

INFECTIEZIEKTEN | *Bulletin*

NUMMER 12 DECEMBER 2006

JAARGANG 17

Een selectie van de onderwerpen

- Virulentie en overdraagbaarheid van *Mycobacterium tuberculosis*
- Nederlandse tuberculosesituatie in 2003 en 2004
- Intensieve surveillance van *Listeria monocytogenes*
- Vectoren van het West Nile-virus
- Is tickborne encefalitis een dreiging voor Nederland?

rivm

Rijksinstituut
voor Volksgezondheid
en Milieu

Het Infectieziekten Bulletin is een uitgave van het Centrum Infectieziektebestrijding van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), in samenwerking met de GGD'en, de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, de Vereniging voor Infectieziekten en de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Het Infectieziekten Bulletin is een medium voor communicatie en informatie ten behoeve van alle organisaties en personen die geïnformeerd willen zijn op gebied van infectieziekten en infectieziektebestrijding in Nederland. De verantwoordelijkheid 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

- Hoofdredactie** **Mw. W.L.M. Ruijs**, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM
(helma.ruijs@rivm.nl)
- Eindredactie** **P. Bijkerk**, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM
(paul.bijkerk@rivm.nl)
Postbus 1, 3720 BA Bilthoven
Telefoon: (030) 274 35 51
Fax: (030) 274 44 09
- Redactiesecretariaat** **Mw. M. Bouwer**, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM
(marion.bouwer@rivm.nl)
Telefoon: (030) 274 30 09
Fax: (030) 274 44 09
- Redactieraad** **Mw. A.A. Warris-Versteegen**, namens de Inspectie voor de Gezondheidszorg
(aa.warris@igz.nl)
B. Mulder, namens de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
(b.mulder@labmicta.nl)
C.A.J.J. Jaspers, namens de Vereniging voor Infectieziekten
(c.a.j.j.jaspers@mindef.nl)
H.C. Rümke, namens de Interfacultaire Werkgroep Pediatrische Infectiologie
(rumke@vaxinostics.com)
Mw. A. Rietveld, namens het Landelijk Overleg Infectieziektebestrijding van de GGD'en
(a.rietveld@ggdhvb.nl)
Mw. T.D. Baayen, namens de Vereniging voor sociaal verpleegkundigen
(dbaayen@gggd.amsterdam.nl)
Mw. A. Suijkerbuijk, namens het Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, Clb, RIVM
(awm.suijkerbuijk@rivm.nl)
W. Luytjes, namens het Nederlands Vaccin Instituut
(willem.luytjes@nvi-vaccin.nl)
J.H. Richardus, namens afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC
(j.richardus@erasmusmc.nl)
B. Wilbrink, namens het Laboratorium voor Infectieziektediagnostiek en Screening, Clb, RIVM
(berry.wilbrink@rivm.nl)
Mw. J. Rahamat, namens het Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, Clb, RIVM
(janette.rahamat@rivm.nl)
- Ontwerp en layout** **Uitgeverij RIVM**
- Productie** **Reprocentrum RIVM**

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

ISSN-nummer: 0925-711X



GESIGNALEERD

Deze rubriek belicht binnen- en buitenlandse signalen op infectieziektegebied. De berichten zijn afkomstig uit 3 bronnen: het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR), Inf@ct en het signaleringsoverleg. Het LCR brengt risico's voor reizigers in kaart en adviseert hen over preventieve maatregelen. Inf@ct is de elektronische berichtenservice van de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding (LCI) van het RIVM-Cib. In het signaleringsoverleg wordt wekelijks op het RIVM-Cib gesproken over toename van bestaande of opkomst van nieuwe infectieziekten. Hieronder volgt een overzicht van de signalen tot en met 30 november 2006.

Binnenland

***Vibrio alginolyticus*-infecties na zwemmen in de Noordzee**

Drie Nederlandse patiënten hebben de afgelopen zomer een *Vibrio alginolyticus*-infectie opgelopen nadat ze op 3 verschillende plaatsen hadden gezwommen in de Oosterschelde. Twee patiënten hadden een wondinfectie, 1 patiënt een otitis. In alle gevallen werd *Vibrio alginolyticus* geïsoleerd. De patiënten herstelden volledig na behandeling met antibiotica. Ook in watermonsters kon *Vibrio alginolyticus* aangetoond worden. Deze infecties houden waarschijnlijk verband met de warme julimaand: een hogere temperatuur van het zeewater bevordert de groei van *Vibrio*-stammen (Bron: Eurosurveillance Weekly).

***Hiv*-infecties en *chlamydia* in Nederland nemen toe**

Het aantal mensen in Nederland dat aids krijgt of aan de ziekte overlijdt neemt af. Tegelijkertijd vertoont het aantal hiv-besmettingen een stijgende lijn, welke grotendeels op het conto geschreven kan worden door onveilige seks onder mannen die seks hebben met mannen. In 2005 werden 950 nieuwe patiënten met een hiv-infectie geregistreerd. Het totale aantal bij de stichting HIV-monitoring geregistreerde infecties ligt rond de 12.000. Homoseksueel contact was bij ruim de helft van de nieuw-geïnfecteerden de besmettingsbron. Daarnaast is er een kleinere, maar wel groeiende groep die besmet raakte via heteroseksuele contacten. Daarvan is meer dan de helft vrouw. Volgens gegevens van UN AIDS blijft wereldwijd het aantal hiv/aids-patiënten toenemen. Belangrijkste toenames in het aantal hiv-infecties zijn te zien in Oost-Europa en Centraal-Azië.

In 2005 nam het absolute aantal gevallen van chlamydia toe met 15% tot 5146. Deze stijging kan deels verklaard worden doordat het aantal testen steeg, waardoor meer infecties opgespoord kunnen worden. Het aantal personen

met gonorroe en syfilis daalde licht met 2% respectievelijk 7%. Chlamydia is de meest voorkomende soa en komt relatief vaak voor bij jongvolwassenen; 73% van alle chlamydia-infecties werd vastgesteld bij 15-29 jarigen (Bronnen: Stichting HIV-monitoring en RIVM-rapport 'Hiv en seksueel overdraagbare aandoeningen in Nederland in 2005').

Nieuwe norovirusvarianten dragen bij aan meer uitbraken komende winter

Het bureau LCI heeft een inf@ctbericht uitgebracht in verband met een verwachte toename van norovirusuitbraken komende winter. Dit jaar circuleren 2 nieuwe varianten van het norovirusgenotype II.4. Dit genotype was de laatste 5 jaar verantwoordelijk voor 75% van alle norovirusuitbraken. In 2002 en in 2004 doken eveneens nieuwe varianten van dit genotype op, die in de daarop volgende winters grote aantallen uitbraken veroorzaakten. In de afgelopen zomer kwamen al relatief veel norovirusuitbraken voor, onder andere op cruiseschepen maar ook in verpleeghuizen en ziekenhuizen. Momenteel worden wekelijks gemiddeld 20 norovirusuitbraken gemeld. Het LIS/Cib onderzoekt kosteloos fecesmonsters van uitbraken op norovirus. Om kindercentra, verzorg- en verpleeghuizen, hotels en cruiseschepen te ondersteunen bij de beheersing en bestrijding van norovirus heeft het bureau LCI 3 voorlopige praktische richtlijnen ontwikkeld (Bron: RIVM).

Buitenland

***Chlamydia trachomatis*-variant in Zweden**

In Zweden is een nieuwe variant van *Chlamydia trachomatis* gevonden met een deletie in het cryptische plasmide. Deze stam werd gevonden nadat onverwacht een daling van 25% ten opzichte van het voorgaande jaar in het aantal nieuwe patiënten met een *Chlamydia*-infectie werd gezien. In de Zweedse laboratoria worden zogenaamde NAAT (nucleic acid amplification test)-testen gebruikt voor de diagnostiek van *Chlamydia*. Deze NAAT-test maakt gebruik van het cryptische plasmide. Stammen die negatief testten met deze NAAT, bleken in een andere test wel positief. De mismatch tussen de gebruikte test en de variante stam van *Chlamydia* kan geleid hebben tot onderdiagnose, maar het is de vraag of dit de daling van 25% kan verklaren. Het vermoeden bestaat dat de stam al langer in Zweden circuleert. In Nederland wordt de NAAT-test ook gebruikt voor diagnostiek, we zien echter geen daling van het aantal patiënten met een *Chlamydia*-infectie. Om inzicht te krijgen in de situatie in Nederland zijn 3 grote

soa-laboratoria (Amsterdam, Groningen en Twente-Achterhoek) benaderd, die de NAAT-test gebruiken om na te gaan of er onderdiagnose is in de *C. trachomatis*-data (Bron: Eurosurveillance Weekly).

Onbekende stijging van *Paecilomyces variotii* in Groot-Brittannië

Door 34 laboratoria in Engeland en 1 uit Noord-Ierland zijn in totaal 77 isolaten *Paecilomyces variotii* gekweekt uit bloed. Dit is opmerkelijk omdat er normaal gesproken door het Referentielaboratorium slechts 5 tot 6 isolaten per jaar worden bevestigd. Daarnaast veroorzaakt deze schimmel zelden een invasieve infectie en past het klinische beeld van de patiënten ook niet bij een invasieve schimmelinfectie. Er wordt gedacht aan contaminatie van materiaal voor bloedkweken, maar de Health Protection Agency in Londen gaat ook andere besmettingsbronnen na. In Nederland wordt vooralsnog geen bijzondere stijging gezien: in ISIS zijn tot nu toe in 2006 8 isolaten positief bevonden voor *Paecilomyces variotii* (Bron: Eurosurveillance Weekly).

Verspreiding malaria op Corsica

Op Corsica is voor het eerst sinds 1972 iemand met malaria besmet, die niet recent in het buitenland is geweest en ook nooit gereisd heeft naar gebieden met malaria. De patiënt is mogelijk besmet via een andere patiënt die in

Madagaskar was geweest, een endemisch gebied voor *P. vivax*. De 2 patiënten hadden beide de stad Porto op Corsica bezocht en het vermoeden bestaat dat een lokale mug, de *Anopheles*-mug, voor transmissie van *P. vivax* heeft gezorgd. Het is bij 1 patiënt gebleven en er is dan ook geen reden om de reisadviezen voor Corsica aan te passen (Bron: Eurosurveillance Weekly).

Poliomyelitis in Kameroen

In het noorden van Kameroen is bij een 1-jarig jongetje uit de provincie Borno, in het grensgebied met Nigeria poliomyelitis vastgesteld. Het jongetje was met zijn familie vanuit Nigeria naar Kameroen gereisd. Dit is de eerste patiënt met polio in Kameroen sinds februari 2005. Er wordt, samen met het nabijgelegen Tsjaad, een vaccinatieprogramma overwogen (Bron: WHO).

Humane infecties met het aviaire influenzavirus H5N1

In de verslagperiode heeft de WHO nieuwe patiënten met een infectie met het aviaire influenzavirus H5N1 in Indonesië bekend gemaakt. Op 18 december is het totale aantal patiënten toegenomen tot 74, waarvan 57 met fatale afloop (Bron:WHO).

A.W.M. Suijkerbuijk, Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, Clb, RIVM.

BERICHTEN

Is tickborne encefalitis (TBE) een dreiging voor Nederland?

De Gezondheidsraad heeft het Centrum Infectieziektebestrijding gevraagd om in kaart te brengen wat bekend is over Tickborne Encefalitis (TBE) en wat de mogelijke dreiging van TBE is voor de volksgezondheid. In dit bericht een overzicht van de belangrijkste bevindingen.

TBE wordt veroorzaakt door een flavivirus, dat kan worden overgebracht naar de mens door een tekenbeet. Naast overdracht via teken wordt TBE in zeldzame gevallen overgedragen door het drinken van besmette, ongepasteuriseerde melk. De beste preventie in endemische gebieden is vaccinatie en het voorkomen van tekenbeten.² Risicogroepen zijn buitenrecreanten en landbouw- en bosarbeiders.

Er zijn 13 humane tekenoverdraagbare flavivirussen beschreven die verschillende ziektebeelden kunnen veroorzaken, variërend van encefalitis tot hemorragische koorts (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/Ictv/index.htm>).

Zes van deze virussoorten komen in Europa voor. De naam TBE is – enigszins verwarrend – gereserveerd voor een van deze virussen, dat in Europa klinisch het meest relevant is.¹ Er bestaan 2 subtypen van TBE: een Europees en een Oosters type. Het Europese type, Central European Encephalitisvirus (CEE), veroorzaakt een minder ernstige infectie dan het Oosterse type, Russian-Spring-Summer Encephalitisvirus (RSSE).

Flavivirusinfecties verlopen meestal asymptomatisch, of met milde klinische verschijnselen (influenza-achtige klachten). Als vuistregel wordt aangehouden dat ongeveer 10% van de infecties tot symptomen leidt. Een klein percentage van de symptomatische patiënten heeft neurologische klachten ten gevolge van meningitis en encefalomyelitis die kunnen leiden tot sterfte of chronische neurologische klachten. De case fatality rate bij neurologische klachten door TBE is hoog, maar varieert per subtype van 5 tot 25%.

Verspreiding

De verspreiding van de 2 subtypen virussen is gecorreleerd aan de verspreiding van hun vectoren: *Ixodes ricinus* voor CEE en *Ixodes persulcatus* voor RSSE.³ *Ixodes ricinus*-teken komen algemeen voor in Nederland, waarbij opgemerkt moet worden dat aanwezigheid van deze vector niet automatisch betekent dat ook TBE voorkomt. Het dierlijke reservoir voor TBE wordt voornamelijk gevormd door kleine knaagdieren (*Apodemus*- en *Clethrionomys*-muizen)

maar ook andere zoogdieren kunnen als reservoir dienen.⁴⁻⁷

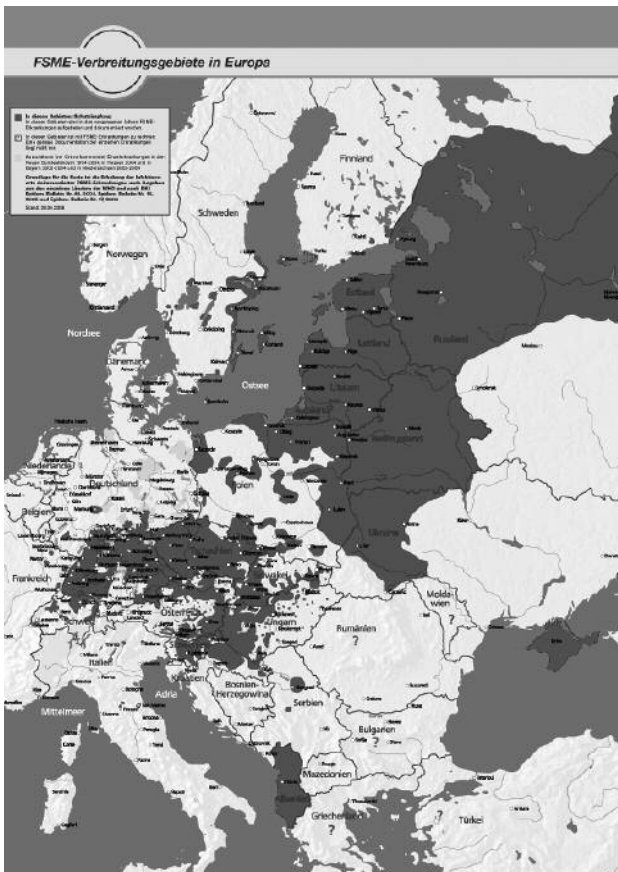
TBE is endemisch in vrijwel alle landen in Centraal- en Oost-Europa.⁸⁻¹¹ Sinds 1980 wordt er een significante toename in TBE-incidentie waargenomen in Centraal-Europa, die niet evenredig over het verspreidingsgebied verdeeld is. Als oorzaak hiervan zijn verandering in menselijk gedrag, waardoor blootstelling aan teken toeneemt, verandering in rapportagemethoden en klimaatveranderingen genoemd.¹²⁻¹⁴ Door de korte viremische fase van het virus in de knaagdierpopulatie lijkt TBE alleen endemisch te worden in gebieden waar co-infectie van tekenlarven en -nimfen mogelijk is. De co-infectie van knaagdieren door zowel larf als nimf vindt alleen plaats onder de juiste klimatologische omstandigheden. Door modelstudies is op basis van gegevens over de huidige verspreiding van TBE in Europa en klimatologische gegevens de toekomstige verspreiding van TBE in Europa geschat. Deze studies voorspellen wel een verschuiving van TBE richting Scandinavië, maar niet naar Nederland.¹³

De meest westelijke grens van permanent endemische TBE-gebieden in Europa ligt momenteel in Midden-Duitsland, voorzover surveillancedata beschikbaar zijn (figuur 1). In het aan Nederland grenzende Nedersaksen in 2002-2004 zijn enkele patiënten gemeld (n=5) die waarschijnlijk lokaal, hoewel niet in het grensgebied met Nederland, besmet zijn.¹⁵

TBE in Nederland

In Nederland wordt TBE alleen gediagnosticeerd bij reizigers naar endemische gebieden. Het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR) adviseert daarom aan reizigers naar specifiek endemische gebieden voorzorgsmaatregelen te nemen tegen tekenbeten en zich tegen TBE te laten vaccineren (<http://www.lcr.nl>).

Diagnostiek wordt, voor zover bekend, gedaan bij Erasmus MC en bij het CIB. Hierbij gaat het om sporadische gevallen (5 positieven in 2005, uit in totaal 90 aanvragen). In alle gevallen blijkt uit de reisanamnese dat er sprake is van blootstelling in een endemisch gebied. Onduidelijk is



Figuur 1: Verspreidingsgebied van TBE volgens opgaven van de WHO en het Robert Koch Instituut (Bron: <http://www.enivd.org/>. IJkdatum: 28-4-2006). (Voor weergave in kleur kijk op www.infectieziektenbulletin.nl)

in hoeverre deze diagnostiek te weinig wordt aangevraagd, door eventuele onbekendheid van behandelaars met het distributiegebied van TBE. In dit verband is het daarom belangrijk te vermelden dat, door de dreiging van de opkomst van een ander flavivirus, het West Nile-virus, het RIVM in 2002 gestart is met een surveillance van onbegrepen neurologische klachten.¹⁶ In het TBE-seizoen (april tot november) worden zo jaarlijks landelijke verheffingen gezien van onverklaarde meningitispatiënten, die echter merendeels kunnen worden toegeschreven aan activiteit van gangbare verwekkers als enterovirus. In het kader van deze surveillance zijn daarom de afgelopen jaren circa 1000 patiënten met onbegrepen neurologische klachten met vermoedelijke virale etiologie onderzocht op muggenoverdraagbare flavivirusinfecties (o.a. West Nile, Japanse encephalitis). Hierbij zijn geen flavivirusinfecties aangetoond. Er is enige mate van serologische kruisreactiviteit tussen flavivirussen, zodat aanwezigheid van TBE-antistoffen eventueel ook tot een positieve uitslag had kunnen leiden. Om TBE-infecties in deze groep patiënten echt uit te sluiten zou deze surveillance voor 2006 en 2007 uitgebreid moeten worden met specifieke testen op TBE.

De dekking van deze surveillance is dusdanig dat, bij 5 TBE-patiënten per jaar, de surveillance 1 of meer van deze 5 patiënten zou detecteren (99% betrouwbaarheid).¹⁶ Ook kan als extra detectie mogelijkheid in de syndroomsurveillance gegevens van onverklaarde meningitis en encephalitis alsnog gezocht worden naar plaatselijke clusters in de tijd als mogelijke indicatie van WNV- of TBE-activiteit in een specifieke regio.

Al in 1989-1991 zijn enkele studies gedaan specifiek gericht op het detecteren van eventueel endemisch voorkomende TBE-infecties in Nederland. Bosarbeiders en mensen die een tekenbeet of erythema migrans (EM) hadden opgelopen werden getest op TBE-virusantlichamen. In deze studies zijn in totaal 718 personen getest en werden 9 seropositief bevonden, waarvan bij 3 personen een in Nederland opgelopen infectie niet uitgesloten werd geacht.^{17,18} Ook is in Nederland onderzoek gedaan naar besmetting van vectoren en dierreservoirs. Het CIB heeft over een periode van 2000-2003 geen TBE gevonden in teken (n=906) of in mogelijke dierreservoirs als wildzwijn (666), herten (13), kleine knaagdieren (90, *Sorex araneus* en *Microtus arvalis*) en vossen (399). Op basis van deze resultaten kan gesteld worden dat TBE destijds waarschijnlijk afwezig was (0-0,3% van de teken geïnfecteerd, 95% betrouwbaarheid).¹⁹

Conclusies

TBE komt op dit moment vrijwel zeker niet endemisch voor in Nederland, maar lijkt wel een toenemend probleem in Europa, waardoor importgevallen vaker voor kunnen komen. Op basis van modelstudies lijkt het onwaarschijnlijk dat TBE-virus zich vanuit Centraal-Europa naar Nederland zal verspreiden. Toch is het opduiken van TBE in Nederland niet helemaal ondenkbaar aangezien deze modelstudies uitgaan van de huidige inzichten in veranderingen van klimaat en de karakteristieken van het virus. Ook zijn in 2002-2004 enkele patiënten in een aan Nederland grenzende regio van Duitsland gesignaleerd, hoewel dat niet het directe grensgebied betrof. Indien meer zekerheid gewenst is dat een eventuele TBE-verschuiving naar Nederland ook snel wordt gesignaleerd zou in Nederland een continue humane TBE-surveillance en een surveillance van vectoren en dierreservoirs moeten worden ingesteld. Zodra via een dergelijke surveillance TBE wordt gesignaleerd kunnen gerichte maatregelen worden genomen zoals de publieksvoorlichting intensiveren en risicogroepen vaccineren. Voor humane TBE-surveillance kan de basale WNV-surveillance worden uitgebreid met TBE-diagnostiek en kan de detectie van locale clusters van onverklaarde meningitis en encephalitis via syndroomsurveillance voor 2006 en 2007 prioriteit krijgen. Een surveillance van vectoren en

dierreservoirs in Nederland zou met name aan de Oostgrens moeten worden opgezet, eventueel in combinatie met al geplande onderzoeken naar teken in het kader van de ziekte van Lyme.

In verband met een tijdige signalering van TBE kan ook gepleit worden voor meer Europese samenwerking en afstemming bij de early warning surveillance van vectoren en hun pathogenen, aangezien een verschuiving richting Nederland waarschijnlijk het eerst in Duitsland kan worden gesignaleerd. Zie hiervoor ook het RIVM-rapport "Zoonoses in Europe".²⁰

C.C. van den Wijngaard¹, C.B.E.M. Reusken², J.W.B. van der Giessen², M.P.G. Koopmans³, allen RIVM-Clb.

¹Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, ²Microbiologisch Laboratorium voor Gezondheidsbescherming,

³Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en Screening. E-mail: kees.van.den.wijngaard@rivm.nl.

Met dank aan Dr. G. van Doornum, Erasmus MC, voor gegevens over TBE-diagnostiek Erasmus MC.

Literatuur

1. Roehrig J, Gubler D. Flaviviruses. In: Virology. Ed by Mahy and ter Meulen. Topley and Wilsons, Ltd. 2005; pp993-1009.
2. Dumpis U, Crook D, Oksi J. Tick-borne encephalitis. Clin-Infect-Dis 1999; 28(4):882-90.
3. Korenberg El. Seasonal population dynamics of ixodes ticks and tick-borne encephalitis virus. Exp Appl Acarol 2000; 24(9):665-81.
4. Kocianova E, Kozuch O, Bakoss P, Rehacek J, Kovacova E. The prevalence of small terrestrial mammals infected with tick-borne encephalitis virus and leptospirae in the foothills of the southern Bavarian forest, Germany. Appl Parasitol 1993; 34(4):283-90.
5. Kozuch O, Labuda M, Lysy J, Weismann P, Krippel E. Longitudinal study of natural foci of Central European encephalitis virus in West Slovakia. Acta Virol 1990; 34(6):537-44.
6. Borcic B, Raos B, Kranzelic D, Abu Eldan J, Filipovic V. [The role of large wildlife in the maintenance of natural foci of tick-borne meningoencephalitis in northern Croatia]. Acta Med Jugosl 1990; 44(4):399-406.
7. Wurm R, Dobler G, Peters M, Kiessig ST. Serological investigations of red foxes (*Vulpes vulpes* L.) for determination of the spread of tick-borne encephalitis in Northrhine-Westphalia. J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health 2000; 47(7):503-9.
8. Beran J. Tickborne encephalitis in the Czech Republic. Eurosurveillance Weekly [1812-075X]. 2004 Jun 24;6(26) 040624. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2004/040624.asp#3> .
9. Asokliene L. Tickborne encephalitis in Lithuania. Eurosurveillance Weekly [1812-075X]. 2004 Jun 24;6(26) 040624. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2004/040624.asp#4> .
10. Lucenko Irina, Jansone Ilze, Velicko Inga, Pujate E. Tickborne encephalitis in Latvia. Eurosurveillance Weekly [1812-075X]. 2004 Jun 24;6(26) 040624. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2004/040624.asp#5> .
11. Tickborne encephalitis in Europe: basic information, country by country. Eurosurveillance Weekly [1812-075X]. 2004 Jul 15;7(29) 040715. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2004/040715.asp#2> .
12. Randolph S. Tick-borne encephalitis in Europe. Lancet 2001; 358(9294):1731-2.
13. Randolph SE. The shifting landscape of tick-borne zoonoses: tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis in Europe. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2001; 356(1411):1045-56.
14. Lindgren E, Gustafson R. Tick-borne encephalitis in Sweden and climate change. Lancet 2001; 358(9275):16-8.
15. Windorfer A, Schönfeld C. FSME-Gebiete in Deutschland mit noch geringem Infektionsrisiko. Impfdialog, <http://www.scientificjournals.com/Sj/Impfdialog/Pdf/Ald/7841> 2005; 4:191-5.
16. Rockx B, van Asten L, van den Wijngaard C et al. Syndromic surveillance in the Netherlands for the early detection of west nile virus epidemics. Vector Borne Zoonotic Dis 2006; 6(2):161-9.
17. Moll van Charante AW, Groen J, Mulder PG, Rijpkema SG, Osterhaus AD. Occupational risks of zoonotic infections in Dutch forestry workers and muskrat catchers. Eur J Epidemiol 1998; 14(2):109-16.
18. Groen J. Epidemiologie van andere door teken overgebrachte infecties. Infectieziekten Bulletin 1993; 4(7):147-9.
19. van der Poel WH, Van der Heide R, Bakker D et al. Attempt to detect evidence for tick-borne encephalitis virus in ticks and mammalian wildlife in The Netherlands. Vector Borne Zoonotic Dis 2005; 5(1):58-64.
20. Van der Giessen, J.W.B., Isken, L.D., Tiemersma, E.W. 2004. Zoonoses in Europe: a risk to public health. RIVM report 330200002/2004.



