

Artikel

Intensieve surveillance van *Listeria monocytogenes* in Nederland, 2009

I.H.M. Friesema, C.M. de Jager, W.K. van der Zwaluw, D.W. Notermans, C.A.M. van Heerwaarden, A.E. Heuvelink, A. van der Ende, L. Spanjaard, W. van Pelt

In 2009 werden 79 patiënten gemeld met listeriose, waarvan 55 via de aangifte. Drie patiënten waren zwanger waarbij één kindje is overleden. Daarnaast zijn 4 volwassenen overleden. De incidentie in 2009 was 4,8 ziektegevallen per miljoen inwoners. Van de gemelde patiënten had 6% geen onderliggend lijden en gebruikte geen immunosuppressiva of maagzuurremmers. De belangrijkste ziektebeelden bij listeriose waren sepsis (29%), meningitis (27%) en maagdarminfectie (20%). Vergelijking van medicijngebruik en de meest voorkomende aandoeningen onder de patiënten met 325 controlepersonen liet zien dat mensen met ernstig onderliggend lijden of gebruik van immunosuppressiva duidelijk gevoeliger waren voor listeriose. Als mogelijke bronnen van infectie werden consumptie van gekookte of gerookte ham, worst, kip- of kalkoenvleeswaren en zachte kazen genoemd.

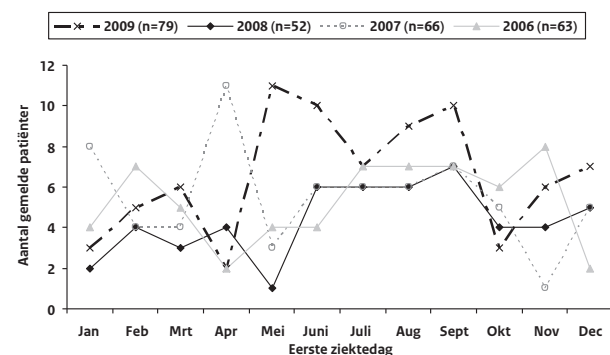
Inleiding

Listeria monocytogenes is een veelvoorkomende bacterie in onze leefomgeving. De bacterie kan overleven en groeien onder diverse, voor andere voedselpathogenen ongunstige, omstandigheden, zoals bij koelkasttemperatuur, hoge zoutconcentraties en lage pH. *L. monocytogenes* kan ziekte bij de mens veroorzaken en dan voornamelijk bij mensen met een lage weerstand, pasgeborenen en zwangeren (1-3). De ziekte kan leiden tot ernstige ziektebeelden, zoals meningitis en sepsis, en sterfte (3, 4). Bij zwangere vrouwen verlopen *Listeria*-infecties meestal asymptomatisch of veroorzaken een mild, griepachtig ziektebeeld, maar de infectie kan tevens leiden tot spontane abortus, doodgeboorte, vroeggeboorte of ernstige neonatale ziekte (3, 5, 6). Bij gezonde personen verloopt listeriose meestal mild en gaat dan vanzelf over na symptomen als gastro-enteritis en koorts (6, 7).

Sinds 2005 bestaat in Nederland een geïntensiverde surveillance voor *L. monocytogenes*. De Wpg is vanaf december 2008 van kracht. Sindsdien is *L. monocytogenes* meldingsplichtig indien geïsoleerd uit feces, bloed of liquor of (in geval van een zwangerschap) uit materiaal van foetus, doodgeboren kind, pasgeboren kind of de moeder. In dit artikel presenteren we de resultaten van 2009.

Methode

In het kader van de Wpg behoren medisch microbiologische laboratoria elke positieve kweek van *L. monocytogenes* te melden aan de regionale GGD. De GGD'en nemen vervolgens contact op met de patiënt of naasten van de patiënt en nemen een korte vragenlijst af over medische achtergrond, klinisch beloop en blootstelling aan mogelijke risicofactoren in de 30 dagen voor het



Figuur 1. Aantal gemelde patiënten met een *L. monocytogenes*-infectie in 2006-2009 op basis van maand van eerste ziektedag of, indien onbekend, afname- of diagnosedatum van de positieve kweek

