

Proefschriftbespreking

Surveillancestudies van infectieziekten: bewijs voor actie

G. van Rijckevorsel

Tegenwoordig wordt het professioneel medisch handelen, ook binnen de publieke gezondheidszorg, sterk beïnvloed door richtlijnen en protocollen. Richtlijnen kunnen leiden tot een betere kwaliteit van zorg, door het bevorderen van de consistentie en uniformiteit van de praktijkvoering. In het verleden zijn vele richtlijnen tot stand gekomen uit een combinatie van ervaring en expertise van professionals. Tegenwoordig streeft men ernaar de richtlijnen te onderbouwen met wetenschappelijk bewijs. De gedachte is dat hoe sterker het wetenschappelijk bewijs is, hoe hoger de kwaliteit van de richtlijnen zal zijn. Het proefschrift *Surveillancestudies van infectieziekten: bewijs voor actie* beschrijft een aantal surveillancestudies met onderzoeksvragen uit de dagelijkse praktijkvoering van de afdeling infectieziektebestrijding van de Geneeskundige Gezondheidsdienst (GGD) van Amsterdam. De antwoorden op deze onderzoeksvragen leverden een bijdrage aan een betere onderbouwing of uitvoering van de bestaande Nederlandse richtlijnen voor infectieziektebestrijding.

Seroprevalentie van virale kinderziekten

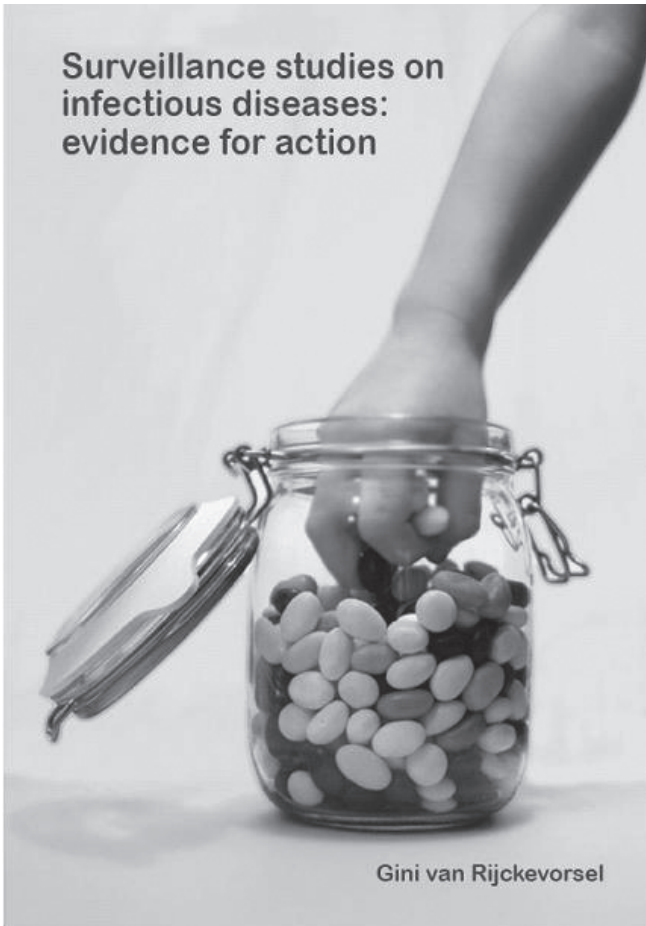
In het eerste deel van dit proefschrift wordt de seroprevalentie tegen waterpokken (varicella-zostervirus; VZV) en vijfde ziekte (parvovirus B19) in de Amsterdamse volwassen bevolking onderzocht. Inzicht in het voorkomen van risicogroepen die niet immuun zijn is van belang omdat een infectie met deze kinderziekten bij niet-immune personen soms complicaties kunnen opleveren, zoals tijdens de zwangerschap. Ook is het beroepsrisico voor deze virale kinderziekten en infectie met het cytomegalovirus (CMV) bij leidsters van kinderdagverblijven onderzocht. De onderzoeksgegevens waren afkomstig van de Amsterdamse Gezondheidsmonitor (AGM; <http://kic.nisb.nl/site/catalogus/show/5101>), een dwarsdoorsnedeonderzoek van de Amsterdamse volwassen bevolking uitgevoerd in 2004 onder 1736 Amsterdammers, waarbij in het bijzonder aandacht is besteed aan Amsterdammers van Nederlandse, Turkse en Marokkaanse komaf. Het onderzoek bestond uit 2 delen: een vragenlijst en een lichamelijk onderzoek. Van 1376 deelnemers werd een bloedmonster afgenomen. De uitkomsten laten een relatief lage VZV-seroprevalentie in de algemene Amsterdamse bevolking zien (94%; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 92-96%, n= 1341), vergeleken met de geschatte nationale VZV-seroprevalentie (97-100%; PIENTER 1995-1996). Dit kan verklaard worden door de aanwezigheid van meer eerstgeneratie-immigranten in Amsterdam, die een significant lagere VZV-seroprevalentie bleken te hebben (Marokkanen 90%, Surinamers of Antillianen 91%, en Turken 92%) dan personen die