Vectoren van het West Nile-virus in Nederland

Om de risico's voor de volksgezondheid bij introductie van het West Nile-virus (WNV) goed te kunnen inschatten, is het nodig om te weten in welke inheemse muggen WNV zich kan handhaven. In dit bericht wordt een overzicht gegeven van WNV-vectoren en potentiële risico's voor Nederland.

West Nile-koorts wordt veroorzaakt door een virus dat voor het eerst geïsoleerd is in 1937 uit het bloed van een patiënt met koorts in de West Nile-regio in Uganda. West Nile-virus (WNV) veroorzaakt doorgaans een milde infectie, maar kan leiden tot meningitis en encefalitis. Voorkomende verschijnselen zijn hoge koorts, hoofdpijn, huiduitslag en diverse neurologische klachten zoals tremoren, convulsies, desoriëntatie, verlamming en coma. WNV behoort tot de familie van de *Flaviviridae*, genus flavivirussen. Flavivirussen zijn zogenaamde arbovirussen (arthropodborne) en worden overgedragen door geleedpotigen, zoals muggen en teken. De primaire levenscyclus van WNV omvat vermeerdering in aviaire gastheren en steekmuggen (Diptera: Culicidae). Daarnaast vindt incidentele introductie plaats in mensen, maar ook in paarden, honden, katten, eekhoorns, zehonden, vleermuizen en rendieren (figuur 1). Deze vormen een zogenaamde “dead-end host” omdat ze over het algemeen een te kortdurende infectie en onvoldoende viremie ontwikkelen om bij te dragen aan de verspreiding van het virus door muggen. Er zijn echter wel aanwijzingen dat WNV verspreid kan worden door bloedtransfusie, orgaantransplantatie, transplantale overdracht en borstvoeding.

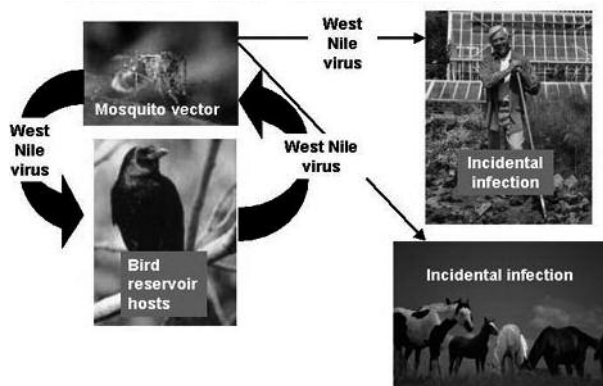
Emerging zoönose

WNV is een ‘emerging zoönose’ in gematigde klimaatzones. De recente opmars van WNV in Noord-Amerika onderstreept de mogelijke risico's voor gematigde klimaatzones zoals Europa en benadrukt het belang van nader onderzoek naar deze risico's. In de afgelopen 40 jaar heb-

ben diverse uitbraken van WNV in Europa plaatsgevonden. Gezien de regelmaat waarmee WNV in Europa opduikt en de algemene opvatting dat het virus herhaaldelijk in Europa geïntroduceerd wordt door trekvogels uit Afrika (waar het virus endemisch is) valt niet uit te sluiten dat het virus ook in Nederland kan opduiken. Bovendien zouden ecologische veranderingen (zoals broeikas effect en verminderde fosfaatuitstoot) kunnen leiden tot uitbreiding van het verspreidingsgebied van overdragende muggen, een toename in hun aantallen en daarmee tot introductie van WNV. Incidentele WNV-uitbraken in gematigde gebieden zijn mogelijk het gevolg van geïnfecteerde trekvogels, introductie door geïnfecteerde reizigers of transport van geïnfecteerde muggen uit endemische gebieden. Om een toename in WNV-activiteit vroegtijdig te signaleren en risico voor de volksgezondheid tijdig te onderkennen worden “early warning”-systemen opgezet. Naast surveillance op WNV bij mensen maakt surveillance bij dieren (vogels, paarden) een essentieel onderdeel uit van dit bewakingssysteem. Muggen vormen als overdrachtsvector een belangrijke factor in een WNV-surveillance. Om de risico's voor de volksgezondheid bij introductie van WNV in Nederland goed in te kunnen schatten, is het noodzakelijk om te weten of het inheemse muggenbestand in staat is om het virus te handhaven en te verspreiden onder de Nederlandse vogelpopulatie en mensen.

Virustransmissie

In laboratoriumexperimenten is voor een aantal WNV-vectoren gebleken dat WNV door ei op nageslacht (transovarieel), kan worden overgedragen (verticale overdracht). Er zijn voor WNV tot nu toe geen studies bekend waaruit blijkt dat het virus tijdens de paring kan worden overgedragen (horizontale overdracht). Verondersteld wordt dat verticale transmissie slechts minimaal bijdraagt aan de vermeerderingscyclus van WNV. Alleen muggensoorten waarin WNV replicateert en terecht komt in de speekselklieren, kunnen bijdragen aan de verspreiding van het virus door transmissie via beet naar gewervelde dieren. De vectorcompetentie is de efficiëntie waarmee het proces van infectie, replicatie en transmissie plaatsvindt. Deze wordt bepaald door genetische factoren die per muggensoort en zelfs binnen een soort, bijvoorbeeld per regio waar de muggen uit afkomstig zijn, kunnen verschillen. Bovendien



Figuur 1. Transmissiecyclus van West Nile-virus (bron: CDC)

zullen genetische eigenschappen van invloed zijn op de voedselpreferenties, tijdstip van voeding en vliegafstanden van de mug. Naast de intrinsieke vectorcompetentie van de mug zijn ook de omgevingstemperatuur, virustiter en de genetica van het virus bepalend. De mate van virusrepliecatie in de mug is afhankelijk van de omgevingstemperatuur die voldoende hoog moet zijn om virustransmissie mogelijk te maken. Bij inschattingen van de vectorcapaciteit van een bepaalde muggensoort wordt niet alleen de vectorcompetentie beschouwd maar ook variabelen als vectordichtheden, vectorlevensduur, vectoractiviteiten en omgevingsfactoren. De rol die de diverse muggensoorten spelen in de levenscyclus van WNV hangt ook nauw samen met hun gastheervoorkeur. Zo kunnen soorten die hoofdzakelijk op vogels voeden een belangrijke rol spelen in de handhaving van het virus in de natuur in de vogelmug-vogelcyclus terwijl ze nauwelijks van invloed zijn op de overdracht van het virus naar mensen en andere zoogdieren. Daarnaast kunnen soorten die een opportunistisch voedingspatroon hebben nauwelijks een rol spelen in de vermeerderingscyclus van WNV door vogels omdat ze te weinig van vogel op vogel voeden. Daarentegen kunnen deze muggensoorten juist wel een belangrijke bijdrage leveren aan de overdracht van het virus naar zoogdieren (zgn. brugvector) en zijn daarmee van direct belang voor de volksgezondheid. In een specifieke situatie zullen de daadwerkelijke voedingsactiviteiten echter nauw samenhangen met de beschikbaarheid van de verschillende gastheren.

Vectoren in Nederland

WNV is tot op heden wereldwijd in veldstudies geïsoleerd uit 11 genera en in totaal 101 verschillende soorten steekmuggen in Amerika, Afrika, Europa en Azië. In Europa is WNV gedetecteerd in 6 verschillende soorten, vertegenwoordigt door 3 genera (*Aedes*, *Anopheles* en *Culex*) in Frankrijk, Portugal, Roemenië, Slowakije, Tsjechië, Oekraïne en Rusland. Om vast te stellen welke potentiële WNV-vectoren in Nederland voorkomen is een inventarisatie gemaakt van in Nederland voorkomende muggensoorten (tabel 1). In Nederland zijn tot nu toe 36 verschillende muggensoorten aangetroffen behorende tot 5 verschillende genera, te weten *Aedes*, *Anopheles*, *Culiseta*, *Culex* en *Coquillettia*. In Nederland komen 9 muggensoorten voor die in potentie als WNV-vector kunnen optreden op basis van gegevens uit buitenlandse veldstudies (tabel 2). Gebaseerd op deze gegevens over vectorcompetenties en gastheerpreferenties, is een overzicht gemaakt van de relevante eigenschappen van potentiële Nederlandse WNV-vectoren en hun mogelijke bijdrage aan de verspreiding van het virus. Er zijn geen gegevens in de literatuur bekend over de dichtheden, habitats, voe-

Tabel 1. Overzicht in Nederland voorkomende muggensoorten

<i>Aedes</i>	<i>albopictus*</i>	<i>Culex</i>	<i>modestus</i>				
	<i>annulipes</i>		<i>pipiens</i>				
	<i>cinereus</i>		<i>ferritans</i>				
	<i>communis</i>		<i>torrentium</i>				
	<i>detritus</i>		<i>Culiseta</i>	<i>alaskaensis</i>			
	<i>flavescens</i>				<i>annulata</i>		
	<i>geniculatus</i>				<i>fumipennis</i>		
	<i>leucomelas</i>				<i>morsitans</i>		
	<i>nigrinus</i>				<i>Ochlerotatus</i>	<i>cantans</i>	
	<i>punctor</i>						<i>caspicus</i>
	<i>ochroptera</i>						<i>dorsalis</i>
	<i>riparius</i>						<i>excrucians</i>
	<i>subochrea</i>						
	<i>rusticus</i>						
	<i>sticticus</i>						
<i>vexans</i>							
<i>Anopheles</i>	<i>algeriensis</i>						
	<i>atroparvus</i>						
	<i>claviger</i>						
	<i>maculipennis</i>						
	<i>melanoon</i>						
	<i>messeae</i>						
	<i>plumbeus</i>						
	<i>richardii</i>						

* Waargenomen in Nederland in 2005 bij importbedrijven van sierplanten uit China. Daadwerkelijke vestiging wordt momenteel onderzocht.

dingsactiviteiten en vectorcompetenties specifiek voor de Nederlandse isolaten van de vectoren. Het huidige overheidsbeleid, zoals beschreven in het Natuurbeleidsplan van het ministerie van LNV in 1990, waarbij meer aandacht wordt besteed aan de versterking van de Nederlandse natuurgebieden en realisatie van de Ecologische Hoofdstructuur (EHS), zal uitbreiding van het muggenbestand bevorderen. De aanwezigheid van meer steekmuggen zal leiden tot een verhoogd risico voor de volksgezondheid. Op het Noordelijk halfrond is *Culex pipiens pipiens* de belangrijkste vector van WNV en deze soort heeft in Noord-Amerika bijgedragen aan een snelle verspreiding van het virus. *Cx. pipiens pipiens* is in hoge mate ornithofiel, maar steekt ook op zoogdieren, inclusief de mens. Er vanuit gaan dat de introductie van WNV in Nederland via trekvogels verloopt, zouden *Cx. pipiens* en *Cx. modestus* de meest waarschijnlijke brugvectoren vormen. Daarbij hebben deze soorten ook een belangrijke rol in de vermeerderingscyclus van het virus in de vogelpopulatie. Gezien de isolatie van WNV uit een groot aantal soorten Culicidae in andere landen, zullen de overige soorten steekmuggen in Nederland allen als potentiële vector beschouwd moeten worden, ook al is het onbekend in welke mate deze steekmuggensoorten zich op de mens voeden. Nieuwe 'immigran-

Tabel 2. Overzicht eigenschappen potentiële Nederlandse WNV vectoren (voor zover bekend).

muggensoort	vector competentie	gastheer-voorkeur	activiteiten	Potentieel tot		
				vliegafstand	enzootic vector	bridge vector
<i>Aedes albopictus</i>	++++	opportunistisch zoogdieren	overdag/schemer	200 m	X	X
<i>Aedes cinereus</i>						
<i>Aedes vexans</i>	++	zoogdieren en vogels	schemer/nacht	>25 km		X
<i>Anopheles maculipennis</i>		zoogdieren				
<i>Culex modestus</i>		zoogdieren en vogels			X	X
<i>Culex pipiens</i>	+++	vogels en zoogdieren	schemer/nacht	2 km		X X
<i>Ochlerotatus cantans</i>		zoogdieren				
<i>Ochlerotatus caspius</i>		zoogdieren				
<i>Ochlerotatus dorsalis</i>	++	zoogdieren				
<i>Ochlerotatus excrucians</i>		zoogdieren				

ten', zoals bijvoorbeeld de Aziatische tijgermug *Aedes albopictus*, kunnen mogelijk ook een rol spelen bij de overdracht van WNV. Een eventuele permanente vestiging van *Ae. albopictus* in Nederland wordt momenteel in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) door het Wageningen Universiteit en Research Centrum (WUR) in samenwerking met het Centrum Infectieziektebestrijding onderzocht. Deze mug zal, door zijn opportunistische voedingsgedrag en vectorcompetentie, bij vestiging in Nederland in potentie een risico vormen voor de volksgezondheid bij introductie van WNV.

Potentiële risico's

Door de grote verscheidenheid aan muggensoorten waarin WNV wereldwijd wordt aangetroffen en de aanwezigheid in Nederland van tenminste 9 muggensoorten die in potentie WNV kunnen overdragen, is te verwachten dat bij introductie van WNV in Nederland het inheemse muggenbestand in staat zal zijn om het virus hier te handhaven en te verspreiden. De cruciale factor hierbij zal naar verwachting dan ook niet de aanwezigheid van de juiste muggensoorten zijn maar het voorkomen van perioden met de vereiste minimale temperatuur voor voldoende virusreproductie in de mug voor transmissie. De extreem hoge temperaturen van de zomer van 2006, waarbij de gemiddelde temperatuur in juli (22,5°C) 5°C hoger was dan normaal, en de stijgende gemiddelde jaartemperaturen ten gevolge van de klimaatverandering, kunnen tot situaties leiden waarbij het WNV zich kan repliceren in steekmuggen in Nederland.

Om een goede inschatting te kunnen maken over de risico's voor de volksgezondheid van het WNV-vectorenbestand in Nederland is nader onderzoek noodzakelijk. De

beschikbare gegevens zijn beperkt tot een checklist van in Nederland aanwezige muggensoorten. Gegevens over de dichtheden, voedingsactiviteiten en vectorcompetenties van de Nederlandse muggenvarianten ontbreken, evenals verwachtingen over deze factoren op basis van klimaatveranderingen, beleidsveranderingen etc. Deze data zijn noodzakelijk voor een goede inschatting van de risico's voor de volksgezondheid. Een permanent onderzoek van in Nederland voorkomende muggensoorten is noodzakelijk zodat introductie van nieuwe potentiële arbovirusvectoren tijdig wordt gesignaleerd en hier adequaat op kan worden gereageerd. Hiermee is, in opdracht van het ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij (LNV), een begin gemaakt door WUR (projectleider: Dr. W. Takken): "Onderzoek naar de geografische verspreiding en populatiedynamiek van potentiële vectoren van pathogene organismen in relatie tot ecosystemen". In België wordt in 2007 een vergelijkbaar onderzoek gestart, zodat in de toekomst gegevens over vergelijkbare regio's uitgewisseld kunnen worden. Onderzoek op aanwezigheid van WNV in Nederland voorkomende vectoren verdient aanbeveling als additioneel onderdeel van de huidige WNV-onderzoeksactiviteiten. Bovendien laat de literatuur zien dat een hogere virustiter in de bloedmaaltijd resulteert in een hogere mate van infectie en virusvermeerdering in de vectoren en daarmee in een hogere kans op verspreiding. In verband hiermee is verwerven van kennis over WNV-titers in inheemse of trekvogels in Nederland noodzakelijk voor een goede inschatting van de risico's rond de introductie van WNV in Nederland.

C.B.E.M. Reusken, RIVM-Cib, e-mail: chantal.reusken@rivm.nl en **W. Takken**, WUR.

Literatuur

1. Samenstelling vectorenbestand van West Nile-virus – literatuurreview. C.B.E.M. Reusken. RIVM-briefrapport 164/06 MGB CR.

Lezing wetenschapscafé:

‘Overal kun je een koud biertje krijgen, maar geen geneesmiddelen’

Het geld dat voor de aidsbestrijding in Afrika beschikbaar is, moet effectief besteed worden, vindt aidsdeskundige Joep Lange. Door ziektekostenverzekeringen aan te bieden die preventie en behandeling structureel toegankelijk maken. Een verslag van een lezing in de Rode Hoed.

“Ik ben een van de mensen die vet geworden is van aids.” Openingsone-liner van professor Joep Lange, bij zijn optreden in het Rode Hoed-Wetenschapscafé in Amsterdam op 13 november jl. Voor een gezelschap van bijna uitsluitend twintigers en vijftigplussers ontleedde Lange, hoogleraar inwendige geneeskunde, in het bijzonder virale infecties in het AMC en bekleeder van vele functies in de aids-wereld, de ziekte aids historisch, medisch en maatschappelijk. Een hiv-infectie betekent in Nederland al lang niet meer het onherroepelijke en gruwelijke einde dat patiënten in de jaren 80 wachtte. Dat is te danken aan de introductie in 1996 van de combinatiebehandeling (Highly Active Antiretroviral Therapy – HAART). “Een ongelooflijk verhaal”, aldus Lange. “Mensen in rolstoelen stonden op en gingen aan het werk. In een ogenblik daalde de sterfte enorm. Het was de mooiste tijd voor de behandelaars. Inmiddels zijn er meer dan 20 hiv-remmers, zoets is zelden vertoond. U zult maar MS hebben en - wijzend op een grafiek - dit soort plaatjes zien. Aidspatiënten hebben veel geluk gehad wat dat betreft.”

Drie condooms per man per jaar

Na het meer medisch getinte betoog zwenkte Lange naar de hiv-catastrofe in de wereld, met cijfers van eind 2005. Een procent van de wereldbevolking – 38 miljoen mensen – besmet, van wie 24,5 miljoen in Afrika ten zuiden van de Sahara. In landen zoals Botswana, Lesotho en Swaziland besmettingspercentages van 15% tot 35% onder volwassenen. Snelste groeiers zijn landen in Oost-Europa, vooral Rusland en de Oekraïne. Wereldwijd dagelijks 11.000 nieuwe infecties – 8 per minuut.

Voorkómen is een onmogelijke strategie gebleken, hield Lange het publiek voor. Traditionele hiv-preventie stoelt op voorlichting, propageren van condoomgebruik en naaldenormruil – of methadonprogramma’s. In Afrikaanse landen kan dat de epidemie niet indammen doordat dergelijke strategieën de mensen niet bereiken. De condoomproductie is volstrekt onvoldoende om de vraag te dekken en fondsen die in Afrika condooms verschaffen kunnen er 3 per man per jaar uitdelen. Het grote nadeel van condooms is bovendien dat wanneer mannen ze wei-

geren te gebruiken, vrouwen dat niet kunnen afdwingen. Dat maakt vrouwen zeer kwetsbaar. In Afrika is 70% van de hiv-positieven vrouw. Uit een studie onder Indonesische prostituees, vertelde Lange, is gebleken dat er methoden nodig zijn die vrouwen kunnen gebruiken zonder dat de man er weet van heeft. “Een vaccin is zo’n methode, maar we weten eigenlijk niet hoe dat te maken tegen hiv. Want antilichamen komen niet waar ze moeten zijn, omdat het virus wordt afgedekt door een suikermantel.”

Behalve de zoektocht naar betere aangrijpingspunten voor vaccins (zogenoemde T-celvaccins) vindt Lange daarom onderzoek naar alternatieve preventiemethoden voor vrouwen veelbelovend. Zelf heeft hij hoge verwachtingen van orale Pre Exposure Profylaxe (PREP), een pil om seksuele overdracht mee te voorkomen. Daar ziet hij meer toekomst in dan in vaginale crèmes, gels en pessaria die virusdodende stoffen afgeven.

Wonder

Wat betreft behandeling: hiv-remmers komen langzaam maar zeker voor Afrika beschikbaar. “Eind 2003 werden 100.000 Afrikanen behandeld, in december 2005 waren dat er 810.000. Dat is 17% van de mensen die het vandaag nodig heeft, maar wel een wonder dat het gelukt is.”

Doordat een minderheid van de bevolking wordt behandeld – met goedkope medicijnen, die soms veel bijwerkingen hebben en waarvan de toevoer regelmatig stopt – wordt volgens Joep Lange een ramp gecreëerd: een multi-resistent virus. Veel Amerikaanse instituten zien aids als een security risk. “Dat doet het altijd goed, ook met het oog op terrorisme, daar schrijven ze allemaal over. US defensie stopt ook heel veel geld in aidsonderzoek.”

Als grootste obstakel voor de oplossing van de aidsramp in Afrika ziet Lange de zwakke gezondheidszorg en overheden en het gebrek aan gezondheidszorgwerkers, die in grote getale hun land verlaten wegens onzekerheid over hun baan. In 2000 richtte hij daarom PharmAccess International op: een non-profitstichting die behandelcentra wil optuigen en ze toegankelijk wil maken voor arme mensen in ontwikkelingslanden. Nu er heel veel geld beschikbaar is – “zoveel is er nog nooit beschikbaar

geweest voor ontwikkelingslanden” – bestaat volgens Lange de kans om met geld bedoeld voor noodhulp, duurzame zorg op te zetten.

Marktvrouwengilde

“Overall kun je cola of een koud biertje krijgen, maar geen geneesmiddelen.” Grootste probleem volgens Lange: “Gezondheidszorg is louter *charity*.” PharmAccess heeft een eigen model. Een ziektekostenverzekering voor arme mensen is daarin de sleutel. Het moet investeerders prikkelen om gezondheidszorg in arme landen te zien als een markt. PharmAccess zoekt aanvankelijk samenwerking met multinationals met vestigingen in Afrika, zoals Heineken en Celtel. Zij hebben hun werknemers hard nodig en hadden al een preventieprogramma voor hen, aangeboden door een interne medische dienst. PharmAccess heeft samen met hen een plan gemaakt om voor hiv-behandeling gebruik te maken van de diensten van lokale klinieken. “Door het aantal betalende klanten – zoals bedrijven – te vergroten en die klinieken te *upgraden* hebben ze een beter bestaan en kunnen we ze koppelen aan een HMO (Health Maintenance Organization).”

Een fonds van de Nederlandse overheid van 100 miljoen euro is bedoeld om dat uit te breiden naar andere groepen en zo in 6 jaar tijd 230.000 Afrikanen te helpen een collectieve ziektekostenverzekering te betalen, die ook de kosten van aidsbehandeling dekt. In Namibië zijn daarmee al suc-

cessen geboekt, Nigeria zal volgen en in Lagos worden bij-

voorbeeld vrouwen verzekerd via het marktvrouwengilde.

Ongeautoriseerd

Een kleine groep bezoekers van de Rode Hoed ageerde na de pauze. Als het aidsvirus al bestaat, was samengevat hun punt, is het onschadelijk. Hiv-geïnfecteerden zouden juist geschaad worden door de hiv-remmers. Die kritiek uitten ze in een vooraf uitgedeeld A4-tje “ongeautoriseerde biografie” getiteld “Van dokter tot dealer”. Lange kapte de discussie daarover snel en resoluut af om andere vragen in de zaal te beantwoorden.

“Over het algemeen een somber verhaal”, concludeerde freelance-journalist Maarten Evenblij, moderator van het wetenschapscafé tot besluit. “We moeten keihard blijven werken op alle fronten”, erkende Lange, “om het virus een tik te geven. Als mensen denken dat ze daardoor veilig zijn, dan kan dat een averechts effect hebben.” Toch bleef hij stellig over de grote impact die nieuwe preventietechnieken kunnen hebben en de kansen die er nu zijn om een blijvende infrastructuur voor behandeling op te zetten. “Er was nooit geld voor Afrika. Nu gaat er meer (semi-) publiek geld heen dan naar waar dan ook.”

A. Rijnen, wetenschapsjournalist, a.rijnen@wanadoo.nl.

Zie ook het interview met Joep Lange op bladzijde 425 van dit Bulletin.



