

- Nieuwe ontwikkelingen rond aviary influenza H5N1
- Antigene cartografie en de influenza-archipel
- Voorbereiding op grote epidemieën nog onvoldoende
- Schoolkinderen ziek na het drinken van rauwe melk
- Een terugblik op 10 jaar LCI

Het Infectieziekten Bulletin is een uitgave van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en 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 Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding.

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 van de artikelen berust bij de auteurs. Overname van artikelen is alleen mogelijk na overleg met de redactie, met bronvermelding en na toestemming van de auteur.

COLOFON

Hoofredactie	J. A. van Vliet , arts, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (hans.van.vliet@rivm.nl) Mw. A.A. Warris-Versteegen , Inspectie voor de Gezondheidszorg (aa.warris@igz.nl)
Eindredactie	P. Bijkerk , Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, RIVM (paul.bijkerk@rivm.nl) Postbus 1, 3720 BA Bilthoven Telefoon: (030) 274 35 51 Fax: (030) 274 44 09
Redactiesecretariaat	Mw. M. Bouwer , Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, RIVM (marion.bouwer@rivm.nl) Telefoon: (030) 274 30 09 Fax: (030) 274 44 09
Redactieraad	Dr. W. Wannet namens het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (wim.wannet@rivm.nl) Mw. H. Ruijs arts, namens de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding (helma.ruijs@rivm.nl) Dr. P. Schneeberger namens de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (p.schneeberger@jbz.nl) C.A.J.J. Jaspers namens de Vereniging voor Infectieziekten (c.a.j.j.jaspers@mindef.nl) Dr. H.C. Rümke namens de Interfacultaire Werkgroep Pediatrische Infectiologie (rumke@vaxinostics.com) J.H.C.T. van den Kerkhof arts, namens de GGD'en (hkerkhof@GGDZHZ.nl) Mw. T.D. Baayen namens de Vereniging voor sociaal verpleegkundigen (dbaayen@gggd.amsterdam.nl) Mw. A. Suijkerbuijk sociaal verpleegkundige, namens het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (awm.suijkerbuijk@rivm.nl) Dr. W. Luytjes namens het Nederlands Vaccin Instituut (willem.luytjes@nvi-vaccin.nl) Dr. J.H. Richardus namens afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC (j.richardus@erasmusmc.nl)
Ontwerp en layout	Studio RIVM
Productie	Reprocentrum RIVM

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

ISSN-nummer: 0925-711X



GESIGNALEERD

Deze rubriek belicht binnen- en buitenlandse signalen op infectieziektegebied. De berichten zijn afkomstig uit 3 bronnen: het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR), Inf@ct en het signaleringsoverleg. Het LCR brengt risico's voor reizigers in kaart en adviseert hen over preventieve maatregelen. Inf@ct is de elektronische berichtenservice van de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding (LCI). In het signaleringsoverleg wordt wekelijks op het RIVM gesproken over toename van bestaande of opkomst van nieuwe infectieziekten. Hieronder volgt een overzicht van de signalen tot en met 20 oktober 2005.

Binnenland

Congenitaal rubellasyndroom

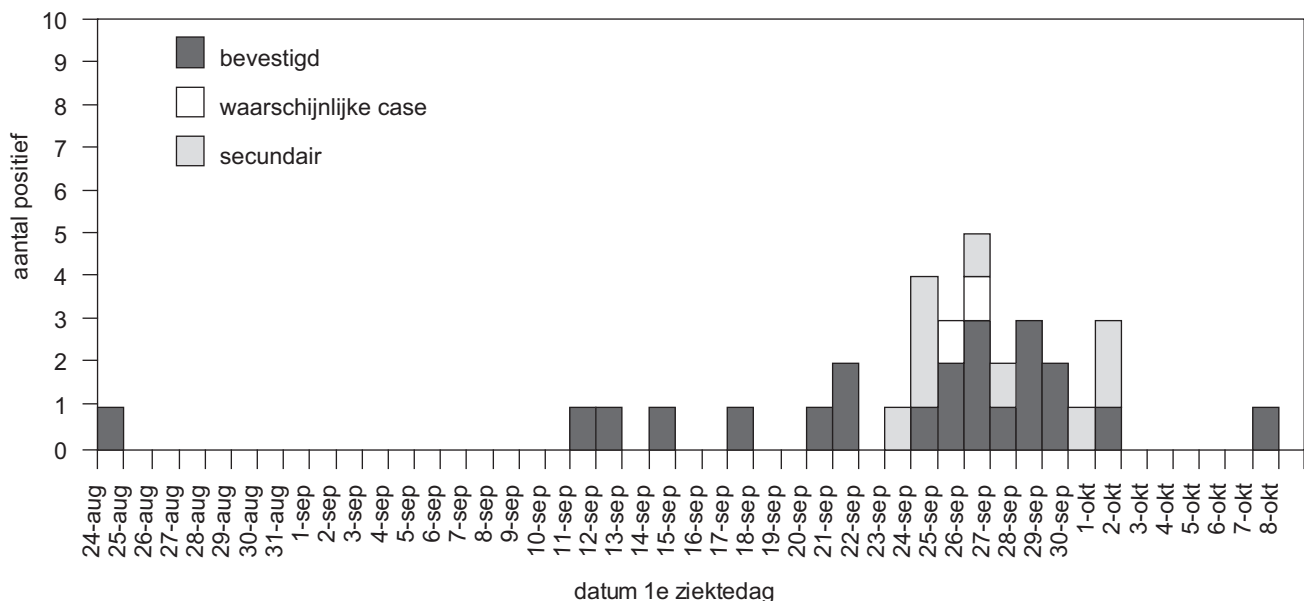
Tot op heden zijn 5 pasgeborenen in Osiris gemeld met een laboratoriumbevestigde congenitale rubella-infectie (CRI). Voor 3 van deze gevallen werden afwijkingen gemeld passend bij congenitaal rubellasyndroom (CRS). Naast deze in Osiris gemelde gevallen werd, conform het aanvullende rubellaprotocol, 1 geval van intra-uteriene vruchtdood gemeld bij een zwangere met laboratoriumbevestigde rubella in de zwangerschap.

Outbreak *Escherichia coli* O157-infecties

Filet américain is de vermoedelijke oorzaak van een outbreak in september van *E.coli* O157-infecties. Dit blijkt uit voorlopige resultaten van een door het RIVM opgezet patiëntcontroleonderzoek. Zie de epidemische curve. Verspreid over heel Nederland waren er 24 patiënten met een vermoedelijke of bevestigde *E. coli* O157-infectie. 6 Patiënten werden in het ziekenhuis opgenomen, geen van de patiënten ontwikkelden het hemolytisch uremisch syndroom (HUS). Het RIVM heeft met behulp van PFGE-analyse de isolaten van de patiënten getypeerd. Van 13 patiënten zijn de isolaten onderzocht; bij hen is een identieke stam gevonden. Het gaat om een voor Nederland nieuwe stam, die voor het eerst in de zomer van 2005 is gevonden. De VWA heeft 270 filet américain onderzocht, alle monsters waren negatief voor *E.coli* O157. Op bladzijde 336 van dit Bulletin staat een jaaroverzicht over 2004.

Meer meldingen van psittacose

Er lijkt het laatste jaar een toename te zijn van het aantal gemelde cluster(tje)s van psittacose. Ook het totaal aantal meldingen van psittacose is toegenomen. Mogelijke verklaringen voor deze toename kunnen een toegenomen virulentie van de bacterie of een verhoogde alertheid bij behandelaars zijn. De afgelopen maand is in het noorden van het land bij 2 mensen uit 1 gezin een infectie met *Chlamydia*



Figuur. Epidemische curve van (mogelijk) explosiegerelateerde patiënten met STEC O157 gemeld aan het RIVM (intensieve surveillance) en/of Osiris en daaraan gerelateerde waarschijnlijke en secundaire patiënten. Nb.: van 2 mogelijk secundaire cases is geen eerste ziekte dag bekend, dus niet in figuur, evenals van 1 explosiegerelateerde casus (onduidelijk wanneer klachten gerelateerd aan STEC begonnen).

psittaci vastgesteld. De bron van deze infectie wordt gezocht bij vogels die bij de mensen thuis werden gehouden.

Salmonella groep B-infectie met mogelijke relatie filet américain

4 Kinderen hebben een infectie met *Salmonella* Typhimurium ft 506 gekregen tenminste 3 kinderen hadden filet américain gegeten. De 4 patiëntjes waren afkomstig uit dezelfde regio en zijn ook in dezelfde periode ziek geworden. De VWA heeft onderzoek ingesteld naar het betreffende product; alle monsters waren negatief voor *Salmonella*.

Cluster van PVL-positieve MRSA bij voetbalclub

In een inf@ctbericht wordt melding gemaakt van een besmetting met PVL-positieve MRSA bij leden van een voetbalteam uit de regio Eemland. Nadat bij 1 lid van het team uit een wondinfectie aan het been een PVL-positieve MRSA (cluster 28) was gekweekt, is nader bron- en contactonderzoek door de GGD opgezet. De GGD heeft op de voetbalclub bij 40 mensen kweken afgenomen. Niet alleen teamgenoten zijn gekweekt maar ook mensen die op de één of andere wijze bij het team betrokken waren. 9 Voetballers en 1 contact zijn positief bevonden. Alle positief bevonden leden worden behandeld, evenals hun huisgenoten (blind opgestart, nadat een kweek is afgenomen). Voor zover bekend is dit de eerste keer dat in Nederland een dergelijk cluster gerelateerd aan een sportvereniging wordt gemeld.

Mogelijk MRSA-verspreiding via import of via de thuiszorg

Een man (indexcasus), die in Frankrijk een CVA (cerebrovasculair accident) kreeg en in Nederland in een verpleeghuis is behandeld voor MRSA, is na een paar negatieve controlekweken, thuis toch weer MRSA-positief bevonden. Ook zijn vrouw en 2 thuiszorgmedewerkers waren MRSA-positief. Bij het LIS van het RIVM zijn 3 stammen met behulp van PFGE onderzocht; het betreft cluster 18 (MLST sequence type 8), een veelvoorkomend type, dat wereldwijd regelmatig wordt geassocieerd met community acquired-MRSA. De minimaal remmende concentraties voor oxacilline waren 128, >256 en 48 mg/L. Slechts 1 van de 3 isolaten (niet het isolaat van de indexcasus) is PVL-positief. Omdat transmissie via de thuiszorg niet eerder beschreven is, zijn rondom 1 van de 2 positieve thuiszorgmedewerkers nog 6 andere risicopatiënten gekweekt om te beoordelen of verdere verspreiding heeft plaatsgevonden. Deze 6 patiënten waren negatief. Omdat het om een vrij 'algemeen' type MRSA gaat dat zowel in Nederland als in Frankrijk regelmatig wordt gevonden, is op basis van deze gegevens niet mogelijk om vast te stellen of het om een besmetting uit het buitenland gaat of dat er besmetting plaatsvond via de thuiszorg. De GGD heeft afspraken

gemaakt met de thuiszorg over adequate bestrijdingsmaatregelen.

Buitenland

Aviaire influenza H5N1

In de afgelopen weken is voor het eerst aviaire influenzavirus H5N1 vastgesteld bij vogels in Europa: in het Europese deel van Rusland en in Kroatië, Turkije en Roemenië. Ook is er aviaire influenza H5N1 bij een uit Suriname geïmporteerde papegaai in het Verenigd Koninkrijk gevonden. De vogel heeft de infectie mogelijk in quarantaine verkregen door contact met vogels afkomstig uit Taiwan. In Taiwan en met name in China is eveneens aviaire influenzavirus H5N1 bij wilde vogels vastgesteld. De WHO heeft daarnaast bij 3 mensen in Thailand en 2 mensen in Indonesië infectie met aviaire influenzavirus H5N1 bevestigd. Het zijn de eerste patiënten met aviaire influenza in Thailand sinds een jaar. Op blz. 315 vindt u in een bericht meer informatie over de recente ontwikkelingen rond aviaire influenza H5N1.

Uitbraak E. coli O157 in Wales

Een uitbraak van *E. coli* O157 in het zuiden van Wales (Verenigd Koninkrijk) leidde tot 157 zieken onder voornamelijk schoolkinderen. De oorzaak van deze uitbraak is gekookt rundvlees dat door 1 specifiek bedrijf aan scholen en aan bedrijven is verstrekt. *E. coli* O157 werd aangetroffen in rundvleesmonsters. PFGE-resultaten lieten een identieke stam zien. Het betreffende bedrijf is gesloten en het vlees is van de markt gehaald (bron: Eurosurveillance Weekly).

Belgische toeristen met cholera na verblijf in Turkije

2 Belgische toeristen hebben na een vakantie van 2 weken in West-Turkije een infectie met *Vibrio cholerae* O1 opgelopen. De patiënten waren in het ziekenhuis opgenomen in verband met acute diarree. Ze reisden in een groep van 8 personen; op 1 na hadden ze allen symptomen van acute diarree. De eerste ziekte dag was 17 september 2005. In het laatste jaaroverzicht van de WHO wordt Turkije niet genoemd als land waar cholera voorkomt. In sommige buurlanden, zoals Iran, wordt wel cholera gemeld (bron: Europese Early Warning).

Salmonella Enteritidis outbreak in Engeland door uit Nederland geïmporteerde eieren

De Health Protection Agency (HPA) heeft outbreaks van *Salmonella* Enteritidis faagtype 6 in het noordoosten van Engeland in verband gebracht met uit Nederland geïmporteerde eieren. Tussen april en juli 2005 waren er 7 outbreaks in restaurants die tenminste 68 personen omvatte. Bij 42 personen werd de diagnose bevestigd. Kruiscontami-

natie met rauwe eieren tijdens de voedselbereiding en opslag was de mogelijke oorzaak in 6 outbreaks. In 1 outbreak bevatten alle maaltijden een eigerecht. *S. Enteritidis* faagtype 6 werd aangetroffen in een salade en in 2 omgevingsmonsters. Uit onderzoek bleek dat de meeste eieren die gebruikt zijn afkomstig waren uit Nederland. 2 Partijen eieren, gestempeld als afkomstig uit Nederland, bleken positief voor *S. Enteritidis* faagtype 6. PFGE-resultaten van 3 humane isolaten en isolaten van de rauwe eieren waren identiek. De VWA is de herkomst van de Nederlandse eieren nagegaan en heeft mestmonsters genomen op de pluimveehouderij die de partijen eieren aan Engeland heeft geleverd. Van de eieren bleek 80% positief voor *Salmonella*; de eieren van deze pluimveehouderij zullen apart worden verwerkt (bron: Eurosurveillance Weekly).

Toename van Tick-borne encephalitis (TBE) in Zwitserland

In Zwitserland is een toename van meldingen van Tick-borne encephalitis in 2004 en 2005. In 2004 waren er 134 meldingen; tot half augustus van dit jaar waren er 141 meldingen. Zwitserse deskundigen gaan de mogelijkheid van vaccinatie na voor mensen ouder dan 5 jaar. In Oostenrijk heeft TBE-vaccinatie bijgedragen tot een grote reductie van het aantal meldingen van TBE (bron: Eurosurveillance Weekly).

Vaccin-derived poliovirus type 1 in de Verenigde Staten

In de Verenigde Staten is bij 4 ongevaccineerde kinderen een besmetting met het 'vaccin-derived' poliovirus (VDPV) type 1 vastgesteld. De indexpatiënt is een 7 maanden oude, immuungecompromitteerde baby, die behoort tot de zogenaamde 'Amish community'. Leden van deze gemeenschap wijzen vaccinatie af. Nader bron- en contact-

onderzoek in dezelfde gemeenschap bracht nog eens 3 besmettingen aan het licht. Geen van de 4 hebben klinische verschijnselen van polio. De indexpatiënt noch haar familieleden hebben recent een reis naar het buitenland gemaakt. Dit is de eerste keer sinds het stopzetten van de vaccinatie met het orale poliovaccin in de Verenigde Staten, dat er VDPV gevonden wordt. Omdat het vaccinvirus 2,3% gemuteerd is en het daarmee een nagenoeg wild virus is geworden, bestaat de angst dat het virus zich verder verspreidt naar andere gemeenschappen met een lage vaccinatiegraad. Voor Nederland is er een reden tot alertheid: het virus van de Nederlandse polio-epidemie in 1978 heeft destijds ook de Amish-gemeenschap bereikt in de VS en daar 15 gevallen van polio veroorzaakt. Het virus zou via de retourroute weer in Nederland kunnen opduiken.

Poliomyelitis in Indonesië en Nepal

In de provincie Atjeh en de provincie Riau op Sumatra zijn 9 nieuwe bevestigde gevallen van poliomyelitis. Dit betekent dat het poliovirus zich over Sumatra heeft verspreid (tot nu toe waren er alleen besmettingen met het poliovirus in het zuiden van Sumatra). Vooral de patiënt in Atjeh geeft reden tot zorg. De infrastructuur is na de tsunami nog niet hersteld en veel mensen leven in vluchtelingenkampen. Dit vergemakkelijkt verdere verspreiding van het virus. In Indonesië staat een derde, grote vaccinatiecampagne gepland voor november van dit jaar. Op 1 november is het aantal bevestigde patiënten met polio in Indonesië toegenomen tot 319. In Nepal is een eerste besmetting met poliovirus gevonden, dichtbij de grens met India. In deze regio komt polio nog voor (bron: WHO).

A.W.M. Suijkerbuijk

BERICHTEN

Recente ontwikkelingen rond aviaire influenza H5N1

**In oktober 2005 werden influenza-A/H5N1-uitbraken gemeld onder kal-
koeën in Turkije. Het is zeer waarschijnlijk dat wilde vogels verant-
woordelijk zijn voor de verspreiding van influenza-H5N1-virussen naar
Europa. Een overzicht van de laatste ontwikkelingen.**

Tijdens de uitbraken van vogelpest in China en Hong Kong in 1997 werden voor het eerst gevallen gerapporteerd van infecties bij mensen met aviaire influenza-A-virussen van het H5N1-subtype. Van de 18 bekende gevallen overleden destijds 6 patiënten. Na de uitbraken van 1997 waren er nieuwe uitbraken in 2001 en 2002-2003 en waren er 2 nieuwe slachtoffers te betreuren. Het ruimen van geïnfecteerde dieren in Hong Kong heeft uiteindelijk geresulteerd in stopzetting van verdere verspreiding en het optreden van nieuwe humane gevallen. Echter, sinds december 2003 hebben influenzavirussen van het H5N1-subtype opnieuw uitbraken veroorzaakt van vogelpest in een groot aantal Aziatische buurlanden en werden opnieuw vogelmenstransmissies waargenomen. Vanuit Vietnam, Thailand, Cambodja en Indonesië werden in totaal 121 bevestigde humane gevallen van infecties met influenza-A/H5N1-virussen gerapporteerd. Van deze 121 geïnfecteerde individuen zijn er 62 overleden (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2005_10_24/en/index.html). Deze gebeurtenissen en de verdere verspreiding van hoogpathogene influenza-A-virussen is zorgwekkend met het oog op de dreiging van nieuwe uitbraken van vogelpest onder pluimvee en het risico op het ontstaan van nieuwe pandemische influenzavirussen.

Gastheerbereik

Naast de overdracht van influenzavirussen van pluimvee naar de mens, werden ook infecties gerapporteerd bij verschillende soorten katten, waaronder tijgers.^{1,2,3} In de meeste gevallen was bekend dat de dieren gevoerd werden met kadavers van influenza-A/H5N1-virus geïnfecteerde kippen. Tevens werd vastgesteld dat er horizontale transmissie plaatsvond van kat-naar-kat. Dit werd met name duidelijk in een tijgeropvangcentrum in Thailand waar 147 van de 441 tijgers overleden, of moesten worden geëuthanaseerd, als gevolg van het voeren van geïnfecteerde kippenkadavers. Om de pathogenese en de potentiële kat-naar-kattransmissie beter te begrijpen en te bevestigen hebben wij katten experimenteel geïnfecteerd met een influenzavirus van het H5N1-subtype.^{4,5} Het bleek dat

katten zeer gevoelig waren voor infectie en dat niet-geïnfecteerde katten (sentinel) die in dezelfde ruimte werden geplaatst als de katten die 2 dagen eerder experimenteel waren geïnfecteerd, ook geïnfecteerd raakten. De infecties veroorzaakten ernstige necrotiserende pneumoniae en koorts. Bovendien kon virusrepletie worden vastgesteld met behulp van virusisolaties en immunohistochemie in verschillende organen, zoals de lever, de nieren, het hart, de hersenen en de plexi van de dunne darm. Virusrepletie in de respectievelijke organen was geassocieerd met het optreden van locale ontstekingsreacties en laesies. Verder werd het virus niet alleen uitgescheiden vanuit de luchtwegen, maar werd het ook in de feces van geïnfecteerde dieren aangetroffen, hetgeen een nog niet erkende bron voor nieuwe infecties zou betekenen. De constatering dat de influenza-A/H5N1-virussen die momenteel in Azië circuleren kunnen repliceren in katten heeft een aantal implicaties. Op de eerste plaats lopen katten risico tijdens H5N1-virusuitbraken op ziekte en sterfte. Verder zouden katten een rol kunnen spelen bij de verspreiding van het virus tussen boerderijen en mogelijk van pluimvee naar de mens. Tot slot zou de infectie van katten het virus de gelegenheid kunnen bieden om zich aan zoogdieren aan te passen en op die manier het risico op een humane influenzapandemie verhogend.



Trekvogels: rol in verspreiding van H5N1-influenzavirussen?