in Nederland geboren zijn. Deze bevindingen zijn van belang voor de besluitvorming over een toekomstig vaccinatiebeleid en de kosteneffectiviteit daarvan. Bij de overwegingen voor een universeel vaccinatieprogramma tegen VZV bij kinderen, moet rekening worden gehouden met het voorkomen van VZV-seronegatieve risicogroepen in de volwassen bevolking. Meer uitgebreid bevolkingsonderzoek naar het voorkomen van VZV-seronegatieve risicogroepen in de Nederlandse populatie, inclusief de migrantengroepen is aanbevolen, als ook surveillance van incidentie en complicaties van VZV-infectie bij kinderen en volwassenen.

De gevonden seroprevalentie van parvovirus B19 in AGM was 61% (95%BI 57-64%, n= 1323), en is vergelijkbaar met de schattingen in naburige Europese landen. In Nederland is de seroprevalentie van parvovirus B19 in de algemene bevolking onbekend en bestaande schattingen zijn gebaseerd op kleine niet-representatieve studies. In onze studie werden geen voorspellers voor seropositiviteit gevonden. Omdat 40% van de volwassen bevolking nog ontkennelijk is, en primaire infectie ongemerkt kan verlopen, is het noodzakelijk om risicogroepen voor infectie, bijvoorbeeld vanwege een beroepsgebonden risico, te identificeren. Een uitgebreid bevolkingsonderzoek naar de seroprevalentie van parvovirus B19 in de Nederlandse populatie, inclusief kinderen en de migrantengroepen wordt daarom aanbevolen.

In een derde studie is getracht het beroepsgebonden risico voor infectie met parvovirus B19, VZV en CMV bij leidsters van kinderdagverblijven te schatten. De seroprevalentie van deze virussen bij vrouwen werkzaam in Amsterdamse kinderdagverblijven (lokaal verkregen gegevens van een dwarsdoorsnedeonderzoek, 2007,

Surveillance studies on infectious diseases: evidence for action



Gini van Rijckevorsel

Surveillance studies on infectious diseases: evidence for action

Promotor: prof. dr. R.A. Coutinho

Co-promotoren: dr. J.A.R van den Hoek, dr. G.J.B. Sonder
Universiteit van Amsterdam, Faculteit der Geneeskunde

ISBN/EAN: 978-90-6464-644-7

<http://dare.uva.nl/dissertations>

$n = 242$) is vergeleken met de seroprevalentie bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, die niet in de kinderopvang werken (uit AGM-gegevens, $n = 298$).

De uitkomsten laten zien dat 27% van de leidsters nog ontvanke-lijk is voor een infectie met CMV en/of parvovirus B19. Werken in een kinderdagverblijf was onafhankelijk geassocieerd met een doorgemaakte parvovirus B19-infectie, (prevalentieratio [PR] 1,2; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 1,1-1,3). Ook het doormaken van een CMV-infectie bleek geassocieerd te zijn met werken in een kinderdagverblijf, maar dit was alleen aantoonbaar voor leidsters van Europese herkomst (PR 1,7; 95% BI 1,3-2,3). Van de vrouwen die buiten Europa geboren zijn, bleek 96% al antistoffen tegen CMV te hebben. Een onafhankelijke associatie tussen VZV en werken in een kinderdagverblijf was niet aantoonbaar, omdat een multivariabele analyse niet uitgevoerd kon worden (alle leidsters waren VZV-seropositief). Dit verschilde wel met de vrouwen die niet in kinderdagverblijven werkzaam waren (94% seropositief). De resultaten bevestigen het verband tussen werken met kinderen en het doormaken van een infectie met CMV en parvovirus B19. Een beter interventiebeleid, zoals het screenen van nieuwe werknemers en het aanbieden van voorlichting over (preventie

van) deze ziekten bij deze beroepsgroep is aanbevolen. Ook moet geëvalueerd worden waarom de huidige aanbevelingen, o.a. bij aanstelling screenen op VZV, en het aanbieden van vaccinatie aan VZV-negatieve leidsters, zoals opgenomen in de richtlijn Zwangerschap, postpartumperiode en werk van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB) niet of nauwelijks worden geïmplementeerd.