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

Medische achtergrond	2009 (n=48) N (%)	2008 (n=38) N (%)	2007 (n=45) N (%)	2006 (n=50) N (%)	2005 (n=69) N (%)
Medicijngebruik					
Immunosuppressiva	19 (40)	14 (37)	15 (33)	22 (44)	29 (42)
Maagzuurremmers	8 (17)	5 (13)	4 (9)	6 (12)	18 (26)
Kanker	13 (27)	13 (35)	16 (35)	18 (36)	18 (26)
Diabetes mellitus	10 (21)	11 (29)	6 (13)	7 (14)	15 (22)
Transplantatie	3 (6)	5 (13)	1 (2)	2 (4)	7 (10)
Chronische nierziekten	5 (10)	4 (11)	2 (4)	9 (18)	5 (7)
Chronische leverziekten	4 (8)	2 (5)	1 (2)	2 (4)	6 (9)
Immuunstoornissen	7 (15)	2 (5)	1 (2)	2 (4)	9 (13)
Zwangerschap (of geboorte)	3 (6)	1 (3)	3 (7)	5 (10)	4 (6)
waarvan sterfte baby	1	1	1	3	3
Alcoholisme	2 (4)	0	0	2 (4)	6 (9)
Hart- en vaatziekten	11 (23)	15 (39)	13 (29)	9 (18)	28 (41)
Longziekten	10 (21)	7 (18)	7 (16)	7 (14)	14 (20)
Ziekten van maagdarmkanaal	2 (4)	6 (16)	8 (18)	4 (8)	14 (20)
Reuma	1 (2)	1 (3)	3 (7)	2 (4)	10 (14)
Overige ziekten	11 (23)	7 (18)	11 (24)	16 (32)	17 (25)
Aantal gezonde patiënten zonder medicijnen	3 (6)	4 (11)	3 (7)	5 (10)	3 (5)

begin van de klachten. Daarna worden deze gegevens door het RIVM verzameld.

Daarnaast wordt de laboratoria gevraagd *Listeria*-isolaten van patiënten met meningitis of sepsis te blijven sturen naar het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRBM), waarna het NRBM de stammen doorstuurt naar het RIVM voor nadere typering. Isolaten van patiënten met andere klinische vormen van listeriose kunnen door de laboratoria rechtstreeks naar het RIVM worden gestuurd. Op het RIVM worden de isolaten getypeerd met PFGE en serotypering en onderzocht op clusters. Clusteranalyse van de fingerprints wordt uitgevoerd met het softwarepakket BioNumerics® (Applied Maths, Sint-Martens-Laten, België) met als doel het identificeren van gerelateerde patiënten en de mogelijke bron van infectie. Isolaten met minimaal 85% overeenkomstige fragmenten bij gebruik van het restrictie-enzym *Ascl* en tenminste 95% bij *Apal*, of 100% overeenkomstige fragmenten bij gebruik van *Ascl* worden beschouwd als nauw verwante stammen. De nVWA onderzoekt jaarlijks diverse soorten risicovolle voedingsmiddelen op *L. monocytogenes* in het kader van handhaving dan wel signalerend onderzoek en ook naar aanleiding van meldingen van voedselinfecties en klachtenonderzoek. De serotypes en clusters op basis van PFGE met restrictie-enzym *Ascl* van de voedselisolaten zijn vergeleken met die van de patiëntisolaten.

Elke 3-4 maanden ontvangt een telkens nieuwe, aselekte steekproef van controlepersonen een vragenlijst, met vergelijkbare vragen als in de standaardvragenlijst voor de patiënt. De adressen zijn afkomstig uit de GBA van 38 gemeenten verspreid over Nederland. In totaal zijn er in 2009 384 controlevragenlijsten teruggekomen (respons 37,3%). Vanwege de leeftjidsverdeling van de patiëntengroep zijn alleen personen van 19 jaar en ouder in de analyse betrokken. Van de patiënten met listeriose was 1 jongen jonger dan 19 jaar (15 jaar), maar van hem was alleen een stam en

geen vragenlijst beschikbaar. Van de patiënten van 19 jaar en ouder waren er 41 vragenlijsten beschikbaar voor analyse. Van de controle-vragenlijsten bleven er op basis van de leeftijdsgrens 325 personen over. Gegevens uit de vragenlijst van de 3 zendingen in 2009 (maart, juni, oktober) zijn vergeleken met de gegevens uit de patiëntenvragenlijst.

Resultaten

Aantal gerapporteerde ziektegevallen en demografische kenmerken

In 2009 werden 79 patiënten gerapporteerd met een infectie met *L. monocytogenes*, dit komt overeen met een incidentie van 4,8 ziektegevallen per miljoen inwoners in Nederland. Vijfenvijftig patiënten werden gemeld via Osiris (van 38 werd ook een isolaat naar het RIVM gestuurd) en van 24 patiënten was alleen een isolaat ingestuurd. Drie patiënten waren zwanger ten tijde van de listeria infectie: een kindje werd levend geboren, een kindje is overleden en een van de vrouwen was nog zwanger op het moment van de melding. Van 52 patiënten was bekend of ze waren overleden, wat het geval was voor 4 volwassenen (8%). De mediane leeftijd van de patiënten was 73 jaar (15-89 jaar), 91% was 50 jaar of ouder.

Gegevens over klinisch beeld en risicofactoren

Sepsis (29%) was het meest voorkomende ziektebeeld, gevolgd door meningitis (27%) en maagdarminfectie (20%). Longontsteking (11%) en encefalitis (5%) kwamen minder vaak voor en endocarditis werd in 2009 niet gemeld. Bij een van de zwangere patiënten werd sepsis geconstateerd, bij een andere intra-uterine problematiek, de derde moeder was nauwelijks ziek.