INTERVIEW

Joep Lange:

Vet geworden door aids

Professor Joep Lange is hoogleraar inwendige geneeskundige, in het bijzonder virale infecties in het AMC en bekleedt vele functies in de aidswereld. Hij richtte een non-profit organisatie op met als doel om behandelcentra op te zetten in Afrika. Een gesprek met een bevlogen aids-coryfee.



U bent vet geworden door aids, zei u in de Rode Hoed.

“Ja, dankzij die ziekte heb ik een bliksemcarrière gemaakt. Aids dook op toen ik internist in opleiding was, met infectieziekten als specialisme. Toen het virus werd ontdekt, ben ik er helemaal in meegezogen, samen met Jaap Goudsmit en Roel Coutinho. Het ging om een vreselijke ziekte. Geen ‘spielerei’, maar een kwestie van leven of dood. Naar infectieziekten ging mijn hart altijd al uit, maar dit was echt heel veel spannender dan de rest van de geneeskunde. Een buitencans - bijna dagelijks waren er nieuwe ontdekkingen.”

Nu smeedt u coalities in de private en publieke sector om de gezondheidszorg in Afrika op poten te zetten, zodat mensen daar ook aidsbehandelingen kunnen krijgen. U houdt zich hoofdzakelijk bezig met het aanbieden van ziektekostenverzekeringen. Vanwaar die switch?

“Eind jaren tachtig werd duidelijk welke ramp zich in Afrika voltrok en ik wilde naar de plek waar de problemen het grootst waren. Ik solliciteerde bij de WHO in Genève om een klinisch onderzoeksprogramma op te zetten. In 1992 ging ik voor het eerst van mijn leven naar Afrika, Oeganda, op het hoogtepunt van de epidemie daar. Er lagen 2 of 3 mensen in een bed, ze lagen op de vloer en ze kregen niet eens pijnstillers. Dat heeft me veranderd. Ik vond daarna - in 1995 ben ik teruggekomen toen ik hoogleraar in het AMC kon worden - een heleboel dingen in Nederland gezeur. Ik kom nooit meer los van die ziekte, waaraan ik zelf zo veel te danken heb. Ik wil iets terugdoen en ik vind dat we iets moeten doen. De ramp is in een aantal landen zo groot, dat wanneer je niets doet de sociaal-economische ontwikkeling er helemaal stil komt te staan. Vooral de sociale consequenties zijn enorm: miljarden weeskinderen, zonder ouders, zonder leraren. Sinds 2002 is er veel meer geld gekomen voor de aidsbestrijding in Afrika: 1 miljard dollar van de Wereldbank, 8 miljard van het Global Fund en 15 miljard van Bush.”

Komt dat geld goed terecht?

Het is noodhulp. Maar dat is onvoldoende: je moet tegelijkertijd een financieringssysteem opbouwen om die landen structureel behandelingen te kunnen aanbieden. Daarom heb ik in 2000 PharmAccess opgericht. Door eerst in samenwerking met bedrijven aidsremmers aan werknemers beschikbaar te stellen. Daarmee lieten we zien dat je kunt behandelen in Afrika. Vervolgens is het snel gegaan en zijn we met lokale klinieken gaan werken, waardoor je behandelingen ook aan anderen dan werknemers van grote bedrijven kunt aanbieden.”

Wat is uw specifieke rol als aids-coryfee?

Lachend: “Dat ik overal kan binnenlopen. Bedenken welk onderzoek nodig is. En medische kwaliteitsbewaking, maar inmiddels hebben we andere mensen die dat heel goed kunnen. Ik ben vooral het gezicht naar buiten, ik heb een ambassadeursrol.”

Uw aanpak doet me denken aan die van 19de-eeuwse medici, die zich op sociale wetgeving, armoedebestrijding en hygiëne richtten om epidemieën aan te pakken.

“Dat voorbeeld geef ik zelf ook vaak. Iedereen wil het in Afrika anders doen, maar ook in Nederland is het begonnen met ziektekostenverzekeringen voor bepaalde groepen. Pas als een land het aankan, kun je aan een nationale volksverzekering gaan denken. Ik ben net terug van een meeting van de Wereldbank over de financiering van tweedelijns hiv-behandeling in Afrika. Een aantal mensen van het IMF zijn daarover ongelooflijk negatief. Maar je moet het ook niet regelen met nationale overheden die geen goede dienstverlening bieden en waar mensen geen vertrouwen in hebben. Wij beginnen met relatief kleine groepen en met private partijen, zoals verzekeraars. Verzekeringen voor de allerarmsten moeten zwaar gesubsidieerd worden. Maar dat voorkomt dat ze bij ziekte van arm straatarm worden.”

U vliegt de hele wereld rond. Wat betekent dat voor uw eigen leven?

“Het is lastig. Een nadeel is dat ik door verschillende activiteiten op heel veel winkels moet passen en dat er veel in het buitenland plaatsvindt. Het is momenteel heel erg bar. Maar ik weet wat ik wil en we moeten nu doorpakken. Juist nu kunnen we de gezondheidszorg in Afrika ontwikkelen. We hebben dit jaar voor ons programma 100 miljoen euro gekregen van de Nederlandse overheid. Ik was afgelopen week in Washington, en daar zat iedereen achter ons aan om ook mee te kunnen doen.”

A. Rijnen, wetenschapsjournalist, a.rijnen@wanadoo.nl.

CV Joep Lange (1954)

1981 artsexamen Universiteit van Amsterdam (UvA)
 1986 specialisatie Inwendige geneeskunde; gepromoveerd op serologische markers voor HIV
 1992-1995 Hoofd Klinische Research bij het Wereld Aids programma (WHO, Genève)
 2002-2004 President International AIDS Society (IAS)

Joep Lange is onder meer:

- Hoogleraar inwendige geneeskunde aan het AMC
- Directeur van het Centrum voor Armoede Gerelateerde Overdraagbare Ziekten (CPCD)
- Directeur van het Nationaal AIDS Therapie Evaluatie Centrum (NATEC)
- Wetenschappelijk directeur van het Internationaal Antiviraal Therapie Evaluatie Centrum (IATEC)
- Wetenschappelijk adviseur van het bestuur van de stichting Health Insurance Fund (HIF)

**AANKONDIGINGEN****2e scholingsdag sociaal-verpleegkundigen infectieziektebestrijding**

De commissie infectieziekten van de LSVV nodigt u uit voor deze dag waarop onder meer de volgende thema's aan bod komen: *Legionella* en de samenwerking tussen infectieziektebestrijders en hygiënisten, Onderzoek hoe doe je dat?, Debat taakshikking, Een VSI uitgediept, RIVM-laboratoria en Publiekscommunicatie infectieziekten.

Datum: vrijdag 11 mei 2007

Locatie: RIVM Bilthoven

Meer informatie volgt in maart 2007.

UIT HET VELD

Hepatitis A- en B-vaccinatie: zinnol gebruik maken van mogelijkheden

Op vrijdag 2 juni 2006 werd bij GGD Midden-Nederland bekend dat 3 kinderen uit een Romagezin enige weken daarvoor kort na elkaar geelzucht hebben gehad. Een hepatitis A-cluster werd waarschijnlijk geacht.

Een jeugdarts meldt aan GGD Midden-Nederland een mogelijke hepatitis A-besmetting bij een 15-jarige schooljongen. De jongen blijkt uit een Romagezin te komen waarvan 3 kinderen (15, 11, 7 jaar) 2 weken daarvoor tegelijkertijd klachten hebben gehad van misselijkheid, buikpijn, dunne ontlasting, geringe koorts (38°C) en gele ogen. Verder onderzoek is niet mogelijk omdat de kinderen tijdelijk in het buitenland zijn. Ondanks het ontbreken van een serologisch bevestigde diagnose, is het bestaan van een hepatitis A-cluster de werkhypothese. Het is niet gelukt de diagnose later te bevestigen.

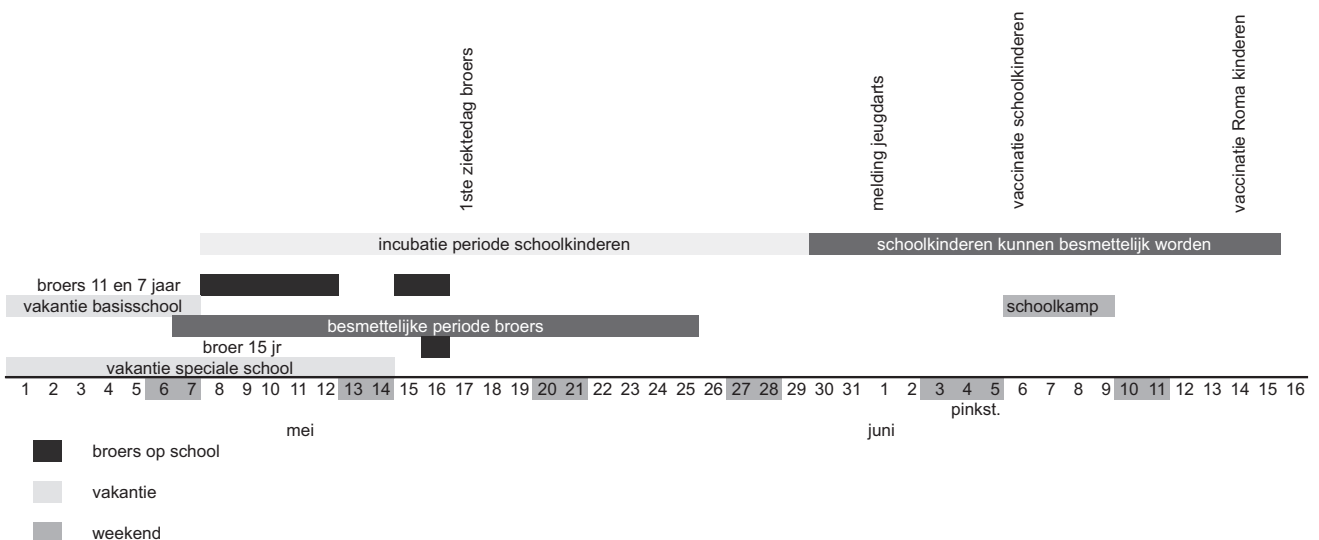
Scholen

De oudste zoon uit het Romagezin zit op een speciale school met kleine groepen van 8 kinderen. De school heeft gescheiden toiletten. Omdat de jongen tijdens zijn mogelijke besmettelijke periode maar 1 dag op school is geweest, werd de schoolleiding alleen hygiëeadvies gegeven. De 2 jongste Romakinderen zitten op een basisschool, 1 in de boven- en 1 in de onderbouw. Boven- en onderbouw hebben gescheiden toiletten. Tijdens hun mogelijke besmettelijke periode zijn beide kinderen 1 week op school geweest. Drie weken na deze besmettelijke

periode zou de bovenbouw, bestaande uit 65 kinderen en 10 begeleiders, 4 dagen op schoolkamp gaan naar een kampeerboerderij. Voor vertrek heeft GGD Midden-Nederland hen een hepatitis A-vaccinatie aangeboden. In totaal werden 59 kinderen en 10 volwassenen gevaccineerd; 6 kinderen waren al gevaccineerd. De kosten van de vaccinatie werden gedragen door de GGD Midden-Nederland. Uiteindelijk hebben zich op beide scholen, in een periode van tweemaal de maximale incubatietijd, geen gevallen van hepatitis A voorgedaan

Romakinderen

Na vaccinatie van de schoolkinderen werd besproken of, en zo ja op welke wijze de kinderen van de Romagemeenschap te benaderen. We besloten alle kinderen tot en met 18 jaar niet alleen het hepatitis A- maar het gecombineerde hepatitis AB-vaccin aan te bieden. Omdat in de persoonsgegevens van de Gemeentelijk Basis Administratie (GBA) geen informatie over etniciteit is opgenomen, bestaat er geen overzicht van de Roma in de woonplaats van het gezin. Het aantal Romakinderen werd geschat op 100-120. Op advies van de Romawerkgroep bezochten 2 verpleegkundigen van de GGD Midden-Nederland en 2 Romaver-



tegenwoordigers 9 'sleutel'gezinnen binnen de gemeenschap. Deze gezinnen werden voorgelicht over het vaccinatieaanbod en zij werden verzocht de boodschap te verspreiden. Uiteindelijk ontvingen 61 kinderen een hepatitis AB-vaccinatie. In deze groep waren 10 kinderen ouder dan 15 jaar en 5 daarvan kregen de tweede vaccinatie na 1 maand. Daarnaast kregen 7 kinderen alleen een hepatitis A-vaccinatie. Hiervan bleken 3 al via het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) gevaccineerd tegen hepatitis B. Slechts een klein deel van de Romakinderen bleek gevaccineerd te zijn via het RVP omdat selectie geschiedt op basis van geboorteland van één van de ouders en niet op basis van etniciteit.

Overwegingen

Bij het besluit om tot vaccinatie van een deel van de schoolkinderen over te gaan, hebben de volgende overwegingen een rol gespeeld: bij de indexpatiënt ontbrak een bevestigde diagnose maar er was, gezien het klinische beeld en de clustering, toch zeer waarschijnlijk sprake van een hepatitis A-besmetting. Transmissie binnen de school was niet vastgesteld en gezien de korte tussenliggende periode is dat ook niet verwonderlijk. Wij achtten het besmettingsrisico binnen de school beperkt door de ingestelde hygiënemaatregelen. Gezien de tijdsperiode was het mogelijk dat geïnfecteerde kinderen tijdens het schoolkamp zelf besmettelijk zouden kunnen worden en in een schoolkamp is het risico van overdracht aanzienlijk groter dan in een gewone schoolsituatie. Tenslotte is vaccineren een uitermate effectieve en veilige interventie, waarvan in dit geval de kosten door GGD Midden-Nederland zijn gedragen.

Bij de vaccinatie van de Romakinderen speelden andere overwegingen mee: er zijn gegevens over het voorkomen van infectieziekten bij Roma in Zuid(oost)-Europa.¹ De gevonden seroprevalentie van hepatitis A varieert van 60 tot 80%, en onder zwangere vrouwen was het dragerschap van hepatitis B rond 8%.² Over het voorkomen van infectieziekten onder de Romagemeenschap in Nederland bestaan, voor zover ons bekend is, geen data. De hier beschreven Romagemeenschap komt veelal uit Zuidoost-

Europa. Zij hebben nog veel contact met die regio. Op basis van informatie van huisarts en maatschappelijk werkers gingen wij ervan uit dat het aantal inwoners per huis hoger is dan gemiddeld, en het hygiënepeil lager is dan gemiddeld. Wij hebben daarom aangenomen dat het risico bij deze groep kinderen op een hepatitis A-infectie hoger is dan bij een gemiddelde autochtone groep. Omdat ook het hepatitis B-risico hoger lijkt, lag het voor de hand een gecombineerd vaccin aan te bieden. Het vaccinatieschema van een gecombineerde hepatitis AB-vaccinatie verschilt bij de leeftijdsgroep tot 16 jaar niet van een losse hepatitis A-vaccinatie en het kostenverschil is beperkt. De effectiviteit en veiligheid van het gecombineerde vaccin is even hoog als van het losse hepatitis A-vaccin. Door de onrust die was ontstaan over de (mogelijke) besmetting van de kinderen was er in de, over het algemeen moeilijk toegankelijke Romagemeenschap aandacht voor het probleem en was de bereidheid om mee te werken groot. Het zou een gemiste kans zijn deze opening niet te gebruiken. En tenslotte, omdat de zomervakantie voor de deur stond was snelheid van handelen noodzakelijk.

Bij de Romakinderen is een deel van de kosten (de A-component) vergoed door de gemeente, de rest van de kosten wordt gedragen door de GGD Midden-Nederland. De tweede (en voor enkelen derde) hepatitis AB-vaccinatie staat gepland voor half januari 2007 en wordt volledig betaald door de GGD Midden-Nederland.

Conclusie

Het is niet altijd noodzakelijk om te wachten op een bevestigde diagnose om een bewezen veilige en effectieve interventie uit te voeren. Bij een hepatitis A-uitbraak in een groep met een verhoogd hepatitis B-risico betekent het aanbieden van alleen een hepatitis A-vaccinatie een gemiste kans.

E. Kruyt, arts maatschappij en gezondheid, MPH, afdeling infectieziektebestrijding, **K. Cox**, sociaal-verpleegkundige infectieziektebestrijding, **G. van der Oord**, sociaal-verpleegkundige infectieziektebestrijding, allen GGD Midden-Nederland, E-mail: ekruyt@ggdmn.nl.

Literatuur

1. Hajioff S, McKee M, The health of the Roma people: a review of the published literature, *J Epidemiol Community Health* 2000;54:864-869
2. Cruz M ea, Epidemiologic survey on hepatitis B in gypsy women, *Eur. J. Epidemiol.* 0392 2290, September 1988 p. 314-317
3. Sonder GJB ea, Effectiveness of hepatitis A vaccination program for migrant children in Amsterdam, The Netherlands (1992-2004), *Vaccine* 24 (2006) 4662-4968
4. Kabkchieva E ea, HIV risk behavior patterns, predictors, and sexually transmitted disease prevalence in the social networks of Young Roma(gypsy) men in Sofia, Bulgaria, *Sexually Transmitted Diseases*, August 2006, Vol 33, No 8, p.485-490

Jeuk in het kwadraat



In 2005 werd de afdeling Infectieziekten van GGD Amsterdam tweemaal door twee verschillende huisartsen benaderd in verband met sinds maanden aanhoudende jeukklachten in een gezin. Zij wilden graag dat er iemand een huisbezoek bracht, en advies gaf over behandeling en hygiënevoorschriften.

Over gezin A, bestaande uit 9 personen, 3 volwassenen en 6 kinderen, worden wij eind juli gebeld. Vader had sinds maart klachten en was eind mei gezien door een dermatoloog in verband met aanhoudende jeukklachten over het hele lichaam. Klachten nemen 's avonds en 's nachts toe. Na gebruik van Lindaan emulsie zijn de klachten vermindert. De overige familieleden kregen in juni ook klachten van nachtelijke jeuk. Bij navraag blijkt dat de vader de Lindaan emulsie wel goed gebruikt heeft, maar dat de overige was- en behandelingsinstructies niet goed zijn uitgevoerd. Moeder heeft alleen de lakens van vader weggegooid.

De overige gezinsleden hebben af toe wat crème van de vader gebruikt, maar steeds alleen op de plaatsen waar zij de meeste jeuk hadden.

Tijdens een huisbezoek, begin augustus, heeft een verpleegkundige van de GGD (die lange tijd op de soa-polikliniek van de GGD heeft gewerkt) alle gezinsleden (op twee na), lichamenlijk onderzocht. Een van de kinderen heeft in het genitale gebied enkele, voor scabies zeer verdachte afwijkingen (papels). De overige familieleden hebben vele krabeffecten over het hele lichaam.

In overleg met de huisarts wordt besloten om het hele gezin tegelijkertijd te behandelen voor scabies met Lindaan emulsie. Gezien de lange duur van het jeukprobleem en de communicatieproblemen wordt eveneens Ivermectine oraal voorgeschreven. De moeder krijgt uitgebreide was-, behandel- en schoonmaakinstructies. Vijf weken na deze behandeling is het gezin sinds maanden weer klachtenvrij.

Over gezin B, bestaande uit 7 personen, 4 volwassenen en 3 kinderen, worden wij begin mei gebeld. In dit gezin krijgt een van de kinderen begin maart jeuk. In maart is hij gezien door de huisarts en behandeld met triamcinolon en cetomacrogolcrème. Toen de klachten niet verdwenen heeft de huisarts de patiënt doorverwezen naar een dermatoloog. Deze heeft bloedonderzoek gedaan, maar niet behandeld.

De overige familieleden krijgen half april ook jeukklach-

ten. De huisarts wordt wanhopig, omdat diverse familieleden om toerbeurt het spreekuur bezoeken in verband met jeuk. Hij roept onze hulp in. Wederom heeft de verpleegkundige, tijdens een huisbezoek, alle gezinsleden, op een na, lichamenlijk onderzocht. En ook hier heeft één van de kinderen in het genitale gebied enkele afwijkingen die zeer verdacht voor scabies zijn. Dit was overigens niet het kind dat als eerste klachten kreeg. Hij had wel eerder aan zijn broer voorgeschreven crèmes (triamcinolon en cetomacrogolcrème) gebruikt. Niemand was tot nu toe behandeld voor scabies.

In overleg met de huisarts wordt ook hier besloten om het hele gezin tegelijkertijd te behandelen voor scabies met Lindaan emulsie en om dezelfde reden als bij gezin A, met Ivermectine oraal.

Gezien die communicatieproblemen is eveneens een van onze voorlichters 'eigen taal' ingeschakeld. Samen met haar zijn de was-, behandel- en schoonmaakinstructies met de familie doorgenomen. Ook dit gezin is 6 weken na behandeling klachtenvrij.

Conclusie

Deze casuïstiek illustreert dat het zinvol is om bij hardnekkige scabiesproblemen in een gezin de GGD in te schakelen. Een GGD-verpleegkundige kan – in tegenstelling tot de huisarts – de tijd nemen om tijdens een huisbezoek alles goed in kaart te brengen en vervolgens, in samenspraak met de huisarts, uitleg geven over de behandeling, inclusief de was- en schoonmaakinstructies. Zij kan dan tevens het aanspreekpunt zijn voor vragen.

J. Kint, GGD Amsterdam, e-mail: jkint@ggd.amsterdam.nl.

Dit bericht verscheen eerder in het Jaarverslag van de Afdeling Algemene Infectieziekten van de GGD Amsterdam, 2005.



ARTIKEL EN

Tuberculose in Nederland 2003-2004: een overzicht van de tuberculosesituatie

C.G.M. Erkens,¹ N.A. Kalisvaart,² M. Sebek,³ Ir. E. Slump⁴

¹) Arts M&G, profiel Tuberculosebestrijding, MPH, Consulent Surveillance KNCV-Tuberculosefondsen, E-mail: erkensc@kncvtbc.nl;
²) Stafmedewerker surveillance KNCV-Tuberculosefondsen;
³) Verpleegkundig consulent KNCV-Tuberculosefondsen,
⁴) Stafmedewerker surveillance KNCV-Tuberculosefondsen.

Samenvatting: Het rapport 'Tuberculose in Nederland 2003-2004' geeft een gedetailleerd overzicht van de trends en ontwikkelingen in de tuberculosebestrijding in Nederland in deze periode. De incidentie van tuberculose is in 2004 gedaald tot 8,3 patiënten per 100.000 inwoners, maar vertoont grote verschillen tussen Nederlanders en niet-Nederlanders. De incidentie van tuberculose onder autochtone Nederlanders was 3 per 100.000, in de eerste generatie allochtonen 55 per 100.000 en in de tweede generatie allochtonen 6 per 100.000. Een groot deel van de tbc-patiënten behoort tot een risicogroep voor tuberculose. In 2003 had 17% van de tuberculosepatiënten een vorm van verminderde weerstand. Hiervan is hiv-infectie (5% van alle tuberculosepatiënten) de meest voorkomende oorzaak. Resistentie tegen isoniazide, rifampicine en multiresistentie werd in 2003 bij respectievelijk 12%, 6% en 5% van de eerder behandelde patiënten gezien, ten opzichte van 5%, 1% en 0,5% bij nieuwe patiënten. In 2003 voltooide 84% van de patiënten de behandeling, maar het behandelresultaat onder gedetineerden en randgroepen is minder gunstig. De gegevens van de clustersurveillance van 1993-2004 tonen aan dat het aantal kweekbevestigde tuberculosegevallen bij wie recente transmissie binnen Nederland een rol speelt, in deze periode niet is gedaald, in tegenstelling tot het totale aantal patiënten.

Nederland heeft in het Nederlands Tuberculose Register (NTR) een uniek databestand met gegevens over het vóórkomen en de behandelresultaten van tuberculose in Nederland. Het is gebaseerd op de vrijwillige melding van gegevens over tuberculosepatiënten door de GGD'en aan het KNCV Tuberculosefondsen. Het rapport 'Tuberculose in Nederland 2003-2004'¹ geeft een gedetailleerd overzicht van de tuberculosesituatie met nadruk op de trends en ontwikkelingen in de tuberculosebestrijding in Nederland. Het rapport is gebaseerd op het NTR en daarnaast op gegevens verzameld uit de andere surveillancesystemen zoals de monitoring van screening van immigranten (MSI) en cluster- en resistentiesurveillance. De jaarlijkse analyse van surveillancegegevens draagt bij aan de evaluatie van de tbc-bestrijding en aan het ontwikkelen van doelgerichte interventies.

Tuberculose in Nederland in 2004

Nederland behoort tot de landen met de laagste tuberculose-incidentie in Europa en de wereld. De incidentie van tuberculose in Nederland daalde in de vorige eeuw geleidelijk tot 8,2 patiënten per 100.000 inwoners in 1987, nam toe tot 11,8 per 100.000 in 1994 en daalde vervolgens weer

geleidelijk. In 2004 werden in Nederland 1344 tuberculosepatiënten geregistreerd, iets meer dan de 1321 patiënten in 2003. Dit komt overeen met een jaarlijkse incidentie van 8,3 patiënten per 100.000 inwoners in 2004.

