten de eekhoortjes verstrikt in een net. Ze beten uit noodweer en angst. Er was dus geen sprake van spontaan agressief en dus verdacht bijtgedrag.

Dier beschikbaar voor observatie of onderzoek

Door observatie van een dier kan rabiës worden vastgesteld of uitgesloten, mits de incubatietijd en periode van besmettelijkheid van rabiës bij een specifieke diersoort bekend is. Post-



Figuur 2 Habitat van eekhoorns in Nederland
(Bron: Nationale databank Flora en Fauna, Zoogdiervereniging, website@zoogdiervereniging.nl)

expositieprofylaxe kan worden stopgezet als het dier na de bekende incubatieperiode geen rabiësverschijnselen vertoont. Honden worden bijvoorbeeld bijna altijd ziek (agressief of versuft gedrag) en zijn alleen besmettelijk voor mensen vanaf maximaal 14 dagen voor het ontstaan van symptomen tot overlijden. Vleermuizen zijn enkele weken besmettelijk. (1) Zoals hierboven beschreven is er bij eekhoorns weinig bekend over het verloop van de ziekte en heeft observatie daarom geen zin. Als een risico-inschatting wel aanleiding geeft voor nader onderzoek op van rabiës verdachte dieren, is het Central Veterinary Institute (CVI) in Lelystad 24 uur per dag beschikbaar. Het dier moet dan geëuthanaseerd worden, zodat het hersenweefsel onderzocht kan worden. Het onderzoek is afgestemd op vleermuizen maar incidenteel worden hier, in het kader van surveillance, ook andere verdachte dieren onderzocht. In de afgelopen 8 jaar werden hier 3 eekhoorns aangeboden voor onderzoek, bij geen van de 3 eekhoorns werd het rabiesvirus gevonden. (3)

Diersoort en vindplaats

In Nederland komt hoofdzakelijk de gewone of rode eekhoorn (*Sciurus vulgaris*) voor. (figuur 1) Het leefgebied van de rode eekhoorn strekt zich uit over de oostelijke provincies, maar ook direct aan de westelijke kust heeft de eekhoorn zijn habitat. (figuur 2) Eekhoorns leven hoofdzakelijk in bosgebieden waar zij zich voeden met boomzaden zoals eikels en kegels van naaldbomen. Zij worden ook regelmatig gezien in tuinen en plantsoenen, aangetrokken door fruit en noten. Daarnaast is bekend dat in Nederland nog eens 38 verschillende eekhoornsoorten voor hobby en handel gehouden worden. Hiervan zijn inmiddels ook 10 soorten incidenteel in het wild waargenomen. (4)

In deze casuïstiek zijn de patiënten gebeten in hun eigen achtertuin door de gewone, rode eekhoorn. De kans dat deze eekhoorns geïnfecteerd zijn met het klassieke rabiësvirus is

verwaarloosbaar, omdat er geen rabiës of ELBV circuleert bij inheemse eekhoorns in Nederland. De kans dat rabiës in Nederland na een beet van een inheemse eekhoorn wordt overgedragen, wordt daarom als verwaarloosbaar klein beschouwd. Indien de GGD vermoedt dat een eekhoorn recent afkomstig is uit het buitenland, zal een separate risico-inschatting gemaakt moeten worden. (4)

Conclusie

Na een beet van de gewone, rode eekhoorn die geen afwijkend gedrag vertoont is de kans op rabiës verwaarloosbaar. Rabiëspostexpositieprofylaxe is dan ook niet geïndiceerd. Een beet van een eekhoorn is doorgaans diep door de lange scherpe snijtanden en vrijwel altijd in de hand. Eekhoorns zijn geen vleeseters waardoor de bacterieflora in hun bek relatief minder pathogeen is. *Streptobacillus moniliformis* en anaeroben zijn de enig beschreven soorten in de bek van de eekhoorn. Beoordeling door een huisarts is wel belangrijk. De huisarts kan bij de beoordeling gebruikmaken van de Standaard Bijtwood van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). (5) Hierin wordt geadviseerd de tetanusbescherming op peil te brengen en antibiotica voor te schrijven.

De rode eekhoorn valt sinds september 1998 onder de Flora en Faunawet art. 5 en is hiermee een beschermde diersoort. Het is verboden om eekhoorns op te vangen, te vervoeren of te behandelen anders dan in gespecialiseerde eekhoornopvangcentra.

Wat moet u wel en niet doen als u een eekhoorn vindt?

Als een volwassen eekhoorn opgepakt kan worden, is er altijd iets mis, zoals ziekte of verzwakking. Het dier moet voorzichtig opgepakt worden omdat het kan bijten! Gebruik indien mogelijk handschoenen of een handdoek.

Na een beet van een eekhoorn, moet binnen 24 uur contact opgenomen worden met de huisarts in verband met een mogelijke tetanusinjectie.

Een jonge eekhoorn kan makkelijk opgepakt worden, de moeder komt het niet meer halen. Jonge eekhoorns bijten niet. Als de eekhoorn koud aanvoelt, geef hem dan een kruik. Warmte is vaak van levensbelang. Geef de eekhoorn geen eten of drinken. Bel daarna de Stichting Eekhoornopvang. Voor meer informatie zie www.eekhoornopvang.nl.

Auteurs

J. van Ommen¹, M. Kraaij², F. Verstappen³, B. Rump¹

1. GGD Midden-Nederland, Zeist
2. Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
3. Dierenkliniek Hoofdstraat, Driebergen

Literatuur

1. Beaujean D.J.M.A., Ouwerkerk I.M.S. van, Timen A., Burgmeijer R.J.F., Vermeer-de Bondt P.E., Steenbergen J.E. van, Mogelijke blootstelling aan rabiës in de anamnese: rabiësadvisering in Nederland, Nederlands Tijdschrift Geneeskunde, maart 2008.
2. LCI/CIB/RIVM, Rabiës –hondsdoelheid, richtlijn infectieziekten, september 2011.
3. Aalten M., Jong A. de, Stenvers O. et al. Staat van zoönose 2010, RIVM rapport nr. 33029107/2011. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2011.)
4. Dijkstra V. en Dekker J., Risico-assessment uitheemse eekhoorns, Rapport van de zoogdiervereniging VZZ in opdracht van commissie invasieve exoten in oprichting, LNV, Juni 2008)
5. Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG), NHG Bijtwood, oktober 2007.

Uit het veld

Legionella op cruiseschepen

S.M. Euser, P. Brandsema, L. Isken, F.A.N. Slijkerman Megelink, J.W. Den Boer,

Cruiseschepen komen in verschillende internationale publicaties naar voren als (potentiële) infectiebron voor *Legionella*-pneumoniën. (1-3) Tussen 2007 en juni 2012 zijn er bij het RIVM 19 meldingen binnengekomen over patiënten die tijdens hun verblijf op een cruiseschip een *Legionella*-pneumonie opliepen. Achttien patiënten, waaronder 12 Nederlandse, waren op een schip dat een riviercruise maakte door meerdere Europese landen en daarbij ook een Nederlandse haven aandeed. De laatste jaren heeft de Bronopsporings Eenheid *Legionella*-pneumonie (BEL) van het Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Kennemerland in Haarlem tweemaal een cruiseschip bemonsterd in Nederland na meldingen van verschillende GGD'en. Dit is een verslag van deze 2 onderzoeken.

Casus 1

In september 2010 ontving de GGD Hollands Midden een melding van een 70-jarige vrouw met een *Legionella*-pneumonie, die tijdens haar incubatietijd een cruise had gemaakt in het noorden van Nederland. Twee weken later ontving de GGD Hart voor Brabant een melding van een 71-jarige vrouw met een *Legionella*-pneumonie. Ook deze vrouw had tijdens haar incubatietijd een cruise in het noorden van Nederland gemaakt. De vrouw werd tijdens de reis vergezeld door haar broer van 62 jaar bij wie ook een *Legionella*-pneumonie werd vastgesteld.

Alle 3 de meldingen werden door de BEL in Osiris opgemerkt, en toegevoegd aan de historische database waarin alle geïdentificeerde potentiële bronnen van *Legionella*-pneumoniën in Nederland staan vanaf 2002. Daarbij bleek dat het in alle 3 gevallen om hetzelfde schip ging en er aan één van de bemonsteringscriteria van de BEL - een locatiecluster van 2 of meer patiënten binnen 2 jaar gerelateerd aan dezelfde bron - werd voldaan. (4) Uit nader onderzoek bleek dat er al in augustus 2009 een vrouw van 65 jaar met een *Legionella*-pneumonie aan de GGD Hollands Midden was gerapporteerd die op hetzelfde schip een cruise had gemaakt. Op het moment van deze melding was de naam van het schip echter niet bekend bij de BEL en kon daardoor ook niet worden toegevoegd aan de historische database. In totaal werden er dus in iets meer dan een jaar tijd 4 *Legionella*-pneumoniepatiënten gerapporteerd, van wie 3 in de afgelopen maand, die op hetzelfde cruiseschip hadden verbleven tijdens hun incubatietijd.

De GGD Hollands Midden nam contact op met de touroperator die de cruises georganiseerd had en kon zo de actuele ligplaats van het schip achterhalen. Deze locatie lag in de regio van de GGD Hollands Noorden, die ook op de hoogte werd gebracht van het cluster. In overleg met de het Centrum Infectieziekten (Cib) van het RIVM, de Inspectie Leefomgeving en Transport (ILT, de voormalige Inspectie van Verkeer en Waterstaat), en de BEL bracht

de GGD Hollands Noorden de schipper van het cruiseschip op de hoogte van het cluster en maakte een afspraak voor de bemonstering. Deze werd de volgende dag door de BEL uitgevoerd in aanwezigheid van een sociaal verpleegkundige van de GGD Hollands Noorden.

De touroperator informeerde alle passagiers die in de 4 weken voorafgaand aan het moment van de bemonstering op het cruiseschip verbleven hadden (300-400 personen) door middel van een standaard ANVR-informatiebrief, en het cruiseschip werd tijdelijk uit de vaart genomen. Tevens werd er door de LCI een Inf@ct-bericht opgesteld om daarmee alle GGD-artsen en -verpleegkundigen infectieziektebestrijding te informeren over het cluster.

Tijdens de bemonstering werden er in totaal 15 monsters genomen op het schip, voornamelijk van de douches in de hutten waar de patiënten hadden verbleven. In 4 van de monsters werd *Legionella pneumophila*-serogroep 1 gevonden, in concentraties die tussen de 430 en 10.000 kolonievormende eenheden per liter (kve/l) lagen. Alle 4 monsters waren afkomstig van douches in twee verschillende hutten. Er waren helaas geen patiëntisolaten beschikbaar van de patiënten die op het schip verbleven hadden, waardoor er geen genotypische vergelijking kon worden gemaakt tussen de *Legionella pneumophila*-stammen die in douches gevonden waren en de patiëntisolaten. Nadat het bemonsteringsresultaat bekend was, heeft de GGD Hollands Noorden in samenspraak met de ILT en de BEL verschillende bestrijdingsmaatregelen geadviseerd aan de eigenaar van het schip waarbij ook het waterleidingsysteem grondig moest worden aangepast. Het cruiseschip is na de uitvoering van deze aanpassingen nogmaals bemonsterd door de BEL, waarbij er 10 monsters werden afgenomen die allemaal negatief waren voor *Legionella*. Daarop werd besloten dat het schip weer in de vaart genomen mocht worden.

Casus 2

In november 2011 ontving de GGD Gelderland-Midden een melding van een 80-jarige man met een *Legionella*-pneumonie. De man was tijdens zijn incubatietijd in een zwembad geweest, en had daarvoor een riviercruise van 6 dagen gemaakt in Nederland, die 2 dagen voor de eerste dag van de incubatietijd eindigde. Het cruiseschip kwam al voor in de historische database van BEL, doordat het in september 2010 door de GGD Zuid-Holland Zuid was gemeld als potentiële infectiebron voor een 71-jarige vrouw die er een 10-daagse tocht mee had gemaakt.

Op basis van de bemonsteringscriteria van de BEL kwam het cruiseschip niet direct voor bemonstering in aanmerking, omdat het verblijf van de 80-jarige man officieel buiten de incubatietijd viel. Na overleg tussen de GGD Gelderland-Midden, de LCI, de regionaal arts-consulent (RAC) Oost-Nederland en de BEL werd besloten om het cruiseschip toch te laten bemonsteren, gezien het risico voor de overige passagiers en de melding uit 2010 waarbij hetzelfde schip als potentiële bron werd aangemerkt.

De GGD Gelderland-Midden nam contact op met de eigenaar van het schip en wist zo de ligplaats te achterhalen en een afspraak te maken voor een bemonstering door de BEL. Tijdens de bemonstering werden er in totaal 8 monsters afgenomen die na analyse allemaal negatief bleken te zijn voor *Legionella*.

Taakverdeling bij cluster op een schip

Bij de bronopsporing naar aanleiding van een *Legionella*-cluster zijn verschillende partijen betrokken. Zo moet, afhankelijk van de mogelijke bron, afstemming gezocht worden met het Ministerie van Infrastructuur en Milieu (het vroegere VROM), de gemeente of de provincie. Dit is allemaal vastgelegd in diverse wet- en regelgeving (zie ook draaiboek *Legionella* in water, LCI). Echter, er is geen specifieke maritieme regelgeving gericht op het voorkómen van *Legionella*-besmetting aan boord van schepen (zeevaart, binnenvaart en visserij). Naar aanleiding van de casus uit 2010 is met de ILT afgesproken dat wanneer er een schip betrokken is bij een *Legionella*-cluster, de Medisch Adviseur van ILT een rol zal vervullen bij de contactopsporing. Dit alles is vastgelegd in een intern protocol van de ILT.

Wanneer een schip betrokken is bij een *Legionella*-cluster wordt door de LCI contact gezocht met de Medisch Adviseur van ILT. Omdat schepen veel onderweg zijn en de actuele ligplaats niet altijd overeenkomstig is met de adresgegevens van de rederij, kan het soms enige tijd duren om de locatie van een schip te achterhalen.

De Medisch Adviseur kan hierbij helpen door te achterhalen in welke haven het schip ligt, zodat een bezoek kan worden gepland. De GGD kan dan samen met de BEL en ILT het schip bezoeken en bemonsteren. De ILT kan ook assisteren bij de inspectie van het schip en in overleg met de GGD kan besloten worden om alle opvarenden (bemanningsleden, passagiers en bezoekers) die tot 3 weken geleden aan boord zijn geweest te informeren.

Internationale samenwerking

Naast samenwerking door diverse partijen binnen Nederland is bij meldingen van patiënten op cruiseschepen vaak ook internationale samenwerking nodig. Bijna alle Europese landen melden de patiënten die tijdens de incubatietijd op een cruiseschip verbleven ook aan ELDSNet, het netwerk voor de Europese surveillance van reisgerelateerde legionellose. Brononderzoek bij de cruiseschepen is echter vaak lastig, omdat het schip eerst opgespoord moet worden. Het schip kan in het ene land in de haven liggen, terwijl de rederij van het schip in een ander land gevestigd is. Het is dan niet altijd direct duidelijk welk land onderzoek kan doen en verantwoordelijk is voor het opvolgen van de maatregelen. Er ligt hierbij een rol voor ELDSNet om te bewaken dat de noodzakelijke maatregelen worden opgevolgd, en niet tussen de wal en het schip vallen door de betrokkenheid van verschillende landen.

Legionella-preventie op passagiersschepen

Aangezien passagiersschepen bij riviercruises dikwijls een wat oudere, kwetsbare populatie aan boord hebben, verdient het aanbeveling dat er op deze schepen voldoende aandacht is voor *Legionella*-preventie. Bij passagiersschepen zijn er soms ook whirlpools en/of sauna's aan boord, wat een hoger risico op ernstige *Legionella*-infecties kan geven. Het Besluit Hygiene en veiligheid badinrichtingen en zwemgelegenheden is bij schepen echter niet van toepassing. Bovendien is ook de regelgeving van de Drinkwaterwet niet van toepassing, omdat een schip niet op het drinkwaternetwerk is aangesloten. In de haven wordt door schepen vaak water ingenomen en voor langere tijd opgeslagen in watertanks. Het water uit deze tanks wordt dan gebruikt om de waterinstallaties, waaronder ook de whirlpools, te vullen. Het is niet uit te sluiten dat dit een hoger risico met zich meebrengt. Vanwege het ontbreken van specifieke regelgeving op gebied van *Legionella*-preventie voor passagiersschepen, zoals deze wel bestaat voor andere accommodaties, is onduidelijk in welke mate passagiersschepen preventieve maatregelen op dit gebied nemen. Ook is er geen toezichthouder die specifiek op dit gebied inspecties uitvoert, hoewel de Inspectie SWZ (voorheen de Arbeidsinspectie) op grond van het risico voor werknemers aan boord van een schip actie zou kunnen ondernemen. Wel kan een GGD onder de Wet publieke gezondheid, via de burgemeester maatregelen opleggen als er een risico bestaat voor de volksgezondheid.

Conclusie

Er kunnen verschillende conclusies worden getrokken uit de beschreven casuïstiek:

- Het plannen voor bemonsteringen van cruiseschepen vergt meer inspanning doordat er vaak meerdere GGD'en zijn betrokken, en de actuele ligplaats van het schip niet altijd eenvoudig te achterhalen is.
- Het ontbreekt aan specifieke regelgeving op het gebied van *Legionella*-preventie voor passagiersschepen, zoals deze wel bestaat voor andere accommodaties.

- Het is noodzakelijk om in een vroeg stadium van een zich ontwikkelend cluster duidelijke afspraken te maken over de coördinatie tussen de betrokken partijen (GGD, RIVM, ILT, BEL).
- De verbeterde afstemming van de procedures van de ILT en het RIVM heeft tot meer duidelijkheid geleid en kan bij toekomstige gevallen voor een snellere besluitvorming zorgen.