Klinische presentatie

De meeste humane gevallen van influenza-A/H5N1-infecties betreft personen die in contact zijn geweest met geïnfecteerd pluimvee. Sporadisch werd waarschijnlijke mens-op-mens transmissie gerapporteerd. In een familiecluster van 3 patiënten, werden een moeder en een tante vermoedelijk geïnfecteerd door een 11-jaar oud meisje, zonder dat zij zelf in contact waren geweest met geïnfecteerde dieren. Na een incubatietijd, die kan variëren van 2 tot 8 dagen, ontwikkelen de meeste patiënten hoge koorts en een influenza-achtig ziektebeeld met lagere luchtwegsymptomen. In een aantal gevallen kan er ook diarree optreden en er zijn patiënten beschreven met diarree en encefalopathieën zonder respiratoire symptomen. Ook bij mensen kan het virus in de ontlasting worden aangetoond. Het kan niet worden uitgesloten dat virusrepletie in het centraal zenuwstelsel en het maag-darmkanaal de oorzaak is van deze symptomen, zoals dat ook in het kattenmodel werd waargenomen. In ieder geval moet ook met deze atypische klinische presentatie rekening worden gehouden. De virale pneumonie kan uiteindelijk leiden tot het 'acute respiratory distress syndrome' (ARDS) en het falen van diverse andere organen zoals hart en nieren met de dood tot gevolg. Zoals boven aangegeven is de case-fatality hoog, ongeveer 50%.^{6,7,8,9}

Geografische verspreiding

Aanvankelijk leek de verspreiding van hoogpathogeen influenza-A-virussen van het H5N1-subtype zich te beperken tot landen in Zuidoost-Azië. Echter, vanaf mei 2005 werd het verspreidingsgebied uitgebreid en werden ook geïnfecteerde trekvogels, zoals ganzen, waargenomen in het Qinghai Hu-meer in China. In augustus 2005 werden H5N1-uitbraken gerapporteerd in Mongolië, Kazakstan en in het gebied van Rusland ten oosten van de Oeral. Meer recentelijk werden influenza-A/H5N1-uitbraken gemeld onder kalkoenen in Turkije, in eenden in Roemenië en in wilde zwanen in Kroatië. Het is zeer waarschijnlijk dat wilde vogels verantwoordelijk zijn voor de recente verspreiding van influenza-H5N1-virussen. De mogelijkheid bestaat dat het verspreidingsgebied van H5N1-virussen verder zal toenemen. Wilde trekvogels, met verschillende trekroutes, kunnen in de wintermaanden met elkaar in contact komen in Afrikaanse landen en het Midden-Oosten of tijdens de zomermaanden in meer noordelijke gelegen regio's en zo het virus aan elkaar overdragen. Er bestaat dus een kans dat de vogels die in het voorjaar vanuit het zuiden op Nederland aanvliegen in contact zijn geweest met geïnfecteerde vogels die een meer oostelijke route volgen. Het ophokken van pluimvee lijkt dan ook een zinvolle maatregel om het contact tussen pluimvee en wilde watervogels zoveel mogelijk te beperken.

G. Rimmelzwaan, viroloog, Erasmus MC, e-mail: g.rimmelzwaan@erasmusmc.nl.

Literatuur

1. Thanawongnuwech R, Amonsin A, Tantilertcharoen R, Damrongwatanapokin S, Theamboonlers A, Payungporn S, Nanthapornphiphat K, Ratanamungklanon S, Tunak E, Songserm T, Vivatthanavanich V, Lekdumrongsak T, Kesdangsakonwut S, Tunhikorn S, Poovorawan Y. Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerg Infect Dis.* 2005 May;11(5):699-701.
2. Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, Fouchier RA, Amonsin A, Payungporn S, Noppornpanth S, Wattanodorn S, Theamboonlers A, Tantilertcharoen R, Pattanarangsarn R, Arya N, Ratanakorn P, Osterhaus DM, Poovorawan Y. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis.* 2004 10(12):2189-91.
3. Promed mail. Archive Number 20040617.1614.
4. Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, van Amerongen G, Baars M, Fouchier R and Osterhaus A. Avian H5N1 influenza in cats. *Science* 306:241 (2004).
5. Rimmelzwaan GF, van Riel D, van Amerongen G, Baars M, Fouchier R and Osterhaus A, Kuiken T. Influenza A virus (H5N1) infection in domestic cats causes systemic disease with possible novel routes of virus spread within and between hosts. *Am. J. Pathol.* In press.
6. de Jong MD, Bach VC, Phan TQ, Vo MH, Tran TT, Nguyen BH, Beld M, Le TP, Truong HK, Nguyen VV, Tran TH, Do QH, Farrar J. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med.* 2005, 352(7):686-91.
7. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, Uprasertkul M, Boonak K, Pittayawonganon C, Cox NJ, Zaki SR, Thawatsupha P, Chittaganpitch M, Khontong R, Simmerman JM, Chunsuttiwat S. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med.* 2005, 352(4):333-40.
8. Current Concepts: Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. *N Engl J Med* 2005, 353:1374-1385.
9. Avian Influenza A (H5N1) in 10 Patients in Vietnam. Hien TT, Liem NT, Dung NT, San LT, Mai PP, Chau NVV, Suu PT, Dong VC, Mai LTQ, Thi NT, Khoa DB, Phat LP, Truong NT, Long HT, Tung CV, Giang LT, Tho ND, Nga LH, Tien NTK, San LH, Tuan LV, Dolecek C, Thanh TT, de Jong M, Schultz C, Cheng P, Lim W, Horby P, the World Health Organization International Avian Influenza Investigative Team, Farrar J. *N Engl J Med* 2004; 350:1179-1188.

Voorbereiding op grote epidemieën nog onvoldoende



De voorbereiding op grootschalige epidemieën is in Nederland op een aantal terreinen nog onvoldoende. Dit concludeert de Inspectie voor de Gezondheidszorg in het rapport 'Staat van de Gezondheidszorg' dat op 2 november jl. werd uitgebracht.

Reden voor de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) om de voorbereiding op grote epidemieën na te gaan is dat de kans op grote uitbraken toeneemt. De determinanten die samenhangen met uitbraken zijn wereldwijd sterker aanwezig. Ook is de ingewikkelde infrastructuur in ontwikkelde landen kwetsbaarder voor verstoringen en is de bevolking niet meer gewend aan grote uitbraken. Sinds een aantal jaren is daar de dreiging van bioterrorisme bijgekomen. Om inzicht te krijgen in de voorbereiding heeft de Inspectie een evaluatie gemaakt van de signalering van infectieziekten, de mogelijkheden tot opschaling van de reguliere infectieziektebestrijding beoordeeld en de kwaliteit en implementatie van de draaiboeken Pokken, SARS en (Pandemische) Influenza beoordeeld.

Al veel werk verzet

Het rapport beoogt een bestandsopname te geven. De voorbereidingen op grootschalige epidemieën zijn immers pas enkele jaren geleden serieus ter hand genomen, waarbij het opstellen van het draaiboek Massavaccinatie als keerpunt kan worden beschouwd. Op basis van haar bevindingen concludeert de IGZ dat er in de afgelopen jaren al veel werk verzet is maar dat Nederland nog onvoldoende is voorbereid op grote epidemieën en dat een aantal maatregelen nodig is om de voorbereiding te verbeteren.

Signalering behoeft verbetering

Ten eerste is het niet zeker dat onverwachte uitbraken van infectieziekten tijdig worden gesignaleerd. De signalering kan verbeterd worden door binnenlandse en buitenlandse signalen niet langer alleen tijdens kantooruren te volgen maar 7 dagen per week. Het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) heeft dit inmiddels gerealiseerd. Daarnaast is het noodzakelijk een beter systeem voor syndroomsurveillance op te zetten omdat de melding van clusters volgens artikel 7 van de Infectieziektewet onvoldoende werkt. De Inspectie verzoekt het RIVM, in samenwerking met het Ministerie van VWS, de kwaliteit van de signalering te verbeteren onder andere door een signaleringsprotocol op te stellen en de werkingssfeer van artikel 7 van de Infectieziektewet uit te breiden.

Adequate opschaling niet verzekerd

De Inspectie vindt dat het niet duidelijk is of opschaling voldoende (snel) mogelijk is voor een aantal belangrijke onderdelen van de infectieziektebestrijding. Het gaat daarbij in het bijzonder om de volgende onderdelen: bron- en contactopsporing, medisch toezicht en quarantaine, diagnostiek, toedienen van medicijnen en vaccinaties, medische zorg en isolatie, en communicatie. Wat betreft de bron- en contactopsporing, medisch toezicht en quarantaine, en het toedienen van medicijnen en vaccinaties, beveelt de Inspectie aan om deze onderdelen uit te werken in modulaire draaiboeken en maatregelen te treffen om deze draaiboeken te implementeren. Voor de opschaling van de diagnostiek moet de bestaande capaciteit beter in beeld gebracht worden en moeten afspraken gemaakt worden tussen het RIVM en de medisch microbiologische laboratoria over de taakverdeling. De medische zorg en isolatie kunnen verbeterd worden door een volwaardig infectieziektepaviljoen in te richten in het calamiteiten-hospitaal in Utrecht. Ten aanzien van de voorlichting is het noodzakelijk dat er afstemming plaatsvindt tussen de nationale en lokale berichtgeving en dat een telefonische hulplijn voor medische beroepsgroepen in het leven kan worden geroepen.

Kwaliteit draaiboeken moet beter

De IGZ heeft de kwaliteit van de draaiboeken SARS, Pokken en (Pandemische) Influenza beoordeeld aan de hand van een aantal door haar vastgestelde criteria. De Inspectie vindt dat de kwaliteit van de draaiboeken onvoldoende is. De draaiboeken zijn onvoldoende getoetst op wetenschappelijke deugdelijkheid en uitvoerbaarheid. Analyse van en vergelijking met soortgelijke draaiboeken in andere landen heeft niet systematisch plaatsgevonden en er is niet voorzien in actualisering van de draaiboeken. Ook de implementatie, zowel nationaal als regionaal, is nog niet goed genoeg. Er is vaak onvoldoende controle op de voortgang van lopende zaken en de genoemde tekortkomingen in de opschaling worden niet systematisch opgelost. De Inspectie vraagt het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb), verantwoordelijk voor het opstellen van generieke draaiboeken, om de kwaliteit van de draaiboeken te verbeteren. Het Ministerie van VWS, RIVM, GHOR-bureaus, GGD'-

en en andere betrokkenen moeten zorgen voor een betere implementatie van de draaiboeken.

De Inspectie heeft het voornemen om de komende jaren de hierboven genoemde verbeteringen te toetsen en elke 2 jaar de voorbereiding op grote epidemieën in Nederland te onderzoeken en hierover aan de minister te rapporteren.

S. A. Hulsbosch, adjunct inspecteur, Inspectie voor de Gezondheidszorg, e-mail: sa.hulsbosch@igz.nl.

Het rapport 'Staat van de Gezondheidszorg' en het deelrapport 'Nederland is onvoldoende voorbereid op grote epidemieën' zijn te vinden op www.igz.nl.

Tevens vindt u hier een tweede deelrapport over het toezicht bij GGD'en, 'De professionele uitvoering van de openbare gezondheidszorg is nog niet goed genoeg', waarin onder andere de kwaliteit van de reguliere infectieziektebestrijding besproken wordt.



Tweede PIENTER-project begin 2006 van start

Er komt een vervolg op het PIENTER-project. PIENTER staat voor **P**eiling **I**mmunisatie **E**ffect **N**ederland **T**er **E**valuatie van het **R**ijks **v**accinatieprogramma.



Het eerste PIENTER-project vond 10 jaar geleden plaats, met als doel het serologisch evalueren van de bescherming tegen de infectieziekten uit het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Dit onderzoek was een succesvolle samenwerking tussen het RIVM en de GGD'en en heeft de afgelopen jaren een schat aan informatie opgeleverd over de afweer van de Nederlandse bevolking tegen de RVP-ziekten.

Veranderingen

Het RVP heeft sinds 1995-1996 tal van veranderingen doorgemaakt, zoals de invoering van acellulair kinkhoest-vaccin, meningokokken-C-vaccinatie en de vervroegde start van het vaccinatieschema op de leeftijd van 2 maanden. Daarom is het van belang om het RVP opnieuw te evalueren. Het Ministerie van VWS heeft het RIVM opdracht gegeven om een nieuwe serumbank aan te leggen voor het bepalen van de afweer van de Nederlandse bevolking tegen RVP-ziekten. Dit tweede PIENTER-project gaat in februari 2006 van start.

Opzet onderzoek

In 40 gemeenten wordt uit het bevolkingsregister een leeftijdsgestratificeerde steekproef genomen van ongeveer 400 personen (leeftijd 0 tot 80 jaar). Daarnaast vindt onderzoek plaats in 8 gemeenten waar de vaccinatiegraad laag is. De deelnemers wordt gevraagd een vragenlijst in te vullen en naar een speciaal spreekuur te komen voor bloedafname. Uit de allochtone bevolking zullen extra personen geselecteerd worden (oversampling).

Bij de uitvoering van het PIENTER-project wordt opnieuw de medewerking van een aantal GGD'en gevraagd. Omdat het een steekproef uit de bevolking betreft, zal niet elke GGD betrokken zijn bij dit onderzoek. Het PIENTER-project krijgt een eigen website, waarop informatie is te vinden over de vorderingen en de ontwikkelingen in het project.

K. Vermeer, RIVM-CIb, e-mail: kees.vermeer@rivm.nl

Voor meer informatie over het PIENTER-project kunt u contact opnemen met F. van der Klis, projectleider PIENTER, RIVM-LTR, e-mail: fiona.van.der.klis@rivm.nl



Kinderen met HIV

Kinderen die geïnfecteerd zijn met HIV, dat roept bij veel mensen vreselijke associaties op. Deze kinderen hebben immers geen toekomst en zijn aan het wachten op de dood. Dit is de realiteit in landen waar geen behandeling beschikbaar is. In Nederland is de situatie heel anders.

In 2004 was wereldwijd het geschatte aantal geïnfecteerde kinderen jonger dan 15 jaar 2,2 miljoen. Alleen al in dit jaar zijn 640.000 kinderen geïnfecteerd geraakt en zijn 510.000 kinderen overleden aan aids.¹ Volgens de Stichting HIV Monitoring zijn er tot op heden in Nederland rond de 160 besmette kinderen (tot en met 18 jaar) geregistreerd, maar deze registratie is niet compleet. Sinds 1997 is met de komst van Highly Active Anti Retroviral Therapy (HAART) de mortaliteit onder kinderen sterk gedaald. Tussen 1997 en 2004 zijn 5 kinderen overleden. Voor de komst van HAART was er geen goede behandeling mogelijk en was de levensverwachting bij deze kinderen slecht. Er bestaat nog veel onbekendheid met de zorg voor deze kinderen.

Noodzaak van regelmaat

Dankzij HAART bleek een goede virale suppressie mogelijk en met name bij kinderen vond herstel plaats van het immuunsysteem. Het blijkt dat de behandeling bij kinderen verschilt van die bij volwassenen.² Met name in de beginfase van HAART moesten kinderen wel 4 tot 5 keer

in Nederland zijn 160 besmette kinderen
geregistreerd

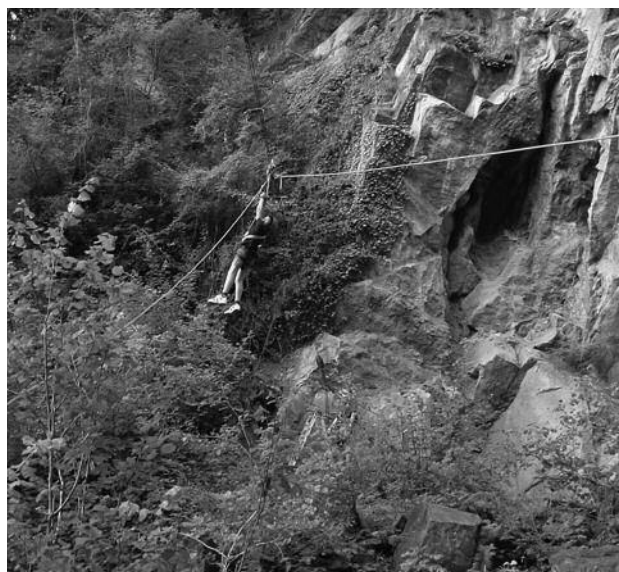
per dag de medicatie innemen. De ene keer in combinatie met vet eten en de andere keer op de nuchtere maag. De hele dag stond zo in het teken medicatietoediening. Gelukkig is de toediening vereenvoudigd en hebben de meeste kinderen nu een regime van 1 tot 2 maal per dag. Toch is de pediatrie formulering van anti-HIV-medicatie nog steeds niet erg kindvriendelijk. Sommige middelen zijn slecht oplosbaar, de pillen zijn soms behoorlijk groot en veel drankjes smaken vreselijk vies. Hoe krijg je 2 keer per dag een heel vies drankje naar binnen bij een peuter van 2 jaar, die in de 'nee-fase' zit? Daarnaast moet bij sommige middelen gegeten worden. Ook dit kan een probleem zijn bij peuters, maar ook bij kleuters en tieners. Het is vaak moeilijk om kinderen te motiveren zich te houden aan de therapie. Vooral als ze last van eventuele bijwerkingen hebben en misselijk worden van de medicatie. Voor tieners kan de keuze dan vrij snel gemaakt zijn om de pillen dan maar niet in te nemen.

Kinderen zijn geen kleine volwassenen

De farmacokinetiek is bij kinderen anders dan bij volwassenen. Bij standaard pediatrie formulering is gebleken dat na controle van de medicatiespiegels bij eenderde van de kinderen de medicatie toch moet worden verhoogd.³ Ook moet de medicatie op tijd gegeven worden en bij een 2-maaldags regime betekent dat met tussenpozen van 12 uur. Het regelmatig te laat toedienen of overslaan van een dosering kan vrij snel resistentie veroorzaken. Bij ieder bezoek wordt de medicatiespiegel in het bloed bepaald, om zo te controleren of er voldoende medicatie aanwezig is om het virus te onderdrukken. Het is niet zo dat bij resistentie onbeperkt veranderd kan worden van medicatie, omdat er bij de verschillende klassen van medicatie ook kruisresistentie op kan treden. Uit onderzoek blijkt dat tenminste 95% van de medicatie op tijd en volgens voorschrift moet worden ingenomen om het virus blijvend te onderdrukken.⁴ Compliance (therapietrouw) is dan ook een van de grootste uitdagingen in de HIV-zorg.

Voorlichting

In de behandelcentra in Rotterdam, Amsterdam, Utrecht en Groningen geven we voorlichting aan kinderen vanaf ongeveer 8 jaar. Zij krijgen uitleg over de ziekte en de



Een ontspannen survivalweekend voor jongeren.

behandeling ervan, onder meer met behulp van een interactieve CD-rom.⁵ De mate van voorlichting wordt aangepast aan de leeftijd van het kind, hetgeen betekent dat kinderen niet eerder dan vanaf ongeveer 12 jaar te horen krijgen dat zij HIV hebben. Vóór die leeftijd zegt het een kind niet zo veel en zou het in zijn onschuld kunnen vertellen dat het met HIV besmet is. Het komt voor dat kinderen, nadat bekend is geworden dat ze HIV hebben, niet meer bij andere kinderen mogen spelen of geweerd worden van sportclubs. Vanaf de leeftijd van 12 jaar achten we kinderen in staat om te begrijpen dat het niet verstandig is om de diagnose aan iedereen te vertellen.

Jongerengroep

Vóór 1997 stierven kinderen vaak voordat ze de pubertijd bereikten en seksueel actief werden. Met de komst van HAART hebben HIV-geïnfecteerde jongeren een vrij normale jeugd met zicht op een toekomst. Over het algemeen voelen deze kinderen zich niet heel erg beperkt, maar dragen ze wel een groot geheim met zich mee. Hierdoor zitten ze toch in een isolement. Van sommige kinderen weten zelfs broers of zussen niet wat ze hebben. De verpleegkundig consulenten van de kindercentra zijn in 2002 een jongerengroep begonnen met als doel om deze tieners uit hun isolement te halen. Vóór 2002 waren er eigenlijk alleen activiteiten voor jonge kinderen en voor jongeren ouder dan 21 jaar. De tieners daartussen waren een vergeten groep. De jongerengroep werd in eerste instantie gefinancierd door het Aidsfonds, maar valt vanaf heden onder de HIV Vereniging Nederland. Omdat de activiteiten vanuit het ziekenhuis georganiseerd worden, is het voor jongeren makkelijk om mee te doen en geeft het de ouders een vertrouwd gevoel te weten dat er ziekenhuispersoneel meegaat om voor de kinderen te zorgen. Er wordt 3 maal per jaar een dag of weekend georganiseerd waarin ontspanning afgewisseld wordt met workshops over serieuze onderwerpen die door de kinderen zelf worden aangedragen. Zo wordt bijvoorbeeld een bezoek aan een pretpark afgewisseld met een dag waarin in workshops wordt gesproken



Begeleiders Wendy Zijdel en Linda van der Knaap in actie.

over onderwerpen als vriendschap, relaties en seks, beeldvorming, zelfbeeld en nieuwe medische ontwikkelingen. Het bijzondere van deze activiteiten is dat jongeren uiteindelijk een plek hebben waar ze niet de enige zijn met een geheim. Hier kunnen ze zonder geheimzinnig te doen hun pillen slikken, kunnen ze ervaring uitwisselen over hoe je het beste aan je vriendje of vriendinnetje kunt vertellen dat je HIV hebt. Ze kunnen elkaar steunen en samen lol hebben. Er zijn jonge moeders met gezonde kinderen die voor andere meiden het levende bewijs vormen dat je als HIV-positieve vrouw een gezond kind kan krijgen. Ze kunnen samen dromen over een toekomst waarin HIV geen taboe meer is en er misschien zelfs een geneesmiddel wordt gevonden.

L. van der Knaap, verpleegkundig consulent pediatrische HIV/aids, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, e-mail: l.vanderknaap@erasmusmc.nl en **A. van der Plas**, verpleegkundig consulent pediatrische HIV/aids, AMC-Emma Kinderziekenhuis.

Literatuur

1. Bron: www.UNAIDS.org, Global summary of the aids epidemic, December 2004.
2. Van Rossum A. Challenges in the treatment of HIV-1 infected children with highly active antiretroviral therapy, Academisch proefschrift, Erasmus Universiteit, 2002.
3. Verweel G., van der Lee M., Burger D., de Groot R., 6 Month Follow up of Once daily Lopinavir/ ritonavir in hiv-infected Children, Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, poster 769, 22-25 februari, 2005, Boston, USA.
4. Patterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133 (1): 21-30.
5. De kruistocht van de CD4-en, CHU St. Pierre, Brussel, 2001.



10 jaar LCI gevierd in informele sfeer



De viering van het 10-jarig bestaan van het LCI, donderdag 13 oktober, was een geslaagd feestje. In de stijlvolle locatie Ottone in Utrecht was een middagsymposium over onder meer de dagelijkse praktijk van de advisering en richtlijnen.

Er hing een informele sfeer, mede doordat de vele aanwezigen regelmatig hun mening konden geven met behulp van stemkastjes. Ook hoofd van het bureau LCI, J. van Steenberg, liet de aanwezigen meedenken over toekomstige taken en richting van het Centrum Infectieziektebestrijding voor wat betreft advisering, ondersteuning en richtlijnontwikkeling.