De incidentie van tuberculose vertoont grote verschillen tussen Nederlanders en niet-Nederlanders. Tuberculose is in Nederland vooral een probleem onder eerste generatie allochtonen (tabel 1). In 2004 was 27% van de patiënten autochtoon Nederlands, 66% eerste generatie allochtoon en 7% tweede generatie allochtoon. De incidentie van tuberculose onder autochtone Nederlanders was 2,8 per 100.000 in 2004. Sinds 1996 is de incidentie onder autochtone Nederlanders aanzienlijk gedaald door een afname van de incidentie in de oudere leeftijdsgroepen. De incidentie onder de eerste generatie allochtonen daalde naar 54,5 per 100.000. Deze daling komt onder meer door een daling van het aantal tbc-patiënten dat korter dan 2 jaar in Nederland verblijft, een direct gevolg van de dalende instroom van immigranten en asielzoekers. De incidentie onder tweede generatie allochtonen bleef in de periode 1996-2004 stabiel rond de 6 ziektegevallen per 100.000.

In absolute zin zijn de meeste patiënten die niet in Nederland zijn geboren afkomstig uit de grootste allochtone bevolkingsgroepen in Nederland: Marokkanen, Surina-

Tabel 1: Incidentie van tuberculose per 100.000 inwoners naar etniciteit 1996-2004

	aantal			incidentie per 100.000		
	autochtoon	1e generatie allochtoon	2e generatie allochtoon	autochtoon	1e generatie allochtoon	2e generatie allochtoon
1996	653	914	69	5,0	71,6	6,1
1997	499	919	70	3,8	69,8	6,0
1998	431	851	71	3,3	63,3	5,7
1999	426	1025	80	3,3	74,6	6,5
2000	368	997	66	2,8	70,3	5,2
2001	373	1034	69	2,8	69,5	5,2
2002	339	998	69	2,6	64,3	5,1
2003	349	904	68	2,7	56,6	4,7
2004	368	883	96	2,8	54,5	6,3

mers, Turken en Indonesiërs en daarnaast Somaliërs. De incidentie van tuberculose is het hoogst onder bevolkingsgroepen geboren in Afrika ten zuiden van de Sahara en in Zuidoost-Azië. De incidentie in deze groepen is vergelijkbaar met de incidentie van tuberculose in het land van herkomst volgens de schatting van de WHO (tabel 2). Een uitzondering hierop is de incidentie onder personen afkomstig uit Eritrea.

Risicogroepen voor tuberculose

De definitie voor een risicogroep voor tuberculose in Nederland is: een welomschreven bevolkingsgroep met een incidentie van meer dan 50 ziektegevallen per 100.000 personen per jaar. In Nederland worden de volgende risicogroepen onderscheiden: contacten van patiënten, immigranten en asielzoekers tot 2 jaar na binnenkomst, illegalen, randgroepen (dak-/thuislozen, verslaafden aan alcohol en/of drugs), gedetineerden, oud-patiënten, reizigers (zeevarenden en reizigers in hoogendemische gebieden) en

contactgroepen van risicogroepen zoals werkers in de gezondheidszorg. Deze groepen worden veelal actief op tuberculose of (recente) tbc-infectie onderzocht. In 2004 behoorde 40% van de tuberculosepatiënten tot één of meerdere risicogroepen voor tuberculose.

Het aantal patiënten dat via bron- en contactonderzoek wordt opgespoord schommelt sinds 1997 rond de 100. In 2004 werden 115 (9%) patiënten via bron- en contactonderzoek opgespoord. Contacten van patiënten die vanwege klachten of op andere wijze worden gediagnosticeerd met actieve tuberculose werden tot 2005 niet apart geregistreerd in het NTR.

In 2004 waren 66 (5%) patiënten in het NTR illegaal (zonder legale verblijfstatus) in Nederland. Het aantal en het percentage illegalen in het NTR is ten opzichte van 1993 toegenomen. Een apart onderzoek van het KNCV Tuberculosefonds bij alle GGD'en naar het aantal tbc-patiënten zonder legale verblijfstatus in 2003 heeft aangetoond dat er een onderrapportage plaatsvindt van illegaliteit. Het werkelijke percentage illegalen in 2003 werd

Tabel 2: Aantal patiënten en incidentie naar geboorteland, top 10, 2004

geboorteland	aantal patiënten	%	incidentie per 100.000	incidentie land van herkomst schatting WHO 2003**	populatie 1e generatie in Nederland *
Marokko	122	9%	73	112	167.432
Somalië	85	6%	524	411	16.226
Indonesië	66	5%	50	256	132.353
Suriname	64	5%	34	69	188.179
Turkije	56	4%	29	26	194.999
Afghanistan	27	2%	84	333	32.259
Angola	26	2%	268	259	9.691
Pakistan	25	2%	232	181	10.765
Eritrea	24	2%	3890	271	617
Sierra Leone	22	2%	387	427	5.684

* bron CBS Statline;

** bron WHO Global Report 2005

vastgesteld op 7%, terwijl in het NTR 5% van de patiënten de risicogroep ‘illegaal’ werd geregistreerd. Ook over 2004 lijkt er op basis van het aantal illegale patiënten dat in de jaarverslagen van enkele grote GGD'en werd gepubliceerd, opnieuw sprake van een onderrapportage in het NTR.

Het percentage migranten korter dan 2 jaar in Nederland neemt af. In 2004 bedroeg het percentage 10% van alle tuberculosepatiënten. Dit is het laagste percentage dat in de periode 1993-2004 werd vastgelegd. In 2001 was nog 21% van de patiënten een migrant korter dan 2 jaar in Nederland. De daling is toe te schrijven aan de daling in het aantal asielzoekers dat sinds 2002 Nederland binnenkomt.

Ruim 5% van het totale aantal patiënten behoorde in 2004 tot de risicogroep ‘randgroep’ zoals dak- en thuislozen, alcoholverslaafden en drugsverslaafden. Hoewel het totale aantal patiënten dat tot een risicogroep behoort sinds 1993 is afgenomen, nemen de aantallen en de percentages tbc-patiënten in de categorieën ‘reizigers naar endemische gebieden’ en ‘gedetineerden’ toe. In de periode 2002-2004 was jaarlijks 3% van de patiënten reiziger en 3% gedetineerde, in de periode 1993-2001 was dit jaarlijks 2% van de patiënten. De toename van reizigers met tuberculose betreft vooral autochtone Nederlanders. De toename van gedetineerden met tuberculose betreft vooral eerste generatie allochtonen.

Diagnostische gegevens en verloop van de behandeling

De behandeling van tuberculose duurt minstens 6 maanden en bestaat uit een combinatie van voor tuberculose-specifieke antibiotica. Patiënten die de behandeling voortijdig afbreken, lopen een grote kans op het recidiveren van de ziekte. De resultaten van de tuberculosebehandeling worden daarom zorgvuldig vastgelegd en geëvalueerd. Internationaal wordt een tuberculosebestrijdingsprogramma als effectief beschouwd indien tenminste 85% van de patiënten de behandeling met succes voltooit. Door de lange behandelduur zijn de behandelresultaten ongeveer een jaar na de diagnose bekend. Daarom worden hier de resultaten diagnostiek en behandeling over het jaar 2003 vermeld en de trend over de periode 1993-2003.

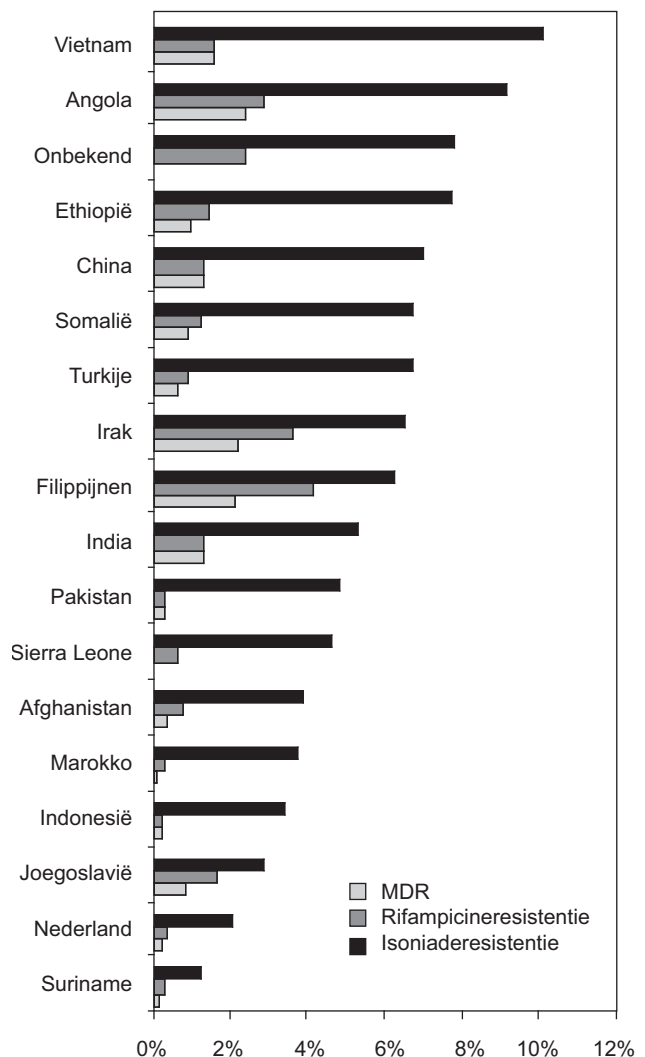
HIV en verminderde weerstand

Personen met een stoornis van de cellulaire immuniteit hebben na infectie met tuberculose een verhoogde kans op het ontwikkelen van actieve tuberculose of op reactivatie van een oude tbc-infectie. In 2003 hadden 236 (17%) van de 1321 tuberculosepatiënten een vorm van verminderde weerstand. Hiervan is hiv-infectie de meest voorkomende

oorzaak. In 2003 was van 5% van de patiënten bekend dat ze hiv-geïnfecteerd waren, 3% van de patiënten had diabetes mellitus, 2% had een maligniteit en 1% gebruikte weerstandverlagende medicijnen. Bij 7% werd een andere reden voor verminderde weerstand geregistreerd.

Resistente tuberculose

Resistentie tegen de eerstelijns tuberculostatica is wereldwijd een bedreiging. In Nederland komt multiresistentie tot nu toe gelukkig nog relatief weinig voor: in 2003 werd bij 17 patiënten een multiresistente bacterie geïsoleerd, in 2004 bij 10 patiënten. Resistentie komt meer voor bij patiënten die eerder voor tuberculose werden behandeld. Alleen cijfers tot 2003 zijn hierover beschikbaar. In 2003 werd bij 11% (4) van de 37 eerder behandelde patiënten met een kweekpositieve tuberculose bij aanvang van de behandeling resistentie tegen isoniazide vastgesteld, ten opzichte van 5% bij nieuwe patiënten. Resistentie tegen



Figuur 1. Percentage van resistentie bij aanvang behandeling naar geboorteland 1993-2003.

rifampicine en multiresistentie werd in 2003 bij 5% (2) van de 37 eerder behandelde patiënten gezien, ten opzichte van 0,5% bij nieuwe patiënten.

Het vóórkomen van resistente vormen van tuberculose is duidelijk gerelateerd aan het geboorteland van de patiënt. In de periode 1993-2003 werden isoniazideresistente vormen van tuberculose het meest gezien bij patiënten afkomstig uit Vietnam (10%), Angola (9%) en Ethiopië (8%). Rifampicineresistentie en multiresistente tuberculose (MDR) werd in deze periode het meest gezien bij patiënten geboren in de Filippijnen (4% resp. 2%), Irak (4% resp. 2%) en Angola (3% resp. 2%) (figuur 1).

Behandelresultaten tbc-patiënten

In 2003 voltooide 84% van de patiënten van wie het behandelresultaat bekend is de behandeling succesvol. Dit voldoet (bijna) aan het percentage van 85% succesvol behandeld dat internationaal als minimum wordt gezien voor een effectieve tuberculosebestrijding. Het behandelresultaat wordt in Nederland negatief beïnvloed door de relatief hoge sterfte (7%) onder tbc-patiënten, veroorzaakt door hoge sterfte aan andere doodsoorzaken dan tuberculose in de oudere leeftijdsgroepen. Dit is een verschijnsel dat zich in andere West-Europese landen ook voordoet. Echter, wanneer het behandelresultaat wordt bekeken naar risicogroep, vinden we minder gunstige resultaten (tabel 3). De slechtste resultaten worden gezien bij zeevarenden. Bij 14% van de zeevarenden is daadwerkelijk bekend dat de behandeling voortijdig werd afgebroken en 40% zette de behandeling elders voort. Van deze laatste groep is dus onbekend of de behandeling werd voltooid.

Slechts 58% van de gedetineerden voltooide in de periode 1993-2003 de behandeling succesvol. In 2003 was dit percentage met 53% nóg lager dan in voorgaande jaren. Ook bij asielzoekers, bij wie de diagnose bij binnenkomst werd

Tabel 3: Behandelresultaat in 2003 bij risicogroepen met gemiddeld < 80% behandeling succesvol voltooid.

	Behandeling succesvol voltooid		
	2003 n	2003 %	1993-2003 %
Zeevarende	5	40%	41%
Gedetineerde	36	53%	58%
Verslaafd aan alcohol	24	72%	69%
Verslaafd aan drugs	44	81%	73%
Illegaal	55	73%	69%
Asielzoeker bij binnenkomst	40	70%	74%
Dak- en thuisloze	38	76%	74%
Alle patiënten NTR	1321	84%	80%

vastgesteld was het behandelresultaat in 2003 slechter. Het behandelresultaat van de overige risicogroepen met een gemiddeld slecht behandelresultaat in de totale periode 1993-2003 was in 2003 iets beter. Factoren die de kans op een ongunstig behandelresultaat beïnvloeden zijn: het behoren tot een specifieke leeftijd- of risicogroep, eerdere behandeling en resistentie tegen rifampicine of MDR bij aanvang van de behandeling en voortijdig afbreken van de behandeling.

DOT (Directly Observed Treatment)

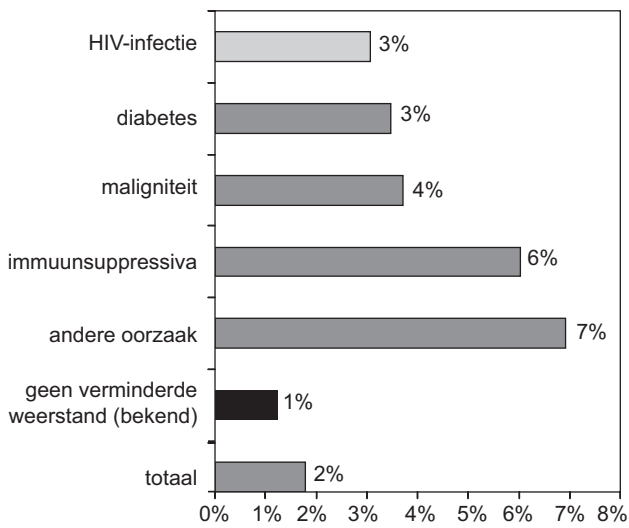
De rol van de sociaalverpleegkundige-tuberculosebestrijding van de GGD is essentieel voor een succesvol resultaat van de behandeling. Jaarlijks wordt 95% van de patiënten door de sociaalverpleegkundige-tuberculosebestrijding begeleid. Van deze patiënten voltooide in de periode 1993-2003 90% de behandeling met succes. Van de patiënten die niet werden begeleid, voltooide slechts 52% de behandeling met succes en brak 48% de behandeling voortijdig af. Patiënten waarbij een slechte therapietrouw wordt verwacht, zoals personen afkomstig uit risicogroepen dak- en thuislozen en drugsverslaafden, worden bij voorkeur behandeld met DOT (Directly Observed Treatment). Het aantal patiënten dat volgens de DOT-methode wordt behandeld neemt toe. In 2003 werd 20% van alle patiënten met DOT behandeld en 84% van de DOT-patiënten voltooiden de behandeling met succes. Vooral onder drugsverslaafden en dak- en thuislozen was het percentage patiënten dat met DOT werd behandeld hoog: respectievelijk 86% en 78%.

Sterfte door tuberculose

Hoewel tuberculose over het algemeen een goed behandelbare aandoening is, overlijdt jaarlijks gemiddeld 7% van de tuberculosepatiënten: 2% van de patiënten aan de gevolgen van tuberculose en 5% aan andere oorzaken. De sterfte door tuberculose is sterk gerelateerd aan de leeftijd van de patiënt en aan co-morbiditeit (figuur 2). In 2003 overleed 5% van de patiënten ouder dan 65 jaar aan de gevolgen van tuberculose en 26% aan andere doodsoorzaken. Van de patiënten behorend tot een risicogroep voor tuberculose sterven alcoholverslaafden relatief vaak aan de gevolgen van tuberculose (8%).

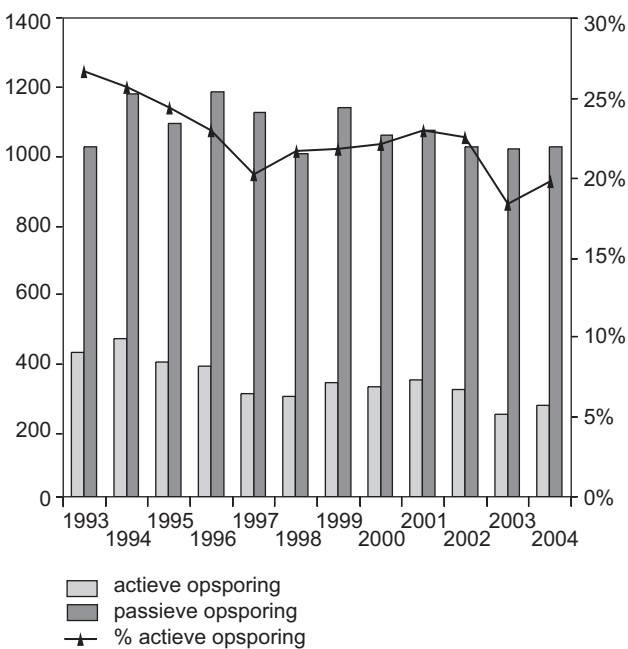
Case finding

Actieve opsporing van tuberculose is primair een taak van de GGD en is gericht op het vroegtijdig ontdekken van actieve tuberculose om hiermee transmissie van tuberculose te voorkomen. De GGD onderzoekt daarvoor de contacten van patiënten (bron- en contactonderzoek), speci-



Figuur 2. Percentage sterfte aan tuberculose bij patiënten naar oorzaak verminderde weerstand 1993-2003.

fieke risicogroepen voor tuberculose of personen die beroepsmatig veel contact hebben met risicogroepen (screening). Het percentage patiënten dat door actieve opsporing wordt gevonden is iets gedaald ten opzichte van voorgaande jaren: van 27% in 1993 tot 20% in 2004. Door middel van bron- of contactopsporing werd 9% gevonden en 11% door screening. De daling van het percentage patiënten dat door actieve opsporing gevonden wordt, is het gevolg van een daling van het percentage patiënten gevonden bij screening, als gevolg van de afname van het aantal asielzoekers in Nederland (figuur 3).



Figuur 3. Aantal patiënten gevonden door actieve of passieve opsporing en % gevonden door actieve opsporing.

Clustersurveillance

Sinds 1993 wordt van elke in Nederland geïsoleerde stam van de tuberculosebacterie met behulp van de IS6110 restrictiefragment lengte polymorfisme (RFLP)-techniek een zogenoemde ‘DNA-fingerprint’ gemaakt. Patiënten met een identiek fingerprintpatroon worden in een zogeheten ‘cluster’ ingedeeld. Artsen en verpleegkundigen worden op deze manier geïnformeerd over bekende, maar soms ook onvermoede besmettingsroutes en krijgen terugkoppeling over de effectiviteit van het contactonderzoek rond een bronpatiënt.

In 2004 behoorden ongeveer 65% van de patiënten met een kweekbevestigde tuberculose tot een cluster en was bij de helft van deze patiënten (32%) sprake van geclusterde tuberculose met een epidemiologisch verband. Dit is relatief meer dan in de periode 1996-2002 toen bij ongeveer een kwart van de patiënten met bacteriologisch bewezen tuberculose een epidemiologisch verband aantoonbaar of aannemelijk was. Het gaat jaarlijks om ongeveer 300 patiënten, zowel bronnen als contacten, waarbij de mate van transmissie op grond van deze gegevens niet is in te schatten.

Er zijn 6 zeer grote clusters met meer dan 50 patiënten in Nederland. Het merendeel van de patiënten in deze clusters is afkomstig uit de Randstedelijke provincies. Bij 70% van de patiënten in deze grote clusters is transmissie aangetoond of aannemelijk. Vier van deze grote clusters zijn tuberculose-uitbraken met de sterkste groei vóór 1998. Het grootste cluster bereikte zijn top in 2000 (groei van 28 patiënten) en groeide ook in 2004 nog met 15 patiënten. De afnemende groei in deze clusters toont de effectiviteit van het contactonderzoek en/of andere interventies zoals periodieke screening van de populatie waarin de uitbraak zich voordoet.

Het volgen van de trends in het aantal nieuwe gevallen met een aantoonbaar epidemiologisch verband in een cluster is een belangrijk instrument om de effectiviteit van de tuberculosebestrijding in Nederland te evalueren. DNA-fingerprinting is daarmee een van de belangrijkste instrumenten voor de hedendaagse tuberculosebestrijding.

Conclusies

Op basis van de hierboven beschreven gegevens uit het surveillancerapport ‘Tuberculose in Nederland 2003 en 2004’ kan men concluderen dat de daling van het aantal patiënten en daarmee de incidentie van tuberculose in Nederland vooral is toe te schrijven aan de daling van het aantal migranten (eerste generatie allochtonen) en oudere Nederlanders met tuberculose. Deze patiënten hebben over het algemeen tuberculose die berust op reactivatie van ‘oude infecties’. Dit wordt bevestigd door de gegevens

van de clustersurveillance. Het aantal patiënten in clusters bij wie recente transmissie een rol speelt is nog steeds aanzienlijk en in tegenstelling tot het totale aantal tuberculosepatiënten, de afgelopen jaren niet gedaald.

De internationale norm van 85% succesvol voltooide behandelingen wordt in een aantal belangrijke risicogroepen nog niet behaald, maar verbeterde onder drugsver-

slaafden en dak- en thuislozen door het groeiende aantal patiënten dat met DOT wordt begeleid door de GGD.

De inspanningen van de tuberculosebestrijding zijn onverminderd nodig om verdere transmissie van tuberculose te voorkomen en om succesvolle behandelingen in alle groepen te verbeteren tot minimaal 85%.

Literatuur

1. Tuberculose in Nederland 2003-2004. Surveillance rapport over de tuberculosituatie in Nederland. KNCV Tuberculosefondsen, 2006.



Virulentie en overdraagbaarheid van resistente *Mycobacterium tuberculosis*

Dick van Soolingen¹, Petra E.W. de Haas¹, Rogier H. van Doorn², Maruschka M.G.G. Šebek³, Martien W. Borgdorff^{3,4}, en Kristin Kremer¹

Samenvatting: Omdat met moleculaire technieken de transmissie van tuberculose gevolgd kan worden en de mechanismen van resistentie grotendeels ontrafeld zijn is inzicht verkregen in de overdraagbaarheid van verschillende *Mycobacterium tuberculosis*-stammen. In Nederland is gevonden dat isoniazide resistentie (INH) in het algemeen een negatieve risicofactor is voor transmissie van tuberculose. Maar INH-resistente stammen met een specifieke mutatie bleken eenzelfde overdraagbaarheid te hebben als normaal gevoelige stammen. Tevens hadden deze mutanten een hoog niveau van INH-resistentie en waren ze vaker polyresistent. Verschillende genotypen van *M. tuberculosis* vertoonden verschillen in associatie met resistentie, virulenties, en de immunologische reacties die ze opwekken in een muizenmodel. Beijinggenotypebacteriën veroorzaakten een hogere mortaliteit, gekoppeld aan een verminderde immuunrespons, een grotere toename van het aantal bacteriën in de long en een ander type pathologie. Ook bleek dat BCG-vaccinatie minder goed beschermd tegen infecties met Beijingbacteriën dan tegen infecties met andere stammen. Beijinggenotypetuberculose is endemisch in een groot deel van Oost-Azië en epidemisch en in sterke mate geassocieerd met resistentie in ondermeer landen van de voormalige Sovjet-Unie. De verspreiding van Beijinggenotypetuberculose zou veroorzaakt kunnen worden doordat deze bacteriën beter bestand zijn tegen vaccinatiegeïnduceerde immuniteit en tuberculostatica. Reeds in de jaren vijftig van de vorige eeuw, toen de eerste antituberculosebehandelingen net in gebruik waren genomen, ontstond er al discussie over de vraag of resistente varianten van *M. tuberculosis* dezelfde virulentie hebben als gevoelige stammen. Nu multiresistentie een belangrijke rol speelt in de hedendaagse tuberculosebestrijding is deze vraag opnieuw zeer actueel. Omdat de moleculaire mechanismen die de basis vormen van resistentie bij *M. tuberculosis* grotendeels ontrafeld zijn en omdat met DNA-fingerprinting de transmissie van tuberculose beter gevolgd kan worden, is er meer bekend geworden over de overdraagbaarheid van verschillende resistente varianten van *M. tuberculosis*.

- ¹ Afdeling Mycobacteriën, Centrum Infectieziektebestrijding (CIb/LIS), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven,
- ² Afdeling Medische Microbiologie, Academisch Medisch Centrum (AMC), Universiteit van Amsterdam, Amsterdam
- ³ KNCV Tuberculosefondsen, Den Haag,
- ⁴ Afdeling Infectieziekten, Tropische geneeskunde en AIDS, AMC, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam.