.....
• Wij danken Marjon Borgert (GGD Hollands-Midden),
• Jacqueline Brouwer, Jacob Bruin en Wim Houtenbos (BEL),
• Carla Corver (GGD Hollands Noorden), Tom Mutsaerts (ILT),
• Petra van Nuenen (GGD Hart voor Brabant), Sam Zweers
• (GGD Gelderland-Midden), en alle andere GGD-medewerkers
• die bij de beschreven casuïstiek betrokken waren van harte
• voor hun medewerking.
.....

Auteurs

S.M. Euser¹, P. Brandsema², L. Isken², F.A.N. Slijkerman Megelink³,
J.W. Den Boer¹

1. Stichting Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Kennemerland
2. Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM
3. GGD Hollands Noorden

Correspondentie

S.M. Euser | s.euser@streeklabhaarlem.nl

Literatuur

1. Beyrer K, et al. Legionnaires' disease outbreak associated with a cruise liner, August 2003: Epidemiological and microbiological findings. *Epidemiol Infect* 2007;135(5):802-810.
2. Goutziana G, et al. *Legionella* species colonization of water distribution systems, pools and air conditioning systems in cruise ships and ferries. *BMC Public Health* 2008;8:390
3. Kura F, et al. Outbreak of Legionnaires' disease on a cruise ship linked to spa-bath filter stones contaminated with *Legionella pneumophila* serogroup 5. *Epidemiol Infect* 2006;134(2):385-391.
4. Euser S.M, et al. *Legionella*-bronopsporing in Nederland 2009-2010. Resultaten van de Bronopsporings Eenheid *Legionella*-pneumonie. *Infectieziekten Bulletin* 2011;5:160-163.

Artikel

Revaccinatie tegen hepatitis B bij non-responders

Resultaten van een retrospectieve studie en opzet van een prospectief onderzoek (RESPONS)

A.P.A. Vermeiren, N.H.T.M. Dukers-Muijers, C.F.H. Raven, J.E. van Steenberg, C.J.P.A. Hoebe

Non-respons na hepatitis B-vaccinatie is voor GGD-professionals al jaren een probleem waar geen bevredigende oplossing voor is. Non-responders worden standaard gerevaccineerd met 3 doses van hetzelfde vaccin. Echter, 50% van deze patiënten ontwikkelt alsnog onvoldoende titer (<10 IU/l anti-HBs). Dit artikel beschrijft een retrospectieve studie waarin 4 verschillende revaccinatieschema's worden vergeleken: 3 doses Engerix-B[®], 1 dosis Engerix-B[®], 1 dosis HBVaxPro-40 of 1 dosis Fendrix[®]. Nadeel van deze studie is het retrospectieve karakter. Daarom is landelijk ook een prospectieve multicenterstudie gestart: RESPONS. Dit artikel beschrijft tevens de opzet van deze multicenterstudie.

Dit artikel is gebaseerd op een eerder gepubliceerd artikel in Vaccine:
Hoebe CJ, Vermeiren AP, Dukers-Muijers NH. Revaccination with Fendrix[®] or HBVaxPro[®] results in better response rates than does revaccination with three doses of Engerix-B[®] in previous non-responders. Vaccine; 2012 6;30(48):6734-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.08.074.

Inleiding

Hepatitis B-vaccinatie speelt een belangrijke rol in de preventie van hepatitis B-virus(HBV)infectie en bijbehorende complicaties. (1) Sinds 1 augustus 2011 wordt hepatitis B-vaccinatie toegediend aan zuigelingen als deel van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP), maar het vaccin wordt ook nog toegepast op latere leeftijd bij mensen met risicofactoren voor het verkrijgen van een HBV- infectie, bijvoorbeeld mensen met een arbeidsgerelateerd risico (werkend in de gezondheidszorg, bij veiligheidsdiensten of in de seksindustrie) (2) en aan reizigers naar landen waar HBV veel voorkomt. Non-respons na hepatitis B-vaccinatie is voor GGD-professionals al jaren een probleem waar geen bevredigende oplossing voor is. Ongeveer 5% tot 10% van de volwassenen reageert niet of onvoldoende (antilichaamrespons <10 IU/l) op het standaardvaccinatieschema (3x na 0,1 en 6 maanden), (3-6) ondanks volledig en adequaat gevaccineerd te zijn. Risicofactoren voor non-respons zijn leeftijd (> 40 jaar), roken, overgewicht, mannelijk geslacht en

immunodeficiëntie. Verder spelen genetische factoren waarschijnlijk een rol. (7) Het is niet per definitie zo dat non-respons op HBV-vaccinatie geassocieerd is met non-respons op andere vaccinaties (7,8), al is wel gevonden dat hepatitis A-antilichaamrespons in gecombineerde hepatitis A en B-vaccinaties lager is in HBV-non-responders. (5) Verschillende revaccinatieschema's om respons te verhogen in non-responders zijn eerder gesuggereerd. (9,10) In de meeste landen wordt het toedienen van 3 additionele doses van het eerste vaccin met intervallen van een maand geadviseerd. (2,4) Na deze revaccinaties reageert echter 50% van de non-responders nog steeds niet. (11) Alternatieven zijn dus nodig. Nieuw beschikbare vaccins met ander adjuvans of hogere antigeendoses die oorspronkelijk bedoeld zijn voor patiënten met nierinsufficiëntie (Fendrix[®] 20µg, HBVaxPro[®] 40µg) kunnen mogelijk een hogere anti-HBs-respons realiseren, of een zelfde respons realiseren met enkel 1 revaccinatie. (9,10) Studies die alternatieve revaccinaties in gezonde non-responders hebben onderzocht tonen een respons van 43.5% tot 97.5%. (5,10,12-16) Deze studies hebben echter een aantal beperkingen, namelijk: kleine aantallen onderzochte personen; gebruik van niet-geregistreerde vaccinaties; vaccinatietechnieken waren niet duidelijk of niet beschreven; vaccinaties werden intradermaal gegeven. Hierdoor is het onduidelijk of de non-respons een gevolg was van het onvermogen van de non-responder om een adequate antilichaamrespons te ontwikkelen of dat de vaccinatiemethode niet adequaat was. (6)

Methoden

Studiepopulatie

Met arbovaccinatiegegevens van instellingen in Zuid-Limburg (1997-2010) werd een retrospectieve cohortstudie uitgevoerd met als doel 4 revaccinatieschema's te vergelijken: 3 revaccinaties met Engerix-B® (20 µg HBsAg in 1.0 ml, GlaxoSmithKline, Rixensart, België, 1- maandintervallen, n=201), revaccinatie met 1 dosis Engerix-B® (n=37), revaccinatie met 1 dosis HBVaxPro-40® (40 µg HBsAg in 1 ml, Sanofi-Pasteur MSD, Lyon, Frankrijk; n=108), en revaccinatie met 1 dosis Fendrix® (20 µg HBsAg in 0.5 ml, GlaxoSmithKline, Rixensart, België; n=39). De nulhypothese was dat de revaccinatieschema's even effectief zijn wat betreft de hoogte van de anti-HBs-respons en het aantal patiënten dat voldoende antistoffen aanmaakt na vaccinatie (≥10 IU/l). Personen werden in de studie opgenomen (n=385) als zij waren gerevaccineerd na het niet voldoende reageren op standaardvaccinatie (3-doses Engerix-B®. Informatie over de data van (re)vaccinatie, anti-HBs-titer (GMT), geboortedatum, en geslacht was aanwezig voor alle patiënten. Tevens was zelf gerapporteerde medische informatie aanwezig voor 269 patiënten. Patiënten met diabetes, of patiënten die immunosuppressieve medicatie gebruikten werden uitgesloten (n=6). Niemand testte positief voor HbsAg. Keuze van het revaccinatiemiddel werd bepaald door beschikbaarheid op het moment van revaccinatie.

Vaccinatieprotocol

De initiële vaccinatie werd gedaan volgens het standaardprotocol (vaccinatie na 0,1 en 6 maanden). De tijd (mediaan) tussen de eerste en tweede vaccinatie was 28 dagen (interkwartielafstand 28-34 dagen) en 157 dagen (interkwartielafstand 150-168 dagen) tussen de eerste en derde vaccinatie. De titerbepaling werd tussen 4 en 8 weken na het (re)vaccinatieschema uitgevoerd. Geblindeerde monsters werden gebruikt om de HBV-antilichaamtiter vast te stellen door middel van het AXSYM-microparticle-enzyme immunoassay-systeem (MEIA-test, Abbott, Chicago, VS).

Statistische analyse

Eerst werd na elk revaccinatieschema het aantal responders (≥10 IU/l) berekend. Analyses werden gestratificeerd in 2 groepen (nul en hyporesponders: 0 IU/l en 1-9 IU/L) op de initiële anti-HBs-respons na het standaard vaccinatieschema. Door middel van logistische regressie werd geanalyseerd of de 4 revaccinatieschema's verschilden en welke van de revaccinatieschema's verschilden van de standaardvaccinatie (3 Engerix-B® vaccinaties) in de proportie responders.

Ten tweede werd door middel van lineaire regressie geëvalueerd of revaccinatieschema's verschilden (F-test) in de hoogte van de gemiddelde loggetransformeerde anti-HBs-titer en welke van de alternatieve revaccinatieschema's verschilden van het standaardrevaccinatieschema in de hoogte van de anti-HBs-titer. Ook dit lineaire regressiemodel werd voor nul- en hyporesponders apart

Tabel 1 Eigenschappen van patiënten

	Totaal (std/IQR*)	Engerix 3	Engerix 1	HBVaxPro40	Fendrix
N	385	201	37	108	39
%Man	35.3	41.2	25.0	31.5	25.6
Gemiddelde leeftijd (jaren)	39.2 (13.9)	38.3 (12.3)	39.6 (12.4)	38.7 (17.0)	39.6 (12.4)
Tijd tussen revaccinatie en titerbepaling (dagen)	35 (33-42)	35 (34-42)	41 (35-42)	34 (31-54)	34 (31-42)
% Nulresponders	39.7	44.8	32.4	37.0	28.2

IQR= Interkwartielafstand

Tabel 2 Het percentage en aantal non-responders (< 10 IU/L) in de totale groep, de groep initiële nulresponders en de groep initiële hyporesponders na revaccinatie met Engerix 3, Engerix 1, HBVaxPro 40 of Fendrix

	Non-respons in totale groep		Non-responders na revaccinatie (< 10 IU/l)						
	OR	(95% CI)*	p	Totaal		Nulresponders		Hyporesponders	
				n	%	n	%	n	%
Engerix 3	1.00			50/201	24.9	40/90	44.4	10/111	9.0
Engerix 1	0.30	(0.12-0.76)	.01	14/37	37.8	9/12	75.0	5/25	20.0
HBVaxPro 40	3.23	(1.46-7.16)	<.01	10/108	9.3	10/40	25.0	0/68	0.0
Fendrix	12.96**	(1.64-102.19)	.02	0/39	0.0	0/11	0.0	0/28	0.0

* De Odds ratio werd berekend met logistische regressie (response ten opzichte van non-respons)

** De Odds ratio voor Fendrix is een schatting: om het logistische regressie model te kunnen draaien voegden we een extra fictieve patiënt toe die niet adequaat reageerde op Fendrix (deze persoon was een man met een gemiddelde leeftijd, gemiddelde tijd tussen revaccinatie en titerbepaling en een initiële hyporesponder).

berekend. Interacties tussen statistisch significante voorspellers werden getest.

Alle statistische modellen werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, initiële respons op standaard vaccinatie (nul- en hyporesponders), en het tijdsverschil tussen de laatste revaccinatie en de titerbepaling. De analyses werden uitgevoerd met SPSS-versie 18.0. P-waarden <0.05 werden als significant beschouwd.

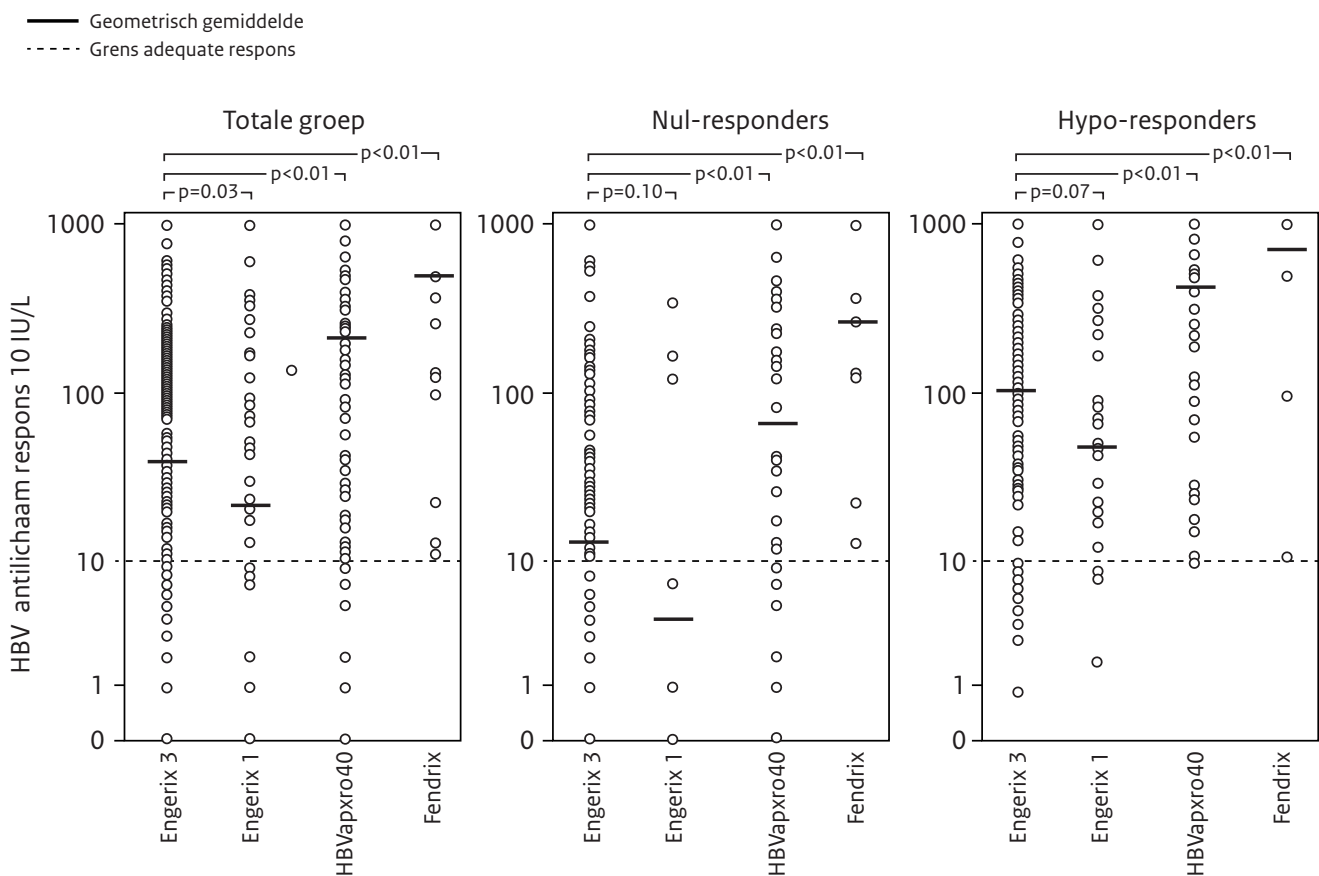
Resultaten

Tabel 1 geeft de kenmerken van de patiënten weer in de verschillende revaccinatiegroepen. Er werd verschil in de proportie responders gevonden tussen de revaccinatieschema's ($p < 0.01$): Eén dosis met Engerix[®] gaf een lagere proportie van responders dan 3 doses. Een revaccinatie met HBVaxPro-40[®] of Fendrix[®] gaf een lagere proportie non-responders dan 3 doses Engerix[®] (Tabel 2). Na 3 Engerix[®]-doses reageerde 44% van de nulresponders en 9% van de hyporesponders onvoldoende. Na revaccinatie met 1 dosis Engerix[®], reageerde 75% van de nulresponders en 20% van de hyporesponders onvoldoende. Na revaccinatie met HBVaxPro 40[®], reageerden 25% van de nulresponders niet voldoende, terwijl dit bij de hyporesponders bij geen enkele patiënt het geval was (0%). In de groep die werd gerevaccineerd met Fendrix[®] ontwikkelde geen enkele patiënt onvoldoende anti-HBs (0%).

Ook de GMT verschilde tussen de revaccinatieschema's ($p < 0.01$): Vergeleken met het 3-dosis-Engerix[®]-schema, presteerde het 1-dosis-Engerix[®]-schema slechter (GMT: 22 IU/l, $p = 0.03$), terwijl het HBVaxPro-40[®]-schema (GMT: 219 IU/l, $p < 0.01$) en het Fendrix-schema (anti-HBs-titer: 537 IU/l, $p < 0.01$) beter presteerden. Hyporesponders ontwikkelden een hoger GMT na revaccinatie dan nulresponders ($p < 0.01$). (Figuur 1) De interactie tussen de revaccinatieschema's en de initiële titer (nul- of hyporesponder) na standaardvaccinatie was niet significant.