H. de Beer van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO besprak de resultaten van een vergelijkend onderzoek van het UMC Nijmegen naar de ontwikkeling van richtlijnen. Het LCI doet dat op een aantal aspecten anders dan andere beroepsgroepen en organisaties. Zo is er bij het LCI slechts 1 persoon die de richtlijn schrijft, waarbij veel referenten worden geraadpleegd. Alle andere richtlijnen worden door een werkgroep voorbereid. Een LCI-richtlijn is niet evidence-based, maar consensus-based opgezet. Een pluspunt is dat de LCI-richtlijnen bewust kort worden gehouden en dat er veel informeel contact is met de doelgroep. Mede daardoor wijkt ook de implementatie van een LCI-richtlijn af van andere richtlijnen, vertelde M. Hulscher van het UMCN. Dat gebeurt door het omzetten naar lokale protocollen en bijeenkomsten en scholing voor betrokkenen. Het LCI controleert jaarlijks de actualiteit van haar richtlijnen, waar anderen dat iedere 2 tot 6 jaar doen. De aanbeveling voor het LCI was om richt-

lijnen volgens de systematiek van evidence-basedrapportage te ontwikkelen, door een werkgroep in plaats van een eenling, en om een knelpuntenanalyse te doen. Voor de implementatie was het advies om lokale protocollen op elkaar af te stemmen en om praktische tools aan een richtlijn toe te voegen, bijvoorbeeld een checklist. Deze adviezen zijn overigens voor een deel al opgenomen in de jaarplannen van het LCI.

Crises

A. Timen van het LCI besprak het ontstaan en verloop van een crisis. Wanneer begint een landelijke crisis eigenlijk? "Is dat meestal op vrijdagmiddag, met de bekende spoedfax van het LCI?", was haar eerste vraag. Driekwart van de aanwezigen herkende die situatie. Buitenlands onderzoek

Stewart gaf het foute advies

'to close the book on infectious diseases'

toont echter aan dat landelijke crises op iedere dag van de week beginnen. De huidige gang van zaken, waarin het OMT een advies uitbrengt aan de politiek die vervolgens actie onderneemt, functioneert sinds 27 september 1994. Toen kwam het OMT voor het eerst bij elkaar vanwege maatregelen in Duitsland in verband met een pestepidemie in India. "Acties van andere landen zijn steeds vaker reden om het OMT samen te roepen", vertelde Timen.

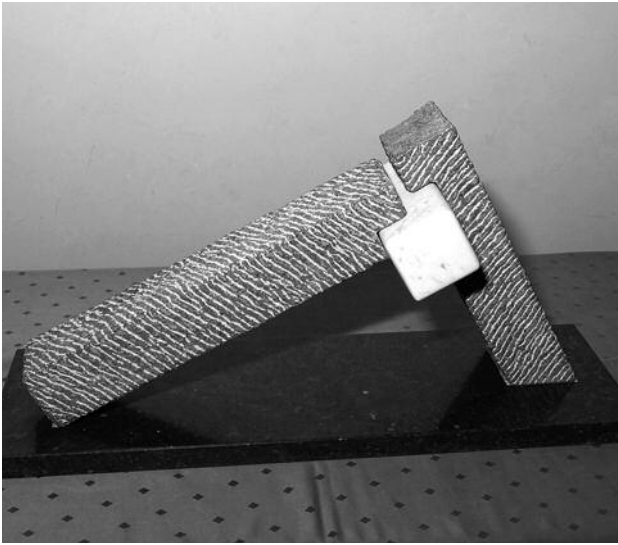
Uit stemming onder de aanwezigen bleek dat de meerderheid zowel de medische inhoud als de (maatschappelijke) context bepalend vonden voor een crisis en dat 'een hoog verspreidingsrisico' en 'veel gevallen in korte tijd' de belangrijkste aspecten zijn. Veel aanwezigen vonden verder dat een goed OMT-advies niet alleen gebaseerd moet zijn op medische zaken, maar ook op de context (bijvoorbeeld maatschappelijke onrust, politieke gevolgen). Timen besloot met de constatering dat er criteria nodig zijn voor de beoordeling en voor de evaluatie van crises.

Logisch nadenken

J, van Dissel van het LUMC gaf enkele historische voorbeelden van uitbraken en de bestrijding ervan. Logisch nadenken en goede evaluatie kunnen helpen bij de bestrij-



De bezoekers kregen als cadeau een jubileumboek met essays over infectieziekten.



Het LCI kreeg een beeld, gemaakt door oud-LCI medewerker Fieke de Roij (www.werkinsteen.nl).

ding van een uitbraak en bij het voorkomen ervan in de toekomst, was de boodschap. Van Dissel haalde de Amerikaanse ‘surgeon general’ Stewart aan, die in 1967 het foute advies gaf ‘to close the book on infectious diseases’. “Technologische ontwikkelingen en maatschappelijke veranderingen kunnen ons confronteren met pathogenen waarvan je dacht dat je ze kwijt was”, stelde Van Dissel. Als voorbeelden noemde hij ontbossing, het op elkaar leven in grote steden, en de toegenomen mogelijkheden om te reizen. “Zo zijn de Fiji-eilanden door de komst van stoomschepen geïnfecteerd met mazelen, waardoor de bevolking is gedecimeerd.”

LCI als vraagbaak

Het LCI is een centrale vraagbaak voor mensen in de praktijk van de infectieziektebestrijding. LCI-er A. Jacobi heeft de inhoudelijke vragen geanalyseerd die in 2004 bij het bureau LCI binnenkwamen. Dat waren er in totaal 431, die vooral gingen over griep, hepatitis B en rabiës. Hoewel het LCI in eerste instantie de GGD’s ondersteunt, weten ook steeds meer anderen (specialisten, huisartsen, arts-microbiologen, media) het LCI te vinden. In 2004 betrof dat bijna een kwart van alle vragen. Overigens blijkt de ene GGD veel meer vragen aan het LCI te stellen dan de andere. Het is niet onderzocht wat dat verschil veroorzaakt.

Aan de hand van enkele praktijkvoorbeelden maakten A. Jacobi en A. Timen duidelijk dat soms snelle beslissingen nodig zijn en dat het soms lastig is om die te maken. Jacobi concludeerde dat het nuttig is om de vragen te blijven analyseren om een goede afstemming met de praktijk te houden.

Nieuwe positie

J. van Steenberg, hoofd van het bureau LCI, besprak ten slotte de positionering van LCI binnen het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb). Omdat hij vooral benieuwd was wat de aanwezigen daarvan vonden, konden die hun mening geven over een aantal stellingen. Zo vond driekwart van de aanwezigen dat het Centrum bredere richtlijnen kan gaan opstellen dan het LCI tot nu toe deed: ook voor bijvoorbeeld microbiologen of bedrijfsartsen; in feite voor het hele terrein van de infectieziektebestrijding. Verder vond een meerderheid dat het Centrum in de toekomst ook personele ondersteuning kan geven aan GGD’s, mits daar behoefte aan is. Bovendien hoeft advisering en ondersteuning niet alleen medisch-inhoudelijk te blijven, maar kan zich uitbreiden naar bijvoorbeeld logistiek (organiseren van bijeenkomsten) en benaderingsstrategieën (motiveren van mensen). Van Steenberg vond het verheugend te constateren dat veel aanwezigen de komst van het Centrum niet bedreigend vonden, maar het juist zagen als een verbetering. “Men heeft vertrouwen in het Centrum”, was zijn conclusie.

R. Coutinho, directeur van het CIb, benadrukte dat het LCI in 10 jaar tijd een bijzondere positie heeft verworven voor verschillende beroepsgroepen. “We gaan nu de kennis en ervaring van LCI maximaal gebruiken voor het succes van het CIb.”

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



INTERVIEW

Een terugblik op 10 jaar LCI met Jim van Steenbergen



De Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding (LCI) bestaat 10 jaar. Op 13 oktober jl. werd de verjaardag van de LCI opge-
luisterd met een bijzonder symposium zoals u op de vorige bladzijde heeft
kunnen lezen. Jim van Steenbergen is vanaf het begin hoofd van Bureau LCI
en we praten op zijn nieuwe werkkamer. 'Dagelijkse advisering doen we
vooral bij een dubbeltje op zijn kant.'

Aan de linkerkant van de werkkamer van Jim van Steenbergen hangt een wereldkaart. Geen klein kaartje, maar één die de hele muur van de kamer bestrijkt. Aan de andere kant verraden een kunstwerkje en een poster van een Afrikaanse vrouw in lokale klededracht zijn voorliefde voor het Afrikaanse continent. 'Voordat ik als hoofd van de LCI ging werken was ik een aantal jaar als arts werkzaam in Afrika.' Van Steenbergen vertelt enthousiast over die periode. 'Het artsenbestaan houdt daar wat anders in dan hier. Je bent arts, epidemioloog en adviseur in één en je moet met allerlei zaken rekening houden. Een voorbeeld: ik zag regelmatig mensen met bilharzia. Hiertegen bestaan goede pillen en die kun je als arts voorschrijven, maar dan bleek dat deze mensen in hun levensonderhoud voorzagen door te vissen. Zij staan dag in dag uit met hun voeten in het water! Je kunt dan zoveel pillen voorschrijven als je wilt, maar waar die mensen echt wat aan hebben is dat de waterkwaliteit verbeterd wordt.' Centraal in zijn werk stond de vraag hoe je met de beperkte middelen die je hebt de gezondheid van de lokale bevolking het beste kunt verbete-

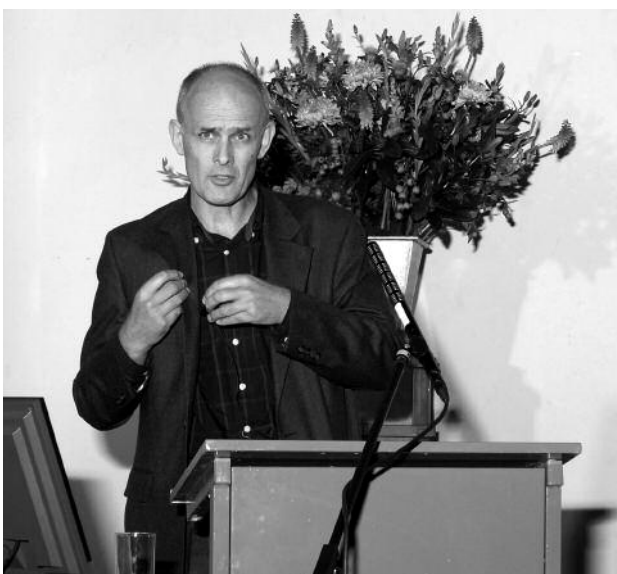
ren: welke interventie levert het meeste op? Zwangerschapsvaccinatie (tetanus), pasgeborenenvaccinatie (TBC, DTP), malariabestrijding onder schoolkinderen, bilharzia-bestrijding of waterputten slaan? Van Steenbergen daarover: 'Ik heb daar samen met een sociaalverpleegkundige een simpel vaccinatieprogramma opgezet. Iedereen was enthousiast en de eerste keer kwamen er heel veel mensen om hun kinderen en zichzelf te laten vaccineren. Tijdens de tweede vaccinatie was de opkomst onverwachts vele malen lager. Daar begrepen we niets van, totdat bleek dat in

de essentie is beslissen in onzekerheid

die maand de oogst van het land af moest. Dat moesten we in het vervolg dus anders doen'. Bestrijding, onderzoek, advisering in de dagelijkse praktijk zijn in Afrika in 1 persoon verenigd. 'Terug in Nederland ging ik bij de GG&GD in Utrecht werken. Ik wilde graag epidemioloog worden. Om dit te bereiken deed ik links en rechts cursussen en dit heeft er uiteindelijk zelfs toe geleid dat ik een infectieziektebestrijdingopleiding bij de SSG (voorloper van de NSPOH) kon opzetten. Dat was een inspirerende uitdaging. Tijdens het opzetten van de opleiding combineer je inhoud, creativiteit en efficiëntie. Dat zoek ik ook steeds als hoofd van het Bureau LCI.'

Bovenkarspel

'De *Legionella*-uitbraak in het Noord-Hollandse Bovenkarspel vond ik professioneel gezien één van de spannendste uitdagingen.' Van Steenbergen vertelt: 'Op een woensdagavond had de GGD West-Friesland naar bureau LCI gebeld, maar was terecht gekomen bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Ze hadden advies nodig. In het ziekenhuis van Hoorn waren veel patiënten met een onbegrepen longaandoening. De volgende dag werd via de IGZ Noord-Holland een internist-infectioloog van het Amsterdams Medisch Centrum (AMC) naar het ziekenhuis in



Jim van Steenbergen

Hoorn gestuurd. Toen ik daar van hoorde heb ik de internist gevraagd of ik mee mocht. De internist had daar geen bezwaar tegen en was achteraf blij dat ik mee was gekomen. Het probleem was omvangrijk en van onbekende oorzaak. Er waren mensen doodziek en er vielen doden. Dezelfde donderdag hadden we een diagnose en konden we een mogelijke bron achterhalen. De ziekenhuisdirecteur opperde een relatie met een plaatselijke bloemenbeurs, de bloemenflora. Toen we de patiënten of hun familieleden hiernaar vroegen bleek dat ze de beurs allemaal bezocht hadden. Om de bron met zekerheid vast te stellen hebben we toen snel een ‘quick-and-dirty’ patiënt-controleonderzoek in elkaar gezet. Als controles wilden we de burens van de *Legionella*-patiënten en overledenen ondervragen, maar dat vonden de verpleegkundigen uit ethisch oogpunt geen goed idee. Ze hadden natuurlijk gelijk. Het is nogal confronterend als je als GGD aan iemand een paar vragen komt stellen over de overleden buurman. Uiteindelijk besloten we een straat verder te interviewen zonder daarbij te vermelden dat in de andere straat iemand was overleden.

Met de resultaten van het onderzoek waren we er vervolgens vrij snel uit.’

Dagelijkse advisering

‘De dagelijkse advisering doen we vooral bij situaties die ‘een dubbeltje op zijn kant zijn’. Dat gaat overigens zeker niet altijd om grote of ernstige problemen: de essentie is beslissen in onzekerheid. De richtlijnen zijn globaal opgesteld, omdat elke praktijksituatie uniek is. Bij een vraag kijken we steeds goed hoe het in de richtlijn staat beschreven. Hierdoor ontwikkelen onze protocollen zich als het ware vanzelf. Door vragen uit het veld kunnen we de tekst en uitleg steeds beter afstemmen en verder verbeteren’, aldus Van Steenbergen. ‘Artsen infectieziekten willen vaak even een second opinion of een bevestiging.’ Het interview wordt 2 maal onderbroken. Een collega die telefoondienst heeft vraagt 2-maal advies over het gebruik van rabiësprofyaxe. Zo blijkt een fietser in Nederland in het bos tegen een vleermuis te zijn gebotst en is een andere persoon in

‘De bestrijding van infectieziekten landelijk organiseren’

De Wet Collectieve Preventie Volksgezondheid (WCPV) stelt dat infectieziektebestrijding een taak is van de lokale overheid (gemeenten). Vóór de WCPV nam de Inspectie voor de Gezondheidszorg in de gebieden waar geen GGD-dekking bestond de bestrijdingstaak ter hand. Toen er een landelijk dekkend netwerk van GGD’ën was kon de WCPV van kracht worden. ‘In 1992 waren er 61 GGD’ën die zich met de bestrijding van infectieziekten bezighielden’, aldus Van Steenbergen. ‘Maar toen in 1992 een polio-epidemie uitbrak in meerdere GGD-regio’s bleek het helemaal niet zo handig om de bestrijding van infectieziekten te decentraliseren. Want massa’s mensen wilden gevaccineerd worden en gingen daarvoor naar de plaatselijke GGD. Dit gaf grote problemen waardoor de toenmalige minister hierover vragen uit de Kamer kreeg waarbij hij de eindverantwoordelijkheid natuurlijk niet bij de betrokken GGD kon neerleggen.’ De epidemie bestreek het werkgebied van meerdere GGD’ën. Uit een evaluatierapport uit 1994 bleek dat decentralisatie van de bestrijding op zich prima was, maar dat zodra er een landelijk probleem ontstond er niet goed kon worden ingespeeld op de situatie. Van Steenbergen: ‘Hier was van te voren niet goed over nagedacht. Het Ministerie van VWS vond dat er een landelijke coördinatiestructuur moest komen voor crisismangement tijdens een epidemie en het maken van landelijke uniforme afspraken over de bestrijding, onder meer door het maken van protocollen en draaiboeken. Zo ontstond het Bureau LCI in 1995.

Met een pen tekent Van Steenbergen 3 cirkels op een papiertje. Hij legt uit: ‘Elke cirkel is een onderdeel van de LCI-structuur: een Landelijk Overleg Infectieziektebestrijding (het LOI), een Bestuurlijk Afstemmingsoverleg (het BAO) en een professioneel secretariaat. Het LOI bestaat uit artsen-infectieziekten van GGD’ën. Het LOI maakt aan de hand van de actuele stand van de wetenschap aangaande infectieziekten afspraken over een uniforme bestrijding. Onder verantwoordelijkheid van een redactieraad maakt een ‘vrijwilliger’ een concept richtlijn die daarna in het LOI wordt vastgesteld. Er zijn ook draaiboeken waarin op hoofdlijnen is beschreven hoe omgegaan moet worden met een probleem. Dat kan bijvoorbeeld gaan over scabiës in een verpleeghuis of diarree op een basisschool. Als handvat voor de draaiboeken maakten we destijds dankbaar gebruik van het al bestaande, zogenaamde rode boekje van de provincie Noord-Holland, opgezet onder auspiciën van de GG&GD Amsterdam. Dit resulteerde later in de GHI/VDB-klapper Infectieziekten (Geneeskundige Hoofdingspectie/Vereniging van Directeuren Basisgezondheidsdiensten). Wij hebben de protocollen geadopteerd, geadapteerd en geactualiseerd. Nu zijn de protocollen te vinden op onze website: www.infectieziekten.info.’

Turkije gebeten door een hond. Van Steenberg adviseert in beide gevallen rabiëspostexpositievaccinatie te starten.

Kentering

Blijft advisering nodig? Van Steenberg: 'Jazeker, advisering is nog steeds nodig. Toch heb ik het gevoel dat we een kentering zien in aan wie we advies uitbrengen. Toen we begonnen adviseerden we vooral de collega's van GGD'en over directe bestrijdingsmaatregelen rond (clusters van) infectieziekten. Destijds was het Jan van Wijngaarden die breder dacht en op zijn initiatief heeft een student sociale geneeskunde bij ons gekeken naar de mogelijkheden voor een landelijk draaiboek bij een eventuele griepandemie. Het bleek toen al snel dat zo'n crisissituatie onze LCI-bevoegdheden ver te boven ging. Dat is toen aangekaart bij het Ministerie van VWS. Daar werd wat lacherig over gedaan en bleef vervolgens 2 jaar sudderen. Uiteindelijk kwam er enige vaart in toen in 1997 een Outbreak Management Team (OMT) adviseerde over de situatie in Hong-

kong, waar mensen overleden aan aviaire influenza. Het resultaat is dat we nu een draaiboek Pandemische Influenza hebben en de lacherige stemming van ministeries is verdwenen. Door de dreiging van bijvoorbeeld het bioterrorisme en SARS is er veel veranderd. Mijn gevoel zegt dat het steeds vaker de bestuurders zijn die behoefte hebben aan advies of nieuwe draaiboeken in plaats van de professionals uit de dagelijkse praktijk.' Er is een verschuiving van advisering over dagelijks voorkomende problemen naar advisering over voorzorg en voorbereiding op mogelijke toekomstige (grootschalige) problemen. 'De lacherigheid zit nu eerder bij ons omdat het lijkt of iedereen zich tegen alles moet kunnen beschermen. Dat is met infectieziekten nooit te realiseren: het gaat om een risico wat je wilt inschatten en dan zonodig beperken.'

P. Bijkerk, eindredacteur Infectieziekten Bulletin, e-mail: paul.bijkerk@rivm.nl

UIT HET VELD

Proeven van de natuur

Schoolkinderen ziek na het drinken van rauwe melk

Op 31 maart jl. bracht een groep schoolkinderen in het midden van het land een bezoek aan een boerenbedrijf. In de daaropvolgende weken werden 22 van de 34 kinderen ziek. Nadat uit de feces van 1 van de zieke kinderen *Campylobacter jejuni* was gekweekt werd de GGD ingeschakeld.

Op het Medisch Microbiologisch Laboratorium van het Gelre ziekenhuizen in Apeldoorn werd op 14 april 2005 uit de feces van een 9-jarige jongen (de indexpatiënt) *Campylobacter jejuni* geïsoleerd. De arts-microbioloog nam op basis van de klinische gegevens op de kweekaanvraag, contact op met de huisarts. Deze meldde dat de jongen 2 weken tevoren met zijn schoolklas op excursie was geweest bij een boerenbedrijf. De kinderen hadden daar rauwe melk gedronken en daarna hadden veel van hen diarreeklachten ontwikkeld. Hierop nam de arts-microbioloog nog dezelfde dag contact op met de GGD Gelre-IJssel. De GGD bracht vervolgens de situatie in kaart gebracht en organiseerde een voorlichtingsbijeenkomst op de school.

Van de klas met 34 kinderen hadden er 31 rauwe melk gedronken. Hiervan waren er 19 (61%) ziek geworden, waaronder de 3 kinderen die geen melk hadden gedronken. De klachten waren: diarree, koorts, buikkrampen, forse vermagering en algehele malaise. Om te achterhalen of de klachten bij de andere kinderen eveneens waren veroorzaakt door *C. jejuni* werden tijdens de voorlichtingsbijeenkomst fecespotjes uitgereikt. De meeste kinderen waren inmiddels klachtenvrij. Van de 15 kinderen waarvan feces werd ingestuurd, bleken er 10 positief voor *C. jejuni*. Alle 10 hadden van de melk geproefd. Uit de feces van de 3 zieke kinderen die geen melk hadden gedronken, werd geen *C. jejuni* geïsoleerd. De microbiologische uitsla-

Tabel 1. Uitslagen microbiologisch onderzoek

Proeven rauwe melk	Aantal zieken	Isolatie <i>C. jejuni</i>		
		Ja	Nee	Geen feces ingestuurd
Ja	19	11	2	6
Nee	3	0	3	n.v.t.
Totaal	22	11	5	6

gen zijn samengevat in tabel 1. Figuur 1 toont de epidemiologische curve van de explosie (A) en de ziekteduur van de patiënten (B).