Het genus *Mycobacterium* bestaat uit een verzameling zeer divergente species. Vooral het *Mycobacterium tuberculosis*-

complex bevat de voor de mens pathogene ziektekiemen. Dit complex is genetisch zo sterk geconserveerd, dat de

groepen bacteriën die in het complex kunnen worden onderscheiden dienen te worden aangeduid als subspecies. De hoge mate van genetische verwantschap tussen *M. tuberculosis*-complexstammen komt tot uitdrukking in het relatief beperkte aantal mutaties dat voorkomt in de genen van deze bacteriën.¹ Op grond van deze geringe mate van DNA-polymorfisme is de evolutionaire divergentietijd van deze bacteriën geschat op 15-20.000 jaar.¹ Deze divergentietijd is relatief recent, in vergelijking met bijvoorbeeld *Escherichia coli*, waarvan de divergentietijd geschat wordt op 120 miljoen jaar.

Toch hebben de subspecies van het *M. tuberculosis*-complex een verschillende pathogeniciteit voor de mens. *M. tuberculosis* en *M. africanum* zijn de voornaamste verwekkers van longtuberculose bij de mens. *M. bovis* wordt, behalve in runderen, ook in allerlei andere gastheren gevonden en de mens lijkt voor dit subspecies als 'dead-end host' te fungeren. Uit de toepassing van structurele DNA-fingerprinting van alle *M. tuberculosis*-complexisolaten in de afgelopen jaren is gebleken dat mens-op-menstransmissie van *M. bovis* in Nederland niet voor komt.

DNA-fingerprinting in Nederland

Vanaf begin jaren 90 van de vorige eeuw zijn repeterende DNA-sequenties gevonden in het genoom van *M. tuberculosis*, die geassocieerd zijn met DNA-polymorfisme, zoals het insertie-element IS6110 en de direct repeat (DR). Op grond hiervan zijn respectievelijk de IS6110 Restrictie Fragment Lengte Polymorfisme typering (RFLP)^{2,3} en de spoligotypering⁴ ontwikkeld. Vanaf 1993 zijn in Nederland alle *M. tuberculosis*-complexisolaten onderworpen aan IS6110 RFLP-typering. Hierbij is gebleken dat de IS6110 RFLP-patronen van deze isolaten in Nederland een dermate grote variatie kennen dat het vinden van identieke patronen veelal duidt op een epidemiologisch verband tussen de cases. Deze informatie wordt gebruikt bij bronopsporing en contactonderzoek. Dit heeft in Nederland en daarbuiten niet alleen bruikbare informatie opgeleverd voor de dagelijkse praktijk van de tuberculosebestrijding, maar is ook de basis geweest van meer fundamentele studies naar de transmissie van tuberculose.⁵⁻⁷

Resistentie en transmissie

In Nederland is gevonden dat INH-resistentie in het algemeen een negatieve risicofactor is voor transmissie van tuberculose bacteriën.^{8,9} Er is namelijk gebleken dat stammen die INH-resistent zijn in het algemeen minder vaak in een DNA-fingerprintcluster voorkomen dan normaal gevoelige stammen. Dit sluit goed aan bij bevindingen in de jaren 50/60 van de vorige eeuw die lieten zien dat INH-resistente *M. tuberculosis*-stammen zich minder virulent

gedroegen in een caviamodel, dan de gevoelige isolaten.

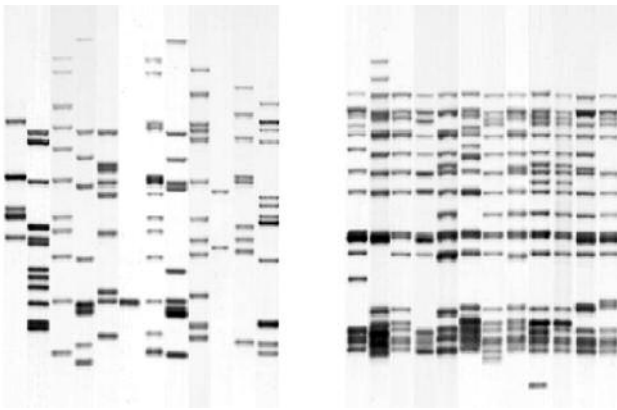
Bij onderverdeling van de INH-resistente isolaten op grond van het resistentiemechanisme dat de bacteriën gebruiken om resistentie te verwerven bleek echter dat stammen met een mutatie op aminozuurpositie 315 van het katalaseperoxidasegen eenzelfde overdraagbaarheid hebben als normaal gevoelige stammen. Tevens hadden deze '315-mutanten' een hoger niveau van INH-resistentie dan stammen met een ander INH-resistentiemechanisme en waren ze vaker geassocieerd met polyresistentie.⁹ INH-resistente stammen met een mutatie op aminozuurpositie 315 van het katalaseperoxidasegen lijken dus een grotere bedreiging te zijn voor de tuberculosebestrijding dan andere INH-resistente stammen. Waarschijnlijk wordt dit veroorzaakt door het feit dat bij de 315-mutanten een deel van de expressie van het katalaseperoxidasegen intact blijft. De productie van deze stoffen is van belang voor bacteriën om zich te verweren tegen zuurstofradicalen in het intracellulaire milieu van afweercellen.

Uitbraak van multiresistente tuberculose

Ongeveer 1% van de *M. tuberculosis*-isolaten in Nederland is multiresistent (tenminste resistent tegen de belangrijkste eerstelijns antituberculosemiddelen; INH en rifampicine). Transmissie van deze stammen komt gelukkig maar op zeer beperkte schaal voor in ons land. Er zijn een paar voorbeelden waarbij inadequate inperkingsmaatregelen meestal een rol speelden, maar deze bleven beperkt tot enkelvoudige transmissies. In de periode 2003-2006 was er sprake van transmissie van MDR-TB op een grotere schaal. Vanuit een bronpatiënt, die afkomstig uit Oost-Europa illegaal in Nederland verbleef, werden in totaal 10 Nederlanders geïnfecteerd. Tot nu toe ontwikkelden 4 van hen tuberculose. De MDR-TB-stammen die geïsoleerd werden bleken een combinatie van bijzondere mutaties te hebben, die zouden kunnen samenhangen met een grotere overdraagbaarheid dan verwacht bij multiresistente stammen. De INH-resistentie werd veroorzaakt door de hierboven beschreven mutatie op aminozuurpositie 315 van het katalaseperoxidasegen. De rifampicineresistentie was van een lager niveau dan dat meestal gevonden wordt in rifampicineresistente stammen en de mutatie die hieraan ten grondslag bleek te liggen is uitzonderlijk te noemen en komt wereldwijd maar bij 2,2% van de rifampicineresistente stammen voor (publicatie in voorbereiding).

Verschillen in populatiestructuur

In gebieden met een hogere prevalentie van tuberculose is de diversiteit aan DNA-fingerprintpatronen onder de *M. tuberculosis*-isolaten veel kleiner dan in gebieden waar tuberculose minder voor komt (figuur 1). In deze gebie-



Figuur 1. IS6110 Restrictie Fragment Lengte Polymorfismpatronen (RFLP) van willekeurige *M. tuberculosis*-isolaten uit Nederland (linker paneel) en van *M. tuberculosis*-stammen van het Beijinggenotype (rechter paneel). De DNA-fingerprintpatronen van de Nederlandse isolaten vertonen veel meer heterogeniteit dan de Beijinggenotype-isolaten.

den zijn bepaalde genotypefamilies van *M. tuberculosis* veelal predominant. Er zijn op grond hiervan diverse genotypefamilies van *M. tuberculosis* onderkend in de afgelopen jaren, zoals de Beijingstammen (vooral gevonden in Azië, maar ook in Zuid-Afrika, de voormalige Sovjet-Unie en in toenemende mate elders),^{10,11} Haarlem-stammen (met een zeer wijd verspreidingsgebied),¹² Delhi-stammen (vooral in India),¹³ Manilla-stammen¹⁴ en vele anderen.

Beijinggenotype

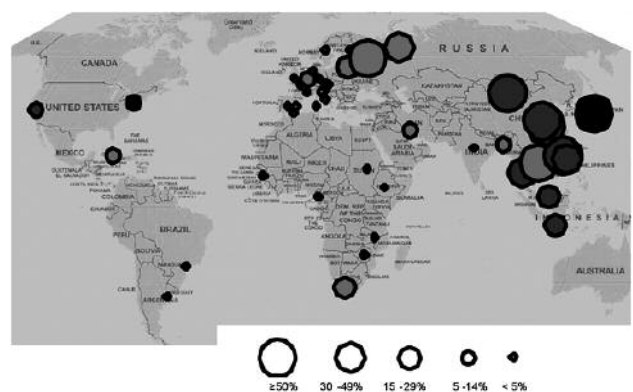
Al halverwege de jaren 90 werd onderkend dat een verzameling *M. tuberculosis*-isolaten uit Mongolië en de Beijing-regio genetisch zeer sterk geconserveerd waren. Op grond van diverse DNA-fingerprint technieken waren deze stammen niet of nauwelijks te onderscheiden. Ze werden daarom het 'Beijing-genotype' genoemd.¹⁰ In de jaren 90 veroorzaakten stammen die behoren tot een bepaalde tak van de Beijing genotypefamilie (de 'W'-stammen) uitbraken in New York, voornamelijk onder immuungecompromitteerde mensen.¹⁵ Zowel bij deze, als bij andere uitbraken met Beijinggenotype stammen speelde resistentie een belangrijke rol.¹⁶

Om te onderzoeken (i) hoezeer het Beijinggenotype van *M. tuberculosis* wereldwijd verspreid is, (ii) of er sprake was van een verdere verspreiding van deze stammen en (iii) in hoeverre verspreiding van deze stammen was gecorreleerd met resistentie, werd in 2002 een literatuurreview georganiseerd, in nauwe samenwerking met de London School of Hygiene and Tropical Medicine.¹⁶ Er werd geconcludeerd dat het Beijinggenotype in sommige studies inderdaad geassocieerd was met resistentie, maar er kon geen definitieve uitspraak gedaan worden over de mate waarin dit voor kwam en of het Beijinggenotype ook echt aan het

verspreiden is. Helaas bleek het aantal gepubliceerde representatieve studies beperkt; bij veel studies ontbraken basale patiëntgegevens of was onduidelijkheid over de sampling of over de definitie van Beijingstammen.¹⁶ Daarom werd een definitie voor het Beijinggenotype opgesteld.¹⁷ Vervolgens werd een wereldwijde studie georganiseerd met een gestandaardiseerd protocol voor sampling en patiëntgegevensverzameling.¹¹ Bij deze studie werden bijna 30.000 patiënten uit 35 landen geïncludeerd. Er konden 4 patronen onderscheiden worden voor Beijinggenotypetuberculose:

- 1) endemisch, niet geassocieerd met resistentie (hoge prevalentie in een groot deel van Oost-Azië, en in mindere mate in delen van de USA);
- 2) epidemisch, geassocieerd met resistentie (in sterke mate in Cuba, landen van de voormalige Sovjet-Unie, Vietnam, en Zuid-Afrika, en in mindere mate in delen van West-Europa);
- 3) epidemisch en gevoelig voor de antituberculose middelen (Malawi, Argentinië);
- 4) hele lage prevalentie of afwezig (delen van Europa en Afrika) (figuur 2). Deze studie bevestigt dat Beijinggenotypetuberculose aan het verspreiden is in sommige gebieden, predominantendemisch aanwezig is in andere gebieden en dat dit type tuberculose vaak geassocieerd is met resistentie tegen antituberculose middelen¹¹.

Het is opvallend dat ook in Nederland en andere delen van Europa de transmissie van Beijinggenotypetuberculose in relatie tot resistentie een toenemende rol speelt. In Nederland werd ook onderzocht of het Beijinggenotype



Figuur 2. Geografische distributie van Beijinggenotypetuberculose¹¹.

De grootte van de cirkels geeft de proportie van Beijinggenotypetuberculose weer.

Blauw: endemisch, geen associatie met resistentie; **Rood:** epidemisch, geassocieerd (vaak in sterke mate) met resistentie; **Groen:** epidemisch, gevoelig voor antituberculose middelen; **Geel:** afwezig of minder dan 5% van de tuberculose gevallen veroorzaakt door Beijinggenotypebacteriën; **Gestreept:** trend in de tijd of associatie met resistentie onbekend.

zich aan het verspreiden is.¹⁸ Er werd gevonden dat 6% van de *M. tuberculosis*-isolaten tot het Beijinggenotype behoorde. Dit genotype was geassocieerd met een recente diagnose, nationaliteit, jonge leeftijd (vooral van patiënten met een Nederlandse nationaliteit), en multiresistentie. In vergelijking met Nederlandse patiënten kwam Beijinggenotypetuberculose vaker voor bij immigranten uit Azië en Oost-Europa, en minder vaak bij immigranten uit Marokko, Turkije, Somalië en andere Afrikaanse landen.¹⁸

Transmissie van MDR-tuberculose in Europa

In het kader van een Europees project dat het RIVM coördineert, werd de mogelijke circulatie van MDR-tuberculose in Europa in meer detail bestudeerd (publicatie in voorbereiding). In de periode 1998-2001 werden DNA-fingerprintpatronen en epidemiologische data van MDR-tuberculosepatiënten in 9 West-Europese landen geanalyseerd. Van de 680 cases behoorden er 147 (22%) tot 43 nationale clusters en 144 (21%) tot 22 clusters met cases uit 2 of 3 verschillende landen. Clustering was geassocieerd met jonge leeftijd en het Beijinggenotype (40% versus 14%; $P < 0.01$), wat 4/8 grootste internationale clusters van MDR-TB veroorzaakte. Hoewel in internationale clusters iets vaker patiënten met een buitenlandse nationaliteit aanwezig waren wijzen deze frequentie van clustering van MDR-tuberculosegevallen in een internationale context en de karakteristieken van sommige clusters op transmissie van MDR-tuberculose in Europa.

Predominante genotypefamilies

Wat kan de onderliggende reden zijn van de voorspoedige verspreiding van Beijinggenotypestammen in Azië en de voormalige USSR en wellicht andere dominante genotype families in Afrika? De mens heeft ongeveer halverwege de vorige eeuw 2 massaal toegepaste maatregelen geïntroduceerd in de strijd tegen tuberculose: BCG-vaccinatie en behandeling met antituberculose middelen. In theorie zouden stammen die nu geselecteerd worden in de humane populatie dus beter toegerust moeten zijn om met deze maatregelen om te gaan. Het toetsen van deze veronderstelling is daarom een belangrijk doel van het onderzoek op dit gebied.

Moleculaire basis voor groter aanpassingsvermogen

In de 2 genoemde wereldwijde studies^{11,16} en een groot aantal afzonderlijke publicaties, is naar voren gekomen dat Beijinggenotypestammen vaak geassocieerd zijn met resistentie. Bij andere micro-organismen, zoals *Pseudomonas* en *Neisseria* is het bekend dat die soms mutaties hebben

in genen die betrokken zijn bij DNA-repair, waardoor deze bacteriën zich beter lijken aan te passen aan een vijandig milieu waarin diverse antibiotica langdurig gebruikt worden. Dit zijn zogenaamde mutatorstammen. Er is bijvoorbeeld gevonden dat een belangrijk deel van taaislijmziektepatiënten langdurig gekoloniseerd zijn met mutatorstammen van *Pseudomonas aeruginosa*.¹⁹ Deze stammen lijken zich dus, ondanks de ontwikkeling van resistentie, prima te kunnen handhaven in de patiënt.

Bij tuberculose was een dergelijk fenomeen niet bekend, tot er een paar jaar geleden mutaties beschreven werden in genen die homolog zijn aan DNA-repairgenen van andere bacteriën zoals *Escherichia coli*.²⁰ Helaas is nog onduidelijk of deze mutaties in (vermoedelijke) DNA-repairgenen te maken hebben met een verhoogd vermogen om resistentie te verwerven en een groter aanpassingsvermogen om te ontsnappen aan een gerichte immuunrespons. Dit lijkt wel aannemelijk omdat het te toevallig is dat deze mutaties tot nu toe uitsluitend zijn gevonden bij de 2 wereldwijd meest succesvolle genotypefamilies van *M. tuberculosis*; het Beijing- en het Haarlemgenotype.²⁰

Het RIVM gaat vanaf december 2006 een EU-project coördineren in het kader waarvan 11 internationale instituten fundamenteel onderzoek gaan verrichten naar de moleculaire basis van het grotere aanpassingsvermogen van succesvolle genotypen van *M. tuberculosis*.

Beijingstammen en virulentie

Omdat bepaalde genotype families van *M. tuberculosis* succesvoller lijken te zijn in de wereldwijde tuberculose-epidemie dan andere genotypen, werden experimenten uitgevoerd in diverse dierenmodellen om de virulentie te kunnen vergelijken. Groepen van 20 muizen werden geïnfecteerd met vertegenwoordigers van de belangrijkste genotypefamilies. Vervolgens werd gekeken naar de overleving, de immuunrespons, het aantal bacteriën dat zich ontwikkelde in de long en de karakteristieken van de pathologie.^{21,22} Hierbij bleek bij herhaling dat Beijinggenotypebacteriën een hogere mortaliteit veroorzaakten, gekoppeld aan een verminderde immuunrespons, een hogere toename van het aantal bacteriën in de long en een ander type pathologie.

Ook de effectiviteit van BCG-vaccinatie om te beschermen tegen een infectie met Beijinggenotypebacteriën werd getest in het muizenmodel. Hierbij bleek dat BCG-vaccinatie minder goed beschermde tegen infecties met Beijingbacteriën dan tegen infecties met de controle stam.²¹

Dit lijkt aan te sluiten bij wat er recent in de praktijk werd gevonden. In Vietnam bleek er een significant verband aantoonbaar tussen BCG-vaccinatie van patiënten en een infectie met typische Beijinggenotypebacteriën.²³ Het lijkt er dus op dat BCG-vaccinatie ook bij de mens minder

goed beschermd tegen infecties met Beijingbacteriën dan tegen infecties met andere *M. tuberculosis*-stammen.

Om te zien of Beijinggenotypebacteriën bij de mens een ander type longafwijkingen veroorzaken werden op geblindeerde wijze longfoto's van tuberculosepatiënten die, al dan niet geïnfecteerd waren met Beijinggenotypebacteriën, met elkaar vergeleken. Hierbij bleek geen verschil waarneembaar te zijn tussen de beide groepen.²⁴

In de praktijk blijken infecties met Beijinggenotypestammen moeilijker te behandelen. In Ho Chi Minh City, Vietnam, werd gevonden dat relapsen na curatieve behandeling en treatment failures significant vaker veroorzaakt werden door Beijinggenotypebacteriën.²⁵ Het is nog onduidelijk of dit samenhangt met het vermogen van deze bacteriën om een adequate immunrespons te voorkomen, of dat snelle vorming van resistentie een rol speelt.

Conclusie

Het is duidelijk geworden dat de virulentie en overdraagbaarheid van *M. tuberculosis*-stammen sterk verschilt. Niet alleen verschilt dit per subspecies in het complex, maar

ook per genotype en per resistentievariant. Over de onderliggende mechanismen is nog niet veel bekend. Resistentie gaat in het algemeen ten koste van virulentie en overdraagbaarheid, maar dit geldt niet in gelijke mate voor alle vormen van resistentie. Er zijn dus gevaarlijke en minder gevaarlijke varianten.

Wereldwijd zijn bepaalde genotypen van *M. tuberculosis* zich aan het verspreiden.¹¹ Dit zou samen kunnen hangen met selectieve voordelen ten opzichte van de belangrijkste maatregelen tegen tuberculose: BCG-vaccinatie en behandeling met tuberculostatika. De onderliggende mechanismen voor de mogelijke selectieve voordelen worden onderzocht in een internationaal samenwerkingsverband van diverse groepen. Tot nu toe is veel onderzoek gericht geweest op het Beijinggenotype. Maar ook in andere gebieden met een hoge prevalentie van tuberculose, zoals in Afrika, zou meer gedaan moeten worden aan het bestuderen van de populatiestructuur van *M. tuberculosis* en de veranderingen die daarin optreden. Dit is belangrijk om in de grote strijd die wereldwijd gestreden wordt tegen tuberculose, niet verrast te worden door een nieuwe epidemie veroorzaakt door beter toegeruste bacteriën.

Literatuur

1. Kapur V, Whittam TS, Musser JM. Is *Mycobacterium tuberculosis* 15,000 years old? *J Infect Dis* 1994; 170(5):1348-1349.
2. van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol* 1993; 31(2):406-409.
3. Van Soolingen D, de Haas PEW, Kremer K. Restriction fragment length polymorphism typing of *Mycobacteria*. In: Parish T, Stoker NG, editors. *Mycobacterium tuberculosis* protocols. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2001: 165-203.
4. Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, van Agterveld M, van Soolingen D, Kuijper S et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol* 1997; 35(4):907-914.
5. van Soolingen D. Molecular epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections: main methodologies and achievements. *J Intern Med* 2001; 249(1):1-26.
6. Borgdorff MW, van der Werf M, de Haas PEW, Kremer K, van Soolingen D. Prospects for tuberculosis elimination in The Netherlands: a molecular epidemiologic analysis, 1993 through 2002. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(4):597-602.
7. Lambregts-van-Weezenbeek CS, Sebek MM, van Gerven PJ, de Vries G, Verver S, Kalisvaart NA et al. Tuberculosis contact investigation and DNA fingerprint surveillance in The Netherlands: 6 years' experience with nation-wide cluster feedback and cluster monitoring. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(12 Suppl 3):S463-S470.
8. van Soolingen D, de Haas PEW, van Doorn HR, Kuijper E, Rinder H, Borgdorff MW. Mutations at amino acid position 315 of the *katG* gene are associated with high-level resistance to isoniazid, other drug resistance, and successful transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in The Netherlands. *J Infect Dis* 2000; 182(6):1788-1790.
9. van Doorn HR, de Haas PE, Kremer K, Vandenbroucke-Grauls CM, Borgdorff MW, van Soolingen D. Public health impact of isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains with a mutation at amino-acid position 315 of *katG*: a decade of experience in The Netherlands. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(8):769-775.
10. van Soolingen D, Qian L, de Haas PE, Douglas JT, Traore H, Portaels F et al. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of East Asia. *J Clin Microbiol* 1995; 33(12):3234-3238.
11. Glynn JR, Kremer K, Borgdorff M, Rodrigues MP, van Soolingen D, for the European Concerted Action on New Generation Genetic Markers and Techniques for the Epidemiology and Control of Tuberculosis. Beijing/W genotype *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(5):736-743.
12. Kremer K, van Soolingen D, Frothingham R, Haas WH, Hermans PW, Martin C et al. Comparison of methods based on different molecular epidemiological markers for typing of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains: interlaboratory study of discriminatory power and reproducibility. *J Clin Microbiol* 1999; 37(8):2607-2618.
13. Bhanu NV, van Soolingen D, van Embden JD, Dar L, Pandey RM, Seth P. Predominance of a novel *Mycobacterium tuberculosis* genotype in the Delhi region of India. *Tuberculosis Edinburgh, Scotland* 2002; 82(2-3):105-112.

14. Douglas JT, Qian LS, Montoya JC, Musser JM, Van Embden JDA, van Soolingen D et al. Characterization of the Manila family of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2003; 41(6):2723-2726.
15. Agerton TB, Valway SE, Blinkhorn RJ, Shilkret KL, Reves R, Schluter WW et al. Spread of strain W, a highly drug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis*, across the United States. *Clin Infect Dis* 1999; 29(1):85-92.
16. Glynn JR, Whiteley J, Bifani PJ, Kremer K, van Soolingen D. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(8):843-849.
17. Kremer K, Glynn JR, Lillebaek T, Niemann S, Kurepina NE, Kreiswirth BN et al. Definition of the Beijing/W lineage of *Mycobacterium tuberculosis* on the basis of genetic markers. *J Clin Microbiol* 2004; 42(9):4040-4049.
18. Borgdorff MW, de Haas P, Kremer K, van Soolingen D. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(10):1310-1313.
19. Oliver A, Canton R, Campo P, Baquero F, Blazquez J. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science* 2000; 288(5469):1251-1254.
20. Rad ME, Bifani P, Martin C, Kremer K, Samper S, Rauzier J et al. Mutations in putative mutator genes of *Mycobacterium tuberculosis* strains of the W-Beijing family. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(7):838-845.
21. Lopez B, Aguilar D, Orozco H, Burger M, Espitia C, Ritacco V et al. A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different *Mycobacterium tuberculosis* genotypes. *Clin Exp Immunol* 2003; 133(1):30-37.
22. Dormans J, Burger M, Aguilar D, Hernandez-Pando R, Kremer K, Roholl P et al. Correlation of virulence, lung pathology, bacterial load and delayed type hypersensitivity responses after infection with different *Mycobacterium tuberculosis* genotypes in a BALB/c mouse model. *Clin Exp Immunol* 2004; 137(3):460-468.
23. Kremer K, van der Werf MJ, Au BK, Anh DD, Kam KM, van Doorn HR et al. Typical and atypical strains of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype have different levels of association with BCG vaccination and drug resistance. *Emerg Infect Dis* 2005; Submitted for publication.
24. Borgdorff MW, van Deutekom H, de Haas PE, Kremer K, van Soolingen D. *Mycobacterium tuberculosis*, Beijing genotype strains not associated with radiological presentation of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis Edinburgh, Scotland* 2004; 84(5):337-340.
25. Lan NT, Lien HT, Tung IB, Borgdorff MW, Kremer K, van Soolingen D. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and risk for treatment failure and relapse, Vietnam. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(12):1633-1635.