Discussie

Zowel de proportie van responders als de hoogte van de HBs-titers verschilden tussen de 4 revaccinatieschema's. Zoals verwacht (16,17) gaf 1 dosis van Engerix[®] een lagere anti-HBs-respons en een lagere proportie van responders dan het standaard 3-dosis schema. Zowel Fendrix[®] als HBVaxPro[®] lieten een hogere proportie van responders zien en een hogere gemiddelde antiHBs-respons vergeleken met het standaardrevaccinatieschema. Hyporesponders na het HBV-standaardvaccinatieschema hadden een significant hogere antiHBs-respons na revaccinatie dan nulresponders. Dit resultaat is vergelijkbaar met de resultaten van een eerdere studie (10), maar de meeste nonresponsstudies hebben verschil in initiële titer niet meegenomen in de analyse. Deze studie heeft een aantal beperkingen. Ten eerste, deze studie



Figuur 1 HBV-titer na 4 verschillende revaccinatieschema's onder non-responders na HBV-standaardvaccinatie. P-waarden werden in een lineair regressiemodel gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd, initiële titer na standaardvaccinatie, en tijd tussen revaccinatie en titerbepaling

was retrospectief, wat het onmogelijk maakt om op geheel willekeurige wijze revaccinatieschema's aan patiënten toe te wijzen. Het is echter niet te verwachten dat revaccinatieschema's selectief zijn toegewezen. Ten tweede is een alternatieve revaccinatie optie een gecombineerd vaccin voor hepatitis A en B (Twinrix®). Studies hebben laten zien dat de hepatitis A-component een faciliterend effect kan hebben waardoor er sterker wordt gereageerd op HbsAg (18,19), hoewel een andere kleine studie heeft gevonden dat een gecombineerd vaccin niet erg effectief was in oudere personen (20). Ten slotte waren de Fendrix-groep en de Engerix 1-groep relatief klein, en raden we toekomstige studies aan om meer Fendrix-revaccinaties te includeren om schattingen te kunnen verbeteren.

Conclusie retrospectieve studie

Vergeleken met revaccinatie met Engerix B®, presteren revaccinatie met HBVaxPro-40® en Fendrix® significant beter. Deze vaccins zouden dus overwogen moeten worden bij het revaccineren van hepatitis B-vaccinatie-non-responders. Om de beperkingen van deze studie te overkomen en de uitkomsten sterker te onderbouwen, zijn resultaten uit prospectief gerandomiseerd revaccinatie-onderzoek met voldoende power bij non-responders noodzakelijk.

Prospectief vervolgonderzoek: RESPONS

Vanwege de beperkingen in bovenstaand onderzoek is de studie RESPONS (Revaccinatie hepatitis B prospectief onderzoek bij non-responders) opgezet in een samenwerkingsverband van 3 academische werkplaatsen in Nederland. De academische werkplaatsen Publieke Gezondheid Limburg (Maastricht), Publieke Gezondheid Noordelijk Zuid-Holland (Leiden) en de Academische Werkplaats AMPHI (Nijmegen) werken samen met 20 GGD'en en vaccinatiecentra om dit onderzoek uit te voeren.

Het is een multicenter gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT) met als doel het bepalen van de immunogeniciteit (door middel van de anti-HBs-titer) van 4 onderzoeksgroepen bij gezonde non-responders. In deze 4 onderzoeksgroepen vergelijken we de vaccins Engerix® of HBVaxPro10® (controlegroep), Fendrix®, HBVaxPro40® en Twinrix® na steeds eenzelfde revaccinatieschema van 3 vaccinaties (0, 1 en 2 mnd). De anti-HBs-titerbepaling wordt op maand 0, 1, en 2 gedurende het vaccinatieschema en 1 maand na laatste revaccinatie bepaald.

Inclusiecriteria zijn gezonde non-responders na een primaire vaccinatie op 0, 1 en 6 maanden met een recombinant vaccin en anti-HBs-titer < 10 IU/l. Exclusiecriteria zijn onder andere immuunsuppressie op basis van medicatie of onderliggende ziekte, zwangerschap en leeftijd onder de 18 of boven de 80 jaar. Randomisatie vindt plaats op individueel niveau. Uitgaande van een α : 0.05 en β : 0.20 zullen per vaccinatiegroep minimaal 120 personen geïncludeerd moeten worden om ten minste 15% verschil in verwachte seroconversie (anti-HBsAg-titer > 10 IU/l) tussen een vaccingroep en de controlegroep aan te tonen. De studie is in november 2012 gestart bij een beperkt aantal instellingen. Op korte termijn zal deze multicenter RCT ook bij de

overige GGD'en in de regio's Zuid-Holland, Oost-Nederland, Zeeland-Brabant en Limburg en enkele vaccinatiecentra starten. De resultaten van deze studie worden over 2 jaar verwacht en zullen bijdragen aan een practicebasedonderbouwing van het vaccinatiebeleid voor non-responders.

Onderzoek RESPONS is mogelijk gemaakt door het RIVM Programmabudget van de regio's Zuid-Holland, Oost-Nederland, ZeeBra en Limburg en een financiële bijdrage voor de vaccins is verkregen van GlaxoSmithKline en Sanofi Pasteur MSD. Organisaties die meedoen aan dit onderzoek zijn: Academische Werkplaats AMPHI, Academische werkplaats Publieke Gezondheid Limburg, Academische Werkplaats Publieke Gezondheid Noordelijk Zuid-Holland, Leids Universitair Medisch Centrum, Ease travel clinic and health support en de GGD'en in de bovengenoemde regio's van het RIVM programmabudget.

Auteurs

A.P.A. Vermeiren¹, N.H.T.M. Dukers-Muijers^{1,2}, C.F.H. Raven³, J.E. van Steenberghe⁴, C.J.P.A. Hoebe^{1,2}

1. GGD Zuid-Limburg
2. Maastricht University Medical Center
3. GGD West-Brabant
4. Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

Correspondentie:

A.P.A. Vermeiren | angelique.vermeiren@ggzdl.nl

Literatuur

1. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005;34:1329-39.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule. *MMWR* 2012;61(4).
3. Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC. What level of hepatitis B antibody is protective? *J Infect Dis* 1999;179:489-92.
4. Yu AS, Cheung RC, Keeffe EB. Hepatitis B Vaccines. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20:27-45.
5. Cardell K, Åkerlind B, Sällberg M, Frydén A. Excellent response rate to a double dose of the combined hepatitis A and B vaccine in previous non-responders to hepatitis B vaccine. *J Infect Dis* 2008;198:299-304.
6. Heininger U, Bachtar NS, Bahri P, Dana A, Dodoo A, Gidudu J, et al. The concept of vaccination failure. *Vaccine* 2012;30:1265-8
7. Höhler T, Reuss E, Evers N, Dietrich E, Rittner C, Freitag CM et al. Differential genetic determination of immune responsiveness to hepatitis B surface antigen and to hepatitis A virus: a vaccination study in twins. *Lancet* 2002;360:991-5.
8. Roukens AH, Visser LG. Hepatitis B vaccination strategy in vaccine low- and non-responders. *Human Vaccines* 2011;7:654-7.
9. Beran J. Safety and immunogenicity of a new hepatitis B vaccine for the protection of patients with renal insufficiency including pre-haemodia-

- lysis and haemodialysis patients. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:235-247.
10. Jacques P, Moens G, Desombere I, Dewijngaert J, Leroux-Roels G, Wettendorff M, et al. The immunogenicity and reactogenicity profile of a candidate hepatitis B vaccine in an adult vaccine non-responder population. *Vaccine* 2002;20: 3644-9.
 11. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986;315:209-14.
 12. Rendi-Wagner P, Shouval D, Genton B, Lurie Y, Rümke H, Boland G, et al. Comparative immunogenicity of a PreS/S hepatitis B vaccine in non- and low responders to conventional vaccine. *Vaccine* 2006;24:2781-9.
 13. Goldwater PN. Randomized, comparative trial of 20 micrograms vs 40 micrograms Engerix B vaccine in hepatitis B vaccine non-responders. *Vaccine* 1997;15:353-6.
 14. Lin C, Zhu J, Zheng Y, Chen Y, Wu Z, Chong Y, et al. Effect of GM-CSF in combination with hepatitis B vaccine on revaccination of healthy adult non-responders. *J Infect*. 2010;60:264-70.
 15. Rottinghaus ST, Poland GA, Jacobson RM, Barr LJ, Roy MJ. Hepatitis B DNA vaccine induces protective antibody responses in human non-responders to conventional vaccination. *Vaccine*. 2003;21:4604-8.
 16. Zuckerman JN, Zuckerman AJ, Symington I, Du W, Williams A, Dickson B, et al. Evaluation of a new hepatitis B triple-antigen vaccine in inadequate responders to current vaccines. *Hepatology* 2001;34:798-802.
 17. Struve J, Aronsson B, Frenning B, Forsgren M, Weiland O. Seroconversion after additional vaccine doses to non-responders to three doses of intradermally or intramuscularly administered recombinant hepatitis B vaccine. *Scand J Infect Dis* 1994;26:468-70.
 18. Stoffel M, Lievens M, Dieussaert I, Martin I, Andre F. Immunogenicity of Twinrix in older adults: a critical analysis. *Expert Rev Vaccines* 2003;2(1):9-14.
 19. Van der Wielen M, Van Damme P, Chlibek R, Smetana J, von Sonnenburg F. Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: comparison of three vaccine schemans and effect of influencing factors. *Vaccine* 2006;24:5509-15.
 20. Wolters B, Junge U, Dziuba S, Roggendorf M. Immunogenicity of combined hepatitis A and B vaccine in elderly persons. *Vaccine* 2003;21:3623-8

Artikel

Screening van migranten op hepatitis B langs de meetlat van Wilson en Jungner

C.P. van der Weijden, M. Hosseinnia

Een bevolkingsonderzoek is een geneeskundig onderzoek dat aan de gehele bevolking of een categorie daarvan wordt aangeboden, en is gericht op het, (mede) ten behoeve van de te onderzoeken personen, opsporen van ziekten of bepaalde risico-indicatoren. (1) Het onderzoek is dus gericht op het vinden van ziekte, een erfelijke aanleg voor ziekte, of risicofactoren die de kans op ziekte vergroten. Voor een bevolkingsonderzoek worden vaak de criteria van Wilson en Jungner aangehouden om te beoordelen of een screening verantwoord is. (2) Deze criteria zijn meer dan 40 jaar geleden ontwikkeld, maar nog steeds van grote waarde in besluitvorming met betrekking tot screeningsbeleid. In dit artikel wordt verkend of een screening van migranten uit midden- en hoog- endemische landen op hepatitis B aan deze criteria van Wilson en Jungner voldoet.

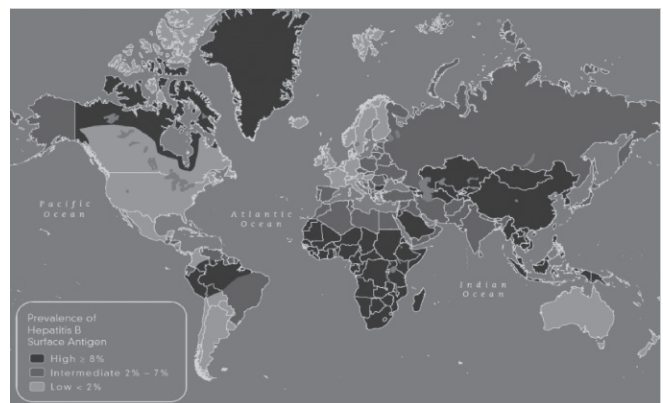
Introductie

Het is bekend dat in (niet-westerse) landen buiten Nederland ziekten als hepatitis B en C meer voorkomen dan in Nederland. (Figuur 1) Als mensen een infectieuze hepatitis hebben en naar Nederland migreren, nemen zij deze ziekte uiteraard met zich mee. Hiermee is dit niet alleen een probleem voor de migranten, maar ook voor de publieke gezondheidszorg in Nederland. De huidige screeningprogramma's voor hepatitis B (bijvoorbeeld voor zwangere vrouwen) zijn vooral gericht op primaire preventie (bijvoorbeeld preventie van infectie van het kind). (3)

Landelijk zijn in de afgelopen jaren meerdere regionale projecten opgezet, zoals China aan de Noordzee en China onder de Dom, om migranten te screenen op hepatitis B. (4,5) Deze projecten waren meestal gericht op een speciale migrantendoelgroep. Tot op heden is er echter nog geen landelijk screeningsprogramma voor het opsporen voor chronische hepatitis B-infecties onder alle migranten.

Methode

Een aantal criteria volgens Wilson en Jungner (tabel 1 en 2) kan getoetst worden zonder uitgebreid onderzoek. Hierbij gaat het om criteria waarover consensus bestaat zoals het belang van hepatitis B als gezondheidsprobleem, acceptabele screeningsmogelijkheden, het natuurlijk beloop van de ziekte en de aanwezigheid van een latente fase. Om de andere criteria te kunnen toetsen, is een



Figuur 1 Hepatitis B-prevalentie 2008
(Bron: CDC Traveler's Health Yellow Book)

literatuuronderzoek gedaan. Hierbij werd als selectie criterium aangehouden dat een artikel iets moet zeggen over een (mogelijk) screeningsproject op hepatitis B onder migranten of informatie moet verschaffen over hepatitis B binnen een thema binnen de criteria voor bevolkingsonderzoek volgens Wilson en Jungner. Uiteindelijk zijn er 22 artikelen (via Medline en de website van het RIVM) in het literatuuronderzoek opgenomen waaronder de richtlijn Hepatitis B van de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) van het RIVM, de Standaard van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NGH) en de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL). (Tabel 1)

Tabel 1

Artikel	Behandelde criteria volgens Wilson & Jungner (per thema)			
	De ziekte	Doelpopulatie	Test en behandeling	Kosten
RIVM, 2012	X		X	
van Lier, et al., 2007	X			
Achterberg, et al., 2010	X			
Arends & Janssen, 2011	X		X	
Mostert, et al., 2004	X			
Veldhuizen, et al. 1999		X		
Koedijk, et al., 2007	X	X		
Baaten, et al., 2007		X		
Marschall, et al., 2008		X		
Veldhuizen, et al., 2005		X		
Hahné, et al., 2008		X		
Hahné, et al., 2012		X		
Richter, et al., 2012		X		
Van der Veen, et al., 2009			X	
NHG, 2007		X	X	
Shamliyan, et al., 2009			X	
NVMDL, 2008			X	
Van Zonneveld, et al., 2004			X	
Chen & Yang, 2011			X	
Veldhuizen, et al., 2010				X
Eckmann et al., 2011				X
Hutton et al., 2007				X

De criteria van Wilson en Jungner

De criteria van Wilson en Jungner zijn grofweg in te delen in 4 thema's: ziekte, doelpopulatie, test en behandeling en kosten. Geen van de onderzoeken in artikelen uit het literatuuronderzoek beantwoordde aan alle criteria van Wilson en Jungner. In tabel 1 staat weergegeven welk artikel welke informatie verschaft over de criteria van Wilson en Jungner.

De ziekte

Hepatitis B dragerschap is een belangrijk gezondheidsprobleem

Chronische hepatitis B is een wereldwijd veelvoorkomend probleem. Hepatitis B kan leiden tot levercirrose of kanker. Jaarlijks sterven gemiddeld één miljoen mensen wereldwijd aan de gevolgen hiervan (6). Elk jaar worden er in Nederland ongeveer 1800 hepatitis B-infecties gemeld bij de GGD'en, waarbij het in 79% van de gevallen om een chronische infectie gaat (7). Naar schatting is bij 30-40% van de gevallen sprake van een actieve hepatitis. (8) Bij chronische actieve hepatitis B ontstaat bij 15-25% van de patiënten na 5 tot 25 jaar levercirrose en/of hepatocellulair carcinoom. (6) Een aanzienlijk deel van de nieuwe gevallen van leverkanker is waarschijnlijk te wijten aan infectie met hepatitis B

of hepatitis C (9). Naar schatting waren van de 307 in 2003 gerapporteerde gevallen van leverkanker er 133 toe te schrijven aan hepatitis B (23,7%) en hepatitis C (19,9%). Hierbij werd uitgegaan van redelijk hoge prevalentie van hepatitis B (1,6%), waarbij bij een lagere prevalentie voor deze 2 infectieziekten in de samenleving men 'slechts' op 17 tot 44 aan hepatitis B en C toe te schrijven nieuwe gevallen in 2003 komt. Hiermee kan gesteld worden dat hepatitis B een belasting vormt voor de publieke gezondheid in Nederland.

Er is een latente of vroeg symptomatische fase

De incubatieperiode van hepatitis B varieert van 4 weken tot 6 maanden, maar is meestal 2 tot 3 maanden (10). Het beloop van de ziekte kent meerdere fases. (6) In de immunotolerante fase (fase I), die gemiddeld 10 tot 30 jaar duurt, is een patiënt vrijwel altijd zonder klachten. In de immuno-actieve fase (fase II) kunnen milde tot zeer ernstige klachten ontstaan. Uiteraard heeft vroege herkenning de voorkeur met het oog op voorkomen van lever-schade en besmetting van contactpersonen. Hiermee voldoet hepatitis B aan dit criterium.

Het natuurlijk beloop van de aandoening is voldoende bekend

Wereldwijd is de overdracht van moeder op kind de belangrijkste oorzaak van transmissie van hepatitis B. Dit is de reden dat in 1989 de screening van alle zwangere vrouwen op dragerschap is ingevoerd in Nederland. (1) In Nederland wordt hepatitis B op dit moment het meest door onbeschermd seksueel contact overgebracht.

Chronische hepatitis B-infectie kan gedefinieerd worden als seropositiviteit voor hepatitis-B-oppervlakte-antigeen (HBsAg) gedurende een periode van meer dan 6 maanden. De kans op het ontstaan van een chronische infectie hangt af van de leeftijd waarop de infectie plaats vindt, het geslacht en de status van het immuunsysteem van de persoon. (6, 10) Van de gemelde chronische infecties wordt ongeveer 40% overgedragen door besmetting van moeder op kind, waarbij het relatief vaak gaat om patiënten uit hepatitis B-endemische landen. (7)

Het risico op het ontwikkelen van een chronische HBV-infectie varieert van 90% bij de pasgeborenen, 25% tot 30% bij kinderen onder de 5 jaar tot minder dan 5% bij volwassenen. (9) Zoals eerder genoemd ontstaat bij chronische actieve hepatitis B bij 15-25% van de patiënten na 5 tot 25 jaar levercirrose en/of hepatocellulair carcinoom.