Reisgerelateerde onderzoeksvragen

Het tweede deel van het proefschrift heeft betrekking op de Protocolen Reizigersadvisering van het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadvisering (LCR), en beschrijft 2 reisgerelateerde onderzoeksvragen over import van malaria, en het risico op een acute hepatitis B(HBV-)infectie bij reizigers. Het volgen van de epidemiologie en trends van importmalaria in Nederland is belangrijk om de effectiviteit van de bestaande malariaprofylaxeadviezen te monitoren. De nationale aangifte-cijfers van alle laboratoriumbevestigde malaria-infecties van 2000 t/m 2007 zijn geanalyseerd. De incidentie van *P. falciparum*-infecties is berekend door het jaarlijks aantal gerapporteerde infecties te delen door het geschatte aantal reizigers dat in een jaar een malariagebied bezocht. Om het aantal reizigers dat geen malariachemoproylaxe gebruikt te kunnen schatten, zijn data over de jaarlijkse aantallen opgehaalde malariarecepten bij Nederlandse apotheken gebruikt. Hiermee konden ook trends in gebruik van malariachemoproylaxe bekeken worden. De resultaten lieten, ondanks een toename van het aantal reizigers naar malariagebieden in de afgelopen jaren, een dalende incidentie van geïmporteerde *P. falciparum*-infecties zien van 10,0 per 10.000 reizigers (2000) naar 3,4 per 10.000 reizigers (2007). Deze daling is niet eenduidig verklaard door de waargenomen stijging in het gebruik van malariaprofylaxe, maar is mogelijk ook een gevolg van een verminderd risico op infectie in sommige malariagebieden. De uitkomsten van deze studie laten zien dat het huidige malariaprofylaxebeleid adequaat is en geen aanpassing behoeft. Desondanks is de toename (van 47% naar 52%) van het aantal reizigers dat zonder malariaprofylaxe een malariagebied bezoekt zorgwekkend. Migranten afkomstig uit West-Afrika blijven de hoogste risicogroep voor importmalaria, en zijn, omdat vele migranten geen reizigeradviesbureau bezoeken, een speciale doelgroep voor de reizigersadvisering.

Een soortgelijke conclusie komt voort uit de studie naar incidentie en risicofactoren voor acute HBV bij reizigers. Hiertoe werden alle van 1992 tot en met 2003 gerapporteerde patiënten met acute HBV ($n=342$) in Amsterdam geanalyseerd, waarvan uiteindelijk 27 of 9% in het buitenland geïnfecteerd was. In Nederland wordt vaccinatie tegen HBV niet standaard aan alle reizigers aangeboden, maar volgens vastgestelde indicaties. De geschatte incidentie onder reizigers uit Amsterdam naar HBV-endemische landen is 4,5/100.000 reizigers. Dit was veel lager dan verwacht werd, afgaande op het toenemende aantal reizigers in de afgelopen jaren, en het geschatte mogelijke risico op infectie als berekend in gedragsstudies. Tweederde van de patiënten waren in Amsterdam wonende immigranten die vrienden en familie in hun land van herkomst hadden bezocht. Naar aanleiding van deze bevindingen besloot het LCR de aanbevelingen in de richtlijn voor HBV-

vaccinatie aan te passen. Vanaf 2009 zijn migranten een speciale doelgroep en wordt aanbevolen alle migranten uit HBV-endemische landen tegen HBV te vaccineren, ongeacht de duur van hun reis. Omdat het risico op besmetting onder Nederlandse vakantiegangers laag is (slechts 3 Nederlandse toeristen in 12 jaar, geïnfecteerd via onbeschermd heteroseksueel contact), en waarschijnlijk niet hoger dan dat op besmetting in Nederland, werd besloten de aanbevelingen in de richtlijnen op dit punt niet te wijzigen

Seksueel overdraagbare aandoeningen bij mannen die seks hebben met mannen

In het laatste deel van het proefschrift wordt het risico op seksueel overdraagbare aandoeningen (soa) bij mannen die seks hebben met mannen (MSM) in Amsterdam onderzocht en beschreven. Trends in het voorkomen van verschillende soa worden onderling met elkaar vergeleken. Ook wordt de impact van het in 1998 gestarte HBV-vaccinatieprogramma voor MSM in Amsterdam geëvalueerd.