Een dag na de melding door de arts-microbioloog werd door de GGD contact opgenomen met de Centrale Meldkamer van de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA). De regionale dienst Oost in Zutphen nam de klacht in behandeling en bracht op 18 april een bezoek aan het boerenbedrijf. Bij dit bezoek was ook een vertegenwoordiger van de Land en Tuinbouw Organisatie (LTO) aanwezig, de beroepsorganisatie van veehouders. De veehouder werd voorgelicht over de risico's van het nuttigen van rauwe melk en geadviseerd dit een volgende keer niet meer aan te bieden. Er is geen juridische basis om het verstrekken van rauwe melk te verbieden.

Brononderzoek

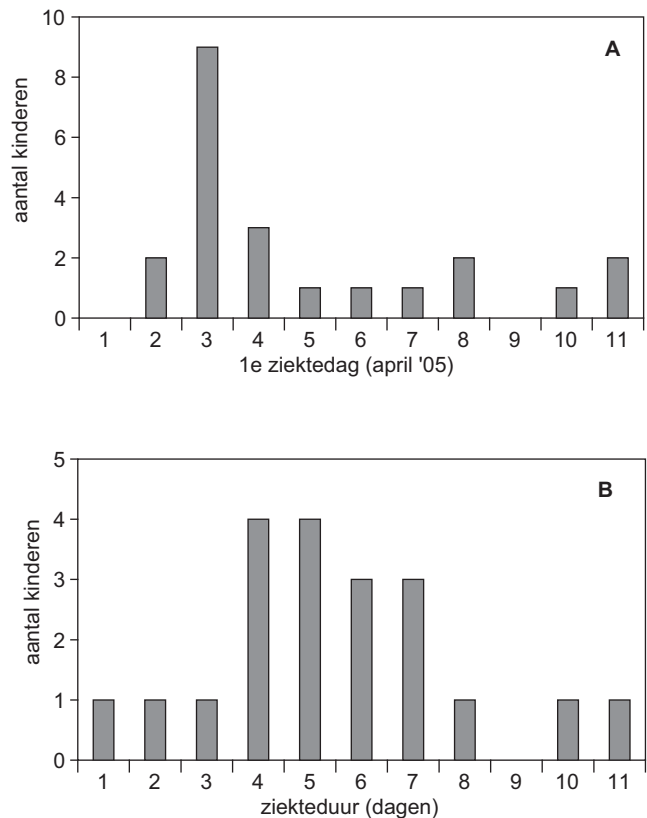
Op 27 april werd door de VWA een tweede bezoek aan het boerenbedrijf gebracht om monsters te verzamelen voor brononderzoek: 10 mestmonsters van het melkvee, een monster tankmelk en het melkfilter dat die ochtend was gebruikt. De mestmonsters werden zowel direct als na een selectieve ophoping in Bolton bouillon afgeënt op gemodificeerde charcoal cefoperazon deoxycholaat agar (CCDA). De tankmelk en het melkfilter werden uitsluitend volgens de selectieve ophopingsprocedure onderzocht.

Alle selectieve ophopingsculturen van de mestmonsters gaven een positief signaal in een real-time PCR-test specifiek voor het geslacht *Campylobacter* en 6 van de 10 in een *C. jejuni*-specifieke real-time PCR. Uit 6 mestmonsters werden ook daadwerkelijk *Campylobacter* spp.-stammen gekweekt; uit 1 monster na direct afenten op CCDA en uit de andere 5 na selectief ophopen van de monsters. Na microscopische controle op typische vorm en beweging werd de identiteit van de isolaten bevestigd met behulp van de *Campylobacter* spp.-PCR. Vervolgens werd bepaald of het *Campylobacter* van de soort *jejuni* betrof. De isolaten uit 3 van deze 6 mestmonsters gaven net als alle humane isolaten een positief signaal in de *C. jejuni*-specifieke PCR-test; de ophopingsculturen van deze 3 mestmonsters waren ook als positief gescreend met de *C. jejuni*-specifieke PCR. De overige *Campylobacter*-isolaten bleken geen *C. jejuni* te zijn

en gaven ook een negatief resultaat in PCR-testen voor *C. coli* en *C. lari*. Tenslotte werden alle isolaten nader getypeerd met behulp van PFGE (On et al., 1998) en PCR-RFLP voor flagelline(Flag)-typering (Nachamkin et al., 1993). Alle humane isolaten genereerden eenzelfde *Sma*I-restrictiepatroon en ook een identiek *flaA* PCR-RFLP-patroon. Beide patronen konden niet worden onderscheiden van die van de isolaten uit 1 van de 3 *C. jejuni*-positieve mestmonsters. De isolaten uit de andere 2 *C. jejuni*-positieve mestmonsters genereerden met beide typeringsmethoden unieke patronen. De *Campylobacter*-isolaten uit de overige 3 positieve mestmonsters genereerden eveneens 3 unieke PFGE-patronen, maar gaven een negatief resultaat met de *flaA*-specifieke PCR en konden derhalve niet met de PCR-RFLP-methode worden getypeerd. In de monsters tankmelk en het melkfilter werd geen *Campylobacter* spp. aangetoond, noch door middel van kweek, noch door PCR.

Conclusie

Het feit dat alle humane isolaten eenzelfde PFGE en eenzelfde flagelline PCR-RFLP-patroon genereerden bevestigde het vermoeden dat de kinderen ziek waren geworden door dezelfde infectiebron. Op grond van het epidemiolo-



Figuur 1 De epidemiologische curve van de explosie (A) en de ziekteduur van de patiënten (B). Voor 2 kinderen ontbreken gegevens over de ziekteduur.

gisch onderzoek mag worden aangenomen dat besmette rauwe melk het vehikel was; 86% van de ziektegevallen kon worden verklaard door het drinken van rauwe melk. Ondanks de negatieve uitslag van de tankmelk en het melkfilter wijst ook het microbiologisch onderzoek in die richting. Van de verschillende *C. jejuni*-isolaten uit monsters koeienmest werden enkele gekarakteriseerd door zowel hetzelfde PFGE als hetzelfde RFLP-patroon als dat van de humane isolaten. De 3 ziek geworden kinderen die geen rauwe melk hadden gedronken zijn wellicht geïnfecteerd als gevolg van het eten met vuile handen. Zij hadden overigens alle 3 een koe met de hand gemolken.

In de voorlichting naar de landbouwsector zal opnieuw benadrukt moeten worden dat melkveehouders dienen te worden ontmoedigd hun gasten tijdens excursies letterlijk te laten proeven van de natuur.

Literatuur

1. Nachamkin I, Bohachick K, Patton CM. Flagellin gene typing of *Campylobacter jejuni* by restriction fragment length polymorphism analysis. *J Clin Microbiol* 1993; 31:1531-6.
2. On SL, Nielsen EM, Engberg J, Madsen M. Validity of SmaI-defined genotypes of *Campylobacter jejuni* examined by Sall, KpnI, and BamHI polymorphisms: evidence of identical clones infecting humans, poultry, and cattle. *Epidemiol Infect* 1998; 120:231-7.



A.E. Heuvelink, levensmiddelenmicrobioloog Voedsel en Waren Autoriteit, Regio Oost, e-mail: annet.heuvelink@vwa.nl, **J.J.H.C. Tilburg**, research analist microbiologie VWA Regio Oost, **M.H. Bos**, arts AGZ GGD Gelre-IJssel, Deventer en **F.G.C. Heilmann**, arts-microbioloog Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn.

Zie ook het achtergrondartikel hieronder.

Consumptie van rauwe melk geeft gezondheidsrisico

Het drinken van rauwe melk gaat gepaard met de kans op het innemen van voedselpathogenen. Het veldbericht "Proeven van de natuur - Schoolkinderen ziek na drinken rauwe melk" beschrijft een explosie van campylobacteriose met sterke aanwijzingen dat deze werd veroorzaakt door het drinken van rauwe melk. Hieronder volgt een opsomming van en achtergrondinformatie over enkele eerder gerapporteerde explosies van *Campylobacter*-enteritis geassocieerd met ongepasteuriseerde melk.

Consumptie van ongepasteuriseerde melk is een bekende oorzaak van campylobacteriose (tabel 1). Melkvee is een belangrijk reservoir van *C. jejuni*; in Nederland is circa 7% tot 30% van de koppels melkkoeien besmet.¹⁶ Besmetting van rauwe melk met *C. jejuni* is het gevolg van fecale verontreiniging tijdens of na het melken. De omvang van deze nabesmetting is naar schatting gemiddeld 10 mg mest per liter melk. Een enkele publicatie maakt melding van directe uitscheiding van *C. jejuni* in de melk.¹⁵

Ondanks epidemiologisch bewijs dat rauwe melk een rol speelt als vehikel in gevallen van campylobacteriose, wordt het organisme zelden geïsoleerd uit melk of melkfilters. Hiervoor zijn verschillende verklaringen,² waaronder de

tijd verstreken tussen het drinken van de verdachte melk en het verzamelen van monsters in het kader van het brononderzoek. De uitscheiding van *C. jejuni* in de mest van melkkoeien is meestal intermitterend en bovendien is er veelal geen sprake van structurele fecale besmetting van rauwe melk.

In de jaren 80 werden 3 Nederlandse studies verricht naar het voorkomen van *C. jejuni* in rauwe melk. Oosterom et al. (1982)¹⁴ onderzochten monsters tankmelk verzameld bij 200 boerderijen in Gouda en omgeving. Zowel in de eerste serie van 200 monsters die direct werden afgeënt op selectieve media, als in de tweede serie van 200 monsters die eerst selectief werden opgehoopt, werd geen *C. jejuni*

aangetoond. De Boer et al. (1984)² isoleerden *C. jejuni* uit 2 van 1200 monsters (0,2%) tankmelk, maar niet uit 600 monsters busmelk en 750 melkmonsters afkomstig van koeien met mastitis. Beumer et al. (1988)¹ vonden 4,5% van 904 monsters rauwe melk positief voor *C. jejuni*. Zij verklaarden het vrij hoge isolatiepercentage door toepassing van een isolatieprocedure waarbij het lactoperoxidase-systeem werd geïnactiveerd. Bovendien betrof het monsters van individuele melkkoeien, zodat er geen verdunning plaats had met onbesmette melk, zoals bij tankmelk. Recente Nederlandse gegevens over de besmetting van rauwe melk met *C. jejuni* zijn niet beschikbaar. Rauwe melk wordt niet standaard op *Campylobacter* gecontroleerd.

Campylobacteriose via rauwe melk niet nieuw

Een soortgelijke explosie als beschreven in het veldbericht op pagina 324 t/m 326 van dit nummer deed zich in april 2002 voor in het zuidwesten van Nederland.¹⁰ Na een educatief uitstapje naar een melkveehouderij werden 31 schoolkinderen ziek. Ter afsluiting van de excursie hadden de kinderen een bekertje rauwe melk aangeboden gekregen. Van de 57 kinderen die van deze melk hadden geproefd, kregen er 29 (51%) gastro-enteritis en van de 36 kinderen die geen melk hadden gedronken 2 (6%). Consumptie van rauwe melk kon 94% van de ziektegevallen verklaren. De GGD heeft daarop de Land- en Tuinbouw Organisatie (LTO) geadviseerd voortaan geen rauwe melk tijdens excursies meer aan te laten bieden door de veehouders.

In augustus van hetzelfde jaar werd in Duitsland een cluster van kinderen met *Campylobacter* opgemerkt (Signaal 531, Signaleringsoverleg RIVM). Deze kinderen zouden zijn geïnfecteerd tijdens een vakantie op Ameland. Er is geen nader onderzoek verricht, maar opmerkelijk was dat deze explosie sterke gelijkenis vertoonde met 2 eerdere meldingen (2001 en 1999) van Duitse kinderen die tijdens

een schoolkamp bij een kampeerboerderij op Ameland een *Campylobacter*-infectie hadden opgelopen. Hierbij werd voor 1 van beide explosies een epidemiologisch verband gevonden met de consumptie van rauwe melk (Signalen 216 en 240, Signaleringsoverleg RIVM).

Ook in boeregezinnen wordt rauwe melk gedronken. Men vindt de volle smaak lekkerder en het is bovendien goedkoop. Dat het drinken van rauwe melk ook daar niet geheel zonder risico is, wordt geïllustreerd door een explosie van diarree binnen een boeregezin begin dit jaar.⁷ Drie gezinsleden hadden klachten van (bloederige) diarree en hevige buikkrampen. Een jongetje bleek geïnfecteerd met *C. jejuni*, zijn moeder met Shiga toxineproducerende *Escherichia coli* (STEC) en zijn zusje met beide. De meest waarschijnlijke bron van beide darmpathogenen was besmette koeienmest, overgedragen op de patiënten via de consumptie van rauwe melk.

Tenslotte vonden we nog een oude melding van een melkgerelateerde explosie van campylobacteriose in Nederland van meer dan 20 jaar geleden.³ Het betrof 3 leraren van een opleidingsinstituut waar frequent rauwe melk werd gedronken. Deze melk kwam van een plaatselijke melkveehouder die het zich niet kon veroorloven een melktank aan te schaffen. Hij was daardoor uitgesloten van levering aan een zuivelfabriek en verkocht de rauwe melk aan particulieren. De meeste leraren dronken de melk rauw, omdat koken volgens hen afbreuk deed aan de smaak.

Andere infecties via rauwe melk

Rauwe melk is niet alleen verantwoordelijk voor tal van gevallen van campylobacteriose, maar vormt ook een bewezen risico op onder andere listeriose, salmonellose, enterohemorragische colitis veroorzaakt door *E. coli* O157, yersiniose, Q-koorts en toxoplasmose.

Naast de bekende pathogenen kan rauwe melk zijn besmet met micro-organismen waarvan de zoönotische potentie

Tabel 1. Enkele gerapporteerde explosies van *Campylobacter* enteritis geassocieerd met ongepasteuriseerde melk

Jaar	Land	Setting	Aantal zieken	Isolatie <i>C. jejuni</i>		Bewijs	Referentie
				Koeienmest	Melk(filters)		
1998	Oostenrijk	Jeugdcentrum	38	+	-	Genotypering	Lehner et al., 2000
1998	Hongarije	Veeveiling	≥52	+	-	Genotypering	Kalman et al., 2000
1995	Verenigd Koninkrijk	RAF basis	35	n.v. ^a	n.v.	Statistisch	Djuretic et al., 1997 Tabel 1
1994	Verenigd Koninkrijk	Boerderijbezoek	32	+	-	Statistisch ^b	Evans et al., 1996
1993	Verenigd Koninkrijk	Muziekfestival	22	n.v.	n.v.	Beschrijvend	Djuretic et al., 1997 Tabel 1
1992	Verenigd Koninkrijk	Particuliere verkoop ^c	≥110	-	-	Statistisch	Fahey et al., 1995
1992	Verenigd Koninkrijk	Openluchtfestival	≥72	n.v.	-	Statistisch	Morgan et al. 1994

^a n.v., niet vermeld

^b de dierlijke en humane isolaten behoorden tot verschillende resisto- en biotypen

^c inadequaet gepasteuriseerde melk



Melkdrive.

nog niet of onvoldoende bekend is. Dit geldt voor verreweg het merendeel van de inmiddels meer dan 200 serotypen die geïdentificeerd zijn als STEC. Een ander voorbeeld is *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP). Al bijna een eeuw bestaat de verdenking dat deze bacterie betrokken is bij het ontstaan van de ziekte van Crohn (CD), een chronische ontsteking van de darmen bij de mens.

Alle, tot op heden in Nederland gedocumenteerde explosies van gastro-enteritis gerelateerd aan rauwe melk zijn veroorzaakt door *C. jejuni*.

Consumptie van rauwe melk

De consumptie van rauwe melk en rauwmelke producten past bij de stijgende belangstelling voor meer natuurlijke (biologische) voeding. Recente kwantitatieve consumptiegegevens voor de Nederlandse bevolking zijn echter niet voorhanden. Volgens de meest recente voedselconsumptiepeiling (VCP-3), uitgevoerd in 1997-1998,¹¹ is de gemiddelde consumptie van rauwe melk 2,32 g pppd. Behalve

rauwe melk in de zin van onverhitte melk omvat dit cijfer echter ook boerenlandmelk, geitenmelk en boerenmelk.

De voorwaarden voor het verstrekken of verkopen van rauwe koemelk aan particulieren staan in het Warenwetbesluit Zuivel, artikel 3. Zo mag dit bijvoorbeeld alleen op het bedrijf waar de melk gewonnen is en moet het advies gegeven worden om de melk voor gebruik te koken. Dit laatste laat echter nog wel eens te wensen over, zoals ook bleek tijdens een studie naar hygiëne en zoonoseverwekkers op zorgboerderijen. Slechts 4 van de 10 zorgboerderijen die rauwe melk verkochten aan particulieren hadden de wettelijk verplichte aanduiding 'rauwe melk voor gebruik koken' op of in de buurt van het product vermeld. Verder is interessant te vermelden dat op 11% van de 91 bezochte boerderijen rauwe melk werd gedronken en op 4% van de bezochte boerderijen verwerkte men rauwe melk in zuivelproducten bestemd voor consumptie door cliënten in de zorg. Hieronder waren patiënten met een verminderde weerstand als gevolg van ziekte of een bepaald medicijngebruik.⁸

Conclusie

Het drinken van rauwe melk gaat gepaard met de kans op het innemen van voedselpathogenen. Dit risico kan worden teruggedrongen door een wettelijk verbod op de verkoop en het verstrekken van rauwe melk. Alleen effectieve hittebehandeling en adequate bewaring kunnen de veiligheid van melk garanderen.

Mede door de opmars van de zogenaamde Melk Drive (foto), een melkautomaat met verse (rauwe) koemelk waar wandelaars of fietsers een glaasje verse melk kunnen kopen, is de VWA een onderzoek gestart naar particuliere verkoop van verse melk.

A.E. Heuvelink, levensmiddelenmicrobioloog Voedsel en Waren Autoriteit, Regio Oost, e-mail: annet.heuvelink@vwa.nl.

Literatuur

1. Beumer RR, Cruysen JJ, Birtantie IR. The occurrence of *Campylobacter jejuni* in raw cows' milk. *J Appl Bacteriol* 1988; 65:93-6.
2. Boer E de, Hartog BJ, Borst GHA. Milk as a source of *Campylobacter jejuni*. *Neth Milk Dairy J* 1984; 38:183-94.
3. Bouwer-Hertzberger SA. Food-transmitted disease of microbial origin. The pathogenesis of food-transmitted disease, mainly of microbial aetiology in the region of Haarlem, The Netherlands. Proefschrift, Universiteit Utrecht, april 1982.
4. Djuretic T, Wall PG, Nichols G. General outbreaks of infectious intestinal disease associated with milk and dairy products in England and Wales: 1992 to 1996. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1997; 7:R41-5.
5. Evans MR, Roberts RJ, Ribeiro CD, Gardner D, Kembrey D. A milk-borne *Campylobacter* outbreak following an educational farm visit. *Epidemiol Infect* 1996; 117:457-62.
6. Fahey T, Morgan D, Gunneburg C, Adak GK, Majid F, Kaczmarek E. An outbreak of *Campylobacter jejuni* enteritis associated with failed milk pasteurisation. *J Infect*. 1995; 31:137-43.
7. Heuvelink AE, Ripping M, Duynhoven YTHP van. *Escherichia coli* O157 en/of *Campylobacter* - zo rauw hadden ze het niet gegeten, maar wel gedronken. *Infectieziektenbulletin* 2005;16:286-288.

8. Heuvelink AE, Valkenburgh SM, Heerwaarden C van. Zorgboerderijen: hygiëne en zoönoseverwekkers. Rapport VWA/KvW Oost, Zutphen, 2005.
9. Kalman M, Szollosi E, Czermann B, Zimanyi M, Szekeres S, Kalman M. Milkborne *Campylobacter* infection in Hungary. *J Food Prot.* 2000; 63:1426-9.
10. Kerkhof H van den, Brandhof W van den, Ruhaak L. Op excursie bij de boer – Schoolkinderen ziek door ongepasteuriseerde melk. *Infectieziektenbulletin* 2002; 13:223-4.
11. Kistemaker C, Bouman M, Hulshof KFAM. De consumptie van afzonderlijke producten door de Nederlandse bevolkingsgroepen – Voedselconsumptiepeiling 1997-1998. Zeist: TNO-Voeding; 1998. TNO rapport V98.812, 12 p.
12. Lehner A, Schneck C, Feierl G, Pless P, Deutz A, Brandl E, Wagner M. Epidemiologic application of pulsed-field gel electrophoresis to an outbreak of *Campylobacter jejuni* in an Austrian youth centre. *Epidemiol Infect* 2000; 125:13-6.
13. Morgan D, Gunneberg C, Gunnell D, Healing TD, Lamerton S, Soltanpoor N, Lewis DA, White DG. An outbreak of *Campylobacter* infection associated with the consumption of unpasteurised milk at a large festival in England. *Eur J Epidemiol* 1994; 10:581-5.
14. Oosterom J, Engels GB, Peters R, Post R. *Campylobacter jejuni* in cattle and raw milk in the Netherlands. *J Food Prot* 1982; 45:1212-3.
15. Orr KE, Lightfoot NF, Sisson PR, Harkis BA, Tweddle JL, Boyd P, Carroll A, Jackson CJ, Wareing DR, Freeman R. Direct milk excretion of *Campylobacter jejuni* in a dairy cow causing cases of human enteritis. *Epidemiol Infect* 1995; 114:15-24.
16. Pelt W van, Visser G (editors). Zoonoses and zoonotic agents in humans, food, animals and feed in the Netherlands 2002. November 2004. www.vwa.nl

AANKONDIGINGEN & MEDEDELINGEN

Beroepsinfectieziekten

Microbiologische agentia kennen geen grenzen en kunnen en bedreiging vormen voor de volksgezondheid, maar ook voor de werkende mens. Arbeid brengt soms specifieke risico's met zich mee. Het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten nodigt u uit voor de Heijermans lezing.

Datum:	vrijdag 9 december 2005
Tijdstip:	14:00 – 17:00 uur
Locatie:	Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, collegezaal 1.

Programma

14:00 – 14:05	Introductie en toelichting op het programma
14:05 – 14:35	Infectieziektebestrijding in Nederland, de rol en betekenis van de bedrijfsarts – <i>R.A. Coutinho</i>
14:35 – 15:05	Arbeid en biologische agentia – <i>H.P.J. Stinis</i>
15:05 – 15:30	Pauze
15:30 – 16:00	Beroepsmatige blootstelling aan dierlijke virussen: nieuwe risico's? – <i>A.D.M.E. Osterhaus</i>
16:00 – 16:30	Infectiepreventiebeleid in de gezondheidszorg – <i>G. Frijstein</i>
16:30 – 17:00	De bomen van het informatiebos – <i>J.E. van Steenberg</i>
17:00	Afsluiting en borrel

Aanmelden kan per e-mail: ncvb@amc.uva.nl, onder vermelding van naam, voorletters en geboortedatum. Meer informatie kunt u vinden op www.beroepsziekten.nl.