De doelpopulatie

De te screenen populatie is duidelijk omschreven

In Nederland is de geschatte prevalentie van chronische hepatitis B laag. Seroprevalentiestudies laten een prevalentie van ongeveer 0,2% zien. (11,12) Surveillancedata voor Nederland laten zien dat 77% van de gemelde patiënten met chronische hepatitis B in het buitenland geboren is. (7) Een van de seroprevalentiestudies laat ook zien dat de prevalentie van hepatitis B-infecties bij migranten hoger ligt dan bij de algemene Nederlandse bevolking (respectievelijk 1,3% en 0,1%). (12) Ook andere onderzoeken laten een hogere prevalentie zien onder migranten, waarbij dit zelfs oploopt tot bijna 4%. (13, 14, 15) Een ander onderzoek toont daarnaast aan dat in 60% van de gevallen van de heteroseksuele overdracht van

hepatitis B, de bron van infectie een partner afkomstig uit een hepatitis B-endemisch land is. (16) Uit een schatting komt naar voren dat het vaccineren van personen met een partner van niet-Nederlandse nationaliteit 36% van de hepatitis B-besmettingen in de heteroseksuele bevolking kan voorkómen. (17) Tijdige screening kan vaccinatie van partners en andere contacten veel doelmatiger maken omdat bij het contactonderzoek door de GGD wordt nagegaan welke contacten in aanmerking komen voor vaccinatie. (8)

Gezien deze impact lijkt het zeker valide om eerstegeneratiemigranten uit hepatitis B-endemische landen als (duidelijk omschreven) doelpopulatie voor een screeningsproject voor hepatitis B aan te wijzen.

Het is duidelijk wie behandeld moet worden

De richtlijn met betrekking tot hepatitis B van het NHG geeft richting aan het verwijlsbeleid door huisartsen. (18) Deze behelst een regelmatige evaluatie van de status van de infectie. Aan de hand hiervan blijft een patiënt onder controle van de huisarts of wordt doorverwezen naar een specialist. Daarnaast bestaat er een behandelrichtlijn van de NVMDL. (19) Hierbij wordt (ruw geformuleerd) een actieve infectie als behandelindicatie gesteld.

De screening is een continu proces

Veel screenings, inclusief de lokale projecten, zijn eenmalige of tijdelijke acties. Screenen op deze wijze heeft een beperkte waarde omdat er maar een (klein) deel van de doelgroepen bereikt wordt en alleen die personen die op dat moment aan de condities voor screening voldoen. (5) Dit heeft in de hier besproken setting geen invloed op de migranten van de toekomst. Om deze reden is een continue screening van belang. De mate waarin dit haalbaar (of nodig) is, kan op uiteraard niet geheel beantwoord worden voor een proces dat nog niet ontwikkeld of opgestart is. Het implementeren van de screening op hepatitis B-dragerschap als een aanvulling op de binnenkomstscreening voor TBC, kan ervoor zorg dragen dat er een continu proces ontstaat. Dit zou dan los kunnen staan van een landelijke inhaalactie voor reeds in Nederland gevestigde eerstegraadsmigranten. Naast de wens te voldoen aan de criteria voor bevolkingsonderzoek is het ook, gezien de aanhoudende instroom van nieuwe migranten, belangrijk om een dergelijke screening als een continu proces te implementeren.

Test en behandeling

Er is een geschikte test en deze is acceptabel voor de populatie

Diagnostiek berust op het aantonen van antigenen tegen HBV in serum door middel van ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay)-technieken. (8) Als serologische bepalingen niet leiden tot een eenduidig antwoord op de vraag of er sprake is van een HBV-infectie, is het zinvol om een kwalitatieve HBV-DNA-bepaling met PCR (Polymerase Chain Reaction) uit te voeren. (20) Er is breed gedragen consensus over de interpretatie van de uitslagen. Hiervoor is dus slechts een kleine hoeveelheid bloed nodig wat met een venapunctie afgenomen kan worden. Uit een onderzoek naar socio-culturele determinanten onder mensen van Turkse afkomst in Rotterdam komt bovendien naar voren dat zij de test met veneuze bloedafname acceptabel vinden. (21).

Er zijn faciliteiten beschikbaar voor diagnose en behandeling

Er zijn meerdere faciliteiten die ingezet zouden kunnen worden bij de implementatie van een landelijk screeningsprogramma. Men kan er voor kiezen de screening te laten uitvoeren door de huisarts, waarbij het verwijlsbeleid door de eigen huisarts bepaald wordt. Naast screening zal er zeer waarschijnlijk ook een wens en behoefte tot voorlichting bestaan. In deze context lijkt het mogelijk voor de hand liggender dat de screening wordt uitgevoerd door de GGD'en. De GGD'en hebben jarenlange expertise op het bieden van voorlichting en screening. Screening zou voor een deel van de doelgroep ook uitgevoerd kunnen worden via de locaties van Gezondheidscentrum Asielzoekers. Hierbij kan de samenwerking met de huisartsen gezocht worden, omdat niet elke patiënt waarbij hepatitis B-infectie is vastgesteld (direct) behandeld hoeft te worden. De behandeling van hepatitis B wordt verzorgd door een specialist. Dit kan een MDL-arts zijn, een internist of een infectioloog zijn. Hiertoe zijn hepatitisbehandelcentra vastgesteld. Deze specialisten zijn dus reeds aanwezig en naar verwachting zal hier geen capaciteitstekort ontstaan. In de huidige regionale projecten wordt geen capaciteitstekort op dit vlak beschreven.

Door de beschikbaarheid van verschillende nieuwe antivirale middelen is het de laatste decennia voor vrijwel alle patiënten haalbaar de ziekte medicamenteus onder controle te houden door het induceren van een (blijvende) respons. (6) Er wordt echter ook gesteld dat er nog geen consensus bestaat over het optimale behandelingschema. Ondanks de effecten op intermediaire uitkomstmaten, is er onvoldoende bewijs voor het effect van de behandeling op de klinische uitkomst. Hiervoor is verder onderzoek nodig volgens een systematische review uit 2009. (22) Echter toont een artikel van Chen et al. uit 2011 aan dat er een dosisresponsrelatie bestaat tussen het serum HBV DNA en de incidentie van zowel hepatocellulair carcinoom en cirrose. (23) Hierbij is een lage virale load geassocieerd met een verbeterde prognose. Eerder is door Van Zonneveld et al. aangetoond dat er een sterke associatie tussen HBeAg-verlies en/of seroconversie van HBeAg naar anti-HBe zowel een betere overleving als daling van levercomplicaties. (24) Deze eindpunten worden daarom gehanteerd als belangrijke eindpunten voor de effectiviteit van therapie. Hiermee voldoet het dus niet helemaal optimaal aan dit criterium gezien de ontwikkelingen op het gebied van het bepalen van het optimale behandelingschema. Daarentegen zijn er sterke aanwijzingen dat behandeling de mortaliteit en morbiditeit onder hepatitis B-dragers kan verbeteren.

Kosten

Een onderzoek uit 2010 laat zien dat screening en vroege behandeling van migranten voor chronische hepatitis B-infectie kosten effectief is. (25) Hierbij is een *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER) berekend voor screening van €8.699 per *quality adjusted life year* (QALY). Ook in uitgevoerde univariate en multivariate analyses blijven de kosten in de meeste scenario's onder de, in Nederland doorgaans gehanteerde, grens van €20.000 per QALY. Deze grens wordt alleen overstegen in een multivariate analyse waarbij wordt uitgegaan van een zeer positieve ziekteprogressie, welke naar alle waarschijnlijkheid niet voldoet aan de werkelijkheid. Naast deze

studie zijn er 2 Amerikaanse studies naar kosteneffectiviteit van een dergelijke screening. Hierbij moet in ogenschouw genomen worden dat de situatie in de Verenigde Staten (VS) anders is dan die in Nederland. In de VS stellen de huidige richtlijnen dat populaties met een prevalentie van 2% of hoger gescreend dienen te worden op hepatitis B. (26) Eckman et al. hebben om deze reden onderzoek gedaan of dit kosteneffectief is. (27) Hieruit komt naar voren dat een screening op deze basis kosteneffectief is en dat dit waarschijnlijk ook bij lagere prevalenties het geval kan zijn. Hierbij wordt de grens van \$50.000 per QALY aangehouden en dat iedere persoon met chronische hepatitis B behandeld kan worden. Hutton et al. hebben onderzoek gedaan naar de kosteneffectiviteit van screening en vaccinatie onder Aziatische migranten en personen afkomstig van eilanden in de Stille Oceaan. (28) Hierbij is onderzoek gedaan naar verschillende interventies, waarbij de versies die screening omvatten het best scoorden. Zowel een strategie waarbij personen gescreend en zo nodig behandeld worden als een strategie waarbij daarnaast vaccinatie van de directe contacten plaatsvindt, werden beide kosteneffectief bevonden.

Hiermee kan gesteld worden dat de screening op hepatitis B onder migranten in Nederland naar alle waarschijnlijkheid kosteneffectief zal zijn.

Conclusie

Weinig van de verrichte studies zijn bedoeld om gegevens te verzamelen met betrekking tot een nationale screening op hepatitis B gericht op eerstegraadsmigranten. Dit terwijl er al vaker toe wordt opgeroepen door professionals. (29)

Er bestaat een simpele test voor vroege detectie van hepatitis B-infecties. Een nationaal screeningsproject onder eerstegraadsmigranten is naar alle waarschijnlijkheid kosteneffectief. Op het gebied van de behandeling zelf zijn nog veel ontwikkelingen gaande, wat maakt dat nog niet op alle vlakken consensus bestaat over de optimale behandelingsstrategie. Hoewel de infectie medicamenteus onder controle gehouden kan worden is er nog onvoldoende bewijs voor het effect op de uiteindelijke klinische uitkomst. Daar kan tegenovergesteld worden dat door het opsporen van de infecties wel nieuwe besmettingen voorkomen kunnen worden door immunisatie van de omgeving. Over de inzet van faciliteiten zal bij het ontwikkelen van een implementatieplan nog een keuze gemaakt moeten worden, binnen welke organisatiestructuur het project geborgd dient te worden. Hierbij lijkt implementatie binnen de GGD'en voor de hand te liggen. Zeker gezien hun ruime ervaring met ziektepreventie en voorlichting. Hiermee zijn wij van mening dat een screening op hepatitis B onder migranten voldoet aan de criteria voor een bevolkingsonderzoek zoals opgesteld door Wilson en Jungner (tabel 2). Daarbij dient wel aandacht te zijn voor het feit dat er nog ontwikkeling gaande is met betrekking tot onderzoek naar de meest optimale behandeling.

Een van de artikelen uit het literatuuronderzoek geeft aanknopingspunten voor socio-culturele determinanten van de Turks-Nederlandse bevolking in Rotterdam met betrekking tot hepatitis B screening. (21) Het is relevant om bij het bepalen van een landelijk screeningsbeleid ook aan dit soort factoren aandacht te

Tabel 2

Criteria	Voldaan?
De ziekte	
Belangrijk gezondheidsprobleem	+
Latent- of vroeg-symptomatisch stadium	+
Natuurlijk verloop voldoende bekend	+
Doelpopulatie	
Er is een gedefinieerde doelpopulatie	+
Het is duidelijk wie behandeld moet worden	+
De screening is een continu proces	+
Test en behandeling	
Geschikte test	+
Test acceptabel voor populatie	+
Faciliteiten voor diagnose en behandeling	+
Geaccepteerde behandeling voor infectie	+/-
Kosten	
De screening is kosteneffectief	+

besteden. Deze kunnen grote impact hebben op de deelnamebereidheid. Bij een lagere deelnamebereidheid zou mogelijk de kosteneffectiviteit van het screeningsproject slechter uit kunnen vallen. (30) De kosteneffectiviteit kan misschien in positieve zin beïnvloed worden door het screeningsproject te integreren in de screening op TBC bij binnenkomst in Nederland, omdat dit een los bezoek en consult voorkomt. Of dit haalbaar is, is uiteraard een vraag die dan beantwoord zou moeten worden.

Er zijn aanwijzingen dat naast hepatitis B ook hepatitis C vaker voorkomt onder niet-westerse migranten in Nederland. (31) Eventueel zou zelfs hetzelfde bloedmonster gebruikt kunnen worden om hierop te screenen. Screening op hepatitis C onder niet-westerse migranten lijkt in grote lijnen op een screening op hepatitis B. Het lijkt daarmee voor de hand liggend dat dit ook aan de hier beschreven criteria zal voldoen. De behandeling van hepatitis C is wel anders dan bij hepatitis B. Waarschijnlijk zal ook opnieuw naar kosteneffectiviteit gekeken moeten worden.

Er is veel beweging in het veld van de infectieziektebestrijding met veel goede, regionaal opgezette, screeningsprojecten onder migranten. Deze (pilot) projecten missen echter een centrale opzet en aansturing en zijn vaak gericht op een enkele migrantendoelgroep. Als men alle migranten uit endemische landen optimaal wil bereiken, lijkt het meer voor de hand liggend om te streven naar een plan voor implementatie van een landelijk screeningsproject op hepatitis B onder migranten. Een centrale coördinatie zorgt voor een eenduidige selectie van risicogroepen, een volledige datacollectie, een inzichtelijke structuur en aansturing. Implementatie vanuit een centrale coördinatie kan hierdoor financieel voordeliger zijn dan individuele projecten. Uiteraard dient hier een advies van de Gezondheidsraad en een besluit van de minister aan vooraf te gaan. Het lijkt ons daarom dat er naar gestreefd dient te worden om de Gezondheidsraad te verzoeken om een uitspraak te doen over een landelijke actieve screening op hepatitis B-infectie onder eerstegraadsmigranten. Eventueel zou hier de mogelijkheid van screening op hepatitis C in meegenomen kunnen worden.

Auteurs

C.P. van der Weijden, M. Hosseinnia, afdeling Algemene gezondheidszorg, GGD Flevoland

Correspondentie

C.P. van der Weijden | C.vanderWeijden@ggdflevoland.nl

Literatuur

1. Wet van 29 oktober 1992, houdende regels betreffende bevolkingsonderzoek (Wet op het bevolkingsonderzoek). Staatsblad 1992 nr 611. 's-Gravenhage: SDU, 1992.
2. Wilson JMG & Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Genève: World Health Organization, 1968.
3. Achterberg P, Van Kranen H, Conyn M. et al., 2010. Effecten van vaccinatie en screening in Nederland. Achtergrondrapportage bij VTV 2010 deelrapport 'Effecten van preventie'. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2010.
4. Dirksen CG, Baard KP & Berns MPH. China aan de Noordzee: een publiekscampagne tegen hepatitis B voor en door Haagse Chinezen. *Epidemiologisch Bulletin*, 2010; 3: 19-27.
5. Bouwman-Notenboom A, van Diemen A, van Heerwaarden A, et al. China onder de Dom. Hepatitis B- en C-screeningen bij Chinese migranten in Utrecht. *Infectieziekten Bulletin*, 2012; 1: 19-21.
6. Arends P & Janssen H. Behandelbaarheid van chronische hepatitis B. *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie*, 2011; 1: 16-20.
7. Koedijk, FDH, Op de Coul ELF, Boot HJ, et al. Surveillance van hepatitis B in Nederland, 2002-2005: acute infectie vooral via seksueel contact, chronische via verticale transmissie door moeders uit endemische landen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2007; 151: 2389-2394.
8. Mostert MC, Richardus JH, De Man RA. Referral of chronic hepatitis B patients from primary to specialist care: making a simple guideline work. *Journal of Hepatology*, 2004; 41: 1026-1030
9. Van Lier E, Rahamat-Langendoen J & van Vliet J. Infecties in relatie tot chronische ziekten. Staat van Infectieziekten in Nederland 2006, pp. 34-40. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2007; pp. 34-40.
10. LCI richtlijn hepatitis B. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2012. (http://rivm.nl/Bibliotheek/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Hepatitis_B)
11. Veldhuijzen IK, Conyn-van Spaendonck MA & Dorigo-Zetsma JW. Seroprevalentie van hepatitis B en C in de Nederlandse bevolking. *Infectieziekten Bulletin*, 1999; 10: 182-184.
12. Hahné SJM, De Melker HE, Kretzschmar M, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in The Netherlands in 1996 and 2007. *Epidemiology and Infection*, 2012; 140: 1469-1480
13. Baaten GG, Sonder GJ, Dukers NH, et al. Population-based study on the seroprevalence of hepatitis A, B, and C virus infection in Amsterdam, 2004. *Journal of Medical Virology*, 2007; 79: 1802-1810.
14. Marschall T, Kretzschmar M, Mangen MJ, et al. High impact of migration on the prevalence of chronic hepatitis B in the Netherlands. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2008; 20: 1214-1225.
15. Richter C, Beest GT, Sancak I, et al. Hepatitis B prevalence in the Turkish population of Arnhem: implication for national screening policy? *Epidemiology and Infection*, 2012; 140: 724-730.
16. Veldhuijzen IK, Smits LJM & van de Laar MJW. The importance of imported infections in maintaining hepatitis B in The Netherlands. *Epidemiology and Infection*, 2005; 133: 113-119.
17. Hahné SJ, Veldhuijzen IK, Smits LJ, et al. Hepatitis B virus transmission in The Netherlands: a population-based, hierarchical case control study in a very low-incidence country. *Epidemiology and Infection*, 2008; 136: 184-195.
18. NHG Standaard virushepatitis en andere leveraandoeningen. Nederlands Huisartsen Genootschap, 2007.
19. VMDL Richtlijn behandeling van chronische hepatitis-B-virusinfectie. Nederlandse Vereniging Maag-Darm-Leverartsen, 2008.
20. Sanquin. Vademecum Diagnostisch onderzoek, 2008. Theoriehoofdstuk 12: Virusdiagnostiek (<http://www.sanquin.nl/producten-diensten/diagnostiek/vademecum/theoriehoofdstukken/virusdiagnostiek/>)
21. van der Veen YJJ, De Zwart O, Voeten HACM, et al. Hepatitis B screening in the Turkish-Dutch population in Rotterdam, the Netherlands; qualitative assessment of soci-cultural determinants. *BMC Public Health*, 2009; 328: 9.
22. Shamlilyan TA, MacDonald R, Shaukat A, et al.. Antiviral therapy for adults with chronic hepatitis B: a systematic review for a National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Annals of Internal Medicine*, 2009; 150: 111-124.
23. Chen CJ & Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALED. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2011; 26: 628-638
24. Van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2004; 39: 804-810
25. Veldhuijzen IK, Hahné SJ, De Wit GA, et al. Screening and early treatment of migrants for chronic hepatitis B virus infection is cost-effective. *Gastroenterology*, 2012; 138: 522-530.
26. Testing and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2008. (<http://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/testingchronic.htm>)
27. Eckmann MH, Kaiser TE & Sherman KE. The cost-effectiveness of screening for chronic hepatitis B in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 2011; 52: 1294-1306
28. Hutton DW, Tan D, So SK, et al. Cost-effectiveness of screening and vaccinating Asian and Pacific Islander Adults for hepatitis B. *Annals of Internal Medicine*, 2007; 147: 460-469
29. Menger H. Opsporing chronische hepatitis B loont. *Medisch Contact*, 2011; 66: 3078-3081.
30. Van den Berg M, Hamber-van Reenen H & Schoemaker C. Kosteneffectiviteit: euro's per QALY is niet genoeg. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2012; 156: 310-313.
31. Urbanus AT, Van de Laar TJ, Van den Hoek A, et al. Hepatitis C in the general population of various ethnic origins living in the Netherlands: should non-Western migrants be screened? *Journal of Hepatology*, 2011; 55: 1207-1214

Jaaroverzichten

Surveillance van STEC in Nederland, 2011

I.H.M. Friesema, W.K. van der Zwaluw, E.G. Biesta-Peters, S. Kuiling, W. van Pelt

Shigatoxineproducerende *Escherichia coli* (STEC), met als meest bekende serogroep O157, is een bekende verwekker van maagdarmlaaiingen met symptomen variërend van ongecompliceerde diarree tot hemorragische colitis en het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS). In 2011 zijn er 70 patiënten met een STEC O157-infectie gemeld. Er werden daarnaast 185 patiënten gemeld waarbij een STEC non-O157-infectie bevestigd kon worden. Drie kinderen met een STEC O157-infectie en 7 patiënten met een STEC non-O157-infectie ontwikkelden het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS), waarvan 4 gerelateerd aan de Duitse STEC O104-uitbraak. Ten slotte werden er nog 589 patiënten gemeld waarbij de STEC-infectie niet op het RIVM bevestigd kon worden.