AANKONDIGINGEN

Cursussen Hogeschool Leiden

Vanaf 26 maart 2007. Leiden.

VMT: veilig werken met micro-organismen in theorie en praktijk.

Vanaf 5 april 2007. Leiden

Pathologie voor microbiologisch analisten.

Vanaf 4 april 2007. Leiden.

Kwaliteitsaspecten en 'trouble-shooting' bij PCR-technologie.

Vanaf 10 april 2007. Leiden.

Bio-informatica voor laboratoriummedewerkers.

Vanaf 19 maart 2007. Leiden.

Microscopie en weefselbewerking voor moleculair biologen in theorie en praktijk.

Meer informatie over deze cursussen via Internet: www.hsleiden.nl/post-hlo, Telefoon: 071-5188753 of E-mail: posthbo.techniek@hsleiden.nl.

Intensieve surveillance van *Listeria monocytogenes* in Nederland, 2005

Y. Doorduyn¹, C.M. de Jager¹, W.K. van der Zwaluw², W.J.B. Wannet², A. van der Ende³, L. Spanjaard³, Y.T.H.P. van Duynhoven¹

Samenvatting: In januari 2005 is een geïntensiverde surveillance van *Listeria monocytogenes* in Nederland gestart. Aan alle laboratoria is verzocht patiënten te melden aan de GGD en *Listeria*-isolaten van meningitis- en sepsispatiënten naar het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (RBM) te blijven sturen. Het RBM stuurt de stammen door naar het RIVM voor typering. Isolaten van patiënten met andere klinische vormen van listeriose kunnen door de laboratoria rechtstreeks naar het RIVM worden gestuurd. De GGD'en is verzocht informatie over patiënten te verzamelen met behulp van een standaard vragenlijst. In 2005 werden 91 patiënten gemeld, waarvan 17 patiënten (18%) overleden. Van 69 patiënten (76%) werd een vragenlijst ontvangen. Daarvan had 86% predisponerende condities voor listeriose, voornamelijk kanker en het gebruik van immunosuppressiva of maagzuurremmers. De meest voorkomende klinische vormen van listeriose waren sepsis (28%), longontsteking (25%), meningitis (23%) en maagdarminfectie (20%). Veel patiënten hadden worst gegeten, gekookte of gerookte ham of kip- of kalkoenvleeswaren. Daarnaast werden bekende risicofactoren voor listeriose, zoals consumptie van zachte kazen en gerookte zalm relatief vaak genoemd. Serotypes 4b (48%) en 1/2a (44%) werden het meest gevonden. Het aantal meldingen in de geïntensiverde surveillance was hoger dan verwacht en komt overeen met een incidentie van 5,6 per miljoen inwoners per jaar. Deze hoge incidentie kan verklaard worden door de intensieve surveillance, omdat naast isolaten van sepsis- en meningitispatiënten nu ook isolaten van patiënten met minder ernstige *Listeria* infecties werden ingestuurd door de laboratoria. Een werkelijke toename in de incidentie kan echter niet worden uitgesloten. In de komende jaren, wanneer de surveillance meer patiënten omvat, zal moeten blijken of de hogere incidentie gehandhaafd blijft.

¹ RIVM, Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie

² RIVM, Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en Screening

³ Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (RBM), AMC, Amsterdam

Listeria monocytogenes-infecties kunnen bij gezonde mensen gastro-enteritis met koorts veroorzaken en zijn normaal gesproken mild en zelf-limiterend.¹⁻⁴ Echter, bij ouderen of immuungecompromitteerden kan listeriose leiden tot ernstige ziektebeelden, zoals meningitis en sepsis.⁵⁻⁸ Bij zwangere vrouwen verlopen *Listeria*-infecties meestal asymptomatisch of veroorzaken een mild, griepachtig ziektebeeld. Perinatale infecties kunnen echter ook leiden tot spontane abortus, doodgeboorte, vroeggeboorte of ernstige neonatale ziekte.^{9, 10} Als het centrale zenuwstelsel is aangedaan, kunnen infecties leiden tot neurologische restverschijnselen.¹¹

In recent onderzoek in Nederland bleken ernstige ziekten door listeriose (meningitis, sepsis en zwangerschapsgesrelateerde infecties) zeldzaam te zijn, met een geschatte jaarlijkse incidentie van 2 gevallen per miljoen inwoners. Wel werd een hoog sterftepercentage gevonden.¹²

Listeriose wordt vrijwel uitsluitend via voedsel opgelopen. Internationaal zijn verscheidene uitbraken van listeriose

gerapporteerd veroorzaakt door consumptie van gecontamineerde zuivelproducten, zoals melk, boter en zachte kaas,^{4, 11, 13} kant-en-klare producten^{2, 3, 14} en groenten.¹

In Nederland bestaat vooralsnog geen meldingsplicht voor ziekte door *L. monocytogenes*, maar recent is voorgesteld om listeriose als meldingsplichtige ziekte in de nieuwe Wet Publieke Gezondheid op te nemen. De surveillance voor listeriose was tot en met 2004 gebaseerd op de wekelijkse informatie van 15 streeklaboratoria in het kader van het project Laboratorium Surveillance Infectieziekten (LSI). In 1994 hadden deze laboratoria voor listeriose een geschatte dekking van 44%. Daarnaast was jaarlijks informatie beschikbaar door de isolaten van patiënten met meningitis of sepsis die werden ingezonden naar het RBM.

De bestaande surveillance leek echter onvoldoende sensitief voor het signaleren van (voedsel)uitbraken, omdat voor het identificeren van clusters van patiënten met een zeldzaam ziektebeeld, zoals listeriose, een landelijke dekking noodzakelijk is. Bovendien bestond de typering van isolat-

en uitsluitend uit serotypering, dat onvoldoende onderscheidend is voor de identificatie van clusters van gerelateerde ziektegevallen. Aanvullende moleculaire typering met een groter onderscheidend vermogen, zoals pulsed-field gel electrophoresis (PFGE), zou een duidelijke meerwaarde betekenen. Ook waren epidemio-logische gegevens over blootstelling aan mogelijke bronnen voor infectie niet beschikbaar. Om bij een uitbraak tijdig maatregelen te kunnen nemen is een directe melding en het verzamelen van relevante gegevens over de patiënt en de mogelijke bron van cruciaal belang. Daarom is op 1 januari 2005 een intensieve surveillance van start gegaan die op deze aspecten inspeelt. Bovendien kan deze surveillance meer epidemiologische kennis opleveren over listeriose. In dit artikel worden de resultaten van het eerste jaar gepresenteerd.

Methoden

Voor de geïntensiveerde surveillance werden alle medische microbiologische laboratoria in Nederland verzocht elke positieve kweek van *L. monocytogenes* te melden aan de lokale GGD. Daarnaast werd hen gevraagd *Listeria*-isolaten van patiënten met meningitis of sepsis te blijven sturen naar het RBM. Het RBM stuurt de stammen door naar het RIVM voor PFGE- en serotypering. Ook werd de laboratoria gevraagd isolaten van patiënten met andere klinische vormen van listeriose rechtstreeks naar het RIVM te sturen voor typering. Serotypering wordt gedaan zoals eerder beschreven.¹⁵ DNA-fingerprints worden gemaakt met behulp van PFGE, waarbij *AscI* als eerste restrictie-enzym en *ApaI* als tweede restrictie-enzym wordt gebruikt. Clusteranalyse van de fingerprints wordt uitgevoerd met het softwarepakket Bionumerics®. Isolaten waarvan het PFGE-patroon bij gebruik van *AscI* voor tenminste 95% met elkaar overeenkomt, worden beschouwd als 'gerelateerd'. Wanneer 95% van de isolaten ook hetzelfde *ApaI*-type vertonen, worden ze beschouwd als 'nauw gerelateerd'. Een cluster wordt gedefinieerd als 2 of meer nauw gerelateerde isolaten die ook overeenkomen in serotype.

De GGD'en nemen bij elke patiënt met listeriose een standaard vragenlijst af. Met behulp van deze vragenlijst wordt informatie verzameld over medische achtergrond, het klinisch beloop en blootstelling aan mogelijke risicofactoren (met name consumptie van kant-en-klare producten, vlees, vis, rauwe melk of rauwmelkse kaas, koelkasthygiëne, contact met landbouwhuisdieren, reizen en zwemmen in open water) in de 30 dagen voor de eerste ziektedag. Bij een zwangerschapsgerelateerde patiënt (een zwangere vrouw of een pasgeboren kind/ongeboren kind) wordt in de vragenlijst ook ingegaan op de symptomen van de moeder, de gezondheidstoestand van het kind en de duur van de zwangerschap. Vragen over blootstelling

aan risicofactoren hebben in deze gevallen betrekking op de 30 dagen voor het begin van de klachten van de moeder of, indien zij geen klachten had, de bevalling. Als een patiënt is overleden of niet in staat is vragen te beantwoorden, worden nabestaanden, familieleden of behandelend artsen benaderd. Alle vragenlijsten worden naar het RIVM gestuurd voor analyse.

Ziektebeelden en medicijngebruik die beschouwd worden als predisponerend voor listeriose zijn kanker, chronische leverziekte, chronische nierziekte, immuunstoornis, transplantatie, diabetes mellitus, alcoholisme, zwangerschap (of geboorte), gebruik van immunosuppressiva (corticosteroiden of cytostatica), maagzuurremmers en antibiotica. Zwangerschapsgerelateerde patiënten worden als paar, zwangere – ongeboren kind, in de analyses betrokken en tellen als 1 melding.

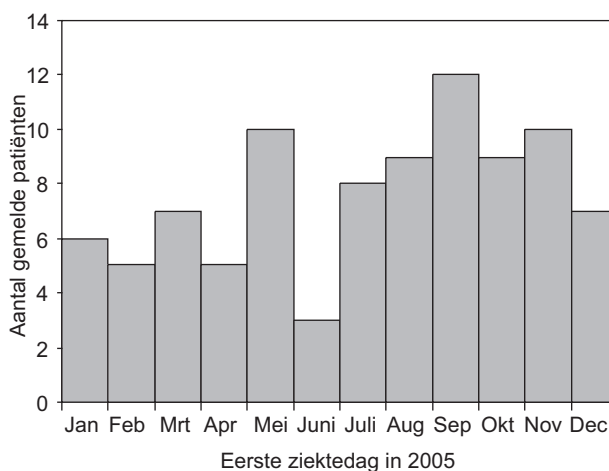
Resultaten

Aantal gerapporteerde ziektegevallen en demografische kenmerken

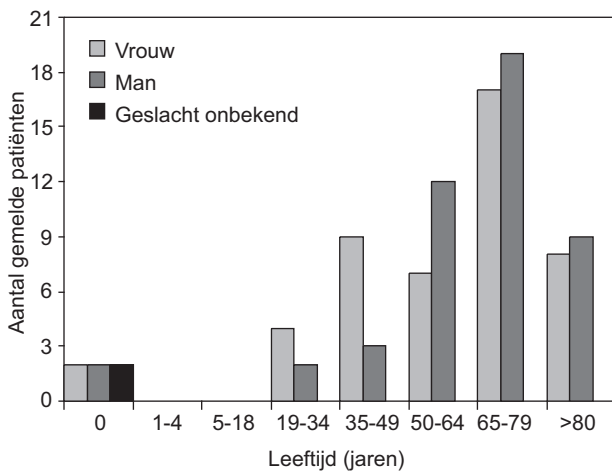
In totaal werden 91 patiënten, waarvan 6 zwangerschapsgerelateerd, gemeld met een *L. monocytogenes*-infectie met een eerste ziektedag in 2005. Het aantal patiënten was hoger in de maanden juli t/m november (gemiddeld 9 meldingen per maand), in vergelijking met de rest van het jaar (6 meldingen per maand) (figuur 1). Van de patiënten was 48% man en ruim eenderde behoorde tot de leeftijdscategorie 65-79 jaar (figuur 2). Zeventien patiënten (18%) overleden, waaronder 3 pasgeboren kinderen.

Vragenlijstgegevens over klinisch beeld

Voor 69 patiënten (76%) werd een vragenlijst ingestuurd. Van hen hadden 59 patiënten (86%) tenminste 1 predispo-



Figuur 1. Aantal gemelde patiënten met *Listeria monocytogenes* infectie (n=91) in 2005, op basis van maand van de eerste ziektedag (n=64) of, indien niet bekend, afnamedatum van het isolaat (n=27).



Figuur 2. Leeftijdsverdeling van de 91 *Listeria monocytogenes*-patiënten in 2005, waarbij voor de 6 zwangerschapsgerelateerde gevallen zowel moeder als kind is weergegeven*.

* De leeftijd van 1 moeder was onbekend; zij is daarom niet weergegeven in de figuur.

nerende conditie voor listeriose. Het gebruik van immunosuppressiva, kanker en gebruik van maagzuurremmers kwam het meeste voor. Andere niet-predisponerende ziekten of aandoeningen, zoals hart-, vaat- en longziekten waren aanwezig bij 72% van de patiënten (tabel 1). Acht van de 10 patiënten zonder predisponerende factoren waren 70 jaar of ouder. Zeven van hen hadden echter wel andere niet-predisponerende ziekten of aandoeningen voorafgaand aan de listeriose. Twee jongere patiënten, 21 en 45 jaar, zonder predisponerende factoren, waren voorheen gezond en gebruikten geen medicijnen. Zij ontwikkelden meningitis door een *Listeria*-infectie.

Voor 4 van de 6 zwangerschapsgerelateerde gevallen werd een vragenlijst ingestuurd. De 4 moeders (leeftijd 31-39 jaar) hadden griepachtige klachten gehad tijdens de zwangerschap, in 2 gevallen met koorts. Verder waren zij gezond en gebruikten geen medicijnen. Twee kinderen werden prematuur maar levend en gezond geboren na een zwangerschapsduur van 33 en 35 weken. Eén kindje werd doodgeboren bij een zwangerschapsduur van 23 weken. Een ander kindje had bij de geboorte, na een zwangerschapsduur van 28 weken, encefalitis met abscessen en overleed na enkele dagen. Van de 2 zwangerschapsgerelateerde gevallen, waarvoor geen vragenlijst beschikbaar was, is bekend dat van 1 patiënt het kindje overleden is.

Van 72% van de niet-zwangerschapsgerelateerde patiënten was de ziekteduur niet compleet bekend, omdat zij op het moment van invullen van de vragenlijst nog steeds klachten hadden. De duur van de klachten was tot op dat moment mediaan 25 dagen. Van 3 patiënten was onbekend of zij nog klachten hadden. Elf patiënten (17%) waren wel klachtenvrij, na een ziekteduur van mediaan 15 dagen.

Tabel 1. Medische achtergrond op basis van vragenlijstgegevens van 69 patiënten met een *Listeria monocytogenes*-infectie.

Medische achtergrond	Aantal patiënten N (%)
Predisponerende condities	
Medicijngebruik	
Immunosuppressiva	29 (42)
Maagzuurremmers	18 (26)
Antibiotica	11 (16)
Kanker	18 (26)
Diabetes mellitus	15 (22)
Immuunstoornissen	9 (13)
Transplantatie	7 (10)
Chronische leverziekten	6 (9)
Alcoholisme	6 (9)
Chronische nierziekten	5 (7)
Zwangerschap (of geboorte)	4 (6)
Totaal, tenminste 1 predisponerende conditie	59 (86)
Niet-predisponerende condities	
Hart- en vaatziekten	28 (41)
Longziekten	14 (20)
Ziekten van maagdarmkanaal	14 (20)
Reuma	10 (14)
Niet-chronische leverziekten	1 (2)
Niet-chronische nierziekten	2 (3)
Overige ziekten	16 (23)

Klachten waren koorts (95%), ernstige vermoeidheid (82%), verwardheid (54%), hoofdpijn (50%), benauwdheid (48%), diarree (40%), nachtelijk zweten (39%), stijfheid in de nek (35%), spierpijn (35%) of buikpijn (25%). Voor zover bekend waren alle patiënten opgenomen in het ziekenhuis. Van bijna de helft van de patiënten was de opnameduur niet bekend, vaak omdat bij het invullen van de vragenlijst de patiënt nog steeds opgenomen was. De overige patiënten waren gedurende mediaan 16 dagen opgenomen. De meest gestelde diagnoses waren sepsis/bacteriëmie (30%), longontsteking (25%), meningitis (23%) en maagdarminfectie (20%). Eén keer werd encefalitis gediagnosticeerd. Dertien patiënten (20%) hadden op het moment van invullen van de vragenlijst klachten die kunnen duiden op neurologische restverschijnselen, zoals concentratieproblemen, leermoeilijkheden, gehoorproblemen en verminderd gezichtsvermogen. Eén patiënt had stem- en smaakverandering en 2 patiënten hadden moeite met lopen.

Vragenlijstgegevens over blootstelling aan mogelijke risicofactoren

De meeste patiënten hadden gekookte of gerookte ham

Tabel 2. Vragenlijstgegevens over voedselconsumptie in 30 dagen voor de klachten voor 69 patiënten met een *Listeria monocytogenes*-infectie[#]

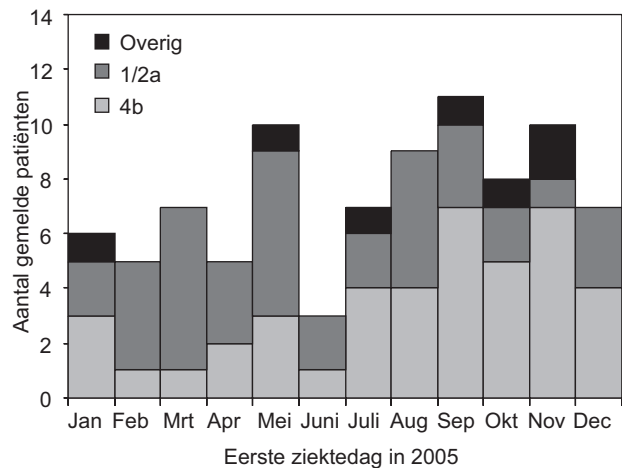
Voedselconsumptie	Aantal patiënten N (%)
Vlees/vleesproducten	
Worst/worstjes	40 (58)
Rosbief	15 (22)
Paté	19 (28)
Rauwe ham	25 (36)
Gekookte/gerookte ham	48 (70)
Kip/kalkoen vleeswaren	39 (57)
Vis/schelpdieren	
Geroekte zalm	32 (46)
Geroekte makreel	20 (29)
Garnalen	22 (32)
Zuivel	
Tenminste 1 zachte kaassoort gegeten	31 (45)
Brie	22 (32)
Camembert	15 (22)
Blauwschimmelkaas	11 (16)
Overige zachte kazen	17 (25)
Slagroom	28 (41)
Rauwkost / salade	
Zelf bereid	39 (57)
Kant-en-klaar, voorverpakt	22 (32)
Eten in restaurant	
	30 (43)

[#] Alleen voedselproducten die door minimaal 20% van de patiënten zijn gegeten, zijn weergegeven.

gegeten, naast worst-, kip- of kalkoenvleeswaren en zelfgemaakte rauwkost of salade. Daarnaast werden bekende risicoproducten voor listeriose, zoals geroekte zalm en zachte kaas, vaak genoemd (tabel 2). De temperatuur van de koelkasten van 30 patiënten (43%) was bekend: bij 4 patiënten (6%) was de temperatuur 0-3 °C, bij 22 patiënten (32%) 4-7 °C en bij 4 patiënten (6%) 8-10 °C. Achtentwintig patiënten (45%) gaven aan regelmatig de temperatuur van hun koelkast te controleren. Mogelijke andere risicofactoren, zoals reizen naar het buitenland, zwemmen in open water en contact met landbouwhuisdieren, werden elk door minder dan 10% van de patiënten genoemd.

Typing van isolaten

Voor bevestiging en nadere typing werden 96 isolaten van 88 patiënten ontvangen op het RIVM. Van 3 patiënten werd geen isolaat ontvangen. De 96 ingezonden isolaten waren voornamelijk bloedisolaten (75%) en liquorisolaten (18%). Zes isolaten waren afkomstig van een levercyste, een vagina-uitstrijk, een ooruitstrijk, van feces, een placenta en orofarynx; 1 isolaat was van onbekend materiaal. Van de 88 patiënten bleek 44% geïnfecteerd met serotype 4b, 48% met serotype 1/2a en 4% met serotype 1/2b. Drie patiënten waren geïnfecteerd met serotype 1/2, 3b of 4e.



Figuur 3. Serotypeverdeling van isolaten van 88* *Listeria monocytogenes* patiënten in 2005.

* Voor 3 patiënten waren geen isolaten beschikbaar voor typering.

In de eerste helft van 2005 werd net als in 2004 vaker serotype 1/2a aangetroffen (64% tot 1 juli) dan serotype 4b (31% tot 1 juli). In de tweede helft van het jaar werd serotype 4b vaker gezien (figuur 3).

Onder patiënten met serotype 1/2a kwamen predisponerende condities voor listeriose, met name diabetes mellitus en immuunstoornissen, minder vaak voor dan onder patiënten met serotype 4b. Infectie met serotype 1/2a leidde voornamelijk tot sepsis en maagdarminfecties en minder vaak tot meningitis. Mogelijke risicofactor voor infectie met serotype 1/2a was de consumptie van rauwe, gekookte of geroekte ham en voor infectie met serotype 4b de consumptie van kip, kalkoen of rosbeef. Hoewel evenveel patiënten met serotype 1/2a als met serotype 4b zachte kazen had gegeten, aten patiënten met serotype 4b meer verschillende kaassoorten.

Clusteranalyse

Vijfennegentig isolaten van 87 patiënten werden getypeerd met PFGE, 1 isolaat was niet typeerbaar. Clusteranalyse op basis van PFGE en serotyping toonde 12 clusters variërend van 2 tot 18 patiënten. Analyse van de eerste ziektedagen en de woonplaatsen van patiënten binnen de clusters liet grote tijdsintervallen (> 1,5 maand) en geografische spreiding zien. In januari 2005 werd naar aanleiding van diverse meldingen uit de Randstad nader clusteronderzoek ingezet, waarover is gerapporteerd in het Infectieziekten Bulletin.¹⁶ Twee patiënten uit een cluster van 6 personen behoorden tot deze januari-clusters. Eén cluster was opvallend groot: 18 patiënten (serotype 1/2a en hetzelfde PFGE-patroon), terwijl de overige clusters maximaal 6 patiënten bevatten. Binnen dit cluster werd driemaal gezien dat 2 patiënten in dezelfde provincie

woonden en binnen 1,5 maand na elkaar ziek werden. Echter, in alledrie de gevallen ontbrak van tenminste 1 van de 2 patiënten gegevens over blootstelling aan mogelijke risicofactoren. Hierdoor was het niet mogelijk een gemeenschappelijke bron voor deze patiënten te identificeren. De patiënten van dit cluster bestonden, in vergelijking met overige patiënten, uit relatief gezonde mensen: predisponerende condities kwamen minder vaak voor dan bij de overige patiënten en het sterftepercentage was lager. De infectie leidde in dit cluster voornamelijk tot maag-darminfecties. Mogelijke risicofactoren waren gerookte zalm en camembert.

Discussie

In 2005 werden 91 laboratoriumbevestigde *Listeria monocytogenes*-infecties gemeld. Dit komt overeen met een incidentie van 5,6 per miljoen inwoners. Dit betekent een verdere toename ten opzichte van 2003-2004 en bijna 3 keer zo hoog als geschat in een recent onderzoek naar ernstige ziekten veroorzaakt door *Listeria* voor de periode 1995-2002.¹² De toename sinds 2003 is vooral het gevolg van een toenemend aantal inzendingen van *Listeria*-isolaten uit bloed. Vermoedelijk komt dit door een verbeterde inzendingdiscipline bij de Nederlandse laboratoria na de ruime aandacht voor meningitis door *Neisseria meningitidis*-serogroep C en de in 2002 ingevoerde vaccinatie. De toename van de incidentie in 2005 kan het gevolg zijn van de geïntensiverde surveillance. In de intensieve surveillance worden vrijwel even vaak isolaten van patiënten met andere klinische manifestaties dan sepsis of meningitis ontvangen (zoals longontsteking en maagdarminfecties), terwijl in voorgaande jaren vrijwel uitsluitend isolaten van sepsis- en meningitispatiënten via het RBM werden ontvangen. Toch kan een werkelijke toename in de incidentie niet worden uitgesloten.