ARTIKEL EN

Influenzavirussurveillancce: antigene cartografie en de influenza-archipel

Derek J. Smith^a, Alan S. Lapedes^b, Jan C. de Jong^c, Theo M. Bestebroer^c, Terry C. Jones^a, Guus F. Rimmelzwaan^c, Albert D.M.E. Osterhaus^c en Ron A.M. Fouchier^{c*}

^{a)} Theoretisch bioloog, afdeling Virologie, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, en afdeling Zoölogie, Universiteit van Cambridge, Verenigd Koninkrijk. ^{b)} Theoretisch bioloog, Theoretische divisie, Los Alamos National Laboratories, Verenigde Staten. ^{c)} Virologen, afdeling Virologie, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam. * e-mail: r.fouchier@erasmusmc.nl

Om te zorgen dat influenzavaccins effectief blijven tegen nieuw oprukkende virusvarianten karakteriseert een wereldwijd surveillancenetwerk de antigenen en genetische veranderingen die epidemische influenzavirussen ondergaan. Een nieuw ontwikkelde wiskundige methode om de antigenen eigenschappen van virussen beter te analyseren werd toegepast om de antigenen veranderingen van influenza-A(H3N2)-virussen sinds de introductie in mensen in 1968 tot 2003 in kaart te brengen. De nieuwe methodiek laat zien dat antigenen evolutie clustergevoels en veelal tweedimensionaal verloopt en dat de snelheid van antigenen drift hoger is tussen clusters dan binnen clusters. Verder zijn er naast opmerkelijke overeenkomsten tussen antigenen en genetische evolutie ook verschillen van epidemiologisch belang en blijkt dat antigenen evolutie stapsgewijs verloopt terwijl genetische evolutie vrij constant is. De beschreven antigenen cartografiemethoden verhogen de waarde van surveillancedata en vergemakkelijken de selectie van virussen voor vaccinbereiding doordat data nauwkeuriger kunnen worden geanalyseerd, complexe data in een eenvoudig visueel formaat worden weergegeven en een betere integratie van antigenen en genetische data mogelijk is. Dit artikel geeft een vereenvoudigde uitleg van de methoden en licht de meest belangrijke bevindingen tot dusver toe.

Influenza-epidemieën treffen jaarlijks 5-15% van de bevolking en veroorzaken wereldwijd naar schatting een half miljoen sterfgevallen per jaar.¹ Antistoffen tegen het hemagglutinine (HA)-eiwit van influenzavirussen kunnen bescherming bieden tegen de griep en het HA-eiwit is dan ook het primaire bestanddeel van de griepvaccin. De antigenen eigenschappen van het HA-eiwit van epidemische influenzavirussen kunnen in de loop van de tijd aanzienlijk veranderen, een proces dat bekend staat als antigenen drift.² Door de antigenen drift van influenzavirussen is het noodzakelijk de stamsamenstelling van het influenzavaccin bijna jaarlijks aan te passen om voldoende bescherming te blijven bieden tegen de nieuwe virusvarianten die zich aandienen. Hoewel antigenen variabiliteit voor een aanzienlijk volksgezondheidsprobleem kan zorgen is het verschijnsel de voornaamste reden dat het influenzavirus vanuit wetenschappelijk oogpunt zo'n fascinerend pathogeen is.

Het wereldwijde influenzasurveillancenetwerk en de hemagglutinatieremmingstest

Jaarlijks worden door een wereldwijd influenzasurveillancenetwerk van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) vele duizenden influenzavirussen geïsoleerd en gekarakteriseerd. Deze wereldwijde surveillancinspanning levert de data aan die worden gebruikt voor de halfjaarlijkse selectie van virussen voor de bereiding van de griepvaccin. Daarnaast vormt de data een enorm historisch archief over de wereldwijde evolutie van dit belangrijke pathogeen. De mate waarin immuniteit die opgewekt wordt tegen een bepaald virus ook effectief is tegen een ander virus, is vooral afhankelijk van de overeenkomsten in antigenen eigenschappen van deze virussen. De analyse van deze verschillen in antigenen eigenschappen is daarom belangrijk voor de influenzasurveillancce en de selectie van virussen voor vaccinbereiding. In het kader van de influenzasurveillancce wordt de antigenen reactiviteit routinematig gemeten met behulp van de hemagglutinatieremmingstest (HAR).³ Deze test is gebaseerd op het vermogen van influenzavirussen om rode bloedcellen te laten agglutineren (samenklonte-

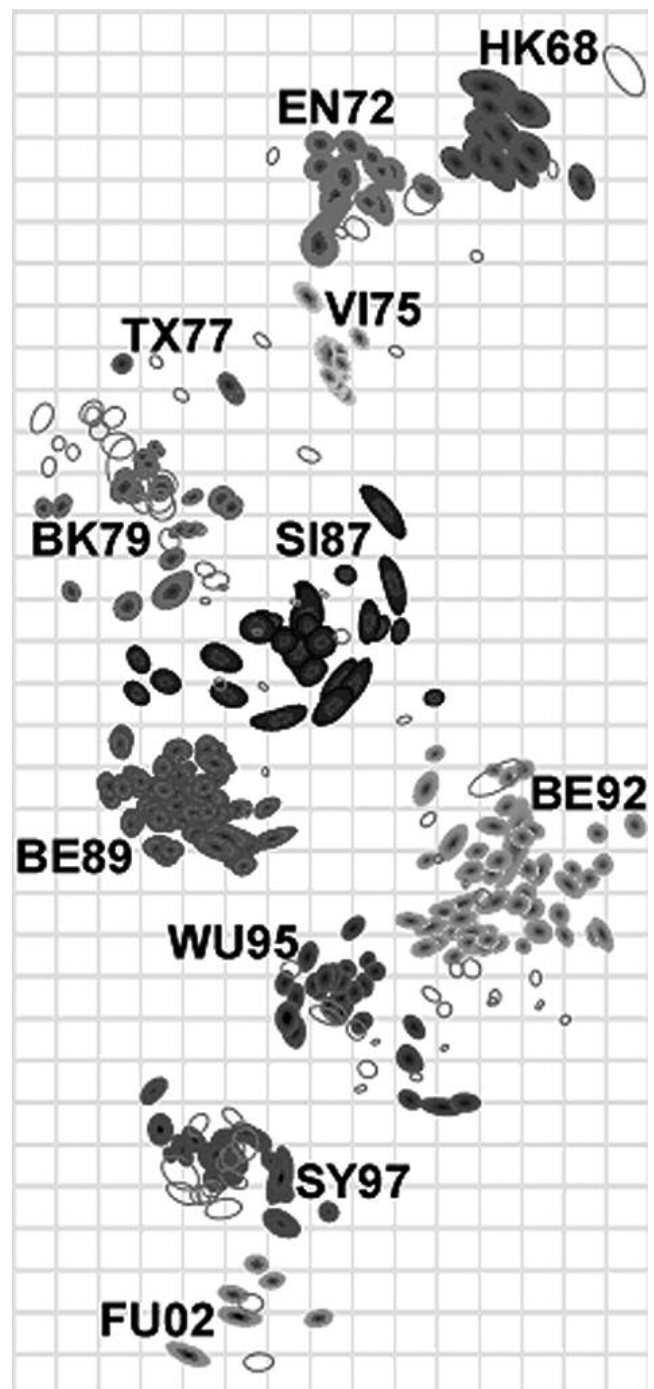
ren) en het vermogen van dierlijke antisera, die opgekweekt zijn tegen hetzelfde of gerelateerde virussen, om agglutinatie te blokkeren. In de praktijk is gebleken dat de uitslagen van de HAR-test goed overeenkomen met die van neutraliseringsreacties en, bij toepassing op humane sera, met bescherming tegen de desbetreffende influenzavirusstam. Hoewel de HAR-test al meer dan 60 jaar essentiële informatie geeft over de antigene eigenschappen van influenzavirussen, worden HAR-data gewoonlijk beschouwd als ruw, onnauwkeurig en slecht reproduceerbaar, met name tussen laboratoria onderling (zie tekstbox 'Problemen met HAR-data').

Multi-dimensional scaling en antigene cartografie

Multi-dimensional scaling (MDS) is een techniek die kan worden gebruikt om wijs te worden uit dergelijke datasets (zie tekstbox 'Uitleg van multidimensional scaling technieken' op de volgende pagina).⁴ De techniek werd het eerst toegepast op HAR-data door Lapedes in 2001.⁵ Recentelijk hebben wij de techniek uitgebreid en aangepast voor een gedetailleerde retrospectieve analyse van de antigene drift en evolutie van het influenza A(H3N2)-virus.⁶ We noemen de methode antigene cartografie en de resultaten antigene kaarten. Zulke kaarten zijn een eenvoudige visuele weergave van de HAR-data (figuur 1) en vergroten de resolutie waarmee de data kunnen worden geïnterpreteerd.

De influenzavirusarchipel

MDS kan worden geïnstrueerd door de punten te plaatsen in een ruimte met een specifieke dimensionaliteit, zoals een 2D-vlak, een 3D-ruimte of een ruimte met een nog hogere dimensionaliteit. Tot onze verrassing konden humane influenza A-virussen van het subtype H3N2 en de daartegen opgewekte frettenantisera op grond van de HAR-data nauwkeurig worden gesitueerd in een ruimte van slechts 2 dimensies. Als gevolg hiervan lijken de antigene kaarten op conventionele 2D-geografische kaarten, en kunnen HAR-data dus eenvoudig worden afgebeeld. Deze visualisatie van HAR-data geeft influenza-onderzoekers een eenvoudige manier om grote hoeveelheden data te verwerken en het vereenvoudigt intuïtieve interpretaties. Het is belangrijk te vermelden dat vergelijkbare kaarten voor andere pathogenen of zelfs voor andere influenzavirussen mogelijk meer dan 2 dimensies nodig hebben en dat de nauwkeurigheid van de hieruit voortvloeiende kaarten moet worden getest om de natuurlijke dimensionaliteit van de data vast te stellen. Figuur 1 laat een 2D-antigene kaart zien die 36 jaar antigene drift van humane influenza A(H3N2)-virussen weergeeft, vanaf de eerste verschijning in de mens in 1968 tot 2003. Deze kaart werd gegenereerd



Figuur 1. Antigene kaart van influenza A(H3N2)-virus van 1968 tot 2003. Virussen en antisera zijn weergegeven als gekleurde respectievelijk open vormen. De grootte en grijstinten van de vormen geven een waarschijnlijkheidsgebied aan. De kleuren geven clusters weer die genoemd zijn naar prototype virussen, waarbij de namen de plaats aanduiden waar het virus voor het eerst is geïsoleerd (respectievelijk Hongkong, Engeland, Victoria, Texas, Bangkok, Sichuan, Beijing, Wuhan, Sydney, Fujian) en de cijfers het jaartal. De grid geeft de schaal weer, waarbij 1 hokje overeenkomt met een verdunningsfactor 2 in de HAR-test (gereproduceerd met toestemming van *Science* (Smith et al., 2004)). Op onze website www.infectieziektenbulletin.nl kunt u de figuur in kleur bekijken.

met een subset van de HAR-data die werden verzameld als onderdeel van de routinematige influenzasurveillance in Nederland. De kaart onthult zowel de grote lijnen als gedetailleerde kenmerken van de antigene evolutie van het influenza A(H3N2)-virus. De virussen blijken geneigd te zijn zich te groeperen in archipelachtige clusters in plaats van in een doorlopende antigene stamboom. Tevens zijn de 11 clusters op de kaart voornamelijk op chronologische wijze geclusterd; van het oorspronkelijke Hong Kong/1968 (HK68) cluster tot het meer recente Fujian/2002 (FU02) cluster. Soms is er een doorlopende zijweg ingeslagen,

zoals die van de cluster Beijing/89 (BE89). De clusters zijn alle ongeveer even groot, de afstanden tussen de clusters zijn redelijk constant (HAR-factor 8-64) en de snelheid waarmee nieuwe clusters verschijnen is, althans tussen 1968 en 2003, ook gelijkmatig.

Geleidelijke genetische evolutie, maar stapsgewijze antigene evolutie

Voor alle virussen die in figuur 1 zijn weergegeven, hebben we ook de nucleotidesequentie (en afgeleide aminozuurse-

Problemen met HAR-data

Stelt u zich het volgende voor: een toerist die niets weet van Australië wacht op het vliegveld in Singapore op zijn vlucht naar Sydney. Om wat meer te weten te komen over Australië en de bezienswaardigheden aldaar, knoopt de toerist gesprekken aan met andere reizigers die juist terugkeren uit dat continent. Tijdens het gesprek hoort onze toerist dat het slechts een paar uur rijden is van Barossa Valley naar Adelaide, dat de Sydney Opera House minder dan anderhalve kilometer is verwijderd van het stadscentrum, dat Ayer's Rock op ongeveer 500 km van het centrum van Alice Springs ligt, enzovoorts. Na een uur te hebben geluisterd naar anderen die willekeurig vertellen over hun vakantie, heeft de toerist vage en vaak tegenstrijdige informatie verzameld over steden en bezienswaardigheden in Australië. Het valt hem vooral op dat mensen geneigd zijn hun antwoorden af te ronden zoals 'ongeveer 500 km' of '2 dagen rijden'. Soms geven mensen juist een drempelwaarde aan zoals 'niet meer dan 1 dag rijden' of 'minstens een paar uur lopen'. Daarbij hoort hij vaak verschillende schattingen voor dezelfde afstanden. Hij krijgt veel informatie over hoe hij bij de meest populaire plekken moet komen, maar hoort minder over de afstanden naar de minder bekende plaatsen; sommige mensen die terugkeren uit Australië hebben zelfs nooit van sommige plaatsen gehoord.

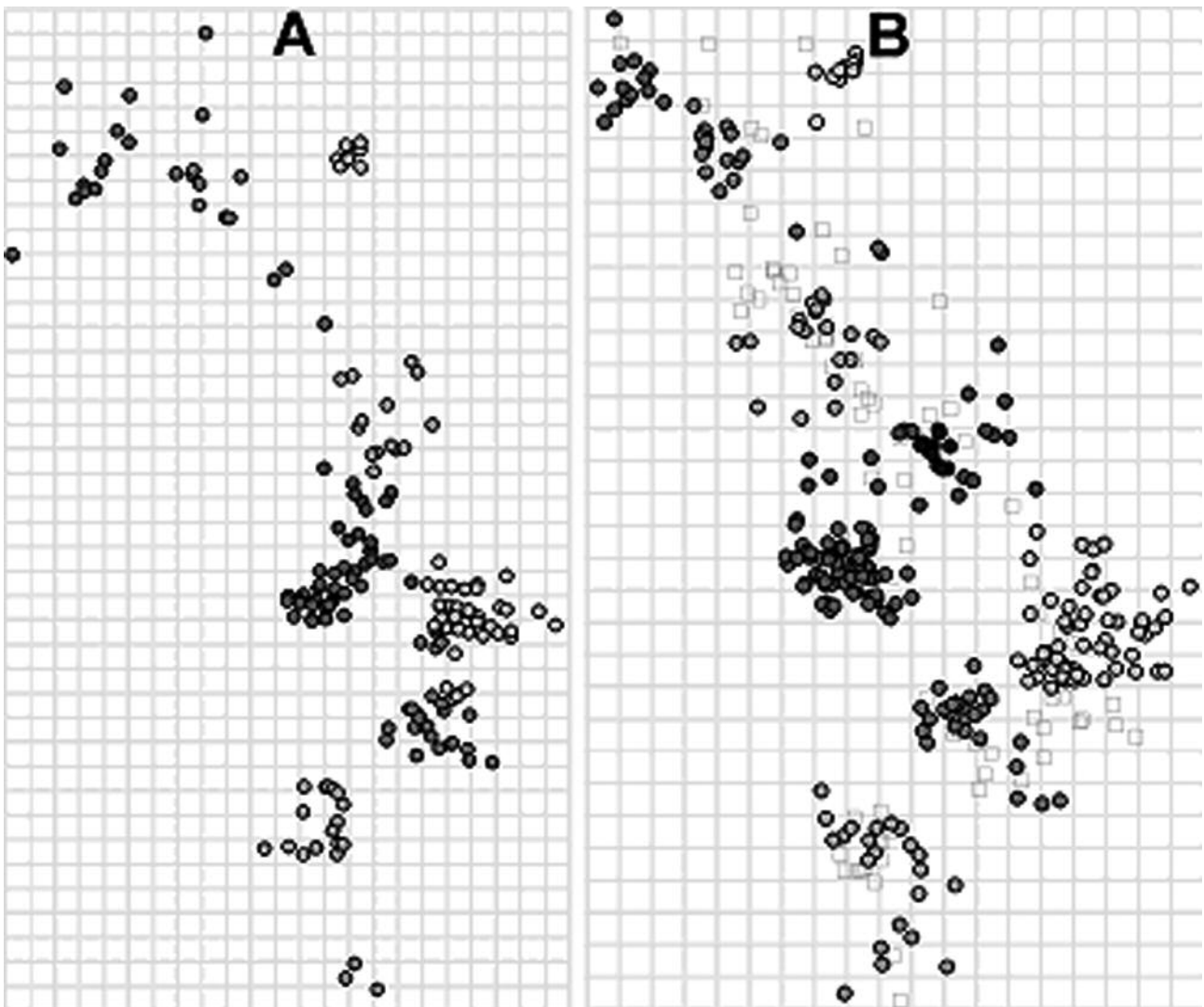
Hoewel sommige reizigers betrouwbaar lijken, spreekt hij ook met dronken mensen op het vliegveld, mensen vermoeid door het reizen en kinderen, die schattingen geven die mogelijk minder precies zijn. Uiteindelijk hoort hij van niemand wat de afstand tussen 2 steden is en route-informatie al helemaal niet. Mensen willen alleen graag praten over de plekken die zij hebben bezocht en hoe lang de reis daarheen was vanuit de stad waarin zij verbleven. Met zo'n grote verscheidenheid aan inconsequente, niet precieze en onvolledige informatie lijkt onze toerist niet

meer te weten dan voordat hij vragen over Australië begon te stellen. Het tegengestelde is echter waar. Hij heeft waarschijnlijk voldoende informatie om in Sydney van het vliegtuig te stappen met een uitstekende kaart van Australische steden en bezienswaardigheden, inclusief vrij precieze afstanden en windrichtingen tussen plaatsen, hoewel hij geen route- of afstands-informatie tussen de steden heeft gekregen. De eis is wel dat hij beschikt over verfijnde wiskundige en rekenkundige methoden en gereedschappen.

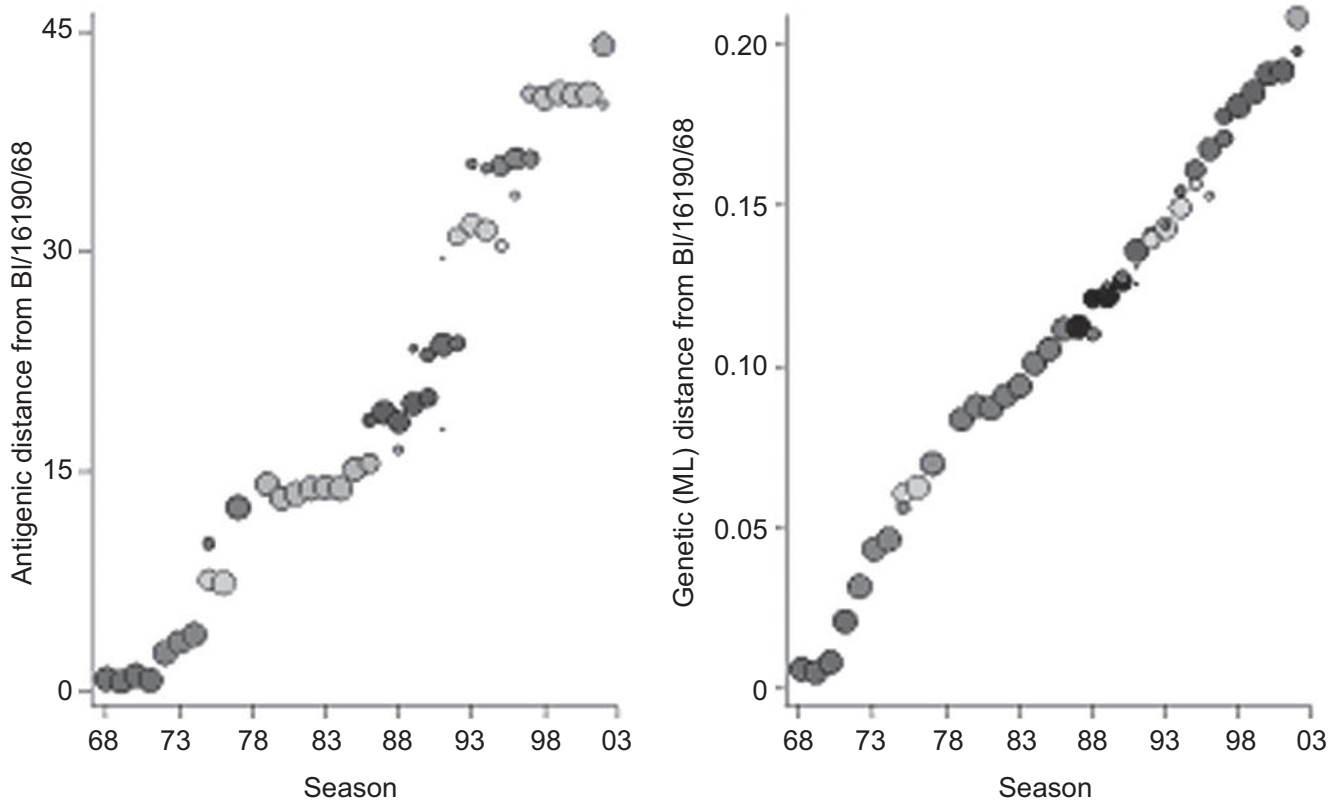
Hoewel influenza-onderzoekers niet (vaak) te maken hebben met dronken mensen op vliegvelden, worden zij geconfronteerd met problemen die vergelijkbaar zijn met die van de toerist wanneer zij werken met HAR-data. HAR-titers worden bepaald door gebruik te maken van een beperkte set verdunningen van antisera (1:20, 1:40, 1:80, etc), en soms kunnen slechts drempelwaarden worden gemeten (<1:20, >1:2560). Proeven met dezelfde virus-antiserumcombinatie zullen soms verschillende waarden leveren, zelfs wanneer de proeven worden uitgevoerd in hetzelfde laboratorium door dezelfde mensen. Sommige antisera en virussen worden voor veel proeven gebruikt en andere slechts voor een klein aantal. Soms is er helemaal geen kruisreactiviteit tussen de virussen en de antisera. Het is ook belangrijk te vermelden dat, hoewel we verschillen tussen virussen onderling willen meten, we alleen gegevens hebben voor de reactiviteit tussen antisera en virussen en niet direct over de verwantschap tussen virussen onderling. Tenslotte zijn de HAR-waarden niet daadwerkelijk afstandsmetingen, hoewel zij informatie bevatten die aan 'afstand' zijn gerelateerd. Met behulp van MDS-algoritmes (zie tekstbox 'Uitleg van multidimensional scaling technieken') kunnen dergelijke datasets uitstekend worden geanalyseerd.

quentie) van het HA-gen bepaald om vervolgens de genetische data te vergelijken met de antigene data. Om de genetische kaart te genereren werden soortgelijke methoden gebruikt als die voor het genereren van de antigene kaart, alleen werden niet de HAR-data gebruikt als afstandsdata, maar de verschillen in sequenties. We vonden opmerkelijke overeenkomsten tussen de antigene en genetische kaarten, zowel voor wat betreft de posities van de clusters als de stammen in ieder cluster (figuur 2). Deze algemene overeenkomsten verbergen echter een aantal detailverschillen die eveneens belangrijk zijn uit epidemiologisch en volksgezondheidskundig oogpunt. Een goed voorbeeld hiervan is de afstand tussen de SI87- en BE89-clusters. Hoewel genetisch gezien de afstand zeer klein is, was de antigene afstand groot genoeg voor een update van het vaccin. De verklaring voor dit fenomeen ligt in het feit dat in dit geval

een enkele aminozuursubstitutie in het HA verantwoordelijk was voor een grote antigene verandering. Hoewel de clusters op de antigene en genetische kaarten erg op elkaar lijken, is er een belangrijk kwalitatief verschil tussen de antigene en de genetische evolutie. Een analyse van opeenvolgende seizoenen geeft aan dat de snelheid van de genetische veranderingen vrij constant is in vergelijking met de meer stapsgewijze antigene evolutie (figuur 3). Dit impliceert dat kleine genetische veranderingen zich in de loop van de tijd opstapelen zonder merkbare gevolgen voor de antigene reactiviteit. Op een gegeven moment zal een volgende kleine genetische verandering wel een grote verandering in antigene eigenschappen van het HA teweegbrengen, waardoor antisera gericht tegen de eerdere virussen ineens een significant verminderd vermogen hebben om te binden en de nieuwe influenzavirussen te neutraliseren.