Over een periode van 15 jaar (1992-2006) worden de gegevens van alle in Amsterdam gerapporteerde patiënten met hepatitis A (HAV), acute HBV, en shigellose (bacillaire dysenterie) vergeleken met het aantal MSM met gonorrhoe of besmettelijke syfilis die gediagnosticeerd werden bij de soapolikliniek van de GGD Amsterdam in diezelfde periode. Het is bekend dat sinds halverwege de jaren 90 van de vorige eeuw, ten gevolge van een toename van seksueel risicogedrag onder MSM, het aantal soa onder MSM is toegenomen. Onze resultaten laten inderdaad een sterk stijgende trend zien van gonorrhoe en besmettelijke syfilis sinds 1998. De incidentie van HAV (0,97/1.000 MSM) en acute HBV (0,47/1.000) bleef echter stabiel. De incidentie van shigellose (0,41/1.000) bleef ook stabiel, maar vertoonde grote schommelingen (van 0 tot 25 gevallen per jaar), met 2 duidelijke pieken in 1995 en 2001. Klaarblijkelijk volgen de trends in HAV, acute HBV, en shigellose bij MSM de stijgende trend van de meer conventionele soa niet. De uiteenlopende trends impliceren dat de transmissiedynamiek van de diverse soa bij MSM zeer verschillend is. Recent moleculair epidemiologisch onderzoek laat zien dat sociale netwerken van MSM een belangrijke rol spelen bij de transmissie van de verschillende soa bij MSM.

In een vervolgstudie worden de trends van de alle gerapporteerde acute HBV bij Amsterdamse MSM over een langere periode (1992

tot 2012) meer in detail beschreven. Ook wordt de invloed van het vaccinatieprogramma tegen HBV bij MSM (In Amsterdam sinds 1998) geanalyseerd. Hierbij werd gebruik gemaakt van de Amsterdamse gegevens uit de nationale database van het HBV-vaccinatieprogramma, populatiegegevens van de Amsterdamse bevolking, en data over veranderingen in seksueel risicogedrag bij MSM zoals geschat is in de Amsterdamse Cohort Studies. Met een wiskundig model werden mogelijke verklaringen onderzocht voor de beschreven trends. De resultaten laten een duidelijke dalende incidentie van acute HBV zien vanaf 2005. De vaccinatiegraad tegen HBV bij MSM in Amsterdam werd eind 2011 geschat op 30-38%. De meeste deelnemers (67%) aan het programma werden geïncubeerd op de soapolikliniek van de GGD Amsterdam en tijdens outreachcampagnes in sauna's en homobars. Zij worden beschouwd als MSM met het hoogste seksueel risicogedrag, de zogenoemde hoogrisico MSM. Het scenario in het wiskundig model, waarin vooral deze hoog-risico MSM gevaccineerd werden, gaf de beste verklaring voor de waargenomen dalende incidentie van acute HBV. Het is voor het eerst dat de effectiviteit van een vaccinatieprogramma tegen HBV voor MSM aangetoond kon worden, en dit ondanks toegenomen seksueel risicogedrag in deze doelgroep. Ook blijkt uit deze studie dat de dekking van het programma niet volledig hoeft te zijn, mits de MSM met het hoogste seksueel risicogedrag (bijvoorbeeld bezoekers van een soapolikliniek) bereikt worden.

Het proefschrift wordt afgesloten met de belangrijkste bevindingen uit deze thesis, en bespreekt vervolgens het 'bewijs voor actie'. Het wetenschappelijk bewijs uit deze studies is veelal gebaseerd op lokale gegevens, en heeft geleid tot aanpassingen in de landelijke richtlijnen, of heeft een discussie geopend om dit te overwegen. Daarnaast zijn nieuwe onderzoeksvragen opgeworpen. Ondanks dat data van lokale onderzoeken niet altijd representatief zijn voor de nationale bevolking, benadrukt deze thesis de mogelijkheden en de toegevoegde waarde van lokaal uitgevoerd onderzoek voor de wetenschappelijke onderbouwing van nationale richtlijnen en gezondheidsprogramma's.

Auteur

G.G.C. van Rijckevorsel, Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing, GGD Amsterdam

Correspondentie
gvrijckevorsel@ggd.amsterdam.nl