De geschatte Nederlandse incidentie is hoger dan het gemiddelde van 3,4 per miljoen inwoners in de Europese Unie,¹⁷ maar cijfers zijn moeilijk vergelijkbaar vanwege grote verschillen in surveillancesystemen tussen landen. In landen als Frankrijk, Duitsland en Finland is listeriose aangifteplichtig. Denemarken, Engeland en Wales hebben een vrijwillige surveillance, vergelijkbaar met Nederland. In Denemarken is de incidentie van listeriose na een piek in 1999 gedaald tot 4,6 per miljoen in 2003.⁶ Daarentegen is in Engeland en Wales in de jaren 90 een lichte stijging in de incidentie zichtbaar naar 3,5 per miljoen in 2001-2004. Dit is voornamelijk het gevolg van een verhoogd voorkomen van listeriose onder volwassenen ouder dan 60 jaar.¹⁸ Juist door de verschillen in surveillancesystemen en incidenties tussen landen, is er in Europa steeds meer behoefte aan een Europees surveillancenetwerk voor listeriose waarbinnen

de ervaringen van verschillende landen uitgewisseld kunnen worden.¹⁹ Frankrijk is bijvoorbeeld zeer succesvol geweest in zowel het opzetten van een intensief surveillancesysteem als in het terugdringen van listeriose door middel van preventieve maatregelen in de voedselindustrie.²⁰

De eerste resultaten van de intensieve surveillance bevestigen dat patiënten met bekende predisponerende condities risico lopen op listeriose. De patiënten zonder predisponerende factoren waren doorgaans ouderen met andere ziekten of aandoeningen. Slechts 5% van alle (niet-zwangerschapsgerelateerde) patiënten blijkt volledig gezond te zijn voorafgaand aan de infectie. Ook wordt de ernst van de ziekte bevestigd met een hoge mortaliteit en frequent voorkomen van invasieve infecties (sepsis en/of meningitis).

Bekende risicofactoren voor listeriose, zoals consumptie van zachte kazen en gerookte zalm werden door de patiënten in de surveillance relatief vaak genoemd. Mogelijke andere risicofactoren waren consumptie van worst, gekookte of gerookte ham en kip- of kalkoenvleeswaren. Uiteraard kan pas na vergelijking met het voorkomen van dergelijke risicofactoren bij zogenaamde controlepersonen worden vastgesteld of en in welke rangorde deze risicofactoren een rol spelen bij de transmissie van *Listeria monocytogenes* in Nederland.

Zowel de mogelijke risicofactoren als de klinische presentatie van listeriose leken in de surveillance serotypespecifiek. De aantallen patiënten waren echter te klein om dit verschil statistisch te onderbouwen.

In 2004 was 1/2a het meest voorkomende serotype, terwijl tot en met 2003 serotype 4b het meest werd gevonden.^{12, 21} Deze verschuiving bleef ook in de eerste helft van 2005 bestaan, maar in de tweede helft van het jaar was serotype 4b opnieuw overheersend. Wat de precieze oorzaak van deze tijdelijke verschuiving in serotypes was, is niet te zeggen. Wel wordt serotype 1/2a het meest in voedsel gevonden,^{22, 23} wat erop zou kunnen wijzen dat deze verschuiving te maken zou kunnen hebben met een verhoogde besmettingsgraad van voedselproducten of een toename in consumptie van voedselproducten waar *Listeria* goed in gedijt. In de surveillance leken infecties met serotype 1/2a vaker gerelateerd aan consumptie van rauwe, gekookte of gerookte ham. Daarnaast behoorde bijna de helft van de patiënten met serotype 1/2a tot het opvallende grote cluster. Het PFGE-patroon van dit cluster werd ook pas voor het eerst in 2004 gezien.

Met uitzondering van patiënten in de januari-clusters,¹⁶ hadden de meeste patiënten in de clusters geen duidelijke epidemiologische relatie. Voor enkele mogelijk gerelateerde

patiënten was geen bron te identificeren door ontbrekende vragenlijsten. Het was voor de GGD niet altijd mogelijk een vragenlijst af te nemen bij de patiënt of hun familieleden omdat veel patiënten ernstig ziek waren en veel patiënten overleden. In vergelijking met de intensieve surveillance voor Shigatoxineproducerende *Escherichia coli* O157 is de vragenlijstrespons voor *Listeria*-infecties dan ook lager (76% vs. 98%). Een idee over de mogelijke bronnen van infectie voor het grote cluster binnen serotype 1/2a (gerookte zalm en camembert) kon verkregen worden door de gegevens te vergelijken met die van andere *Listeria*-patiënten. Een tijdsgepering van isolaten in combinatie met tijdsge ontvangst van epidemiologische gegevens blijft van belang om brononderzoek en eventuele interventies mogelijk te maken.

In de komende jaren zal nauw samengewerkt worden met de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA) die jaarlijks diverse soorten voedsel onderzoekt op de aanwezigheid van *Listeria* en deze isolaten typeert met sero- en PFGE-typering. Op deze wijze zouden clusters niet alleen patiëntenisolaten, maar ook voedselisolaten kunnen bevatten en zou, in combinatie met epidemiologische gegevens, een voedselbron met meer zekerheid kunnen worden geïdentificeerd. In 2005 zijn 166 *Listeria*-positieve voedselmonsters nader getypeerd. Deze voedselisolaten zullen binnenkort met de

patiëntenisolaten vergeleken worden. Omdat ongeveer de helft van alle isolaten met serotype 1/2a binnen het bijzondere cluster vallen, betekent dit dat indien een infectiebron voor dit cluster wordt geïdentificeerd, deze bron mogelijk ook de tijdelijke verschuiving van serotypes kan verklaren.

In de komende jaren zal moeten blijken of de hogere incidentie gehandhaafd blijft en of het klachtenpatroon en de risicoblootstellingen inderdaad serotype/genotypespecifiek zijn, waarvoor op basis van deze eerste gegevens aanwijzingen bestaan.

Dankwoord

Alle GGD'en en medische microbiologische laboratoria worden hartelijk bedankt voor hun medewerking bij de verzameling van de patiëntgegevens en het insturen van isolaten. Ook alle patiënten bedanken wij voor hun medewerking bij het invullen van de vragenlijst onder vaak moeilijke omstandigheden.

Literatuur

1. Aureli P, Fiorucci GC, Caroli D *et al.* An outbreak of febrile gastroenteritis associated with corn contaminated by *Listeria monocytogenes*. *N Engl J Med* 2000; 342(17):1236-41.
2. Sim J, Hood D, Finnie L *et al.* Series of incidents of *Listeria monocytogenes* non-invasive febrile gastroenteritis involving ready-to-eat meats. *Lett Appl Microbiol* 2002; 35(5):409-13.
3. Miettinen MK, Siitonen A, Heiskanen P, Haaajanen H, Bjorkroth KJ, Korkeala HJ. Molecular epidemiology of an outbreak of febrile gastroenteritis caused by *Listeria monocytogenes* in cold smoked rainbow trout. *J Clin Microbiol* 1999; 37(7):2358-60.
4. Dalton CB, Austin CC, Sobel J *et al.* An outbreak of gastroenteritis and fever due to *Listeria monocytogenes* in milk. *N Engl J Med* 1997; 336(2):100-5.
5. Doganay M. Listeriosis: clinical presentation. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 35(3):173-5.
6. Gerner-Smidt P, Ethelberg S, Schiellerup P *et al.* Invasive listeriosis in Denmark 1994-2003: a review of 299 cases with special emphasis on risk factors for mortality. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(8):618-24.
7. Levidiotou S, Charalabopoulos K, Vrioni G *et al.* Fatal meningitis due to *Listeria monocytogenes* in elderly patients with underlying malignancy. *Int J Clin Pract* 2004; 58(3):292-6.
8. Goulet V, Marchetti P. Listeriosis in 225 non-pregnant patients in 1992: clinical aspects and outcome in relation to predisposing conditions. *Scand J Infect Dis* 1996; 28(4):367-74.
9. Benshushan A, Tsafir A, Arbel R, Rahav G, Ariel I, Rojansky N. *Listeria* infection during pregnancy: a 10 year experience. *Isr Med Assoc J* 2002; 4(10):776-80.
10. Goulet V, Rocourt J, Rebiere I *et al.* Listeriosis outbreak associated with the consumption of rillettes in France in 1993. *J Infect Dis* 1998; 177(1):155-60.
11. Bula CJ, Bille J, Glauser MP. An epidemic of food-borne listeriosis in western Switzerland: description of 57 cases involving adults. *Clin Infect Dis* 1995; 20(1):66-72.
12. Doorduyn Y, Jager CM de, Zwaluw WK van der *et al.* Invasive *Listeria monocytogenes* infections in the Netherlands, 1995-2003. *EJCMID* 2006; 25(7):433-42.
13. Lyytikäinen O, Autio T, Maijala R *et al.* An outbreak of *Listeria monocytogenes* serotype 3a infections from butter in Finland. *J Infect Dis* 2000; 181(5):1838-41.
14. Dawson SJ, Evans MRW, Willby D, Bardwell J, Chamberlain N, Lewis DA. *Listeria* outbreak associated with sandwich consumption from a hospital retail shop, United Kingdom. *Eurosurveillance Monthly* 2006; 11(4-6):89-91.

15. Notermans S, Chakraborty T, Leimeister-Wachter M *et al.* Specific gene probe for detection of biotyped and serotyped *Listeria* strains. *Appl Environ Microbiol* 1989; 55(4):902-6.
16. Swaan CM, Ward M, Visser LG, Duijnhoven YTHP van, Wannet WJB, Kuijper EJ. Twee clusters van listeriose in de Randstad. *Infectieziekten Bulletin* 2006; 5:178-82.
17. Valk H de, Jacquet C, Goulet V *et al.* Surveillance of listeria infections in Europe. *Euro Surveill* 2005; 10(10):251-5.
18. Gillespie IA, McLauchlin J, Grant KA *et al.* Changing pattern of human listeriosis, England and Wales, 2001-2004. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(9):1361-6.
19. Hedberg C. *Listeria* in Europe: the need for a European surveillance network is growing. *Eurosurveillance Monthly* 2006; 11(6):75-6.
20. Goulet V, Valk H de, Pierre O *et al.* Effect of prevention measures on incidence of human listeriosis, France, 1987-1997. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(6):983-9.
21. Netherlands Reference Laboratory for Bacterial Meningitis (AMC/RIVM). Bacterial meningitis in the Netherlands; annual report 2004. Amsterdam: University of Amsterdam, 2005.
22. Gianfranceschi M, Gattuso A, Tartaro S, Aureli P. Incidence of *Listeria monocytogenes* in food and environmental samples in Italy between 1990 and 1999: serotype distribution in food, environmental and clinical samples. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(10):1001-6.
23. Lukinmaa S, Aarnisalo K, Suihko ML, Siitonen A. Diversity of *Listeria monocytogenes* isolates of human and food origin studied by serotyping, automated ribotyping and pulsed-field gel electrophoresis. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(6):562-8.



Eurosurveillance

www.eurosurveillance.org



Eurosurveillance, volume 11, nr. 11, november 2006

- A/H5N1 in the European Union: current levels of risk to humans, and responding to human cases and outbreaks
- From evaluation to continuous quality assurance of surveillance systems
- A pseudo-outbreak of human A/H5N1 infections in Greece and its public health implications
- Improvement of a national public health surveillance system through use of a quality circle
- Outbreak of *Salmonella enterica* serotype Manhattan infection associated with meat products, France, 2005
- Investigation of a tuberculosis cluster at a job centre in Manchester, United Kingdom
- Letter on 'Pneumococcal disease surveillance in Europe'



A B S T R A C T S

Tuberculosis in the Netherlands: an overview of the epidemiologic situation in 2003 and 2004

The report "Tuberculosis in the Netherlands 2003-2004" gives a comprehensive overview of the epidemiological situation and trends in TB-control. The incidence of TB declined in 2004 to 8.3 per 100,000 persons, but showed large disparities between native Dutch and non-Dutch residents. The incidence of TB among the ethnic Dutch population was 3 per 100,000, among non-Dutch of the first generation 55 per 100,000 and among second generation non-Dutch 6 per 100,000. A considerable proportion of TB-patients belong to a risk group for TB. In 2003 17% of the TB-patients were immunocompromized. HIV-infection (5%) was the most common cause. In 2003 resp. 12%, 6% and 5% of previously treated cases was resistant against either Isoniazid or Rifampicin or both, compared to resp. 5%, 1% and 0.5% in new cases. In 2003 84% of the patients completed the treatment successfully, but the treatment outcome among prisoners and marginalized groups was less favorable. The data of the clustersurveillance in the period 1993-2004 show that the number of patients either caused by or causing recent transmission in the Netherlands has not declined, unlike the total number of patients in this period.

Virulence and transmissibility of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*

The transmission of tuberculosis can be followed in detail and mechanisms of drug resistance have been elucidated with the aid of molecular techniques. This has led to increased insight into the transmissibility of different *Mycobacterium tuberculosis* strains. In The Netherlands we found that isoniazid (INH) resistance in general is a negative risk factor for tuberculosis transmission. INH resistant strains with a specific mutation however, were as transmissible as susceptible strains. In addition, these mutants had a higher level of INH resistance and were more often associated with poly-resistance. Different genotypes of *M. tuberculosis* showed differences in association with drug resistance, virulence, and the immunological response they induced in a mouse model. Beijing genotype strains caused a higher mortality, a higher burden of bacteria in the lung, a differential pathology and they induced a lower immune response. Furthermore, it appeared that BCG vaccination protects less efficient against infections with Beijing genotype strains than against strains of other genotypes of *M. tuberculosis*. Beijing

genotype TB is predominant in a large part of East Asia, but epidemic and strongly associated with drug resistance in e.g. the countries of the Former Soviet Union. The spread of Beijing genotype TB could be caused by an increased ability of these bacteria to resist BCG vaccination and treatment with anti-tuberculosis drugs.

Enhanced laboratory-based surveillance of *Listeria monocytogenes* in the Netherlands, 2005

In January 2005, an enhanced surveillance of *Listeria monocytogenes* has been implemented in the Netherlands. All laboratories were requested to report positive cases to the public health services and to continue submitting *Listeria* isolates of patients with meningitis or septicaemia to the Netherlands Reference Laboratory for Bacterial Meningitis (RBM). The RBM sends these strains on to the National Institute of Public Health (RIVM) for typing. The laboratories may send isolates of cases with other clinical manifestations of listeriosis directly to the RIVM. The public health services were requested to obtain information from patients, using a standard questionnaire. In 2005, 91 patients were reported, of which 17 patients (18%) died. For 69 patients (76%), a questionnaire was returned. 86% Of them had predisposing conditions for listeriosis, mostly malignancies, use of immunosuppressive therapy and gastric acid lowering medication. The most common clinical manifestations of listeriosis were septicaemia (28%), pneumonia (25%), meningitis (23%) and gastroenteritis (20%). Many patients reported consumption of sausages, cooked or smoked ham, or sliced cold chicken or turkey. Also, well-known risk factors for listeriosis, such as soft cheeses and smoked salmon were frequently reported. The number of reported cases in the enhanced surveillance was high and corresponds with an incidence of 5.6 per million inhabitants per year. This high incidence can be explained by the enhanced surveillance: in addition to isolates of patients with septicaemia or meningitis, isolates of patients with less severe *Listeria* infections are also submitted by the laboratories. However, a true increase in the incidence cannot be ruled out. In the coming years, when the surveillance will include more patients, it should become obvious whether the incidence will remain high.

Hepatitis A and B vaccination: using opportunities

An unconfirmed hepatitis A cluster in a Roma family gave cause to vaccination, 59 schoolchildren and 10 adults against hepatitis A. All children in the Roma community were offered vaccination against hepatitis A and B. An

intervention based on a probable but unconfirmed diagnosis can be justified as long as it is effective, safe and no costs are involved for the recipients. For groups with increased risks a combined AB vaccination should always be considered.



VAN HET BUREAU LCI

Wijzigingen protocol en draaiboek Ziekte van Creutzfeldt-Jakob

In het protocol 'Ziekte van Creutzfeldt-Jakob' zijn 2 kleine wijzigingen aangebracht. In paragraaf 10 'Overige activiteiten' zijn bij 10.1 'Meldingsplicht' de volgende zinnen veranderd: Het bureau LCI belt direct de arts-infectieziekten van de GGD (de GGD in de regio waar de patiënt woont) en geeft de melding door. De GGD registreert de melding in Osiris en neemt voor aanvullende informatie contact op met het landelijke registratiecentrum. Ook het draaiboek 'Extramurale procedures bij melding van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob' (maart 2006) is in overeenstemming hiermee gewijzigd.

Protocol Vlektyfus

Vlektyfus kent 2 manifestaties: de epidemische vorm, veroorzaakt door *Rickettsia prowazekii*, overgebracht door kleepluizen en de endemische vorm, veroorzaakt door *Rickettsia typhi* en overgebracht door rattenvlooiën. Epidemische vlektyfus begint acuut met ernstige hoofdpijn, rillingen, koorts en spierpijn. Endemische vlektyfus begint met minder specifieke en minder ernstige symptomen. Naast koorts, kunnen hoofdpijn, rillingen, spierpijn en misselijkheid voorkomen.

Vlektyfus is een meldingsplichtige ziekte groep B, de meldingsplicht geldt alleen voor de epidemische vlektyfus. Het meldingscriterium is een passend klinisch beeld in combinatie met het aantonen van antistoffen tegen *R. pro-*

wazekii. De ziekte is in Nederland zeldzaam: in de 30-er jaren werd af en toe een enkel geval gemeld, tijdens de Tweede Wereldoorlog was er een toename met een piek in 1945 (39 gevallen) en daarna werden alleen nog enkele importgevallen gemeld bij reizigers. In 1999 werd een importgeval van endemische vlektyfus beschreven bij een Nederlander na een reis door China en Vietnam. Het traceren van de eerste gevallen bij een epidemie van vlektyfus is wenselijk. Contacten van patiënten met epidemische vlektyfus moet men traceren om hen vervolgens eventueel te ontluizen. Endemische vlektyfus is een zoönose, er geen mens-op-mensverspreiding.

Draaiboeken Influenza

Er is een herziene uitgave verschenen van het draaiboek "Bestrijding Influenzapandemie deel 3". Zoals bekend heeft de regering 5 miljoen kuren griepremmers besteld voor de bestrijding van een pandemie. Deze kuren zijn inmiddels beschikbaar, waardoor de schaarsteproblematiek op de achtergrond komt. De gevolgen hiervan voor de bestrijding staan beschreven in de nieuwste versie van het deeldraaiboek. Antivirale middelen worden tijdens een pandemie uitsluitend als therapie ingezet en zullen door de huisarts of specialist worden voorgeschreven. De verantwoordelijkheden van GGD'en, GHOR-bureaus, gemeenten, behandelaren en ziekenhuizen zijn scherper geformuleerd.

Bureau LCI



AANKONDIGINGEN

Het Infectieziekten Bulletin in 2007

Volgend jaar zal het Infectieziekten Bulletin 11 keer verschijnen. De redactie stelt kopij van lezers zeer op prijs. De redactieraad die is samengesteld uit deskundigen op het gebied van de infectieziektebestrijding, bewaakt de wetenschappelijke kwaliteit van artikelen, berichten en veldberichten. Hiervoor hanteren we een reviewprocedure. Het aanleveren voor een bepaalde datum garandeert niet dat de kopij gepubliceerd wordt in de daaropvolgende editie.

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

Nr	Deadline kopij	Verschijnt
18.1	2 januari	29 januari
18.2	29 januari	26 februari
18.3	19 februari	20 maart
18.4	2 april	1 mei
18.5	30 april	4 juni
18.6	29 mei	2 juli
18.7	6 augustus	27 augustus
18.8	27 augustus	24 september
18.9	1 oktober	29 oktober
18.10	29 oktober	26 november
18.11	26 november	24 december



Cursussen NSPOH

Vanaf 23 januari 2007. Amsterdam.

Surveillance in de infectieziektebestrijding.

Vanaf 6 maart 2007. Amsterdam

Outbreak onderzoek.

Meer informatie over bovenstaande cursussen: www.nspoh.nl, telefoon: 020-5664949 of e-mail: info@nspoh.nl.

Cursus FiMM

Vanaf 27 februari 2007. Wageningen.

Inleiding levensmiddelenmicrobiologie en -hygiëne.

Meer informatie Stichting FiMM, Postbus 381, 6700 AJ Wageningen, www.fimm.nl, info@fimm.nl.

17e transmissiedag Infectieziekten

Infecties en zwangerschap

Sommige infectieziekten veroorzaken veel problemen tijdens de zwangerschap en rondom de bevalling. De 17e Transmissiedag staat daarom dit keer in het teken van infecties en zwangerschap. Na een algemene inleiding volgen lezingen over de gevolgen van een infectie voor het ongeboren kind en over de mogelijke gevolgen van medicatie tijdens de zwangerschap. Ook kijken we naar risico's voor zwangere vrouwen in bepaalde beroepsgroepen en worden de risico's van reizen belicht. Verder is met ingang van 2006 de regie over het programma Prenatale Screening Infectieziekten en Erythrocytenimmunisatie (PSIE) binnen het RIVM-Centrum voor Bevolkingsonderzoek geplaatst. In een paneldiscussie zullen enkele leden van de programmacommissie een aantal infecties nader toelichten.

Datum: 20 maart 2007

Locatie: De Eenhoorn, Amersfoort

Kosten: €50

Meer informatie: Marion Bouwer, RIVM-CIE, telefoon: 030-2743009, e-mail: marion.bouwer@rivm.nl.

Uitnodiging informatieve bijeenkomst en workshop "Formuleren Subsidieaanvraag" van het ZonMW-programma Infectieziektebestrijding

Op 24 januari 2007 organiseert ZonMw, vooruitlopend op de goedkeuring van het Ministerie van VWS, een informatieve bijeenkomst over het nieuwe programma Infectieziektebestrijding (IZB). De bijeenkomst vindt plaats van 10.00–12.30 uur bij ZonMw in Den Haag. Hiervoor bent u van harte uitgenodigd. Aansluitend biedt ZonMw de mogelijkheid aan potentiële nieuwe indieners van projectvoorstellen deel te nemen aan de workshop "Formuleren Subsidieaanvragen".

Het programma heeft tot doel te komen tot meer wetenschappelijk onderbouwde aanpak van preventie en bestrijding van infectieziekten. Vanaf eind 2005 is gewerkt aan de voorbereidingen voor het programma Infectieziektebestrijding (IZB) binnen ZonMw. Inmiddels is de programmacommissie geïnstalleerd en heeft hij samen met de lijnen van het programma gezamenlijk vast te stellen. Ook het bestuur van ZonMw heeft ingestemd met de programmatekst.

Wat kunt u verwachten?

De bijeenkomst is gepland rond het uitgaan van een eerst oproep voor het indienen van een onderzoekvoorstel. Het programma IZB wordt gepresenteerd aan de hand van de doelstellingen, de thema's en de geplande werkwijze. Ook is er aandacht voor de ingrediënten voor het formuleren van een goed projectvoorstel. Er is ruimte voor vragen en discussie. De aansluitende Workshop: "Formuleren Subsidieaanvragen" is van 13.00–17.00 uur. Geoefend wordt met een aantal praktische voorbeelden. Het definitieve programma volgt zo spoedig mogelijk.

Aanmelden

Tijdens de ochtend is ruimte voor 80 deelnemers. Voor het middagprogramma is de ruimte beperkt (max. 12 deelnemers). Meldt u dus snel aan door een mail te sturen naar Renata Zondervan, programmasecretaresse, mail: zondervan@zonmw.nl. Geef daarbij ook aan of u de hele dag aanwezig bent of alleen bij het ochtendprogramma. Uw aanmelding ontvangen we graag vóór 10 januari 2007.

REGISTRATIE INFECTIEZIEKTEN

Meldingen Infectieziektenwet

	Week 37 - 40 totaal	Week 41 - 44 totaal	Week 45- 48 totaal	Totaal t/m week 48 2006	Totaal t/m week 48 2005
Groep A					
Kinderverlamming	-	-	-	-	-
SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)	-	-	-	-	-
Groep B					
Bacillaire dysenterie	35	26	19	235	385
Botulisme				1	
Buiktyphus	7	2	1	21	30
Cholera	1	1	1	3	4
Creutzfeldt-Jakob's Disease - Klassiek	1	-	1	14	18
Creutzfeldt-Jakob's Disease - Variant	-	-	-	-	1
Difterie	-	-	-	-	-
Febris recurrens	-	-	-	-	-
Hepatitis A	54	39	25	249	200
Hepatitis B	159	142	132	1661	1662
Hepatitis C Acuut	-	4	3	29	28
Hepatitis C Acuut en Drager					
Hondsdolheid					
Kinkhoest	416	351	347	3895	6116
Legionellose	76	73	53	419	260
Mazelen		1		1	2
Meningokokkose	11	6	14	167	228
Paratyphus A	5	1	1	20	9
Paratyphus B	6	1	2	15	9
Paratyphus C	-	-	-	-	2
Pest	-	-	-	-	-
Tuberculose *					
Virale hemorrhagische koorts	-	-	-	-	-
Vlektyphus	-	-	-	-	-
Voedselvergiftiging of voedselinfectie *	-	-	-	-	-
GROEP C					
Brucellose	-	-	1	6	4
Enterohemorragische E.coli	4	9	3	41	60
Gele koorts	-	-	-	-	-
Leptospirose	2	4	6	21	23
Malaria	20	21	12	234	282
Miltvuur					
Ornithose/psittacose	5	1	7	72	44
Q-koorts	1	-	-	9	4
Rodehond	1			11	362
Trichinose	-	-	-	-	-

* Zie periodiek overzicht.

Contactpersoon: S.M. van der Plas, Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, Cib, RIVM, tel: 030-2743180.