Vanwege de ernst van de ziekte, vooral bij kleine kinderen en ouderen, en het risico op grootschalige uitbraken, is in Nederland in januari 1999 een intensieve surveillance van STEC O157 van start gegaan en zijn in december 1999 STEC-infecties opgenomen als meldingsplichtige ziekte. In 2007 is de surveillance uitgebreid met STEC non-O157, waarbij opgemerkt moet worden dat niet alle Nederlandse laboratoria technieken gebruiken die het mogelijk maken STEC non-O157 te detecteren. In dit artikel presenteren we de resultaten van de surveillance voor het jaar 2011.

Methoden

Cases

Binnen de aangifteplicht dient elke positieve bevinding van STEC (op basis van fecesonderzoek of serologie) door het laboratorium gemeld te worden aan de lokale GGD. Daarnaast worden de laboratoria gevraagd om mogelijk STEC positieve *E. coli*-isolaten op te sturen naar het RIVM. Op het RIVM worden alle ingestuurde *E. coli* O157 en mogelijke STEC niet-O157-isolaten met behulp van PCR (polymerase chain reaction) getest op de aanwezigheid van de belangrijkste virulentiegenen (Shigatoxine (stx) genen, *E. coli* attaching-and-effacing gen (*eae*) en het EHEC-hemolysinegen (*e-hly*)) en vervolgens getypeerd middels O- en H-serotypering. Tenslotte worden DNA fingerprints van STEC O157-isolaten gemaakt door middel van pulsed-field gel electroforese (PFGE).

De GGD verzamelt de basisinformatie over het klinische beeld bij de patiënt en blootstelling aan bekende risicofactoren en geeft dit via Osiris, het officiële meldingsportaal, door aan het RIVM. Daarnaast wordt, waar mogelijk, een langere vragenlijst afgenomen waarin dieper ingegaan wordt op klinisch beeld,

gebruik van de gezondheidszorg en risicofactoren. Bij een vermoeden van een bron wordt contact opgenomen met de Nederlandse Voedsel en Waren Autoriteit (NVWA) voor monsternamen van levensmiddelen, bemonstering van dierlijke bronnen of omgeving voor onderzoek naar STEC, en typering van eventuele isolaten. Voor een uitgebreidere beschrijving van de methode verwijzen we u naar onze eerdere publicatie.⁽¹⁾

Resultaten

Meldingen algemeen

In 2011 werden 844 patiënten via de aangifte en/of het insturen van een isolaat gemeld. (Tabel 1) Van 453 van de 844 patiënten werden isolaten naar het RIVM gestuurd, waarvan bij 255 de aanwezigheid van stx-genen in de ingestuurde isolaten kon worden bevestigd. Er zijn 15 patiënten gemeld die HUS ontwikkelden. Bij 3 patiënten (0, 2 en 3 jaar) werd een STEC O157-infectie vastgesteld. Onder de 7 patiënten met een STEC non-O157-infectie behoorden er 4 tot de STEC O104-uitbraak in Duitsland (leeftijd: 0, 27, 34 en 71 jaar); de overige 3 hadden een STEC O5 (2 jaar), O26 (2 jaar) en O83 (56 jaar) infectie. De 5 HUS-patiënten zonder serotypering waren 2, 6, 8, 11 en 73 jaar.

In totaal werden 652 van de 844 patiënten (77%) gemeld via de aangifte, waarbij het laboratorium in 78% van de gevallen binnen 24 uur de positieve bevinding aan de GGD had doorgegeven. Van 192 patiënten werd alleen een isolaat ingestuurd, zonder een officiële melding via Osiris; het betrof 8 patiënten met een STEC O157-infectie (8/70=11%), 68 met een STEC non-O157-infectie (37%) en 116 van wie het ingestuurde isolaat niet als STEC bevestigd kon worden op het RIVM (59%). Er zijn meer vrouwen

Tabel 1 Aantal gemelde patiënten met een STEC- infectie en HUS* in Nederland in 2009-2011

Indeling STEC infecties	Aantal gemelde patiënten (HUS)		
	2011	2010	2009
Geen bevestiging STEC infecties	589 (5)	366 (4)	238 (5)
Alleen Osiris-melding	391 (4)	163 (3)	76 (3)
Onbevestigd isolaat/isolaten†	198 (1)	203 (1)	162 (2)
Bevestigde STEC infecties	255 (10)	132 (3)	108 (1)
STEC O157	70 (3)	51 (2)	57 (1)
STEC non-O157	185 (7)	81 (1)	51 (0)
Totaal	844 (15)	498 (7)	346 (6)

* HUS = hemolytisch-uremisch syndroom; † aanwezigheid van Shigatoxinegenen werd niet door het RIVM bevestigd.

Tabel 2 Achtergrondgegevens van patiënten met een STEC- infectie op basis van Osiris

	Geen serotypering	STEC non-O157	STEC O157
N	589	185	70
Geslacht: vrouw	56%	61%	67%
Leeftijd:			
0-4 jaar	11%	16%	24%
5-19 jaar	14%	20%	24%
20+ jaar	75%	64%	52%
Mediaan (range)	42 (0 – 97)	28 (0 – 87)	20 (0 – 85)
Symptomen: n (n/N)	457 (78%)	112 (61%)	62 (89%)
Alleen buikpijn	12%	17%	0%
Diarree (zonder bloed)	67%	54%	32%
Bloed in de ontlasting	21%	29%	68%
Ziekenhuisopname	54/416 (13%)	26/116 (22%)	19/61 (31%)
Dagen tussen eerste ziektedag en diagnose			
Met Osirismelding: n	473	117	62
0-14 dagen	37%	48%	76%
15-28 dagen	14%	11%	13%
29-44 dagen	7%	14%	3%
45+ dagen	11%	11%	0%
vonbekend	31%	16%	8%
Mediaan (range)	13 (0 – 623)	12 (2 – 452)	7 (1 – 30)

met een STEC-infectie dan mannen, vooral onder de STEC O157-infecties (tabel 2). De patiënten zonder verdere typering zijn gemiddeld het oudst met 75% van deze patiënten 20 jaar of ouder. Het hoogste percentage kinderen is te zien in de groep met een STEC O157-infectie. De patiënten met een STEC O157-infectie hebben het vaakst bloed in de ontlasting en worden regelmatig in het ziekenhuis opgenomen (31%; 1999-2010: 33%-54%). Van de meerderheid van de STEC O157-patiënten was een eerste ziektedag en diagnosedatum bekend, waarbij er nooit meer dan 30 dagen tussen beide data zat. Bij de 2 andere groepen (STEC non-O157 en niet-bevestigde STEC-infecties) zit er meestal meer tijd tussen en waren de data vaker onbekend.

Mogelijke bronnen van infectie

In een aantal gevallen werd de NVWA op de hoogte gesteld van de STEC-infectie en verrichtte in 7 gevallen brononderzoek. Meestal betrof het monsternames van een vergelijkbaar product, omdat er geen restant meer aanwezig was. De kans op een positieve bevinding wordt hierdoor verlaagd. Het ging 4 keer om een patiënt met een onbevestigde STEC-infectie, waarbij metworst, kip, filet americain, en cervelaat en tomaten werden onderzocht. In geen van de monsters werd STEC aangetroffen. Op basis van een STEC O126 infectie werd geitenmelkpoeder onderzocht,

waarin geen STEC werd aangetoond, maar het product wel verontreinigd bleek te zijn met andere bacteriën. Ten slotte deed de NVWA onderzoek bij twee STEC O157-infecties, waarbij saté met satésaus en filet americain, biefstuk en salades werden getest. In de kipsaté, de vleesmonsters en kiemgroente werden wel *E. coli*- bacteriën aangetroffen, maar geen STEC.

STEC O157

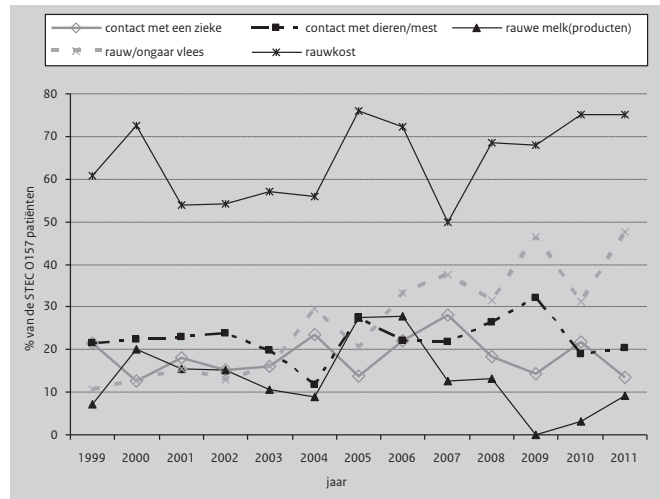
In 2011 zijn er 70 patiënten met een STEC O157-infectie gemeld, wat neerkomt op 0,42 per 100.000 inwoners. Dat is iets hoger dan voorgaande jaren: 32-57 patiënten per jaar of 0,22-0,35 ziektegevallen per 100.000 inwoners, exclusief de landelijke uitbraken.

Bij vergelijking van de leeftijdsverdeling binnen de STEC O157-infecties valt op dat het percentage jonge kinderen (0-4 jaar) in 2011 bijna even hoog is als in de periode 1999-2004 (figuur 1a). Het aandeel van de 30-39 jarigen lijkt het sterkst gestegen te zijn. Gemiddeld over de periode 1999-2010 lag de piek van zieken gedurende het jaar in juli (16%) en augustus (19%). In 2011 lag de piek in augustus (20%) en september (26%). Van 44 patiënten werd een vragenlijst ingestuurd (63%). Consumptie van rauwe melk(producten) werd weer vaker genoemd in 2009 en 2010

(figuur 2). Ook het aantal patiënten dat rauw of ongaar vlees heeft gegeten is gestegen.

De isolaten van alle 70 STEC O157-patiënten bevatten het *stx*₂-gen, 49 (70%) daarvan bevatten daarnaast het *stx*₁-gen. Alle O157-isolaten bevatten het H7-gen, of dit gen ook tot expressie komt, is in 2011 niet getest. Eén isolaat (*stx*₂ positief) was sorbitolpositief. Ten slotte hadden alle isolaten het *eae*- en het *e-hly*-gen.

Met behulp van PFGE kunnen 10 clusters in 2011 onderscheiden worden, variërend van 2 tot 13 personen per cluster. Bij 6 clusters (4x 2 patiënten, 3 en 4 patiënten) was een gemeenschappelijke bron niet aannemelijk door de spreiding in tijd of regio. Bij het zevende cluster waren beide patiënten in Turkije geweest, met ruim een maand tussen de eerste ziekte dagen en geen verder informatie over de verblijfplaats. Bij het achtste cluster had de ene patiënt de infectie vermoedelijk in Griekenland opgelopen en waren er geen gegevens bekend van de andere patiënt; de diagnose werd wel rond dezelfde datum gesteld. Het negende cluster bestaat uit 3 patiënten waarvan 2 uit een gezin, de derde patiënt was wel in dezelfde periode ziek geworden maar woont in een andere regio. Het laatste cluster bestaat uit 13 patiënten met het aantal dagen tussen de eerste ziekte dagen variërend van 1 tot 40 dagen. De patiënten komen voornamelijk uit 3 regio's. De eerste patiënt heeft de besmetting vermoedelijk in Spanje opgelopen. Er zijn geen verdere aanwijzingen voor een gezamenlijke bron, behalve dat de volgende 3 patiënten alle 3 filet américain gegeten hebben, waarbij 2 van de 3 uit dezelfde gemeente komen. Echter, er was geen overeenkomst in winkel(keten) waar de filet américain gekocht was. Twee kinderen



Figuur 2 Percentage STEC O157-patiënten per risicofactor per jaar (1999-2011), exclusief de STEC O157-patiënten van de uitbraken in 2005, 2007 en 2009

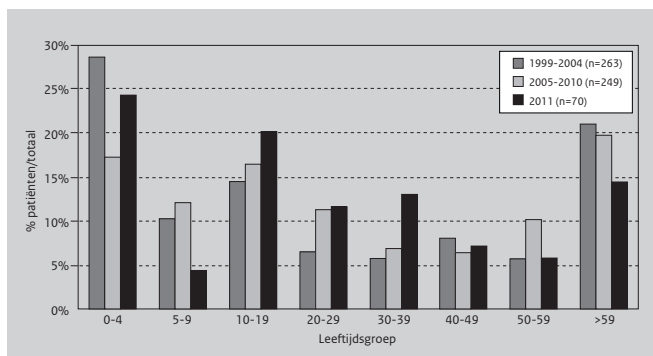
uit 1 gezin die ziek waren geworden, bleken een O157-infectie met een verschillend PFGE-patroon te hebben; beide infecties zijn vermoedelijk in Turkije opgelopen. Bij 1 patiënt bleek het PFGE-patroon van 2 isolaten uit 1 fecesmonster niet hetzelfde te zijn.

STEC non-O157

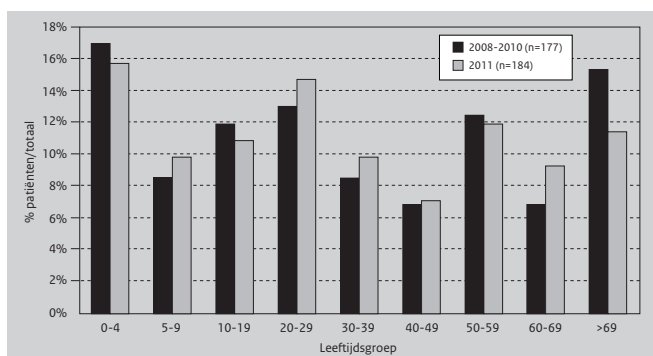
Er werden in totaal 185 patiënten gemeld waarbij een STEC non-O157-infectie bevestigd kon worden. Aangezien niet alle laboratoria testmethodes gebruiken waarmee alle STEC gedetecteerd kunnen worden, kan de incidentie niet rechtstreeks berekend worden. In 2011 gebruikten 20 van de 31 insturende laboratoria een methode waarmee alle STEC gedetecteerd kan worden. Deze laatste laboratoria waren verantwoordelijk voor 78% van de bevestigde STEC O157-meldingen. De verhouding O157:non-O157 binnen deze laboratoria is 1:3,5. Omgerekend naar heel Nederland zou dit voor 2011 uitkomen op zo'n 230 STEC non-O157-infecties wat correspondeert met een incidentie van 1,4 ziektegevallen per 100.000 inwoners.

De leeftijdsverdeling van de patiënten met een STEC non-O157-infectie in 2011 is vergelijkbaar met die in de periode 2008-2010. (Figuur 1b) De grootste groep wordt gevormd door de 0-4 jarigen, maar de verschillen tussen de leeftijdsgroepen is minder groot dan bij de STEC O157-infecties. De piek van zieken lag in 2008-2010 in juli tot en met augustus (elk 14% van de zieken). In 2011 waren er 3 relatief losse pieken: mei (14%), juli (12%) en september (14%). Van 51 patiënten werd een vragenlijst ingestuurd (28%). De rapportage van blootstelling aan de 5 risicofactoren - consumptie van rauw of ongaar vlees, van rauwe melk(producten) en van rauwkost, en contact met dieren en met een zieke voor het zelf ziek worden - is vergelijkbaar voor de patiënten met een STEC O157- en een STEC non-O157-infectie. Het grootste verschil is te zien voor contact met een zieke als mogelijk risico voor het zelf ziek worden, dat genoemd werd door respectievelijk 22% en 15% van de STEC non-O157 en O157-patiënten. Dit verschil is niet statistisch significant.