Figuur 2. Vergelijking van genetische (A) en antigene (B) kaarten van influenza A(H3N2)-virus. Panel B is identiek aan figuur 1, behalve dat het bovenste deel tot TX77 een kwartslag is gedraaid. De grid in panel A komt overeen met 2.5 aminozuursubstituties en de kleuren zijn per virus overgenomen van de antigene clusters van Figuur 1 (gereproduceerd met toestemming van *Science* (Smith et al., 2004)). Op onze website www.infectieziektenbulletin.nl kunt u de figuur in kleur bekijken.



Figuur 3. Vergelijking van de snelheid van antigene (A) en genetische (B) evolutie van influenza A(H3N2)-virus. In figuur 3A is per seizoen voor alle virussen de gemiddelde antigene afstand tot een H3N2-virus uit 1968 (A/Bilthoven/16190/68) afgeleid uit figuur 1. In figuur 3B is de gemiddelde genetische afstand tot dit virus bepaald op basis van een genetische stamboom. Evenals in figuur 2A zijn de kleuren per virus overgenomen van de antigene clusters van figuur 1 (gereproduceerd met toestemming van *Science* (Smith et al., 2004)). Op onze website www.infectieziektenbulletin.nl kunt u de figuur in kleur bekijken.

Uitleg van multidimensional scaling (MDS) technieken

Om MDS te begrijpen, kunt u zich het beste voorstellen dat u een afstandstabel bezit zoals die bij autokaarten kan worden gevonden, met daarin de afstanden in kilometers tussen de belangrijkste steden van een land. Zou u met behulp van alleen deze geografische afstandstabel een landkaart kunnen tekenen? MDS verwezenlijkt deze en veel moeilijkere bewerkingen: zelfs met een onvolledige afstandstabel kan met behulp van MDS een kaart worden geproduceerd met de geografische ligging van de steden. Het principe is vrij eenvoudig: aanvankelijk worden alle steden op een willekeurige positie op de kaart geplaatst. De afstanden tussen deze posities worden gemeten en vervolgens wordt het verschil berekend tussen deze afstanden en de werkelijke afstanden zoals die in de afstandstabel voorkomen. Elk verschil wordt gekwadreteerd en de som van de kwadraten geeft een maat voor de

afwijking van de te genereren kaart van de werkelijke geografische situatie. Deze operatie wordt dan vele malen herhaald, waarbij de ligging van de steden stukje bij beetje wordt aangepast om de afwijking tussen werkelijke situatie en nagemaakte situatie tot een acceptabel minimum te reduceren. In feite is MDS nog veel krachtiger: zelfs met onnauwkeurige data die slechts indirect aan afstanden zijn gerelateerd, kunnen met een onverwacht hoge mate van nauwkeurigheid de locaties worden achterhaald. Deze wetenschap heeft ons er toe aangezet om voor de in vele jaren verzamelde HAR-data van influenzavirussen 'kaarten' te maken, waarin we in plaats van steden virussen en antisera konden weergeven. HAR-titers worden hierbij als 'afstanden' tussen virussen en antisera gelezen: hoe hoger de HAR-titers, hoe kleiner de afstanden op de kaart.

Discussie

Wij hebben een methode ontwikkeld om antigene data te kwantificeren en visualiseren en deze methode toegepast voor het influenza A(H3N2)-virus. Met behulp van deze methode wordt aangetoond dat de antigene evolutie van het HA-gen geclusterd verloopt en zich voornamelijk in 2 dimensies afspeelt. De mate van antigene evolutie tussen clusters onderling is groter dan binnen clusters. Hoewel er een opmerkelijke overeenkomst is gevonden tussen antigenen en genetische evolutie, bestaan er toch verschillen die van epidemiologisch belang zijn. In tegenstelling tot de gestaag verlopende genetische evolutie van het HA-gen, bleek de antigene evolutie meer stapsgewijs te zijn. Antigenecartografie verhoogt de waarde van surveillancedata en vergemakkelijkt het selectieproces van virussen voor vaccinbereiding. Antigenedata kunnen in een eenvoudig visueel formaat worden weergegeven, nauwkeuriger geïnterpreteerd, eenvoudig worden geïntegreerd met genetische data, wat allemaal van belang is voor de volksgezondheid. Antigenekaarten kunnen tevens, samen met virusprevalentiedata, worden gebruikt om te kwantificeren in welke mate nieuwe virussen aan de immuniteit van de bevolking kunnen ontsnappen. Dit zou het mogelijk kunnen maken om vanuit de vele virussen die in de wereld worden geïsoleerd en gekarakteriseerd, die virussen te identificeren die vanuit het perspectief van de immuniteit in de bevolking het meest "fit" zijn en daardoor naar alle waarschijnlijkheid de epidemieën van de nabije toekomst zullen gaan veroorzaken. Misschien kan ook de effectiviteit van herhaaldelijk vaccineren van risicogroepen worden verhoogd door bij de selectie van virusstammen voor vaccinbereiding meer rekening te houden met het gemiddelde antistofprofiel van deze bijzondere groepen.⁷ De methode werd ook toegepast op humane H1N1-, varkens-H3N2-, en paarden-H3N8 influenza A-virussen en humane influenza-B-virussen.

Verder zijn in de MDS-techniek geen aannames verwerkt die het gebruik ervan zouden beperken tot influenzavirussen of HAR-data. De methode werd ook al gebruikt voor bijvoorbeeld de analyse van datasets uit cytotoxische T-celassays.⁸ MDS kan vermoedelijk ook worden toegepast bij allerlei andere ligand-receptorbindingstests zoals virusneutralisatietests, complementbindingsreacties en ELISA en kan worden gebruikt voor een breed scala pathogenen die antigene variabiliteit vertonen, inclusief HIV en hepatitis C-virus. Grofweg stellen we dat antigenecartografie de analyse van fenotypes net zo zal kunnen vergemakkelijken als fylogenetische algoritmen (voor het maken van genetische stambomen) de analyse van genetische data vereenvoudigen. Zulke kwantitatieve en visualiserende methoden hebben een grote potentie voor surveillance, vaccinontwikkeling en fundamenteel onderzoek aan alle pathogenen die antigene variabiliteit vertonen.

Meer informatie over het maken van antigenekaarten kunt u vinden op www.antigenic-cartography.org.

De auteurs danken Angela Jones voor de vertaling van een manuscript dat eerder verscheen in *Discovery Medicine*⁹ en de basis vormde voor dit artikel, de medewerkers van het influenzasurveillancenetwerk van de WHO en de influenzasequentiedatabase (www.flu.lanl.gov). Dit onderzoek werd mede mogelijk gemaakt door steun van het Santa Fe Institute, het RIVM, de Wellcome Trust, beurzen QLRT-2001-01034 en LSHM-CT-2004-503359 van de EU, en contract W-7405-ENG-36 van de afdeling Energie van de VS.

Literatuur

1. Stohr K. Influenza - WHO cares. *Lancet Infect Dis* 2002;2(9):517.
2. Hampson AW. Influenza virus antigens and antigenic drift. In: Potter CW, ed. *Influenza*. New York: Elsevier, 2002: 49-85.
3. Hirst GK. Studies of antigenic differences among strains of influenza A by means of red cell agglutination. *J Exp Med* 1943;78:407-423.
4. Borg I, Groenen P. *Modern multidimensional scaling: theory and applications*. New York: Springer, 1997.
5. Lapedes AS, Farber R. The geometry of shape space: application to influenza. *J Theor Biol* 2001;212(1):57-69.
6. Smith DJ, Lapedes AS, de Jong JC, et al. Mapping the Antigenic and Genetic Evolution of Influenza Virus. *Science* 2004;305:371-376.
7. Smith DJ, Forrest S, Ackley DH, Perelson AS. Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(24):14001-6.
8. Boon AC, de Mutsert G, van Baarle D, et al. Recognition of homo- and heterosubtypic variants of influenza A viruses by human CD8(+) T lymphocytes. *J Immunol* 2004;172(4):2453-60.
9. Smith DJ, Lapedes AS, de Jong JC, et al. Mutations, drift, and the influenza archipelago. *Discovery Medicine* 2004;4(24):371-377.



Hoe stond het met de Shiga toxineproducerende *Escherichia coli* O157 in Nederland in 2004?

YTHP van Duynhoven^a, CM de Jager^a, AE Heuvelink^b, WK van der Zwaluw^c, HME Maas^c, W van Pelt^a, WJB Wannet^c

^a) Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie (CIE), RIVM, Bilthoven.

^b) Voedsel en Waren Autoriteit, Regionale Dienst Oost, Zutphen.

^c) Laboratorium voor Infectieziekten diagnostiek en Screening (LIS), RIVM, Bilthoven

Sinds januari 1999 bestaat er een geïntensiverde surveillance van Shiga toxineproducerende *Escherichia coli* (STEC) O157 in Nederland. In 2004 werden 35 patiënten met STEC O157 gediagnosticeerd. Ten opzichte van eerdere jaren (36-57 per jaar) was dat relatief laag. Een bekende risicofactor, zoals consumptie van rauw of halfgaar rundvlees, rauwe melk, contact met landbouwhuisdieren en contact met anderen met soortgelijke klachten, werd genoemd door 54% van de patiënten. Opvallend hierbij was dat consumptie van rauw of halfgaar rundvlees door relatief veel patiënten werd genoemd (42% van de patiënten die aangaven rundvlees te hebben gegeten in de week voor ontstaan van de klachten) in vergelijking met eerdere jaren (14-23% van alle patiënten die in die jaren rundvlees consumeerden), terwijl contact met landbouwhuisdieren en mest juist relatief weinig werd gemeld (12% versus 20-28% in eerdere jaren). In 2004 werd op basis van clusteranalyse van de fingerprints van het bacteriële DNA van de STEC-O157-isolaten (pulsed-field gelelectroforese) 14 maal gesuggereerd dat er een relatie bestond tussen diverse patiënten. Bij 4 clusters werd dit ook ondersteund door aanvullende epidemiologische gegevens (2 clusters gerelateerd aan rauw of halfgaar rundvlees, een gezinscluster en een cluster van jonge kinderen met onbekende bron). De conclusie is dat er in 2004 sprake was van een relatief laag voorkomen van STEC-O157-infecties in Nederland. De beschrijvende analyses van mogelijke risicofactoren suggereren een relatieve afname van het aantal patiënten waar diercontact een rol zou spelen bij de transmissie en een relatieve toename van patiënten waar mogelijk besmet rundvlees de bron was.

Shiga toxineproducerende *Escherichia coli* (STEC) O157 is de belangrijkste verwekker van hemorragische colitis en het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) bij kinderen. Daarnaast veroorzaakt het ongecompliceerde diarree. Voor de Nederlandse bevolking werd de gemiddelde ziektelast geschat op 116 ongezonde levensjaren (90% betrouwbaarheidsinterval 85-160), zogenaamde Disability Adjusted Life Years (DALYs) per jaar.¹ Deze verloren gezonde levensjaren zijn een optelsom over alle ziektegevallen die zich in een jaar voordoen van verloren levensjaren door vroegtijdige sterfte en van verlies aan kwaliteit van leven als gevolg van de klachten voor hen die niet overlijden. Met name de mortaliteit door HUS (58 DALYs), en end-stage renal disease (21 DALYs) en dialyse daarvoor (21 DALYs) dragen bij aan die ziektelast. Ter vergelijking, voor *Campylobacter* wordt het aantal ongezonde levensjaren voor alle patiënten samen geschat op 1200 DALY's per jaar. Deze bijna 10 maal hogere schatting is vooral gevolg van de veel hogere incidentie van deze infectieziekte (circa 80.000 zieken per jaar). De ziektelast voor een gemiddelde STEC-patiënt ligt echter duidelijk hoger dan voor een gemiddelde *Campylobacter*-patiënt. Vanwege de ernst van de ziekte door STEC bij kleine kinderen en ouderen en het hoge risico op epidemische

verspreiding is in Nederland in januari 1999 de intensieve surveillance van STEC O157 van start gegaan.² In dit artikel presenteren we de resultaten over 2004.

Methoden

Binnen de geïntensiverde surveillance wordt elke positieve bevinding van STEC O157 (op basis van fecesonderzoek of serologie) door het laboratorium gemeld aan de lokale GGD. Daarnaast stuurt het laboratorium de STEC-O157-isolaten naar het RIVM voor bevestiging en typing: O- en H- serotyping, PCR's gericht op genen voor Shiga toxine type 1 en type 2 (*stx*₁ en *stx*₂), het *E. coli* attaching and effacing (*eae*)-gen en het EHEC-hemolysinegen (*e-hly*). Tenslotte worden DNA-fingerprints gemaakt door middel van pulsed-field gelelectroforese (PFGE), waarbij *Xba* I gebruikt wordt als restrictie-enzym. Deze worden verwerkt met Bionumerics® een softwarepakket voor opslag en analyse van geavanceerde microbiologische informatie. De GGD verzamelt aan de hand van een standaardvragenlijst bij elke patiënt informatie over het klinisch beeld en blootstelling aan risicofactoren. In geval van verdenking van een dierlijke bron of voedselbron wordt de

Voedsel en Waren Autoriteit (VWA) te Zutphen gevraagd monsters te (laten) nemen voor onderzoek naar STEC O157 en typering van eventuele isolaten. De PFGE-patternen van isolaten van voedsel, dieren of hun leefomgeving worden vergeleken met die van de patiënt. Zo wordt bepaald of dit inderdaad de bron van infectie is geweest.

Resultaten

Aantal gerapporteerde ziektegevallen en demografische kenmerken

In 2004 werden 35 patiënten gediagnosticeerd met een STEC-O157-infectie. Dit is lager dan in eerdere jaren: in 2003 57 patiënten en 36 tot 49 patiënten per jaar in de periode 1999-2002. Net als voorgaande jaren viel de piek weer in de maanden juli-oktober, met 69% van het totaal aan patiënten. Ook verdeling van geslacht (40% in 2004 was man) en leeftijd (duidelijke piek bij de jonge kinderen van 0 tot 4 jaar en ouderen vanaf 70 jaar) was in 2004 vergelijkbaar met eerdere jaren.

Typering van isolaten

Voor alle 35 patiënten werd een isolaat voor bevestiging en nadere typering ontvangen op het RIVM (86%-98% in andere jaren). De verdeling van O-, H- en Shiga toxine (*stx*)-typeringen laat ook in 2004 relatief weinig variatie zien: net als in 2003 was 71% van de isolaten O157:H7, *stx*₂-positief (tabel 1). Alle isolaten werden positief bevonden voor het *e-hly*-gen en het *eae*-gen. Ook in 2004 werd een sorbitolfermenterende STEC O157 gevonden, bij een jongen van 3 jaar met bloederige diarree. Bron van de infectie was vermoedelijk vlees (rundergehakt of huismerk

hamburger) gekocht bij een supermarktketen die in 2003 ook betrokken was bij een cluster van 5 ziektegevallen in Flevoland en Noord-Brabant.

PFGE-clusteranalyse

Van de 35 isolaten uit 2004 werden er 28 (80%; in 2003 77%) op basis van de PFGE-analyse ingedeeld in 14 verschillende clusters, 8 bestaande clusters en 6 nieuw gevormde clusters (in 2003 15 nieuwe clusters). Aan het grootste (bestaande) cluster, wat isolaten bevat sinds juli 1999 werden er in 2004 opnieuw 4 toegevoegd. Gezien het feit dat de eerste ziektegedagen van 3 van deze patiënten lagen tussen 12 en 15 september 2004 en het alledrie kleine kinderen betrof (0, 1 en 3 jaar), was een gemeenschappelijke bron denkbaar. In de standaardvragenlijsten werden geen gemeenschappelijke factoren gevonden. Ondanks het late tijdstip van uitvoeren van de PFGE zijn 2 van de 3 moeders van de zieke kinderen nogmaals bevroegd. Dit leverde echter geen informatie op over de eventuele gemeenschappelijke bron. Ook werden aan het bestaande cluster van patiënten geïnfecteerd door besmette soepballletjes in 2003,³ in 2004 weer 2 nieuwe patiënten toegevoegd. Ook daarvan was de bron zeer waarschijnlijk besmet vlees verwerkt tot filet américain. Bij de overige 6 bestaande clusters was geen enkele epidemiologische aanwijzing voor een gemeenschappelijk verband. Onder de 6 nieuwe clusters waren er 4 waarbij een relatie tussen de patiënten zeer onwaarschijnlijk werd geacht, gezien de lange intervallen tussen de eerste ziektegedagen van de patiënten (5,5 maanden tot 4 jaren; clusterden dus deels met patiënten van vorige jaren). Het vijfde nieuw cluster bevatte patiënten die allen duidelijk gerelateerd waren aan con-

Tabel 1. Resultaten van H-serotyping, en aanwezigheid van genen voor *stx*₁, *stx*₂, *eae* en *e-hly* getest met behulp van PCR voor 246 STEC O157-isolaten, 1999-2004.

Virulentiefactoren		2004 (n=35)		1999-2003 (n=211)	
		n	%	n	%
Gecombineerd:	O157 H7, <i>stx</i> ₁ , <i>stx</i> ₂	0	0	14	6,6
	O157 H-, <i>stx</i> ₁ , <i>stx</i> ₂	5	14,3	48	22,7
	O157 H7, <i>stx</i> ₂	25	71,4	120	56,9
	O157 H-, <i>stx</i> ₂	3	8,6	21	9,9
	Andere combinaties	2	5,7	8	3,9
H-antigeen	H7	25	71,4	136	64,5
	H- (non-motile)	08	22,9	71	33,6
	Ontypeerbaar	2	5,7	4	1,9
<i>Stx</i> -genen	alleen <i>stx</i> ₁	0	0	4	1,9
	alleen <i>stx</i> ₂	29	82,8	145	68,7
	zowel <i>stx</i> ₁ als <i>stx</i> ₂	6	17,2	62	29,4
<i>Eae</i> -positief		35	100,0	211	100,0
<i>E-hly</i> -positief		35	100,0	211	100,0
Sorbitol negatief		34	97,1	208	98,6

Tabel 2. Diverse factoren die in 2004 het tijdsinterval tussen eerste ziektedag en invullen vragenlijst hebben beïnvloed.

Verschil in dagen	Mediaan (range)	Informatie bekend van*
Dagen tussen 1e ziektedag en 1e bezoek huisarts	2 (0-120)	32 cases
Dagen tussen 1e ziektedag en laatste bezoek huisarts #	3 (0-120)	
Dagen tussen laatste bezoek huisarts en datum diagnose laboratorium	4 (0-25)	30 cases
Dagen tussen diagnosedatum en datum melding door lab aan GGD	1 (0-47)	31 cases
Dagen tussen melding door lab aan GGD en invullen vragenlijst	4 (-6-56)&	29 cases
Totaal aantal dagen tussen 1e ziektedag en invullen vragenlijst	18 (7-131)	33 cases

* In 2004 waren er 35 cases, waarbij 33 keer de vragenlijst is ingevuld. Niet altijd is de informatie in de vragenlijst volledig, daarom zijn in de tabel verschillende noemers te zien.

In 2004 was er voor 12 cases nog een tweede huisartsbezoek, meestal 1 a 2 dagen na het eerste contact (maximaal 5 dagen na eerste bezoek). Vermoedelijk heeft de huisarts eerst geadviseerd af te wachten en pas bij tweede contact diagnostiek aangevraagd.

& Het interval van -6 dagen heeft betrekking op een patiënt waarbij vragenlijst reeds was afgenomen in kader van contactonderzoek en waarbij pas een paar dagen later de diagnose werd bevestigd.

sumptie van rauw rundvlees en het zesde nieuwe cluster betrof diverse leden van 1 gezin.