Meldingen virologische ziekteverwekkers

	Week 33-36 totaal	Week 37-40 totaal	Week 41-44 totaal	Totaal t/m week 44 2006	Totaal t/m week 44 2005
Enterovirus	133	150	132	1085	656
Adenovirus	49	71	63	879	722
Parechovirus	19	32	45	147	6
Rotavirus	14	8	7	1552	1274
Noro/SRV	6	14	15	119	31
Influenza A virus	2	2	2	286	638
Influenza B virus	-	-	2	139	178
Influenza C virus	-	-	-	5	2
Parainfluenza	16	17	12	223	382
RS-virus	2	6	52	1232	1001
Rhinovirus	30	61	49	475	291
Mycopl.pneumoniae	37	36	35	506	566
hMPV	-	-	-	68	-
Coronavirus	-	1	-	75	1
Chlamydia psittaci	-	1	-	27	31
Chlamydia pneumoniae	-	2	3	28	4
Chlamydia trachomatis	923	1107	1063	9466	8520
HIV 1	53	64	56	535	126
HIV 2	-	1	-	5	3
Htlv	-	-	-	-	2
Hepatitis A virus	17	21	14	91	79
Hepatitis B virus	110	126	122	1143	950
Hepatitis C virus	62	60	57	618	630
Hepatitis D virus	1	1	-	10	6
Hepatitis E virus	-	2	-	5	7
Bofvirus	-	3	1	8	12
Mazelenvirus	-	-	-	1	2
Rubellavirus	1	-	1	20	39
Parvovirus	20	23	7	323	203
Coxiella burnetti	1	-	-	15	10
Rickettsiae	3	2	4	20	6
Dengue virus	11	3	3	52	32
Hantavirus	-	2	-	6	4
West-Nile Virus					

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, Laboratorium Infectieziektediagnostiek en Screening, CIb, RIVM 030-2742059. Contactpersoon overige virussen: M.J. Veldman, Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, CIb, RIVM 030-2742233.

Trefwoordenregister

- Acinetobacter baumannii 12.2, 14.1
 Aerococcus urinae 8.7
 Aids zie ook HIV 1.3, 1.5, 2.1, 2.4, 2.8, 3.2, 3.8, 4.3, 4.8, 4.13, 5.3, 7.4, 10.8, 10.11, 12.5, 12.8, 13.12, 14.12, 17.9
 Allergie, (pseudo-) 3.12, 17.6, 17.10
 Anthrax 8.6, 8.7, 11.12, 12.1, 12.9, 13.1, 13.5, 13.6, 14.6, 17.1
 Antibioticaresistentie 1.6, 6.11, 8.9, 8.10, 10.4, 10.6, 12.2, 12.5, 13.7, 13.10, 13.12, 14.7, 14.10, 14.11, 16.6, 16.8
 Antivirale middelen 16.2, 16.5, 16.6, 16.7
 Asielzoekers 12.3, 12.5, 13.6, 14.2, 15.3
 Aviair Influenza 14.4, 15.2, 16.9, 17.3, 17.5, 17.6, 17.8
 Bacillus cereus 11.10
 Bartonella zie kattenkrabziekte
 Bilharzia 3.7, 6.5, 8.12
 Bioterrorisme, 12.8, 13.1, 13.3, 13.6, 13.10, 14.3, 15.4
 Blauwalgen 11.7
 BMR-vaccin 3.4, 6.7, 13.11
 Bof 12.4, 16.2
 Bordetella (para)pertussis zie kinkhoest
 Borna Disease virus 8.7
 Borrelia burgdorferi zie Lyme-borreliose
 Botulisme 11.10, 13.6, 15.1, 15.2
 Calicivirus 10.9, 12.8, 16.2
 Campylobacter spp. 0.0, 13.6, 13.7, 14.8, 15.7, 16.7, 16.9
 Centrum Infectieziektebestrijding 15.3, 15.9, 15.10, 16.1, 16.3
 Cercariën dermatitis zie Zwemmersjeuk
 Chlamydia trachomatis zie ook seksueel overdraagbare aandoeningen 4.3, 7.6, 7.8, 7.10, 8.2, 9.10, 12.1, 12.6, 15.4
 Chlamydia pneumoniae 9.10
 Chlamydia psittaci zie ornithose
 Cholera 2.6
 Chronisch Vermoeidheidssyndroom (CVS) 7.12
 Circovirussen 12.9
 Clostridium difficile 6.1, 17.3
 Clostridium novyi 11.7, 11.8, 11.11
 Coccidioidomycosis 13.1
 Conjunctivitis 17.3
 Coronavirus 9.12
 Corynebacterium diphtheriae zie difterie
 Coxiella burnetii 9.1, 14.5
 Creutzfeldt Jakob 8.3, 12.7, 14.1, 14.4, 15.6
 Cryptokokkose 17.6
 Cryptosporidium 7.11, 14.6, 14.10, 15.3
 Cyclospora 7.2
 Cytomegalovirus (CMV) 6.10, 7.5, 12.8
 Denguevirus 3.7
 Difterie 3.7, 5.1, 5.4, 6.7, 7.1, 7.6, 7.12, 12.6, 13.3, 15.9
 DK(T)P-vaccin 3.4, 6.7, 7.6, 7.8, 10.12
 DNA-typingstechnieken 15.10
 Druggebruik, infectieziekten gerelateerd aan 8.9, 11.4, 11.7, 11.8, 11.11, 13.4, 16.2, 16.8
 Dubbelpublicatie 16.7
 Dysenterie, bacillaire zie ook gastro-enteritis 3.7, 6.9
 Ebola-virus 0.0, 6.6, 7.2, 12.7
 Echinococcus multilocularis 11.6, 12.1, 14.10
 Ehrlichiose 12.9
 Enterovirussen 2.10, 9.4, 11.7, 15.10
 Epstein-barr-virus zie Pfeiffer, ziekte van
 Escherichia coli 1.3, 5.1
 E.coli, entero-haemorrhagisch zie ook haemolytisch uremisch syndroom 5.1, 7.10, 9.7, 11.2, 11.3, 11.12, 13.2, 13.9, 14.3, 14.4, 15.2, 15.3, 15.7, 16.9, 17.8
 Ecthyma contagiosum 16.3
 Evenementen 11.3, 15.10
 Febris typhoidea zie tyfus
 Gastro-enteritis, non-virale 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 2.1, 2.2, 2.4, 2.6, 3.1, 3.7, 5.4, 6.9, 7.1, 7.4, 7.10, 8.1, 10.7, 10.11, 12.4, 13.1, 13.7, 14.10, 14.12, 15.9, 16.7, 17.10
 Gastro-enteritis, virale 2.10, 3.5, 5.4, 5.9, 6.8, 7.3, 7.10, 8.1, 8.6, 8.11, 9.11, 10.7, 10.11, 12.2, 12.4, 13.1, 13.7, 14.1, 15.9, 16.7, 17.5, 17.10, 17.11
 Gele koorts 11.4
 Genen 12.10, 12.11
 Genotypering 8.1
 Giardia lamblia 2.8, 12.11
 Gonokokken zie gonorrhoe
 Gonorrhoe zie ook seksueel overdraagbare aandoeningen 1.6, 4.4, 6.11, 8.2, 10.6, 12.4, 17.4
 Good Epidemiology Practice / GCP 4.13
 Groeibevorderaars 8.10
 Hand-voet-mondziekte 15.10, 16.3
 Hantavirus 6.9
 Haemolytisch Uremisch Syndroom (HUS) 5.1, 11.12
 Haemolytische streptococce groep A zie Streptococcus pyogenes
 Haemophilus influenzae type b (Hib) 3.13, 4.4, 5.5, 5.6, 6.7, 6.9, 7.5, 9.1, 11.12
 Hepatitis A 2.3, 3.7, 3.13, 4.3, 4.4, 4.8, 6.8, 7.5, 7.9, 9.2, 9.4, 9.6, 9.11, 11.11, 11.12, 12.12, 13.1, 13.3, 13.4, 13.5, 13.9, 14.5, 14.9, 14.12, 15.1, 15.2, 15.6, 16.4, 17.12
 Hepatitis B 1.4, 2.11, 3.7, 3.11, 4.3, 4.4, 4.8, 4.11, 5.8, 6.3, 7.9, 7.10, 7.12, 7.13, 8.5, 8.9, 9.1, 9.11, 10.8, 10.9, 11.7, 11.8, 11.11, 12.2, 12.7, 12.8, 12.9, 12.11, 13.1, 13.2, 13.3, 13.5, 13.6, 13.8, 13.12, 14.7, 14.8, 14.11, 15.2, 15.4, 15.9, 16.1, 16.4, 16.8, 17.1, 17.5, 17.7, 17.9, 17.10
 Hepatitis C 4.3, 4.4, 4.8, 5.12, 7.9, 8.5, 8.9, 9.5, 9.11, 10.9, 13.5, 14.9, 16.6, 16.7
 Hepatitis D 7.9
 Hepatitis E 3.9, 4.4, 7.9, 13.8, 15.10, 17.11
 Hepatitis G 7.9
 Herpesvirus
 humaan 2 (simplex) zie herpes Genitalis
 humaan 4 zie Pfeiffer, ziekte van
 humaan 5 zie cytomegalovirus
 humaan 6 6.10
 Herpes genitalis 4.9, 12.9
 Histamine vergiftiging 11.9
 HIV zie ook Aids 1.3, 2.11, 3.8, 4.13, 6.1, 8.7, 8.9, 10.11, 11.2, 11.4, 11.9, 11.11, 12.8, 12.10, 12.11, 13.10, 13.12, 14.12, 17.11
 Hoofdluis 8.3, 11.10, 12.9
 Hoofdschimmel 8.1, 11.10, 14.7
 Huidaandoeningen zie ook Scabiës 3.12, 11.4, 11.10
 Humaan metapneumovirus 13.9
 Humaan papillomavirus zie ook seksueel overdraagbare aandoeningen 3.2, 4.8, 12.3, 12.6, 12.7, 12.9, 14.6
 Immunitoxiciteit 9.10
 Impetigo zie Staphylococcus aureus
 Influenza-achtig ziektebeeld 9.6, 12.2, 12.9, 12.11
 Influenzavirus 0.0, 2.8, 3.13, 5.1, 6.3, 7.1, 7.2, 7.5, 7.7, 8.8, 9.1, 9.3, 9.5, 10.2, 11.2, 11.9, 11.11, 12.10, 13.4, 13.10, 13.11, 13.12, 14.5, 14.6, 15.1, 15.2, 15.6, 16.1, 16.5, 16.9, 17.2, 17.6, 17.10
 Influenzavaccin 8.8, 10.8, 12.3, 14.1, 14.5, 15.3, 16.2, 16.6, 17.8, 17.10
 Infectieziektebestrijding, algemeen 5.11, 5.12, 6.3, 6.7, 6.9, 6.11, 7.2, 7.4, 7.5, 9.1, 10.5, 11.5, 11.8, 11.10, 12.4, 12.5, 12.6, 12.8, 12.9, 12.10, 12.11, 13.8, 13.12, 14.3, 14.7, 15.6, 15.7, 15.9, 16.5, 16.6, 16.9, 17.3, 17.7, 17.9
 Infectieziektebestrijding, Europees 7.1, 7.2, 7.5, 7.11, 10.1, 15.8, 16.5, 17.2, 17.2, 17.7
 Infectieziektedmodellering 4.2, 9.1, 16.2, 17.11
 Kattekrabziekte 6.8, 7.12, 7.13
 Kinderdagverblijven, infectieziekten in 7.6, 9.6, 11.2, 11.6, 13.3, 13.5, 16.1, 16.4
 Kinkhoest 2.7, 4.12, 6.7, 6.9, 7.6, 7.7, 7.8, 7.10, 7.13, 8.3, 8.10, 10.3, 10.7, 11.2, 11.9, 12.7, 13.6, 15.3, 15.4, 15.5, 15.10, 16.2, 16.4, 16.10, 17.3, 17.6
 Koude keten 4.1, 4.13
 Lassakoorts 12.7
 Leishmaniasis 11.11
 Legionella pneumophila, zie legionellose
 Legionella like amoeba pathogens 7.12
 Legionellose 1.2, 3.4, 3.7, 5.10, 6.9, 8.10, 9.3, 10.4, 10.7, 10.8, 11.3, 11.4, 11.10, 12.4, 12.12, 13.8, 13.10, 14.3, 15.4, 15.7, 15.8, 15.9, 16.7, 17.9
 Lepra 3.7, 9.8
 Leptospirose 2.2, 2.9, 3.3, 3.4, 3.7, 9.7, 12.1, 13.8, 14.7, 16.6, 16.8, 17.8
 Listeria spp. 6.9, 17.5, 17.12
 Luchtweginfecties 7.6, 7.7, 7.10, 7.12, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.9, 9.10, 9.11, 10.4, 10.6, 11.6, 11.9, 12.1, 12.9, 13.3, 13.4, 13.9, 14.7, 16.6, 17.11
 Lues zie syfilis
 Lyme-borreliose 1.1, 4.6, 4.7, 7.3, 7.9, 8.8, 17.3, 17.7
 Lymphogranuloma Venereum (LGV) 15.2, 16.5
 Malaria 3.7, 8.11, 8.12, 9.7, 10.1, 11.8, 12.3, 12.4, 12.5, 12.7, 13.3, 13.10, 17.7
 Mazelen 2.12, 4.1, 6.7, 10.8, 10.12, 11.1, 15.6
 Melioidose 15.2
 Meningitis zie ook meningokokken en Haemophilus influenzae type b 5.5, 5.6, 7.1, 7.3, 7.13, 8.7, 9.6, 12.10, 12.11, 13.12, 15.1
 Meningokokken 2.13, 5.5, 7.1, 7.13, 8.5, 8.7, 9.6, 10.3, 11.1, 11.5, 11.10, 12.8, 13.3, 13.5, 13.6, 13.8, 14.1, 14.7, 14.9, 14.10, 15.1, 15.6, 16.1, 16.3

- Meningokokken-vaccin 9.6, 12.8, 13.1, 14.7
Meticillineresistente *Staphylococcus aureus* zie *MRSA*
Mijten 6.4
Mond- en klauwzeer 12.4,
Monkeypox 14.11
Morbillivirus zie ook *Mazelen* 7.3
MRSA 0.0, 1.5, 2.4, 3.11, 5.2, 7.8, 9.2, 9.3, 9.4, 9.8, 10.4, 10.7, 11.1, 11.9, 12.1, 12.3, 12.9, 13.1, 13.3, 13.6, 13.12, 14.3, 14.5, 14.11, 15.2, 15.4, 15.5, 15.7, 16.1, 16.4, 16.8, 16.10, 17.1, 17.2, 17.3, 17.9
Muggen zie *vliegen/muggen, malaria en dengue*
Mycobacterium avium 8.4, 9.8, 12.11
Mycobacterium haemophilum 16.10
Mycobacterium leprae zie *lepra*
Mycobacterium kansasii 15.8
Mycobacterium tuberculosis zie *tuberculose*
Mycoplasma pneumoniae 9.4
Mycotoxinen zie *schimmels*
Neisseria gonorrhoeae zie *gonorroe*
Neisseria meningitidis zie *meningokokken*
Nipah virus 10.5
Noma 13.4
Norovirus zie ook *Norwalk-like virus* 15.9, 16.2
Norwalk-like virus 5.9, 13.7, 13.11, 17.11
Opduikende pathogenen 8.4, 8.5, 8.6
Orf 16.3
Ornithose 6.1, 17.1
Parainfluenzavirus 2.12, 9.5
Parasieten, algemeen 6.4
Paratyfus 3.7, 6.9, 10.9, 15.8
Parvovirus 2.12, 5.8, 9.7, 13.6, 13.12, 14.7, 15.6
Penicilline vormende gonokokken zie ook *gonorroe* 1.6, 6.11
Pertussis/Parapertussis zie *kinkhoest*
Pfeiffer, ziekte van 2.6
Pfiesteria piscicida 9.7
Plasmodium ssp zie *malaria*
Plesiomonas shigelloides zie ook *gastro-enteritis* 1.4
Pneumokokken-vaccin 8.3, 9.6, 12.7, 12.8, 13.1, 14.11, 16.2, 17.3, 17.4, 17.10
Poliovirus 0.0, 2.5, 3.10, 4.10, 5.3, 6.2, 6.7, 9.4, 9.5, 10.3, 11.8, 11.12, 13.7, 15.4
Pokkenvirus 10.8, 14.3, 15.2
Post-expositie-profylaxe (PEP) 8.7, 13.3, 13.9
Postoperatieve wondinfecties 9.12, 11.2, 13.9, 13.11
Poxviridae 16.3, 16.9
Preventie 2.5, 2.10, 6.2, 6.6, 6.7, 6.8, 7.2, 7.4
Pseudomonas aeruginosa 6.6, 6.11, 15.8
Prionziekten 7.11, 12.7, 16.4
Prikaccidenten 16.8, 17.2, 17.8
Prostitutie 12.3
PVG zie *penicilline vormende gonokokken*
Q-koorts zie *Coxiella burnetii*
Rabiës 7.4, 12.3, 12.4, 13.11,
Recreatie, infectieziekten gerelateerd aan 2.7, 3.4, 3.9, 3.11, 4.11, 5.11, 6.6, 6.11, 7.7, 7.11, 8.9, 9.9, 10.11
Reizen, infectieziekten gerelateerd aan 1.5, 2.8, 2.11, 3.3, 3.5, 3.6, 3.7, 3.9, 3.11, 3.13, 5.1, 5.2, 5.10, 6.5, 6.12, 7.3, 7.6, 8.11, 8.12, 13.7, 16.5
Respiratoire infecties zie *luchtweeginfecties*
Respiratoir syncytieel virus (RSV) 6.6, 9.2, 9.5, 9.12, 10.2, 10.10, 10.12, 11.2, 11.12, 12.2, 17.1
Retrovirus 9.8
Rhinovirus 9.5
Rift Valley fever 9.1
Rijksvaccinatieprogramma 16.2, 16.3, 16.7, 16.9, 17.3
RNA-virus 8.1
Roodvonk zie *Streptococcus pyogenes*
Rotavirus 6.4, 9.2, 10.2, 11.1
Rubella 12.1, 12.5, 15.4, 15.6, 15.9, 16.2, 16.5, 17.9
Salmonella ssp zie ook *gastro-enteritis* 6.9, 7.1, 8.4, 9.2, 9.4, 9.8, 10.5, 10.12, 11.1, 11.2, 11.5, 12.11, 14.3, 14.8, 16.3
S. Blockey 3.1
S. Brandenburg 11.2
S. Dublin 11.1
S. Enteritidis 1.2, 2.1, 3.1, 5.9, 7.8, 8.4, 10.3, 12.12, 13.1, 14.3, 15.3, 15.8, 16.6
S. Java 13.7
S. Livingstone 3.1
S. Paratyphi zie *paratyfus*
S. Typhi zie *tyfus*
S. Typhimurium DT 104 8.6, 12.10
S. Typhimurium faagtype 20 9.5, 10.11, 11.2
S. Typhimurium DT 204b 11.10
Sarcoptes scabiei zie *scabiës*
SARS 16.5
Scabiës 1.1, 5.7, 6.4, 7.3, 7.5, 8.3, 9.8, 15.4, 17.12
Schimmels 2.3, 11.10, 12.8, 15.8
Sepsis 12.6
Seksueel overdraagbare aandoeningen 4.1, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8, 4.9, 7.2, 7.6, 7.8, 7.10, 8.2, 8.4, 8.6, 9.5, 9.10, 11.9, 12.3, 12.6, 12.8, 12.11, 12.12, 13.6, 13.8, 13.10, 13.12, 14.2, 15.2, 15.3, 15.7, 15.8, 16.7, 17.1, 17.4, 17.8
Sero-epidemiologie 6.7, 7.8, 10.9
Shigella spp. zie *dysenterie, bacillaire*
S. Sonnei 9.10
Small round virus (SRV) 3.5, 5.9
SOA zie *seksueel overdraagbare aandoeningen*
Staphylococcus aureus 2.2, 10.4, 11.4, 12.2, 13.11, 14.9, 17.3
S. aureus, meticilline resistente zie *MRSA*
Staat van Infectieziekten 17.9 (als bijlage)
Streptococcus pyogenes 6.9, 7.11, 7.13, 8.9, 12.5, 12.9, 13.7, 13.8
Streptokokken 8.7, 9.9, 13.2, 13.11, 14.1, 16.3, 17.1
Surveillance 0.0, 1.5, 1.6, 2.4, 2.11, 3.4, 3.8, 4.4, 5.2, 5.10, 6.1, 6.7, 6.9, 6.11, 7.2, 7.3, 9.12, 10.1, 10.5, 12.1, 12.3, 12.10, 13.1, 13.2, 13.4, 16.1, 16.10, 17.4
Syfilis zie ook *seksueel overdraagbare aandoeningen* 4.6, 8.4, 8.6, 10.6, 12.5, 13.8, 14.6
Syfilis, congenitale 3.3
Tatoeages 13.8, 15.8, 16.10
TBE 17.12
Tetanus 12.6
Tekken zie ook *lyme-borreliose* 4.7, 7.3, 12.7, 12.8
Toxocara 1.6, 2.12, 4.5, 6.5
Toxoplasmose 2.10
Treponema pallidum zie *syfilis*
Trichinellose 12.1, 15.2
Tuberculose 0.0, 2.13, 3.7, 3.8, 4.9, 5.3, 5.11, 7.2, 7.8, 7.13, 8.2, 8.8, 8.9, 9.2, 9.8, 9.12, 11.2, 12.6, 13.3, 13.4, 13.11, 13.12, 14.2, 14.6, 14.10, 15.1, 15.3, 15.10, 16.2, 16.3, 16.7, 16.10, 17.6, 17.12
Tularemie 14.5
Tyfus 3.6, 3.7, 6.9, 14.8, 15.1, 16.5, 17.10
Urineweginfecties 13.5, 16.8
Vaccinatie/Vaccins 1.4, 2.5, 3.4, 3.6, 3.13, 4.1, 4.4, 4.10, 4.13, 5.6, 5.11, 6.2, 6.7, 7.2, 7.8, 7.13, 8.3, 8.8, 9.1, 9.4, 9.6, 9.12, 11.1, 11.6, 11.12, 12.7, 12.9, 12.10, 12.11, 13.2, 13.5, 13.7, 14.4, 14.8, 14.9, 15.1, 15.2, 15.4, 15.5, 15.8, 15.9, 15.10, 16.2, 16.3, 16.5, 16.8, 16.9, 16.10, 17.3, 17.4, 17.6
Vancomycine-resistente enterokokken zie *VRE*
Varicella zoster virus zie *waterpokken*
Vereniging voor Infectieziekten 9.7, 16.4, 16.5, 16.6
Verpleeghuizen zie *verzorgingshuizen*
Verzorgingshuizen, infectieziekten in 1.2, 6.4, 6.8, 7.8, 11.1, 13.2, 13.3, 13.5, 16.1
Vibrio cholerae zie *cholera*
Vliegen/muggen 6.5
Voedselinfectie/-vergiftiging zie ook *gastro-enteritis* 1.2, 1.5, 2.1, 2.2, 2.4, 2.6, 3.1, 3.7, 5.9, 6.9, 7.10, 8.1, 8.6, 9.10, 9.11, 10.10, 10.11, 11.5, 11.9, 11.10, 11.11, 12.2, 12.4, 21.8, 13.2, 13.5, 13.6, 13.7, 14.1, 15.8, 16.7, 16.8, 16.9, 16.10, 17.11
Vogelmijt 11.8
Volksgezondheid 6.3, 6.7, 7.1, 7.7
Voorlichting 12.1, 12.3, 12.7, 16.8, 17.9, 17.11
VRE 10.1
Watergerelateerde infectieziekten 2.7, 3.3, 3.4, 3.7, 3.9, 3.11, 4.10, 4.11, 5.11, 6.6, 6.11, 7.11, 11.7, 11.8, 13.4, 14.4, 15.5, 15.10, 16.10, 17.3, 17.4
Waterpokken 7.7, 16.2
West Nile-virus 10.10, 11.9, 15.2, 17.12
Wormen 1.6, 4.5, 13.8
Wratten, genitale zie *humaan papillomavirus en seksueel overdraagbare aandoeningen*
Yersinia enterocolitica 16.7
Ziekenhuisinfecties 5.2, 7.5, 7.6, 7.10, 8.8, 9.12, 11.9, 11.10, 12.6, 13.3, 13.5, 15.6
Zoönose 4.5, 6.4, 6.5, 13.2, 15.9, 16.3, 17.2, 17.3, 17.7
Zwemmersjeuk 15.5, 16.4, 16.6

INHOUD

415	Gesignaleerd
417	Berichten <ul style="list-style-type: none">• Is tickborne encefalitis (TBE) een dreiging voor Nederland?• Vectoren van het West Nile-virus in Nederland• Overall kun je een koud biertje krijgen, maar geen geneesmiddelen
425	Interview <ul style="list-style-type: none">• Vet geworden door aids
427	Uit het veld <ul style="list-style-type: none">• Hepatitis A- en B-vaccinatie: zinvol gebruik maken van mogelijkheden• Jeuk in het kwadraat
430	Artikelen <ul style="list-style-type: none">• Tuberculose in Nederland 2003-2004: een overzicht van de tuberculosesituatie• Virulentie en overdraagbaarheid van resistente <i>Mycobacterium tuberculosis</i>• Intensieve surveillance van <i>Listeria monocytogenes</i> in Nederland, 2005
448	Abstracts
449	Van het bureau LCI
450	Aankondigingen
452	Registraties Infectieziekten <ul style="list-style-type: none">• Meldingen Infectieziektenwet (week 45-48)• Meldingen virologische ziekteverwekkers (week 41-44)
454	Trefwoordenregister

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