Van de 185 STEC non-O157-isolaten bevatten 70 (38%) isolaten alleen het *stx*₁-gen, 96 (52%) isolaten alleen het *stx*₂-gen (waarvan



Figuur 1a Percentage patiënten per leeftijdsgroep voor STEC O157, exclusief de patiënten van de uitbraken in 2005, 2007 en 2009



Figuur 1b Percentage patiënten per leeftijdsgroep voor STEC non-O157

Tabel 3 STEC non-O157 in Nederland, 2007-2011

STEC non-O157	2011	2007-2010	Totaal
O26	20	21	41
O26:H6	1	0	1
O26:H11	18	20	38
O26:H-	1	1	2
O63:H6	25	22	47
O76:H19	4	2	6
O91	8	16	24
O91:H14	4	5	9
O91:H21	1	0	1
O91:H26	0	1	1
O91:H-	3	9	12
O91:H?	0	1	1
O103	8	12	20
O103:H2	5	11	16
O103:H11	1	1	2
O103:H21	1	0	1
O103:H-	1	0	1
O104:H4	11	0	11
O113	16	14	30
O113:H4	4	3	7
O113:H6	7	5	12
O113:H7	1	0	1
O113:H21	3	4	7
O113:H-	1	2	3
O125:H6	5	7	12
O146	8	3	11
O146:H21	6	3	9
O146:H28	1	0	1
O146:H-	1	0	1
O174	4	1	5
O174:H8	1	0	1
O174:H21	3	1	4
Overig non-O157	76	89	165
Niet typeerbaar	11	19	30
Andere non-O157* [aantal O-types]	65 [51]	70 [45]	135 [66]
Totaal	185	187	372

* Betreffende serotypes komen maximaal 3x voor in 2011

44 (24%) het *stx₂*-gen en 19 (10%) isolaten bevatten beide genen. In totaal 41 (22%) isolaten hadden het *eae*- en het *e-hly*-gen, 46 (25%) isolaten hadden alleen het *eae*-gen, 45 (24%) isolaten alleen het *e-hly*-gen en 53 (29%) isolaten geen van beide genen. Van de 185 STEC non-O157-isolaten was 11 keer de O-groep niet typeerbaar. Bij de overige 174 isolaten werden 51 verschillende O-groepen gevonden. De 10 meest gevonden O-groepen in 2011 staan vermeld in tabel 3. De 3 meest gevonden O-groepen in 2011 waren O63, O26 en O113. In 2008 en 2010 stond O63 ook op de eerste plek en O26 komt elk jaar voor in de top 3. O104:H4 staat in 2011 op de vierde plek met 11 patiënten, deze zijn allen gerelateerd aan de EHEC-uitbraak in Duitsland. (3)

Discussie

De incidentie van laboratoriumbevestigde STEC O157 lag in 2011 met 0,42 ziektegevallen per 100.000 inwoners iets hoger dan in voorgaande jaren (0,22-0,35 per 100.000 inwoners (exclusief uitbraken)). Tariq en collega's (2) hebben een schatting gemaakt van de kosten rondom STEC O157-infecties in Nederland. Als iemand diarreeklachten heeft als gevolg van een STEC-infectie, zonder complicaties en ziekenhuisopname, dan kost een

dergelijke episode gemiddeld 126 euro, ontwikkelt iemand vervolgens HUS dan komen de kosten uit op 25.713 euro. Deze kosten zijn voornamelijk gerelateerd aan de gezondheidszorg: bezoek aan huisarts, ziekenhuisopname en medicatie. In totaal kosten STEC O157-infecties naar schatting 4,5 tot 9,1 miljoen euro per jaar. Of het gaat om een stijgende trend in de incidentie of een eenmalige piek bijvoorbeeld doordat meer diagnostiek werd uitgevoerd in verband met de O104 crisis, zal de komende jaren moeten worden gezien. Het absolute aantal STEC non-O157-infecties stijgt elk jaar. Echter, de verhouding O157:non-O157 binnen de laboratoria die testmethodes gebruiken waarmee alle STEC gedetecteerd kunnen worden, blijft tussen 1:3,5 en 1:4,0 behalve in 2010 (1:2,3). (1, 4) Omgerekend naar heel Nederland zou dit in 2011 neerkomen op een incidentie van 1,38 ziektegevallen per 100.000 inwoners. Dit is iets hoger dan berekend over de jaren 2008-2010 (0,72-1,21 per 100.000).

De hier gegeven incidenties van STEC O157 en non-O157 zullen onderschattingen zijn van de werkelijke incidenties, omdat niet iedereen zo ziek zal worden dat hij een arts bezoekt, een arts niet altijd diagnostiek zal aanvragen en bij een laboratoriumaanvraag niet altijd onderzoek gedaan zal worden naar STEC. Ook kan 44% van de 453 naar het RIVM ingestuurde isolaten niet bevestigd en dus niet getypeerd worden en is niet meegeteld. In de periode 2008-2010 kon zelfs ruim 60% van de ingestuurde isolaten niet bevestigd worden. Alleen getypeerde isolaten worden meegenomen in de incidentiebepaling. Het weglaten van de niet getypeerde isolaten uit deze berekening leidt enerzijds tot een verdere onderschatting. Anderzijds rapporteerden Urdahl et al (5) dat in de ontlasting van 14% van 165 vrijwilligers *stx*-genen werd aangetoond met behulp van PCR. Er werd geen relatie gevonden met leeftijd, geslacht, reizen of diarreeklachten. Slechts in één van deze gevallen kon een STEC aangetoond worden. Mogelijk dat *stx*-genen en zelfs STEC als passant in kleine hoeveelheden in de normale darmflora kan worden gevonden zonder infectie te veroorzaken. Bij dieren wordt STEC als onderdeel van de normale darmflora beschouwd. (6)

Hoewel er 10 clusters binnen de STEC O157-infecties op basis van PFGE gevonden werden, was over het algemeen een gemeenschappelijke bron niet aannemelijk. Dit zou kunnen komen, doordat patiënten zich niet alles meer herinneren wat ze gegeten of gedaan hebben. Aangezien voornamelijk rundvee het reservoir van STEC is, kan het risico op ziekte onder andere verkleind worden door voorzichtig te zijn met consumptie van rauw of ongaar vlees en te letten op hygiëne tijdens voedselbereiding.

Vooraf bij de patiënten waarbij er geen STEC gekweekt en getypeerd kon worden, lijken de klachten minder acuut en ernstig te zijn. Maar ook bij STEC non-O157 verloopt de infectie gemiddeld minder ernstig dan bij een STEC O157-infectie. STEC non-O157 is echter een heterogene groep pathogenen, met STEC O-typen die wel een ernstig infectie kunnen veroorzaken. Bijvoorbeeld de 11 patiënten met een STEC O104, gerelateerd aan de Duitse uitbraak (3), waarvan er 4 HUS ontwikkelden. Daarnaast waren er in 2011 ook HUS-patiënten bij wie een STEC O5, O26 of O83 werd gevonden. Wereldwijd zijn O26, O103, O111 en O145 de meest bekende types naast O157 (7, 8). In Nederland waren O63, O26 en O113 de 3 meest gevonden O-groepen in 2011. Bijzonder

aan O63 is dat dit type altijd het *stx_{2f}*-gen bezat. Tot voor kort werd aangenomen dat *stx_{2f}* niet belangrijk was voor humane infecties en vrijwel alleen voorkwam bij duiven. (9) In totaal bezaten in de periode 2008-2011 22-27% van de op het RIVM getypeerde STEC non-O157 dit gen.

Door de invoering van de PCR is het aantal meldingen van STEC aanzienlijk gestegen, waarbij in een grote groep de STEC uiteindelijk niet gekweekt kan worden. Ook ontstaat er steeds meer twijfel of alle STEC-positieve PCR-resultaten relevant zijn voor de publieke gezondheid (geen duidelijke klachten, geen acute klachten). Momenteel worden er, voornamelijk op lokaal of regionaal niveau, pragmatische keuzes gemaakt welke STEC-positieve PCR-resultaten wel en welke niet relevant zijn. Daarom wordt er gewerkt aan 2 gekoppelde projecten in 2 regio's, een laboratoriumdiagnostiekproject en een GGD-project, om een wetenschappelijk onderbouwd keuze algoritme op te stellen en waar nodig richtlijnen aan deze keuzes aan te passen. Het laboratoriumdiagnostiekproject is al gestart en het GGD-project zal waarschijnlijk begin 2013 starten. De resultaten van beide projecten worden in 2014 verwacht.

Geconcludeerd wordt dat STEC non-O157-infecties in Nederland wat betreft incidentie minstens zo belangrijk zijn als STEC O157-infecties. Wat betreft ziektelast lijken de STEC non-O157-infecties gemiddeld een minder ernstig verloop te hebben, wat echter mede afhankelijk is van welke O-groepen gevonden worden.

Dankwoord

Wij bedanken alle GGD-en en medisch microbiologische laboratoria hartelijk voor hun medewerking bij de verzameling van de patiëntgegevens en het insturen van isolaten. Ook bedanken we de medewerkers van de NVWA voor het onderzoek naar landbouwhuisdieren en verdacht voedsel.

Auteurs

I.H.M. Friesema¹, W.K. van der Zwaluw¹, E.G. Biesta-Peters², S. Kuiling², W. van Pelt¹

1. Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
2. Nederlandse Voedsel en Waren Autoriteit, Wageningen

Correspondentie

I.H.M. Friesema | ingrid.friesema@rivm.nl

Literatuur

1. Friesema IHM, de Jager CM, Heuvelink AE, et al. Intensieve surveillance van STEC in Nederland, 2010. *Infectieziekten Bulletin* 2011; 22: 370-4.
2. Tariq L, Haagsma J, Havelaar A. Cost of Illness and Disease Burden in The Netherlands Due to Infections with Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O157. *J Food Prot* 2011; 74: 545-52.
3. Frank C, Werber D, Cramer JP, et al. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med* 2011; 365: 1771-80.
4. Van Duynhoven YTHP, Friesema IHM, Schuurman T, et al. Prevalence, characterization and clinical profiles of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in the Netherlands. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 437-45.
5. Urdahl AM, Solheim HT, Vold L, Hasseltvedt V, Wasteson Y. Shiga toxin-encoding genes (*stx* genes) in human faecal samples. *APMIS* 2012; doi: 10.1111/j.1600-0463.2012.02957.x [Epub ahead of print].
6. Duffy G, Garvey P, McDowell DA. Verocytotoxigenic E.coli. Trumbull, Connecticut, USA: Food & Nutrition press, Inc.; 2001.
7. Perelle S, Dilasser F, Grout J, Fach P. Screening food raw materials for the presence of the world's most frequent clinical cases of Shiga toxin-encoding *Escherichia coli* O26, O103, O111, O145 and O157. *International Journal of Food Microbiology* 2007; 113: 284-8.
8. Johnson KE, Thorpe CM, Sears CL. The emerging clinical importance of non-O157 shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1587-95.
9. Prager R, Fruth A, Siewert U, Strutz U, Tschape H. *Escherichia coli* encoding Shiga toxin 2f as an emerging human pathogen. *Int J Med Microbiol* 2009; 299: 343-53.

Jaaroverzichten

Surveillance van *Listeria monocytogenes* in Nederland, 2011

I.H.M. Friesema, W.K. van der Zwaluw, D.W. Notermans, E.G. Biesta-Peters, A. van der Ende, L. Spanjaard en W. van Pelt

In 2011 werden 88 patiënten gerapporteerd met listeriose. Negen patiënten waren zwanger ten tijde van de *Listeria*-infectie, één kindje is overleden en er traden twee miskramen op. Daarnaast zijn 4 volwassenen overleden. De incidentie in 2011 was 5,2 ziektegevallen per miljoen inwoners. Vooral patiënten met ernstig onderliggend lijden liepen risico op het ontwikkelen van listeriose. Als mogelijke bronnen van infectie werden consumptie van gekookte of gerookte ham, zachte kazen, worst en kip- of kalkoenvleeswaren genoemd. Vergelijking met controlepersonen uit de algemene bevolking leverde op dat de traditioneel als meest risicovol beschouwde voedselproducten door de patiënten niet vaker werden gegeten.

Inleiding

Listeriose is een voedseloverdraagbare ziekte veroorzaakt door de bacterie *Listeria monocytogenes*. Deze bacterie is een saprofyt die in aarde en grondwater, bij mens en dier voorkomt. De bacterie kan zeer lang onder extreme condities overleven en kan zich vermenigvuldigen bij temperaturen tussen 0 en 45 °C, hoge zoutconcentraties (tot 10%) en pH tussen 5 en 9. *Listeria* kan zich makkelijk hechten aan voedsel en oppervlakken van apparatuur die gebruikt wordt voor de productie en verwerking van voedsel. (1) Vooral producten die niet of nauwelijks direct vóór consumptie verhit worden door de consument, zogenaamde ready-to-eat- (RTE) producten, vormen een infectierisico.

Listeriose kan leiden tot sterfte en ernstige ziektebeelden, zoals meningitis en sepsis. (2-4) Vooral ouderen, mensen met een lage weerstand, neonaten en zwangeren lopen risico. Bij gezonde personen verloopt een *Listeria*-infectie meestal mild met symptomen als gastro-enteritis en koorts en is de infectie zelf-limiterend. (4-6) Ook bij zwangere vrouwen verloopt een *Listeria*-infectie meestal asymptomatisch of geeft een mild, griepachtig ziektebeeld, maar de infectie kan leiden tot spontane abortus, doodgeboorte, vroeggeboorte of ernstige neonatale ziekte. (3-5, 7) Er bestaat in Nederland een surveillance voor *L. monocytogenes* sinds 2005. In deze rapportage presenteren we de resultaten van 2011 en vergelijken deze met voorgaande jaren.

Methode

Volgens de Wet Publieke Gezondheid (Wpg) (2008) is listeriose meldingsplichtig wanneer *L. monocytogenes* is geïsoleerd uit feces,

bloed of liquor of (in geval van een zwangerschap) uit materiaal van een foetus, doodgeboren kind, pasgeboren kind of de moeder. Medisch microbiologische laboratoria moeten elke positieve kweek van *L. monocytogenes* melden aan de regionale GGD. De GGD neemt vervolgens contact op met de patiënt of naasten van de patiënt en neemt een korte vragenlijst af over medische achtergrond, klinisch beloop en blootstelling aan mogelijke risicofactoren in de 30 dagen voor het begin van de klachten. Daarna worden deze gegevens via de webapplicatie Osiris geregistreerd bij het RIVM.

Sinds juli 2008 wordt elke 4 maanden een vragenlijst vergelijkbaar met de standaardvragenlijst voor de patiënt, naar telkens een nieuwe aselechte steekproef van controlepersonen gestuurd. De adressen zijn afkomstig uit de gemeentelijke basisadministraties (GBA) van 38 gemeenten verspreid over Nederland. Nonresponse analyse van de zendingen in 2008 tot en met 2011 liet lichte afwijkingen zien in leeftijd, geslacht, urbanisatiegraad en etniciteit tussen respondenten en nonrespondenten. Hiervoor dient daarom waar mogelijk gecorrigeerd te worden in de analyses. In 2011 zijn er 3 zendingen (april, augustus, december) geweest; in totaal zijn 400 controlevragenlijsten teruggekomen (respons 38,9%). Vanwege de leeftijdsverdeling van de patiëntengroep zijn alleen personen van 25 jaar en ouder in de analyse betrokken. Van de controlepersonen bleven er op basis van deze leeftijdsgrens 338 personen over. Gegevens uit de vragenlijst zijn vergeleken met de antwoorden uit de vragenlijsten van de patiënten met listeriose.