Vragenlijstgegevens over klinisch beeld en risicofactoren

Voor 33 (94%) van de patiënten in 2004 werd een vragenlijst ingestuurd. In 2004 was de tijd tussen de eerste ziektedag van de patiënt en het invullen van de vragenlijst mediaan 18 dagen (variërend van 7 tot 131 dagen) (in 2003 mediaan 21 dagen). In tabel 2 is te zien dat dit interval tussen eerste ziektedag en invullen van de vragenlijst wordt veroorzaakt door diverse factoren bij zowel patiënt, laboratorium en GGD. Patiënten wachtten doorgaans enkele dagen voor ze een huisarts consulteren: circa 50% consulteerde de huisarts binnen 2 dagen na ontstaan van de klachten (90% binnen 7 dagen). Vervolgens verstreken mediaan 4 dagen tussen het bezoek aan de huisarts en het positief bevinden van de ingestuurde feces in het laboratorium. Voor 77% van de patiënten werd de diagnose uiterlijk 7 dagen na het huisartsbezoek gesteld. Doormelden van deze bevinding aan de GGD vond voor 58% van de patiënten plaats binnen de vereiste 24 uur, waarna via de GGD de vragenlijst na mediaan 4 dagen werd ingevuld. Voor 69% van de patiënten slaagde de GGD er in dit te realiseren binnen de gewenste 7 dagen na melding. Een langer interval is uiteraard ook regelmatig het gevolg van het niet tijdig beschikbaar zijn van de patiënt voor het interview.

In 2004 werd 42% van de patiënten opgenomen in het ziekenhuis (2003 52%). De mediane opnameduur was 10 dagen (in 2003, 7 dagen). Ontwikkeling van HUS werd gemeld voor 5 patiënten (14,3% van alle gemelde patiënten). Net als in 2003 (13% van de patiënten ontwikkelde toen HUS) is dit relatief laag. Hoewel deze complicatie meestal wordt gezien bij jonge kinderen (circa 80% 0-9 jaar), zagen we dit jaar, naast 3 kinderen van 0-3 jaar, ook twee ouderen van 77 jaar met HUS. Eén van deze personen is overleden aan de gevolgen van de infectie. Het vóór-

komen van andere klachten, waaronder diarree, buikkrampen, bloed in ontlasting en koorts was in 2004 vrijwel identiek aan voorgaande jaren. In 2004 werd door 19 patiënten (59%) minimaal 1 tot maximaal 31 dagen (mediaan 7) verzuimd van school en of werk: 14 keer verzuimde de patiënt zelf, 3 keer een verzorger en 2 maal zowel de patiënt als de verzorger.

In 2004 werd door relatief veel patiënten aangegeven dat er vóór het ontstaan van de eigen klachten, soortgelijke klachten waren bij één of meer gezinsleden (tabel 3). Dit geldt ook voor contact met mensen met klachten buiten het huishouden. Ook blootstelling aan een aantal andere bekende risicofactoren liet in 2004 een aantal afwijkingen zien ten opzichte van de eerdere jaren. Net als in 2003 werd opgemerkt dat een relatief hoog percentage (en absoluut aantal) van de patiënten die rundvlees consumeerde rauw of halfgaar rundvlees aten (tabel 3). Het percentage patiënten dat rundvlees consumeerde was in 2004 73%, in 2003 71% en in de periode 1999-2002 varieerde dit tussen 63% en 79%. Daarentegen werd contact met landbouwhuisdieren of mest juist minder vaak genoemd in 2004 (tabel 3). Erkende risicofactoren zoals rauw of onvoldoende gaar rundvlees (10 patiënten), rauwe melk (1), rauw-melkse kaas (1), contact met landbouwhuisdieren of mest (4, 1 maal op eigen bedrijf, 3 maal buitenshuis), of contact met een symptomatisch persoon (8) werden gerapporteerd door totaal 19 (54%) patiënten. Daarnaast werden nog enkele andere mogelijk risicovolle voedingsmiddelen nagevraagd zoals consumptie van groenten uit eigen tuin en eigengemaakt vruchtensap (risico gebaseerd op eventuele fecale verontreiniging tijdens groei en irrigatie). Geconstateerd werd dat consumptie van groenten uit eigen tuin al sinds het begin van de surveillance terugloopt, namelijk van 14% van de patiënten in 1999 tot 3% in 2004. Rapportage van de consumptie van zelfgemaakt vruchtensap liet geen trend zien. Tenslotte werd in 2004 relatief vaak (21%)

Tabel 3. Vragenlijstgegevens van blootstelling aan enkele bekende risicofactoren, 1999-2004.

Jaar (totaal met vragenlijst)	1999 (28)		2000 (40)		2001 (39)		2002 (46)		2003 (56)		2004 (33)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Contact met ander met soortgelijke klachten#												
- in gezin	5	18	5	13	3	8	5	11	5	9	6	18
- buiten gezin	1	4	0	0	4	10	2	4	4	7	4	12
Consumptie*												
- rundvlees rauw	1	5	2	8	2	7	1	3	7	18	4	17
- rundvlees halfgaar	2	9	3	12	4	14	5	14	2	5	6	25
Consumptie - rauwe melk	0	0	1	3	0	0	1	2	2	4	1	3
Consumptie - rauwmelkse kaas	2	7	8	20	6	15	7	15	5	9	1	3
Contact met landbouwhuisdieren of mest	6	21	9	23	9	23	13	28	11	20	4	12

* Percentage is berekend als percentage van alle rundvleeseters (niet totaal aantal respondenten).

Personen kunnen zowel binnen als buiten gezin contact hebben gehad met iemand met klachten, dus zijn aantallen niet zonder meer op te tellen.

een buitenlandse reis gerapporteerd in de 7 dagen voor het ontstaan van de klachten (7-15% in voorgaande jaren). De reisbestemmingen in 2004 waren Egypte (2 patiënten), België (2 patiënten), Portugal (1 patiënt), Kroatië (1 patiënt) en Frankrijk (1 patiënt).

Nader onderzoek naar mogelijke bronnen van infectie

In 2004 is door de VWA/Keuringsdienst van Waren bij 10 patiënten met STEC O157-infectie onderzoek verricht naar een mogelijke dierlijke bron of voedselbron (tabel 4). Voor 6 patiënten die meldden rauw/halfgaar rundvlees te hebben gegeten vond geen verder onderzoek plaats. Tweemaal was het vlees in het buitenland geconsumeerd waardoor onderzoek niet mogelijk was, en viermaal werd onderzoek niet zinvol geacht aangezien de vragenlijst laat ontvangen werd op het RIVM.

Bij 1 melding, een meisje dat HUS ontwikkelde (CIE 301 tabel 4), waren geen voedselrestanten meer beschikbaar voor onderzoek maar werd wel een traceback gedaan van het vlees en de salade die bij de barbecue gegeten waren. Daarnaast werd naar aanleiding van een andere melding (CIE 323 tabel 4) een extra surveillance uitgevoerd bij 1 supermarktketen (keten B), waarvan bepaalde vleesproducten (rundergehakt, huismerk hamburgers en worstenbroodjes) diverse keren in 2003 en ook weer in 2004 door patiënten met STEC O157 werden genoemd. De patiënten waarvoor brononderzoek werd verricht waren 8 kinderen en 2 volwassenen. Bij geen van deze meldingen werd STEC O157 in de monsters aangetroffen. Wel had het 'soepballetjes'-cluster van 2003^{2,3} dit jaar nog een staartje. De eerste 2 patiënten van 2004 bleken filet américain te hebben genuttigd afkomstig van dezelfde supermarktketen. Naar aanleiding van deze melding zijn de supermarkten bezocht en bemonsterd. Hoewel er in de onderzochte

monsters niets kon worden aangetoond, bleken STEC O157-isolaten van deze 2 patiënten met behulp van PFGE identiek te zijn en bovendien niet te onderscheiden van die van de patiënten betrokken bij het 'soepballetjes'-cluster van 2003. De supermarkten waar in 2004 de filet américain was gekocht waren overigens van een andere keten (keten C) dan de supermarkten van het 'soepballetjes'-cluster in 2003 (keten A).

Discussie

In 2004 was de incidentie van laboratoriumbevestigde STEC O157-infecties 0,22 ziektegevallen per 100.000 inwoners. Dit ligt iets lager dan de incidentie van 0,23 tot 0,35 ziektegevallen per 100.000 inwoners in de periode 1999-2003. Een verklaring voor deze lichte afname is niet te geven.

De tijd tussen eerste ziektedag en het invullen van de vragenlijst was in 2004 mediaan 18 dagen ten opzichte van 21 dagen in 2003. Met name de (niet beïnvloedbare) tijd die verstrijkt tussen het bezoek aan de huisarts, insturen van feces en het stellen van de diagnose en de tijd die de GGD nodig heeft om de patiënt te achterhalen en te interviewen dragen hier aan bij. Een verdere terugdringing van het interval is met name van belang voor betrouwbaar brononderzoek en eventuele interventies bij besmettingen van voedselproducten om verdere ziektegevallen te voorkomen. Voor ruim de helft van de patiënten in 2004 werd een bekende risicofactor voor infectie gerapporteerd. Opvallend hierbij was echter de verschuiving van contact met landbouwhuisdieren of mest (in 2004 duidelijk minder vaak gemeld), naar consumptie van rauw of halfgaar rundvlees (in 2004 juist vaker gemeld). Uiteraard is er onvoldoende bewijs om te stellen dat de gerapporteerde vlees-

Tabel 4. Door VWA/KvW onderzochte bronnen van STEC O157-infectie bij patiënten in 2004.

Maand eerste ziektedag patiënt (idnr)	Geslacht leeftijd patiënt	Soort klachten	Locatie diercontact of verkooppunt voedsel	Onderzochte bron	Resultaten STEC O157 (cluster-nummer)
Januari (CIE291)	Jongen 15 jaar	bloederige diarree	Supermarkt (keten C)	12 filet americain, 2x saus	Alles negatief 0004-0016
Januari (CIE292)	Meisje 4 jaar	bloederige diarree	Supermarkt (keten C)	Zie CIE 291; aan elkaar gerelateerd	Zie CIE 291, matcht met CIE291, 284, 288 en 289 (soepballetjes-cluster van 2003; keten A) 0004-0016
Februari (CIE293)	Vrouw 76 jaar	bloederige diarree	Eigen tuin	Doperwten, spinazie, boerenkool, prei, composthoop	Alles negatief (matcht met CIE264, is kleindochter) 0010-0027
Juli (CIE301)	Meisje 3 jaar	HUS	Groot BBQ feest	Geen monsters, wel traceback vlees en salades van BBQ	Spoor niets opgeleverd 0004-0012
September (CIE310)	Meisje 11 jaar	bloederige diarree	Filet Americain van bekende slagerij Supermarkt	12 vergelijkbare monsters (rundvlees-producten en 1x kalfsvlees)	Alles negatief 0007-0022
September (CIE312)	Meisje 17 jaar	bloederige diarree	Circus	Mest van 8 olifanten	Alles negatief Geen cluster
September (CIE313)	Jongen 2 jaar	bloederige diarree	Melkveebedrijf	10 mestmonsters en 1x rauwe melk	Alles negatief 0004-0012
Oktober (CIE317)	Meisje 11 mnd.	bloederige diarree	Diversen, waaronder hond die mest eet	10 mengmonsters mest van bedrijf waarvan hond mest eet	Alles negatief 0004-0012
September (CIE323)	Jongen 3 jaar	bloederige diarree	Rundergehakt en hamburger van eerder genoemde supermarkt (keten B)	Extra surveillance keten B supermarkt; uit 3 filialen: rundertartaar, en -gehakt 3x, kalfsgehakt 1x, jumboburger 2x, steak du boeuff 1x, hamburger en runder-saucijs 2x, rundervink 1x	Alles negatief 0007-0022
December (CIE331)	Man 52 jaar	onbekend geen vragenlijst.	Vegetarische burger van snackbar	Bamischijf	Alles negatief (onderzoek VWA gestart op verzoek patiënt zelf) Geen cluster

consumptie ook inderdaad tot de infectie heeft geleid. Desalniettemin is de observatie opmerkelijk. Indien de toename geen artefact betreft kan deze veroorzaakt zijn door ofwel een gewijzigd consumptiepatroon in de Nederlandse bevolking, waarbij rauw en halfgaar rundvlees aan populariteit won, ofwel de besmettingsgraad van het rundvlees was hoger dan in voorgaande jaren. Routine monitoring van diverse vleessoorten door de VWA liet zien dat, nadat een aantal jaren geen STEC O157 in het vlees werd aangetroffen, in 2003 1 vleesmonster en in 2004 3 vleesmonsters (1 rundvlees- (0,1%), 1 kalfsvlees- (0,4%) en 1 filet américain (0,2%)-monster) positief waren voor STEC O157. Deze resultaten wijzen op de mogelijkheid van een toegenomen besmettingsgraad.

Binnen de door het RIVM gecoördineerde surveillance van zoönosenverwekkers bij landbouwhuisdieren worden onder meer wekelijkse monsters van melkkoeien en vleeskalveren onderzocht op het vóórkomen van STEC O157. STEC O157 is bij melkkoeien in 2001, 2002 en 2004 (2003 geen bemonstering in verband met de epidemie van aviaria influenza) in respectievelijk 11%, 14% en 9% van de koppels aangetoond, en laat geen trend zien gedurende de onderzoeksperiode (persoonlijke mededeling Van de Giessen).⁴ Voor vleeskalveren werd een significant stijgende trend gezien van 2001 naar 2002 (besmettingspercentages respectievelijk 12% en 24%), waarschijnlijk door een toename van bedrijven met rosékalveren, die vaker besmet blijken te zijn dan witvleeskalveren. Echter voorlopige resultaten van 2004 laten zien dat de prevalentie onder vleeskalveren in dat jaar weer is afgenomen tot 14% (persoonlijke mededeling Van de Giessen). De mogelijke toename in besmet vlees evenals de toename van STEC O157-patiënten die consumptie van rauw of halfgaar rundvlees melden lijkt dan ook niet verklaard te kunnen worden door een verdere toename van STEC O157 in de primaire sector. Nader onderzoek zou moeten uitwijzen of de oorzaak hiervan eventueel is gelegen in de hygiënische bedrijfsvoering van het slachtproces.

De PFGE-clusteranalyse voor 2004 liet 4 maal een cluster zien van mogelijk gerelateerde ziektegevallen waarbij de epidemiologische informatie dit ondersteunde. Twee maal betrof dit een cluster waarbij rauw rundvlees zeer waarschijnlijk de bron was. Daarnaast was er sprake van een cluster binnen een gezin. Voor het vierde cluster werd geen bron gevonden, maar werd een gemeenschappelijke factor aannemelijk geacht gezien het zeer kleine interval tussen de eerste ziektedagen en de zeer jonge leeftijd (0-3 jaar) van de patiënten. Door de relatief late uitvoering van de PFGE, waren vervolginterviews echter niet meer mogelijk en de standaardvragenlijst lieten geen overeenkomsten zien. Gupta et al⁵ suggereerden dat gezien de beperkingen van de

PFGE in het onderscheiden van bandenpatronen, voorafgaand aan follow-uponderzoek van mogelijke explosies, de verwantschap tussen de isolaten eerst bevestigd dient te worden door PFGE-analyse met een tweede restrictie-enzym. In sommige gevallen zal dat leiden tot een opsplitsing van het gevonden cluster en clusteronderzoek onnodig maken.

Alhoewel de testactiviteit in de Nederlandse laboratoria nog steeds gestaag toeneemt (in 1996 werd 1,9% van alle bij de streeklaboratoria aangeboden fecesmonsters onderzocht op STEC O157, in 2004 10%), leidt de selectie binnen aangeboden fecesmonsters en het gebruik van kweekmethoden met een relatief lage sensitiviteit tot een onderschatting van de werkelijke incidentie. In een recente publicatie van de surveillancedata van STEC O157 in de Verenigde Staten werd de invloed op de incidentie van verschillen in testbeleid tussen laboratoria (en artsen) duidelijk gemaakt.⁶ Na correctie voor deze factoren waren regionale verschillen beduidend kleiner: de laagste en hoogste ongecorrigeerde incidentie verschilden een factor 7 in vergelijking met een factor 3 voor de gecorrigeerde incidenties. Verder is bekend dat in Nederland de meest gebruikte detectiemethode (kweek op sorbitol MacConkey agar of SMAC met cefixime en telluriet) voor STEC O157 niet in staat is om niet-O157-serogroepen te detecteren. Het belang van deze groep van pathogene *E. coli* wordt daardoor onderschat. In een recent onderzoek naar de risicofactoren voor de ontwikkeling van HUS werd aangetoond dat niet zo zeer het O-type van belang is maar eerder de gecombineerde aanwezigheid van het *ea* en *stx*₂.⁷ Hieruit blijkt dat ook voor de klinisch meest ernstige ziektegevallen (een deel van) de non-O157 STEC een rol kunnen spelen. In onze vorige rapportage werd reeds opgemerkt dat in Frankrijk, Italië, Denemarken, Duitsland en Oostenrijk de non-O157 STEC inderdaad, naast STEC O157, een belangrijke rol spelen bij HUS en in Australië zelfs domineren onder de HUS-patiënten. Echter, in het Verenigd Koninkrijk, Ierland en de VS hebben de STEC O157-stammen nog steeds sterk de overhand,⁸ wat laat zien dat er geografische verschillen bestaan in circulerende serogroepen. Verder blijkt het belang van non-O157 STEC ook uit het feit dat zij, net als STEC O157, kunnen leiden tot explosies. Dit alles benadrukt de noodzaak voor laboratoria om klinische specimens ook te screenen op non-O157 STEC om inzicht te krijgen in het belang van deze groep darmbacteriën in Nederland.

Deze noodzaak is via de Nederlandse literatuur onder de aandacht van de beroepsgroep van medisch microbiologen gebracht.⁹ Daarnaast is ter bevordering van de implementatie van meer brede STEC-diagnostiek, in 2005 een RIVM-project van start gegaan waarbij, in samenwerking met een aantal medisch microbiologische laboratoria, een real-time

PCR wordt ontwikkeld voor detectie van alle STEC. Vervolgens zal daarmee de STEC-prevalentie in de fecesmonsters die worden ontvangen op de laboratoria worden bepaald. Aangezien naar verwachting de prevalentie relatief laag zal zijn^{10,11} wordt de prevalentieschatting beperkt tot een aantal klinisch relevante subgroepen van patiënten waarvoor feces wordt ingezonden naar de laboratoria. Resultaten van dit project worden in de eerste helft van 2007 verwacht.

Conclusie

Geconcludeerd wordt dat er in 2004 in Nederland sprake was van een relatief lage incidentie van laboratoriumbevestigde STEC O157-infecties. Anders dan in eerdere jaren werd consumptie van rauw of halfgaar rundvlees relatief frequent gerapporteerd door patiënten, terwijl contact met landbouwhuisdieren of mest juist relatief minder vaak werd genoemd. Of deze verschuiving ook een daadwerkelijke verschuiving in het relatieve belang van deze risicofac-

toren voor het oplopen van STEC O157-infecties in Nederland weerspiegelt, is niet te zeggen op basis van de beschikbare gegevens. Wel werd in 2004 door de VWA in 3 vleesmonsters STEC O157 aangetoond, ten opzichte van geen tot 1 positief vleesmonster per jaar in de periode 2000-2003. Nader onderzoek is nodig om na te gaan of er sprake is van een werkelijke toename van besmet vlees in Nederland en of de oorzaak hiervan eventueel is gelegen in de hygiënische bedrijfsvoering van het slachtproces.

Alle GGD'en en medisch microbiologische laboratoria worden hartelijk bedankt voor hun medewerking bij de verzameling van de patiëntgegevens en het insturen van isolaten. Daarnaast worden de medewerkers van de Keuringsdiensten van Waren bedankt voor het onderzoek naar landbouwhuisdieren en verdacht voedsel.

Literatuur

1. Havelaar AH, Duynhoven YTHP van, Nauta MJ, Bouwknegt M, Heuvelink AE, Wit GA de, Niewenhuizen MGM, Kar NCAJ van de. Disease burden in the Netherlands due to infections with shiga-toxin producing *Escherichia coli* O157. *Epidemiol Infect* 2004;132:467-84.
2. Duynhoven YTHP van, Zwaluw WK van der, Jager CM de, Heuvelink AE, Maas HME, Pelt W van, Wannet WJB. Intensive surveillance van Shiga toxine-producerende *Escherichia coli* O157 in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 2004;15:251-7.
3. Heuvelink AE, Oord G van der, Duynhoven YTHP van. Soepballetjes brengen de zaak aan het rollen. *Infectieziekten Bulletin* 2004;15:45-6.
4. Bouwknegt M, Dam-Deisz WDC, Wannet WJB, Pelt W van, Visser G, Giessen AW van de. Surveillance of zoonotic bacteria in farm animals in The Netherlands. Results from January 1998 until December 2002. RIVM report 330050001/2003. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2003.
5. Gupta A, Hunter SB, Bidol SA, Dietrich S, Kincaid J, Salehi E, Nicholson L, Genese CA, Todd Weinstein S, Marengo L, Kimura AC, Brooks JT. *Escherichia coli* O157 cluster evaluation. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1856-8.
6. Bender JF, Smith KE, McNeese AA et al. Factors affecting surveillance data on *Escherichia coli* O157 infections collected from FoodNet Sites, 1996-1999. *Clin Infect Dis* 2004;38 (suppl 3):S157-S164.
7. Ethelberg S, Olsen KEP, Scheutz F, Jensen C, Schiellerup P, Engberg J, Munk Petersen A, Olesen B, Gerner-Smidt P, Molbak K. Virulence factors for hemolytic uremic syndrome, Denmark. *Emerg Infect Dis* 2004;10:842-7.
8. Lynn RM, O'Brien SJ, Taylor M, Adak GK, Chart H, Cheasty T, Coia JE, Gillespie IA, Locking ME, Reilly WJ, Smith HR, Waters A, Willshaw GA. Childhood hemolytic uremic syndrome, United Kingdom and Ireland. *Emerg Infect Dis* 2005;11:590-6.
9. Duynhoven YTHP van, Zwaluw WK van der, Jager CM de, Heuvelink AE, Maas HME, Pelt W van, Wannet WJB. Shiga toxine-producerende *Escherichia coli* O157 in Nederland: microbiologische resultaten van de intensieve surveillance. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2003;11:40-6.
10. Blanco JE, Blanco M, Alonso MP, Mora A, Dahbi G, Coira MA, Blanco J. Serotypes, virulence genes, and intimin types of Shiga toxin (verotoxin)-Producing *Escherichia coli* isolates from human patients: prevalence in Lugo, Spain, from 1992 through 1999. *J Clin Microbiol* 2004;42:311-9.
11. Bennett-Wood VR, Russell J, Bordun A-M, Johnson PDR, Robins-Browne RM. Detection of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* in patients attending hospital in Melbourne, Australia. *Pathol* 2004;36:345-51.