Daarnaast wordt de laboratoria gevraagd *Listeria*-isolaten van patiënten met meningitis of sepsis te sturen naar het Nederlands

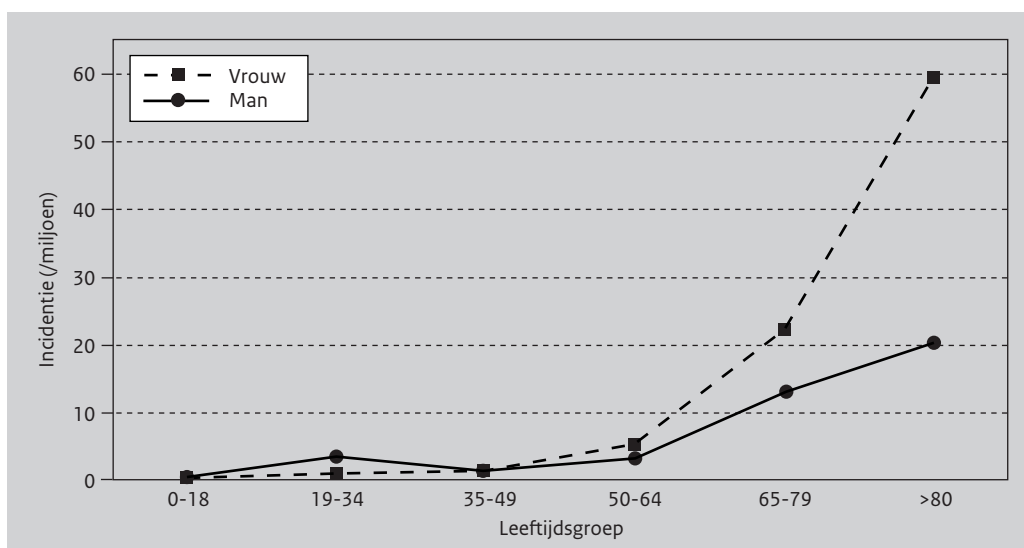
Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRBM), waarna het NRBM de stammen doorstuurt naar het RIVM voor nadere typering. Isolaten van patiënten met andere klinische verschijnselen van listeriose kunnen door de laboratoria rechtstreeks naar het RIVM worden gestuurd. Op het RIVM worden de isolaten getypeerd met serotypering en pulsed-field gelelektroforese (PFGE). (8) Op basis van beide typering kan gezocht worden naar clusters. Clusteranalyse van de bandenpatronen wordt uitgevoerd met het softwarepakket BioNumerics® (Applied Maths, Sint-Martens-Laten, België) met als doel het identificeren van epidemiologisch gerelateerde patiënten en de mogelijke bron van infectie. Isolaten met minimaal 85% overeenkomstige fragmenten bij gebruik van het restrictie-enzym *AscI* worden ingedeeld in dezelfde *AscI* groep en bij 100% identieke fragmenten krijgen deze isolaten ook hetzelfde *AscI* type. Verder worden isolaten met tenminste 95% overeenkomstige fragmenten bij gebruik van het restrictie-enzym *Apa-I* in hetzelfde *Apa-I* cluster ingedeeld. Isolaten met hetzelfde *AscI*-type en / of in dezelfde *Apa-I* cluster worden beschouwd als nauw verwante stammen. Isolaten die alleen in dezelfde *AscI* groep zitten kunnen worden beschouwd als mogelijk verwante stammen. De Nederlandse Voedsel en Waren Autoriteit (NVWA) onderzoekt jaarlijks diverse soorten risicovolle voedingsmiddelen op *L. monocytogenes* in het kader van handhaving dan wel signalerend onderzoek en ook naar aanleiding van meldingen van voedselinfecties en klachtenonderzoek. Volgens EU verordening 2073 mogen er in producten die de groei van *Listeria* ondersteunen niet meer dan 100 CFU/g voorkomen tijdens de houdbaarheid van het product. RTE-producten bestemd voor zuigelingen en medische doeleinden mogen geen *Listeria* bevatten. Producten die niet aan deze norm voldoen dienen van de markt te worden gehaald. De serotypen en clusters van de voedselisolaten zijn (op basis van PFGE) vergeleken met die van de patiëntisolaten om zo mogelijke bronnen en patiënten aan elkaar te kunnen koppelen

Resultaten

Aantal gerapporteerde ziektegevallen en klinisch beeld

In 2011 werden 88 patiënten gerapporteerd met een infectie met *L. monocytogenes*. Dit komt overeen met een incidentie van 5,2 ziektegevallen per miljoen inwoners. Eén van de patiënten in 2011, een vrouw van 89 jaar, had in 2010 ook al een listeriose-episode doorgemaakt. Er zat een half jaar tussen en het betrof 2 verschillende serotypen en PFGE-patronen. Via Osiris werden 84 patiënten gemeld (van 66 werd ook een isolaat naar het NRBM of RIVM gestuurd) en van 4 patiënten was alleen 1 isolaat ingestuurd. Van 84 patiënten waarvan het beloop van de infectie bekend was, waren er 4 overleden (5%) in de leeftijd tussen 64 en 71 jaar, mediaan 68,5 jaar. De mediane leeftijd van alle patiënten was 69 jaar (6-94 jaar), 82% was 50 jaar of ouder en 49% van de patiënten was man. De incidentie, berekend over 2009-2011, steeg met de leeftijd, met uitzondering van een lichte piek voor vrouwen in de leeftijd 19-34 jaar, dit zijn voornamelijk zwangeren (figuur 1). Boven de 65 jaar is de incidentie hoger onder mannen dan onder vrouwen. Sepsis (27%) was het meest voorkomende ziektebeeld, gevolgd door maagdarminfectie (25%) en meningitis (18%). Longontsteking (5%) en endocarditis (2%) kwamen minder vaak voor en encefalitis werd in 2011 niet gemeld.

Negen patiënten (10%) waren zwanger ten tijde van de *Listeria*-infectie: 5 kindjes werden levend geboren, waarvan 4 prematuur (25-29 weken, 1 onbekend) en 1 onbekend; één kindje werd doodgeboren en er waren twee miskramen. Eén patiënte was nog zwanger ten tijde van de melding. Zeven zwangere vrouwen hadden geen of milde klachten gehad, onder andere koorts, één



Figuur 1 Incidentie van listeriose, gemiddeld over 2009-2011, naar leeftijdsgroep en geslacht (zwangerschapsgelateerd onder leeftijd van de moeder)

Tabel 1 Medische achtergrond op basis van de Osiris-melding (2009, 2010, 2011) of vragenlijstgegevens (2005-2008) van patiënten met een *L. monocytogenes*-infectie.

Medische achtergrond*	2011 n (%)	2010 n (%)	2009 n (%)	2005-2008 n (%)
Medicijngebruik				
Immunosuppressiva	40 / 78 (51)	25 / 58 (43)	19 / 41 (46)	80 / 189 (42)
Maagzuurremmers	27 / 68 (40)	15 / 49 (31)	8 / 41 (20)	34 / 162 (21)
Kanker	21 / 83 (25)	17 / 55 (31)	13 / 48 (27)	66 / 202 (33)
Diabetes mellitus	8 / 83 (10)	10 / 55 (18)	10 / 48 (21)	39 / 202 (19)
Transplantatie	2 / 83 (2)	0	3 / 48 (6)	16 / 202 (8)
Chronische nierziekten	7 / 83 (8)	8 / 55 (15)	5 / 48 (10)	22 / 202 (11)
Chronische leverziekten	4 / 83 (5)	3 / 55 (5)	4 / 48 (8)	15 / 202 (7)
Immuunstoornissen	7 / 83 (8)	5 / 55 (9)	7 / 48 (15)	27 / 202 (13)
Zwangerschap (of geboorte) waarvan sterfte baby/miskraam	9 / 87 (10) 3	4 / 76 (5) 1	3 / 79 (4) 1	18 / 267 (7) 7
Alcoholisme	1 / 83 (1)	3 / 55 (5)	2 / 48 (4)	7 / 202 (3)
Hart- en vaatziekten	20 / 83 (24)	11 / 55 (27)	11 / 48 (23)	69 / 202 (34)
Longziekten	13 / 83 (16)	9 / 55 (16)	10 / 48 (21)	31 / 202 (15)
Ziekten van maagdarmkanaal	9 / 83 (11)	9 / 55 (16)	2 / 48 (4)	28 / 202 (14)
Reuma	9 / 83 (11)	4 / 55 (7)	1 / 48 (2)	16 / 202 (8)
Overige ziekten	3 / 83 (4)	5 / 55 (9)	11 / 48 (23)	42 / 202 (21)
Aantal gezonde patiënten zonder medicijnen	4 / 83 (5)	2 / 57 (4)	3 / 52 (6)	19 / 208 (9)

* Patiënten kunnen meerdere aandoeningen hebben, het totaal aantal aandoeningen ligt daardoor hoger dan het aantal patiënten

Tabel 2 Osiris- (2009, 2010, 2011) of vragenlijstgegevens (2005-2008) over activiteiten en voedselconsumptie* in de 30 dagen vóór de klachten bij patiënten met een *L. monocytogenes*-infectie.

Risicofactoren	2011 n / N (%)	2010 n / N (%)	2009 n / N (%)	2005-2008 n / N (%)
Activiteiten				
Reis buitenland	2 / 79 (3)	9 / 61 (15)	3 / 52 (6)	21 / 193 (11)
Voedselconsumptie				
Worst/worstjes	23 / 62 (37)	28 / 48 (58)	17 / 41 (41)	119 / 172 (69)
Rauwe ham	16 / 62 (26)	18 / 48 (38)	11 / 41 (27)	70 / 169 (41)
Gekookte/gerookte ham	32 / 62 (52)	23 / 48 (48)	22 / 41 (54)	121 / 169 (72)
Kip/kalkoen vleeswaren	22 / 62 (36)	23 / 48 (48)	16 / 41 (39)	97 / 173 (56)
Gerookte zalm	18 / 63 (29)	12 / 48 (25)	9 / 41 (22)	72 / 173 (42)
Gerookte makreel	13 / 63 (21)	16 / 48 (33)	5 / 41 (12)	47 / 167 (28)
Garnalen	15 / 63 (24)	10 / 48 (21)	9 / 41 (22)	51 / 167 (31)
Haring	16 / 63 (25)	21 / 48 (44)	12 / 41 (29)	57 / 111 (51) #
Totaal zachte kazen	30 / 62 (48)	20 / 48 (42)	16 / 41 (39)	79 / 182 (43)

* Consumptie van voedsel alleen weergegeven indien door tenminste 20% van de patiënten in 2011 genoemd; # Consumptie van haring werd in 2005 nog niet nagevraagd

vrouw had een maagdarminfectie en één vrouw kreeg sepsis. Geen van de zwangeren had onderliggend lijden of gebruikte immunosuppressiva of maagzuurremmers.

Risicofactoren

Immunosuppressiva werden in 2011 door 51% van de patiënten gebruikt en 40% slikte maagzuurremmers (tabel 1). Kanker (25%) en hart- en vaatziekten (24%) waren de meest voorkomende onderliggende ziekten. Vier patiënten (5%) waren voorheen gezond en gebruikten geen immunosuppressiva of maagzuurremmers. Alleen het percentage patiënten dat maagzuurremmers gebruikt, lijkt toe te nemen in de afgelopen jaren. Het gebruik van immunosuppressiva en het voorkomen van

aandoeningen is redelijk stabiel gebleven tussen 2005 en 2011. De meeste patiënten hadden gekookte of gerookte ham, zachte kazen, worst, of kip- of kalkoenvleeswaren gegeten (tabel 2). Ook in de voorgaande jaren waren dit de meest genoemde producten. Filet américain, rosbief en paté werden, in tegenstelling tot voorgaande jaren, door minder dan 20% van de patiënten genoemd. De consumptie van hamburgers werd door de geïnfecteerde personen meer gerapporteerd (19%) dan in 2010 (4%) en 2009 (2%).

De meeste van de mogelijk risicovolle voedingsproducten werden minder vaak door de patiënten gegeten dan door de controlepersonen. Geen van deze producten werd significant vaker gegeten door de patiënten. Gebruik van immunosuppressiva (51% versus 2%; odds ratio 41,2; 95% betrouwbaarheidsinterval

16,9-100,4), maar ook maagzuurremmers (40% versus 11%; OR 5,6; 2,9-10,7) waren wel duidelijke risicofactoren voor het krijgen van listeriose. Vooral personen met kanker (25% versus 2%; OR 16,8; 6,1-46,3), maar ook met immuunstoornissen (8% versus 2%; OR 7,0; 2,0-23,8), lever- (5% versus 1%; OR 7,7; 1,6-37,4), nier- (8% versus 1%; OR 7,3; 2,0-27,0) of maagdarmpjes (11% versus 4%; OR 4,9; 1,9-12,6) of reuma (11% versus 3%; OR 4,2; 1,5-11,9) lopen een verhoogd risico op het krijgen van listeriose.

Serotypering van patiënt- en voedselisolaten

NRBM en RIVM ontvingen isolaten van 70 patiënten voor bevestiging en nadere typering. Het waren voornamelijk isolaten uit bloed (80%) en liquor (13%). De meeste patiënten bleken geïnfecteerd met *L. monocytogenes* serotype 4b (50%). Daarnaast werd bij 21% van de patiënten serotype 1/2b, bij 19% serotype 1/2a en ten slotte bij 1 patiënt serotype 1/2c gevonden.

De NVWA testte in 2011 2834 voedselmonsters op *L. monocytogenes*. De meeste monsters werden genomen van ham (1055 monsters, 51 positief) en vis (986 monsters, 59 positief), gevolgd door fruitsalades (425 monsters, 3 positief) en schimmelkazen (346 monsters, 2 positief). De overige monsters waren van vlees of vleeswaren (21 monsters, 19 positief) en 1 positief monster van onpasteuriseerde koemelk. Op het moment van verschijnen van dit rapport was van 28 isolaten het serotype bepaald, met 1/2a (54%) als belangrijkste, gevolgd door serotypes 1/2c (18%), 1/2b (14%) en 4b (14%). Bij 16 andere isolaten is moleculaire serotypering uitgevoerd, waarbij 11a (63%) het meest gevonden werd, gevolgd door 11c (31%) en 11b (6%).

Clusteranalyse

Op basis van clustering met behulp van PFGE, in combinatie met de serotypering werden 12 patiëntclusters geïdentificeerd: 9 clusters van 2 patiënten en de overige 3 clusters met respectievelijk 3, 4 en 6 patiënten. Bij zes clusters met 2 patiënten lagen de eerste ziektedagen maximaal 2 weken uit elkaar en bij 1 van deze clusters kwamen beide patiënten uit dezelfde provincie en hadden beiden gekookte ham gegeten. Bij de andere 3 clusters met 2 patiënten zat er 2 tot 5 maanden tussen de eerste ziektedagen en was er sprake van grote geografische spreiding van de woonplaatsen. Bij het cluster met 3 patiënten was er geen sprake van geografische clustering, de eerste ziektedagen lagen 2 weken tot 2 maanden van elkaar en was er geen duidelijke overeenkomst in blootstelling aan bekende risicofactoren. Wel was er een PFGE-match met een isolaat uit boterhamworst, maar deze worst was 3 maanden voor de eerste patiënt door de NVWA bemonsterd. De patiënten uit het cluster van 4 personen waren 1 dag tot maximaal 2 maanden na elkaar ziek geworden, zonder geografische clustering of duidelijke overeenkomst in blootstelling aan bekende risicofactoren. Het cluster van 6 personen kan in 3 keer 2 patiënten opgedeeld worden, waarvan 2 subgroepjes in zowel tijd als regio geclusterd zijn en de laatste 2 patiënten alleen in tijd. Er kwamen geen gemeenschappelijk voedingsmiddelen uit de vragenlijst.

Naast de PFGE-link tussen het isolaat uit de boterhamworst en een van de patiëntclusters, werden nog twee overeenkomsten gevonden tussen een patiëntisolaat en een of meer

voedselisolaten. Bij de eerste was er een PFGE-overeenkomst met isolaten uit gelderse gekookte worst, 'Borreluur' gelderse worst, grillworst en hamreepjes en een patiëntisolaat. Echter, de patiënt had geen van deze producten gegeten. Bij de tweede overeenkomst gaat het om een positief gerooktezalmonster, maar zijn er geen gegevens over de gegeten voedselproducten beschikbaar van de patiënt.

Discussie

De incidentie van gerapporteerde listeriose lag in 2011 met 5,2 ziektegevallen per miljoen inwoners hoger dan in de periode 2006-2010 (3,2 – 4,8 per miljoen), maar lager dan in 2005 (5,8 per miljoen). (9) De incidentie varieert per leeftijdsgroep en geslacht, waarbij mannen ouder dan 65 jaar de hoogste incidentie hebben. Dit verschil wordt ook op Europees niveau gezien. (10) Hoewel het aantal gemelde patiënten met listeriose steeg, daalde het aantal en percentage sterfgevallen (exclusief zwangerschapsgerelateerde sterfte onder baby's) naar 4 patiënten (5%). Er lijkt geen duidelijke trend in het sterftepercentage te zitten: in 2006 lag dit percentage op 31%, daalde vervolgens tot uiteindelijk 8% in 2009 en was in 2010 weer gestegen naar 20%. (9)

In 2011 was 10% van de listeriosepatiënten zwanger. Dit is hoger dan in de voorgaande jaren (gemiddeld 6%, range 2-9%). De uitkomsten van deze negen zwangerschappen laten zien dat listeriose, zoals bekend, een gevaar betekent voor het ongeboren kind: vier kinderen werden prematuur geboren, één kindje stierf in de baarmoeder en twee zwangerschappen eindigden in een miskraam. Vooral mensen met gezondheidsproblemen ontwikkelen listeriose. Gezien het vaak ernstige verloop van de ziekte is het belangrijk om het risico op ziekte te verkleinen. Dit kan op twee manieren: enerzijds de besmetting van producten tegengaan door strikte hygiënemaatregelen en anderzijds door voorlichting en dieetadviezen aan alle risicogroepen. Vooral gebruiksklare voedselproducten, zoals salades, sandwiches en vis vormen een groot risico. (11) Het feit dat de listeriosepatiënten over het algemeen de risicoproducten minder eten dan de controlepersonen betekent waarschijnlijk dat zij hierover geïnformeerd zijn. Dit is een goede zaak en zij moeten vooral informatie blijven krijgen over het bewaren, bereiden en consumeren van risicoproducten.

Voedingsmiddelen, in 2011 met name gerookte vis en ham, zijn een belangrijke besmettingsbron van *Listeria*, zoals de gegevens van de NVWA laten zien. Vergelijking van voedsel- en patiëntisolaten laat zien dat de gevonden stammen regelmatig overeenkomen, voor wat betreft serotype en PFGE fingerprint. Door de vaak grote distributiegebieden van voedselproducten en de lange incubatieperiode is het moeilijk om met zekerheid een verband aan te tonen. Hiervoor zouden restanten van voedsel dat de patiënt gegeten heeft, onderzocht moeten worden. 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 zogenaamde PulseNet-project, werd duidelijk dat sommige PFGE-types zonder epidemiologisch verband, wijdverspreid kunnen voorkomen. (12) Deze types representeren vermoedelijk een stabiele kloon die in staat is om succesvol te overleven onder verschillende omstandigheden. Het

verschil in prevalentie van de serotypes kan verklaard worden door verschillen in pathogeniteit. De humane isolaten zijn afkomstig van patiënten (pathogenere stammen). De NVWA screent op alle types en vindt dus ook minder pathogene stammen.

Sinds december 2008 is listeriose meldingsplichtig. Naast deze officiële meldingen worden de stammen voor typering naar het NRBM of RIVM gestuurd. In 2009 was er van iets minder dan de helft van de patiënten zowel een officiële melding als een stam beschikbaar, in 2010 was dit 65% en in 2011 is dit verder gestegen naar 75%. Het percentage van stammen dat niet vergezeld ging van een officiële melding is van 30% in 2009 gedaald via 14% in 2010 naar 5% (4 stammen) in 2011. Uitgaande van de woonplaatsen van de patiënten, lijkt het erop dat deze vier stammen van vier verschillende laboratoria afkomstig zijn. Het is niet bekend waar de positieve bevinding is blijven liggen: bij het laboratorium of bij de GGD.