A B S T R A C T S

**Influenza virus surveillance; antigenic cartography and the influenza archipelago**

A global surveillance network monitors the antigenic and genetic changes in epidemic influenza viruses to ensure that influenza vaccines remain efficacious against newly emerging virus variants. We have developed mathematical methods to quantify and visualize the antigenic properties of influenza viruses. We have used these methods to analyse the antigenic changes that have occurred in influenza A (H3N2) viruses since their introduction in humans in 1968 until 2003. We have shown: 1) that antigenic evolution is clustered and mostly two-dimensional; 2) a higher rate of antigenic evolution between clusters than within; 3) a remarkable correspondence between antigenic and genetic evolution but with important exceptions of epidemiological significance; 4) a punctuated antigenic evolution compared to a more continuous genetic evolution. The antigenic cartography methods increase the value of surveillance data and facilitate vaccine strain selection, by allowing a finer-grain interpretation of antigenic data, a way to interpret complex data in a simple visual format, and a better integration of antigenic and genetic data. Here we provide a simplified explanation of the methods and highlight our most important observations so far.

Enhanced surveillance of Shiga toxin producing *Escherichia coli* in 2004

Since January 1999, an enhanced surveillance of Shiga toxin (Stx)-producing *Escherichia coli* (STEC) O157 has been implemented in the Netherlands. In 2004, 35 symptomatic cases were diagnosed with STEC O157. This was relatively low compared with the number in previous years (annually 36 to 57). A known risk factor, such as contact with farm animals or manure, consumption of raw or undercooked beef, raw milk or contact with a symptomatic individual was reported by 54% of the patients. Remarkably, a relatively high number of cases in 2004 reported consumption of raw or undercooked beef (42% of all patients reporting consumption of beef versus 14-23% of patients consuming beef in previous years), while contact with animal (manure) was reported relatively infrequent (12% in 2004 versus 20-28% in 1999-2003). In 2004, cluster analyses of the fingerprints of bacterial DNA from the STEC O157 isolates (by pulsed-field gel electrophoresis) suggested fourteen times a relationship between several patients. For four clusters this was supported by additional epidemiological information (two clusters linked to consumption of undercooked beef, one household cluster and one cluster among young children with unknown source). In conclusion, in 2004 the incidence of laboratory-confirmed STEC O157 infections slightly decreased. Descriptive analyses of possible risk factors suggested a relative decrease in cases for whom animal (manure) contact played a role in the transmission with a simultaneous increase in cases with contaminated beef as the possible source of infection.



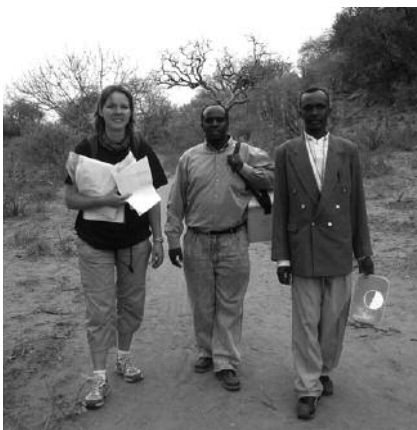
IN DEN VREEMDE

In het (maïs)veld

'Welkom thuis', sprak de KLM-stewardess me toe, toen het vliegtuig op Schiphol landde. Ik moest haar echter corrigeren, want ik was slechts op doorreis van Atlanta (Verenigde Staten) naar Nairobi voor onderzoek naar een uitbraak van acute aflatoxicose in het oosten van Kenia. De afdeling Disease Outbreak Management Unit (DOMU) van het Keniaanse Ministerie van Gezondheid, had het CDC Kenia en het National Center for Environmental Health (NCEH) van CDC Atlanta, uitgenodigd om epidemiologische assistentie te verlenen bij het onderzoek. Voor mij betekende dit dat ik mijn 2e verjaardag als Epidemic Intelligence Service (EIS) Officer zou vieren 'in het (maïs)veld'.



Acute aflatoxicose kan optreden als voedsel met een hoog gehalte aan aflatoxine wordt geconsumeerd. Aflatoxine is een verzamelnaam voor mycotoxinen. Producten waarin aflatoxine veelal voorkomen zijn onder andere granen, maïs en noten. In april 2004 werd het oosten van Kenia getroffen door de grootste aflatoxicose-uitbraak ooit gerapporteerd. Het eten van zelfverbouwde en zelf geoogste maïs bleek een risicofactor te zijn voor het ontwikkelen van acute aflatoxicose. In mei 2005 werd door het ziekenhuissurveillancesysteem een verhoogd aantal gevallen van geelzucht gesignaleerd, wat mogelijk kon duiden op acute aflatoxicose. Een oriënterend onderzoek uitgevoerd door DOMU en door de Keniaanse equivalent van EIS, het 'Field Epidemiology and Laboratory Training Program' suggereerde een uitbraak van acute aflatoxicose.



Drie weken veldwerk in Kenia was voor mij een indrukwekkende, intensieve en zeer leerzame ervaring. Zo was het bijvoorbeeld een logistieke uitdaging om binnen enkele dagen 5 teams samen te stellen die ons zouden assisteren. Ieder team moest tenminste bestaan uit iemand die Swahili en Kikamba sprak, iemand die bloed kon prikken en het was ook handig als we iemand hadden die bekend was in het gebied, want de dorpjes die we zouden gaan bezoeken stonden echt niet op een kaart. Ook al voldeed ik aan geen enkele eis, gelukkig kon ik toch een relevante bijdrage leveren aan het onderzoek. Zo was ik betrokken bij de discussies over het studiedesign en het ontwikkelen van de survey. Ik communiceerde met de 2 ethische commissies die soms tegenstrijdige zaken van ons verlangde, ik selecteerde de 36 dorpjes waar we 8 huishoudens zouden gaan bezoeken en ik instrueerde en trainde de lokale teamleden. Samen met mijn collega van CDC Atlanta hadden we de algehele supervisie over de mensen in het veld. Het was een boeiende ervaring die veel indruk op me heeft achtergelaten.

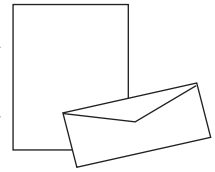


Op 1 juli 2005 werd mijn 2e en laatste jaar als EIS-officer ingeluid. Na lange werkdagen waren we te uitgeput om dit te vieren, toch had ik me geen betere plek kunnen voorstellen om deze dag te vieren. Ik was 'in het veld', in een klein dorpje in Kenia.

Tijdens mijn presentatie over dit onderzoek liet ik verschillende mooie foto's zien. Men keek wel even verbaasd toen er tussen de foto's van de droge, dorre Keniaanse maïsvelden opeens een groen maïsveld voorbij kwam. Het bewijs van een ééndaags bezoek aan Nederland toen we via Schiphol weer terugvlogen naar Atlanta.

Masja Straetemans, e-mail: Bwg7@cdc.gov

INGEZONDEN BRIEF



Koepokken bij een boerendochter

Deze melding in de rubriek Gesignaleerd (Infectieziekten Bulletin 2005;16:229) betrof ongetwijfeld cowpox en niet koepokken. Om alle verwarring met het voor de enting tegen pokken gebruikte vacciniavirus uit te bannen werd het in het wild voorkomende virus cowpox genoemd. Vroeger veroorzaakte dit vaak een besmetting van melkvee aan de uiers, overgebracht door de handen van de melkers. In de tijd dat er nog met vacciniavirus werd gevaccineerd kwamen poklaesies aan de uiertepels en de vingers van melkers door beide virussen vaak voor. Alleen door virologische diagnostiek kon toen het onderscheid worden gemaakt.

Cowpox bij de mens kan een ernstige ziekte zijn, niet alleen door de vaak hemorragische pok en bijkomende koorts, maar er is zelfs een geval van encefalitis gemeld, lijkend op encefalitis postvaccinalis.

Ik heb geen idee hoe vaak cowpox nu nog voorkomt. In de jaren '80 vonden we meestal een paar gevallen per jaar. Had de boerendochter in 2005 een kat? Of waren er toch koeien besmet? Het moet op de lip een pijnlijke infectie zijn geweest. Als er foto's zijn gemaakt zou een publicatie in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde in de rubriek "Diagnose in beeld" de moeite waard zijn. Maar mijn reactie is in de eerste plaats bedoeld om te wijzen op het onjuiste begrip koepokken.

Dr. J.G. Kapsenberg, voor haar pensionering werkzaam als arts-viroloog op het RIVM, e-mail: kapsenberg24@zonnet.nl



Reactie op de brief

De melding in de rubriek Gesignaleerd betrof inderdaad cowpox en geen koepokken. De letterlijke vertaling van cowpox is koepokken, maar dat geeft verwarring met vaccinia. De diagnose werd gesteld door middel van een moleculaire typeringsmethode die onderscheid kan maken tussen verschillende orthopoxvirussen, te weten cowpox, monkeypox, vaccinia en variola. Het is ons helaas niet

bekend of de boerendochter cowpox via contact met katten of koeien opliep. Op dit moment wordt gemiddeld één geval van cowpox per jaar gediagnosticeerd op de afdeling Virologie van het RIVM-LIS.

Dr. H. Vennema, moleculair viroloog, Afdeling Virologie, RIVM-LIS, e-mail: harry.vennema@rivm.nl.

AANKONDIGINGEN & MEDEDELINGEN

Cursussen Hogeschool Arnhem en Nijmegen

Hogeschool  van Arnhem en Nijmegen

Master of Molecular Life Sciences

Startdatum: diverse momenten per jaar.
 Omvang: Fulltime 1 jaar, Parttime 2 jaar
 Kosten: € 8.250,- (FT) / € 9.600,- (PT)

Klinische cytologie

Startdatum: 12 januari 2006
 Omvang: 10 dagen, 9.30-16.00 uur
 Kosten: € 1.391,-

Immunologie

Startdatum: september 2006
 Omvang: 11 dinsdagen, 18.00 - 21.00 uur
 Kosten: € 644,- ; Leden Sanquin: € 526,-
 Locatie: Sanquin Bloedvoorziening, Plesmanlaan 125, 1066 CX Amsterdam.

Immuunhematologie

Startdatum: januari 2006
 Omvang: 15 dinsdagen, 18.00 - 21.00 uur
 Kosten: € 861,- ; Leden Sanquin: € 701,-
 Locatie: Sanquin Bloedvoorziening, Plesmanlaan 125, 1066 CX Amsterdam.

Bloedbankkunde

Startdatum: september 2006
 Omvang: 13 dinsdagen, 18.00 - 21.00 uur
 Kosten: € 791,- ; Leden Sanquin: € 644,-
 Locatie: Sanquin Bloedvoorziening, Plesmanlaan 125, 1066 CX Amsterdam.

GMP voor bloedbanken

Startdatum: januari 2006
 Omvang: 6 dagen, 09.00-17.00 uur
 Kosten: € 1.842,- ; Leden Sanquin: € 1.314,-
 Locatie: Sanquin Bloedvoorziening, Plesmanlaan 125, 1066 CX Amsterdam.

Medisch parasitologische laboratoriumdiagnostiek

Startdatum: september/oktober 2006
Omvang: 6 dinsdagen, 15.00-21.00 uur
Kosten: € 908,- (excl. cursusboek)

Workshop Laboratoriumdiagnostiek van malariaparasieten

Startdatum: 24 januari 2006
Omvang: 1 dinsdag, 09.00-17.00 uur
Kosten: € 295,-

Laboratoriumtechnieken van malariaparasieten

Startdatum: 11 januari 2006
Omvang: 3 woensdagen en 1 vrijdag, 09.00-17.00 uur
Kosten: € 1.095,-

Laboratoriumdiagnostiek van schimmels en gisten

Startdatum: 10 januari 2006
Omvang: 12 avonden, 17.00 – 20.30 uur
Kosten: € 1.600,- (onder voorbehoud)

Infectious Diseases (module MMLS)

Startdatum: september 2006
Kosten: € 2625,-

Voor alle cursussen geldt dat ze gegeven worden op Hogeschool van Arnhem en Nijmegen, Laan van Scheut 2, 6525 EM Nijmegen, tenzij anders vermeld. Meer informatie via T: 024-3531978, E: corina.vandenbergh@han.nl, I: www.kenniscentrum.han.nl.

NSPOH

Netherlands School of
Public & Occupational Health

Cursussen NSPOH

Ondernemerschap en marktwerking in de OGZ

Over actuele ontwikkelingen op het gebied van ondernemerschap en marktwerking, die andere inzichten en competenties vragen van professionals in de openbare gezondheidszorg.

Doelgroep: Arts AGZ, arts JGZ, arts Maatschappij & Gezondheid, hoofd van een afdeling, beleidsmedewerker, epidemioloog, projectmanager, professional of een projectcoördinator werkzaam bij een GGD, GGZ, zorgverzekeraar, thuiszorgorganisatie, nationaal instituut, koepelorganisatie, in de verslavingszorg of bij een relevante overheidsinstantie. U beschikt over vier jaar werkervaring op academisch of managementniveau in de openbare gezondheidszorg.

Kosten: € 825

Data: woensdag 23 en 30 november en 7 december 2005.

Inleiding in de epidemiologie

U vindt onderzoek naar de gezondheid belangrijk in uw werk. In deze module leert u meer over de methoden en technieken van epidemiologisch onderzoek. Deze module kan dienen ter voorbereiding van evidence-based werken in de OGZ, het tweede traject in de opleiding Master Public Health.

Doelgroep: Midcareer professionals in de Openbare Gezondheidszorg: arts, beleidsmedewerker, epidemioloog, GVO-functionaris, (project-)manager of een (project-)coördinator. U beschikt over vier jaar werkervaring op academisch of managementniveau in de openbare gezondheidszorg.

Kosten: € 1180

Data: Donderdag, vrijdag, maandag en dinsdag 12, 13, 16 en 17 januari 2006.

Visie op de Public Health

U leert hoe u met huidige ontwikkelingen kunt omgaan, uitgaande van de recente geschiedenis van bevordering en bescherming van gezondheid.

Doelgroep: Alle professionals werkzaam in de Openbare Gezondheidszorg zoals artsen algemene gezondheidszorg, jeugdartsen, leidinggevenden, beleidsmedewerkers, epidemiologen, huisartsen, professionals werkzaam in de GHOR, gezondheidsbevorderaars en preventiemedewerkers, onderzoekers en gemeenteambtenaren en artsen Arbeid & Gezondheid.

Kosten: € 825

Data: 23, 24 en 30 januari 2006.

Evidence based werken in de OGZ

In dit tweede traject in de Opleiding Master Public Health leert u verantwoord, transparant en onderbouwd werken. In de OGZ wordt steeds meer gewerkt op basis van effectief gebleken methoden. Maar waar vindt u informatie over effectiviteit, hoe is deze te interpreteren en hoe kunt u zelf een bijdrage leveren aan het opbouwen van dergelijke kennis voor evidence-based werken? Dit traject gaat over het zoeken, vinden en gebruiken van wetenschappelijke kennis, over het maken van evidence-based policy en het transparant en onderbouwd werken. Juist het vinden van harde bewijsvoering voor het onderbouwen van keuzes is vaak moeilijk in de openbare gezondheidszorg. Enerzijds ontbreekt het (nog) aan deze kennis, anderzijds vraagt de lokale situatie of de actualiteit om contextspecifieke oplossingen. Beleid en beleidskeuzes kunnen op andere argumenten gebaseerd zijn dan op zuiver rationele, wetenschappelijke kennis.

Doelgroep:	Midcareer professionals in de Nederlandse Openbare Gezondheidszorg zoals sociaal geneeskundigen, leidinggevendenden, gezondheidsbevorderaars, beleidsmedewerkers, epidemiologen, huisartsen en andere werkers in de openbare gezondheidszorg.
Data:	6 donderdagen: 26 januari, 2 en 16 februari, 9 en 23 maart en 6 april 2006.
Kosten:	€ 3000

Meer informatie over de genoemde cursussen kunt u opvragen via www.nspoh.nl , tel. 020-5664949, info@nspoh.nl

Eurosurveillance

www.eurosurveillance.org



Eurosurveillance, volume 10, nr.10, oktober 2005

- Disseminated and chronic Lyme borreliosis in Norway, 1995 – 2004
- New diagnoses of HTLV infection in England and Wales: 2002-2004
- Completeness of malaria notification in the Netherlands 1995-2003 assessed by capture-recapture method
- Late detection of a shigellosis outbreak in a school in Madrid
- Surveillance of listeria infections in Europe
- European recommendations for the management of healthcare workers occupationally exposed to hepatitis B virus and hepatitis C virus

REGISTRATIE INFECTIEZIEKTEN

Meldingen Infectieziektenwet

	Week 29 - 32 totaal	Week 33 - 36 totaal	Week 37 - 40 totaal	Totaal t/m week 40 2005	Totaal t/m week 40 2004
Groep A					
Kinderverlamming	-	-	-	-	-
SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)	-	-	-	-	-
Groep B					
Bacillaire dysenterie	62	43	58	339	218
Botulisme	-	-	-	-	-
Buiktyphus	1	5	1	19	27
Cholera	-	-	-	2	1
Creutzfeldt-Jakob's Disease - Klassiek	1	2	2	12	13
Creutzfeldt-Jakob's Disease - Variant	-	1	-	-	-
Difterie	-	-	-	-	-
Febris recurrens	-	-	-	-	-
Hepatitis A	12	17	32	164	345
Hepatitis B	150	133	128	1397	1405
Hepatitis C Acuut	4	1	-	24	28
Hepatitis C Acuut en Drager	-	-	2	-	-
Hondsdolheid	-	-	-	-	-
Kinkhoest	404	437	572	5219	6427
Legionellose	24	32	46	194	170
Mazelen	-	2	-	2	11
Meningokokkose	18	13	13	205	243
Paratyphus A	2	-	7	15	-
Paratyphus B	1	3	8	8	-
Paratyphus C	1	-	1	-	-
Pest	-	-	-	-	-
Tuberculose *	-	-	-	-	-
Virale hemorrhagische koorts	-	-	-	-	-
Vlektyphus	-	-	-	-	-
Voedselvergiftiging of voedselinfectie *	-	-	-	-	-
Groep C					
Brucellose	1	1	-	2	6
Enterohemorragische E.coli	3	3	8	30	26
Gele koorts	-	-	-	-	-
Leptospirose	2	3	2	16	11
Malaria	26	14	22	224	242
Miltvuur	-	-	-	-	-
Ornithose/psittacose	4	3	2	35	27
Q-koorts	-	-	1	4	16
Rodehond	13	3	1	356	6
Trichinose	-	-	-	-	-

* Zie periodiek overzicht.

Contactpersoon: A. Warris-Versteegen, IGZ 070 - 3405972.

Meldingen virologische ziekteverwekkers

	Week 29 - 32 totaal	Week 33 - 36 totaal	Week 37 - 40 totaal	Totaal t/m week 40 2005	Totaal t/m week 40 2004
Enterovirus	129	74	117	553	598
Adenovirus	52	27	58	653	446
Parechovirus	-	1	1	2	
Rotavirus	4	7	10	1255	909
Noro/SRV	2		-	31	
Influenza A virus	3	-	-	633	321
Influenza B virus	-	1	5	175	37
Influenza C virus	-	-	-	1	1
Parainfluenza	13	21	22	304	247
RS-virus	2	5	16	953	1082
Rhinovirus	7	19	35	236	123
Mycopl.pneumoniae	40	40	63	502	271
hMPV	-	-	-	-	
Coronavirus	-	-	1	1	
Chlamydia psittaci	1	1	1	25	19
Chlamydia pneumoniae		-	2	2	
Chlamydia trachomatis	790	806	951	7761	6319
HIV 1		32	49	81	
HIV 2		1	1	2	
Htlv	-	-	1	2	1
Hepatitis A virus	5	4	12	67	103
Hepatitis B virus	74	78	91	865	680
Hepatitis C virus	44	67	58	569	467
Hepatitis D virus	-	2	-	5	2
Hepatitis E virus	1	-	-	6	1
Bofvirus	-	-	2	12	3
Mazelenvirus	-	-	-	2	4
Rubellavirus	5	2	4	38	8
Parvovirus	22	15	12	192	179
Coxiella burnetti	-	1	1	8	10
Rickettsiae	-	2	1	3	
Dengue virus	5	6	6	27	11
Hantavirus	-	-	1	2	
West-Nile Virus	-	-	-	-	
Overige 1			-	-	
Overige 2		-	-	-	

De weergegeven getallen zijn gebaseerd op de aantallen positieve resultaten zoals gemeld door de leden van de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie. Zonder toestemming van deze werkgroep mogen deze gegevens niet voor andere doeleinden worden gebruikt. Contactpersoon enterovirussen: H. v.d. Avoort, RIVM 030-2742059. Contactpersoon overige virussen: P. Brandsema, RIVM 030-2743652.

INHOUD

311	Gesignaleerd
314	Berichten <ul style="list-style-type: none">• Recente ontwikkelingen rond aviaire influenza H5N1• Voorbereiding op grote epidemieën nog onvoldoende• Tweede PIENTER-project begin 2006 van start• Kinderen met HIV• 10 jaar LCI
322	Interview <ul style="list-style-type: none">• Een terugblik op 10 jaar LCI
324	Uit het veld <ul style="list-style-type: none">• Proeven van de natuur: Schoolkinderen ziek na het drinken van rauwe melk• Consumptie van rauwe melk geeft gezondheidsrisico
330	Artikelen <ul style="list-style-type: none">• Influenzavirussurveillance: antigene cartografie en de influenza-archipel• Hoe stond het met de Shiga toxineproducerende <i>Escherichia coli</i> O157 in Nederland in 2004?
343	Abstracts
344	In den Vreemde <ul style="list-style-type: none">• In het (maïs)veld
345	Ingezonden brief <ul style="list-style-type: none">• Koepokken bij een boerendochter• Reactie op ingezonden brief
346	Aankondigingen & mededelingen
350	Registraties Infectieziekten <ul style="list-style-type: none">• Meldingen Infectieziektenwet (week 37-40)• Meldingen virologische ziekteverwekkers (week 37-40)

Nieuwe abonnementen of adreswijzigingen graag doorgeven aan:

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

Inzending van kopij

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