Auteurs

Dankwoord

We bedanken alle GGD'en en medisch microbiologische laboratoria voor hun medewerking bij de verzameling van de patiëntgegevens en het insturen van isolaten en alle patiënten voor het beantwoorden van de vragen onder vaak moeilijke omstandigheden. Ook de personen die de controlevragenlijst hebben ingevuld danken wij voor hun inzet. Zowel binnen het RIVM als de NVWA wordt door diverse mensen gewerkt aan de isolatie en typering van *Listeria monocytogenes*; ook deze personen danken wij voor hun inzet.

I.H.M. Friesema¹, W.K. van der Zwaluw², D.W. Notermans², E.G. Biesta-Peters³, A. van der Ende⁴, L. Spanjaard⁴ en W. van Pelt¹

- 1 Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
- 2 Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
- 3 Nederlandse Voedsel en Waren Autoriteit (NVWA), Wageningen
- 4 Afdeling Medische Microbiologie, Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis, AMC, Amsterdam

Correspondentie

I.H.M. Friesema | ingrid.friesema@rivm.nl

Literatuur

1. Luber P, Crerar S, Dufour C, Farber J, Datta AR, Todd ECD. Controlling *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat foods: Working towards global scientific consensus and harmonization - Recommendations for improved prevention and control Food Control 2011; 22: 1535-49.
2. Doganay M. Listeriosis: Clinical presentation. FEMS Immunol Med Microbiol 2003; 35: 173-5.
3. Kasper S, Huhulescu S, Auer B, et al. Epidemiology of listeriosis in Austria. Wiener Klinische Wochenschrift 2009; 121: 113-9.
4. Todd ECD, Notermans S. Surveillance of listeriosis and its causative pathogen, *Listeria monocytogenes*. Food Control 2011; 22: 1484-90.
5. Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. Microbes Infect 2007; 9: 1236-43.
6. Drevets DA, Bronze MS. *Listeria monocytogenes*: Epidemiology, human disease, and mechanisms of brain invasion. FEMS Immunol Med Microbiol 2008; 53: 151-65.
7. Benschushan 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: 776-80.
8. International P. One-Day (24-28 h) Standardized Laboratory Protocol for Molecular Subtyping of *Listeria monocytogenes* by Pulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE). 2009. (<http://www.pulsenetinternational.org/protocols/Pages/default.aspx>). (Accessed 6 November 2012 2012).
9. Friesema IHM, de Jager CM, van der Zwaluw WK, et al. Surveillance van *Listeria monocytogenes* in Nederland, 2010. Infectieziekten Bulletin 2012; 23: 15-8.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2011. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2011.
11. Little CL, Pires SM, Gillespie IA, Grant K, Nichols GL. Attribution of human *Listeria monocytogenes* infections in England and Wales to ready-to-eat food sources placed on the market: adaptation of the hald Salmonella source attribution model. Foodborne Pathog Dis 2010; 7: 749-56.
12. 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: 865-73.

Aankondigingen

7e Symposium sociaal-verpleegkundigen infectieziekten

De overdracht: hygiëne in de publieke gezondheidszorg

De Commissie Infectieziekten van de beroepsvereniging Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN), het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM en GGD Nederland nodigen u graag uit voor het 7e symposium voor verpleegkundigen infectieziektebestrijding en deskundigen infectiepreventie van de GGD'en. Het thema van dit jaar is hygiëne in de publieke gezondheidszorg.

Hygiëne is de basis van veel adviezen en maatregelen bij het bestrijden van infectieziekten. In de praktijk blijkt vaak dat de gegeven adviezen niet worden opgevolgd en zelfs dat strikt aanbevolen maatregelen niet worden uitgevoerd. Dit tot frustratie van menig verpleegkundige infectieziektebestrijding, deskundige infectiepreventie, inspecteur, verzorgende, maar ook van de patiënt. Het ochtendprogramma bestaat uit een aantal presentaties. 's Middags kunt u meedoen aan verschillende workshops.

Datum	17 mei 2013
Locatie	RIVM
Programma	www.rivm.nl/cib/agenda
Doelgroep	Sociaal verpleegkundigen infectieziektebestrijding en deskundigen infectiepreventie van GGD'en
Aanmelding	U kunt zich aanmelden vanaf 1 april via de website (www.rivm.nl/cib/agenda)
Deelnamekosten	€ 70,- p.p. voor leden van de V&VN. Niet-leden betalen € 110,- p.p. Na ontvangst van de deelnamekosten ontvangt u per mail een bewijs van deelname
Accreditatie	Accreditatie is aangevraagd bij de V&VN en bij de VHIG
Meer informatie	ton.oomen@rivm.nl of klazien.groeneveld@rivm.nl

Vraag uit de praktijk

Ara met papegaaienziekte in gezin, maatregelen nodig?

Een GGD krijgt een vraag over een ara (papegaai) die mogelijk besmet is met *Chlamydia psittaci*, ook wel bekend als papegaaienziekte. De ara is 14 weken oud en sinds 3 weken in het bezit van de familie. Na een routine-onderzoek bij de dierenarts blijkt een test op *Chlamydia psittaci* 'zwak positief'. De vogel vertoont geen verschijnselen en oogt verder gezond. De dierenarts gaat niet direct behandelen, maar stelt voor om over een tijd opnieuw te testen. De gezinsleden vragen zich af of zij risico lopen om zelf ziek te worden?

Wat is psittacose?

Papegaaienziekte is een infectieziekte veroorzaakt door een bacterie die voorkomt bij vogels. Andere namen voor papegaaienziekte zijn psittacose en ornithose. De ziekte komt vooral voor bij mensen die beroepshalve met vogels omgaan (vogelhandelaren, medewerkers in de pluimvee-industrie) maar ook bij mensen die vogels als huisdier houden of bij mensen die op een andere manier in aanraking komen met zieke vogels (bijvoorbeeld een vogeltentoonstelling of markt).

Testen van vogels

De Nederlandse voedsel en waren autoriteit (NVWA) neemt monsters van dieren als er sprake is van een verdenking op de ziekte en bij import (quarantainestations). Bij verdenkingen is er meestal sprake van psittacose bij mensen die contact hebben gehad met de vogels. Om de bron van de besmetting op te sporen worden de vogels bemonsterd. Dit is van belang om te voorkomen dat meer mensen besmet raken door contact met deze vogels.

De NVWA stuurt monsters voor onderzoek naar het Centraal Veterinair Instituut. De diagnostiek wordt gedaan door middel van een PCR-test. De PCR kan worden uitgevoerd op een cloaca-swab of op uitwerpselen. Er zijn signalen dat in dierenartspraktijken vaker gebruik wordt gemaakt van laboratorium-testmethoden die ook voor mensen worden gebruikt (Quick Vue[®] Chlamydia-test). Mogelijk is dat hier het geval. De gevoeligheid van deze testen is laag, waarmee de test minder betrouwbaar is. Bovendien is er een kans dat de ara de bacterie uitscheidt zonder ziek te zijn.

Maatregelen in het gezin?

Het is onduidelijk of er sprake is van psittacose bij de ara. Als dat zo is dan is er een kans op infectie bij mensen in de omgeving van het dier. De ziekte kun je oplopen door het inademen van

stofdeeltjes in de lucht die besmet zijn met de bacterie. Deze deeltjes ontstaan uit uitgedroogde, besmette vogeluitwerpselen en uitgedroogd vogelsnot en -oogvocht.

Aan het gezin is het advies gegeven om het vogelverblijf dagelijks goed schoon te maken, en tijdens het schoonmaken te ventileren. De bodem van de kooi moet vochtig worden gehouden, zodat de uitwerpselen niet kunnen opdrogen en de bacteriën zich minder gemakkelijk verspreiden. Ook is geadviseerd om de dierenarts te vragen het dier te melden bij de NVWA. De GGD neemt daarnaast zelf contact op met de NVWA over deze situatie om duidelijkheid te krijgen of het dier al of niet de bacterie bij zich heeft. Als de ara psittacose heeft kan hij met antibiotica worden behandeld.



Afbeelding 1: blauwgele ara (Ara ararauna)

Auteur

T. Oomen, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

Correspondentie

T. Oomen | ton.oomen@rivm.nl

Literatuur

1. LCI Richtlijn psittacose http://www.rivm.nl/Bibliotheek/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Psittacose
2. Website centraal veterinair instituut (CVI) <http://www.wageningenur.nl/nl/Expertises-Dienstverlening/Onderzoeksinstituten/central-veterinary-institute.htm>

Registratie infectieziekten

Meldingen Wet publieke gezondheid

	Totaal week 49 - 52	Totaal week 1 - 4	Totaal week 5 - 8	Totaal t/m week 8; 2013	Totaal t/m week 8; 2012
Groep A					
Pokken	0	0	0	0	0
Polio	0	0	0	0	0
Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)	0	0	0	0	0
Virale hemorrhagische koorts	0	0	0	0	0
Groep B1					
Difterie	0	0	0	0	0
Humane infectie met dierlijke influenza	0	0	0	0	0
Pest	0	0	0	0	0
Rabiës	0	0	0	0	0
Tuberculose	44	67	53	120	142
Groep B2					
Buiktyfus	0	1	0	1	1
Cholera	0	0	0	0	0
Hepatitis A	8	3	9	12	10
Hepatitis B Acuut	17	9	19	28	31
Hepatitis B Chronisch	87	66	83	149	238
Hepatitis C Acuut	3	3	4	7	11
Invasieve groep A-streptokokkeninfectie	17	28	29	57	44
Kinkhoest	393	331	231	562	2005
Mazelen	0	1	7	8	0
Paratyfus A	1	2	1	3	3
Paratyfus B	0	1	0	1	0
Paratyfus C	0	0	0	0	0
Rubella	0	0	0	0	0
STEC/enterohemorragische E.coli-infectie	48	44	40	84	93
Shigellose	40	51	31	82	72
Voedselinfectie	1	1	7	8	8
Groep C					
Antrax	0	0	0	0	0
Bof	6	7	14	21	105
Botulisme	0	0	0	0	0
Brucellose	0	0	0	0	0
Gele Koorts	0	0	0	0	0
Hantavirusinfectie	0	0	1	1	2
Invasieve Haemophilus influenzae type b-infectie	2	1	2	3	3
Invasieve pneumokokkenziekte (bij kinderen)	6	6	5	11	6
Legionellose	28	15	7	22	37
Leptospirose	2	2	2	4	2
Listeriose	5	7	4	11	5
MRSA-infectie (clusters buiten ziekenhuis)	0	2	0	2	0
Malaria	12	15	9	24	17
Meningokokkenziekte	11	19	17	36	19
Psittacose	2	2	1	3	3
Q-koorts	1	3	1	4	6
Tetanus	0	0	0	0	1
Trichinose	0	0	0	0	0
West-Nilevirusinfectie	1	0	0	0	0
Ziekte van Creutzfeldt-Jakob - Klassiek	1	5	1	6	6
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. Met ingang van 1 januari 2013 wordt de 4-weekse periode waarin een melding valt, bepaald op basis van de datum 1^e ziektedag. Is deze datum niet beschikbaar, dan is respectievelijk de datum laboratoriumuitslag of de datum van melding bij de GGD leidend. In 2012 werd de 4-weekse periode waarin een melding viel, alleen bepaald door de datum van melding bij de GGD. Contactpersoon: S.M. van der Plas, Clb, RIVM, tel: 030 - 274 31 80.

* Sinds 2008 is er sprake van een stijgend aantal meldingen van STEC/enterohemorragische E.coli-infectie. Dit is grotendeels toe te schrijven aan het feit dat steeds meer laboratoria STEC diagnosticeren met een PCR. Deze PCR-methode detecteert echter alle STEC en niet alleen STEC-O157 zoals bij de kweekmethode. Contactpersoon: S.M. van der Plas, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, tel: 030 - 274 31 80.

Registratie infectieziekten

Meldingen uit de virologische laboratoria

	Totaal week 49 - 52	Totaal week 1 - 4	Totaal week 5 - 8	Totaal t/m week 8; 2013	Totaal t/m week 8; 2012
Enterovirus	67	35	16	51	97
Adenovirus	111	110	73	183	193
Parechovirus	18	10	7	17	33
Rotavirus	88	78	105	183	338
Norovirus	446	388	301	689	765
Influenza A-virus	112	563	852	1415	158
Nieuwe Influenza A-virus	0	0	0	0	0
Influenza B-virus	6	47	218	265	9
Influenza C-virus	0	0	0	0	0
Para-influenza	41	24	36	60	48
RS-virus	551	600	409	1009	871
Rhinovirus	176	143	153	296	296
<i>Mycoplasma Pneumoniae</i>	43	33	30	63	229
hMPV	8	23	38	61	173
Coronavirus	55	70	40	110	93
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	1	1	2	3	1
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	3	5	1	6	20
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1497	1550	1319	2869	3205
<i>Chlamydia</i>	1	0	2	2	0
HIV 1	54	48	44	92	142
HIV 2	1	0	0	0	0
HTLV	0	0	0	0	1
Hepatitis A-virus	5	3	4	7	2
Hepatitis B-virus	42	45	29	74	208
Hepatitis C-virus	31	36	21	57	94
Hepatitis D-virus	0	0	1	1	1
Hepatitis E-virus	2	4	4	8	4
Bofvirus	3	3	2	5	24
Mazelenvirus	0	1	0	1	0
Rubellavirus	2	3	1	4	5
Parvovirus	13	10	8	18	24
<i>Coxiella burnetii</i>	5	9	4	13	12
<i>Rickettsiae</i>	0	0	0	0	1
Denguevirus	9	7	8	15	43
Hantavirus	0	0	0	0	1
West-Nijlvirus	0	0	0	0	0
Astrovirus	4	4	10	14	6
Sapovirus	1	9	2	11	9
Bocavirus	12	11	14	25	37

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 onderzoekdoeleinden worden gebruikt. Contactpersoon enterovirussen: H. van der Avoort, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, tel. 030 - 274 20 59. Contactpersoon overige virussen: S.M. van der Plas, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, tel. 030 - 274 31 80.

Registratie infectieziekten

Nationale surveillance van carbapenemaseproducerende *Enterobacteriaceae* (CPE)

In onderstaand overzicht vindt u de resultaten van de nationale surveillance van carbapenemase producerende *Enterobacteriaceae* (CPE). Doel van de surveillance is het vóórkomen van CPE in kaart te brengen. In het overzicht is 1 isolaat per patiënt weergegeven en zijn alleen de aangetoonde carbapenemase genen opgenomen. In het overzicht zijn grote uitbraken niet opgenomen. Tabel 1 toont de isolaten die in de weergegeven periode ontvangen zijn door het RIVM.

Tabel 1: Overzicht CPE isolaten t/m week 8

Micro-organismen	Gen	2012	2013
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48	0	9
<i>Klebsiella oxytoca</i>	VIM	0	1
<i>Enterobacter spp</i>	OXA-48	2	1
<i>E-coli</i>	OXA-48	0	1
<i>E-coli</i>	NDM	0	1

Indeling van de gevonden carbapenemasen

Drie Amblerklassen ⁽¹⁾:

A: serinecarbapenemasen	KPC	(<i>Klebsiella pneumoniae</i> -carbapenemase)
B: metallocarbapenemasen	IMP	(Imipenemase)
	VIM	(Verona integron-encoded metallo-β-lactamase)
	NDM	(New Delhi metallo-β-lactamase)
D: OXA-carbapenemasen	OXA-48	(oxacillinehydrolyserende β-lactamase)

Literatuur

1. R.P. Ambler, et al. *Biochem J.* (1991) 276, 269-272.

Nationale surveillance van meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)

In onderstaand overzicht vindt u de resultaten van de nationale surveillance van meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). Infecties veroorzaakt door meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) zijn moeilijk te behandelen door de ongevoeligheid van deze bacterie voor alle beta-lactam antibiotica (zoals penicillines, cefalosporines en carbapenems) en hun wisselende gevoeligheid voor andere groepen antibiotica. De nationale surveillance is opgezet om het effect van het MRSA "search and destroy" beleid te monitoren en te toetsen.

In tabel 2 is het totale aantal MRSA isolaten opgenomen maar tevens het aantal buitenland gerelateerde en veegerelateerde isolaten en er is weergegeven hoeveel isolaten uit mogelijk infectieus materiaal afkomstig zijn en hoeveel afgenomen zijn voor screening.

Tabel 1 Overzicht MRSA-isolaten week 1 t/m 4

	2012	2013
Totaal aantal MRSA-isolaten	474	374
Aantal buitenland gerelateerde isolaten*	14	11
Aantal veegerelateerde isolaten (ST 398)	197	128
Aantal niet-veegerelateerde isolaten	277	246
Aantal screeningsisolaten	315	236
Isolaten uit mogelijk infectieus materiaal	142	138
Isolaten uit ander materiaal	17	0

* Op basis van ingevulde vragenlijsten

De genetische karakterisering van de MRSA isolaten gebeurt met *spa*-typering. Bij *spa*-typering bepaalt men de DNA sequentie van de "repeat" regio in het *Staphylococcus* proteïne A (*spa*) gen². Op basis van het *spa*-type kan men een uitspraak doen over een eventuele epidemiologische link. In tabel 2 zijn de meest frequent gevonden *spa*-types te zien tot en met week 10 in 2012 en de aantallen daarvan in 2011.

Literatuur

1. Harmsen D., H. Claus, et al. "Typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital setting by using novel software for *spa* repeat determination and database management" *J Clin Microbiol* 2003; 41(12): 5442-8.

Tabel 2 De meest frequent gevonden *spa*-types week 1 t/m 4

		2012	2013
Veegerelateerd (ST398)	t011	115	85
	t034	12	18
	t108	44	14
Niet-veegerelateerd	t008	26	48
	t852	1	22
	t019	10	18

Contactpersoon: A.P.J. Haenen,
Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, tel. 030 - 274 43 33



Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

maart 2013