Van de 48 patiënten van wie een medische voorgeschiedenis bekend was, had 27% kanker en gebruikte 40% immunosuppressiva (tabel 1). Drie patiënten (6%) waren voorheen gezond en gebruikten geen immunosuppressiva of maagzuurremmers. Een

vergelijking van de aandoeningen en medicatie met de controlepersonen liet zien dat gebruik van immunosuppressiva een duidelijke risicofactor voor het krijgen van listeriosis was (odds ratio 87,0 (95% BI 22,7-333,9)). Ook kanker, immunu stoornissen en nierziekten zijn sterk gerelateerd aan listeriose. Longziekten en maagzuurremmers waren minder sterk gerelateerd aan *L. monocytogenes*-infecties, maar nog steeds statistisch significant. Leverziekten en transplantaties kwamen alleen voor bij de listeriose patiënten.

De meeste patiënten meldden gekookte of gerookte ham, worst, kip- of kalkoen vleeswaren of zachte kazen te hebben gegeten. (tabel 3) Vergelijking van de risicofactoren tussen patiënten en controles laat zien dat de meeste risicofactoren vaker of even vaak genoemd worden door controles.

Tabel 2. Vergelijking van risicofactoren tussen patiënten met listeriose en controlepersonen van 19 jaar en ouder, 2009

Risicofactoren	% patiënten (n=41)	% controles (n=325)	OR (95% BI)*	
Leeftijd				
19-34 jaar	5	8	ref	
35-49 jaar	2	24	ref	
50-64 jaar	24	34	3.2	(0.8-11.8)
64-79 jaar	39	24	7.2	(2.0-25.5)
80+ jaar	29	10	13.6	(3.6-51.1)
Geslacht = man	49	43	0.8	(0.4-1.5)
Activiteiten				
Reis buitenland	2	13	0.2	(0.02-1.4)
Voedselconsumptie				
Tartaar	15	34	0.4	(0.2-0.9)
Hamburger	2	37	0.1	(0.01-0.5)
Shoarma	7	25	0.3	(0.1-1.2)
Filet américain	20	46	0.4	(0.2-0.9)
Rosbief	24	29	1.0	(0.4-2.1)
Corned beef	22	14	1.5	(0.7-3.5)
Paté	22	32	0.8	(0.4-1.8)
Rauwe ham	27	39	0.6	(0.3-1.3)
Gekookte/gerookte ham	54	67	0.6	(0.3-1.2)
Kip/kalkoen vleeswaren	39	54	0.7	(0.3-1.3)
Gerookte zalm	22	50	0.3	(0.2-0.7)
Gerookte makreel	12	25	0.4	(0.1-0.9)
Garnalen	22	33	0.7	(0.3-1.5)
Haring	29	43	0.4	(0.2-0.8)
Lekkerbek/kibbeling	20	43	0.3	(0.1-0.7)
Totaal zachte kazen	39	66	0.4	(0.2-0.7)
Medicijngebruik				
Immunosuppressiva	44	2	87.0	(22.7-333.9)
Maagzuurremmers	25	10	2.6	(1.0-6.9)
Aandoeningen				
Kanker	32	1	28.7	(8.4-98.0)
Diabetes mellitus	21	10	1.6	(0.7-4.0)
Leverziekten	11	0		
Nierziekten	13	1	21.8	(3.6-133.3)
Immuunstoornissen	16	1	30.8	(6.0-158.1)
Hart- en vaatziekten	21	11	1.3	(0.5-3.3)
Transplantatie	8	0		
Longziekten	18	5	3.4	(1.2-9.6)
Reuma	3	4	0.6	(0.1-4.5)
Ziekten van maagdarmkanaal	5	4	1.0	(0.2-4.7)

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

Tabel 3. Osiris- (2009) en vragenlijstgegevens (2005-2008) over activiteiten en voedselconsumptie* in de 30 dagen vóór de klachten bij patiënten met een *L. monocytogenes*-infectie.

Risicofactoren	2009 (n=55) N (%)		2008 (n=38) N (%)		2007 (n=45) N (%)		2006 (n=50) N (%)		2005 (n=69) N (%)	
Activiteiten										
Reis buitenland	3 / 52	(6)	4 / 36	(11)	8 / 42	(19)	3 / 48	(6)	6 / 67	(9)
Voedselconsumptie										
Worst/worstjes	17 / 41	(41)	25 / 28	(89)	24 / 34	(71)	28 / 45	(62)	40 / 65	(62)
Rosbief	10 / 41	(24)	12 / 27	(44)	9 / 36	(25)	14 / 45	(31)	15 / 63	(24)
Corned beef	9 / 41	(22)	7 / 26	(27)	9 / 36	(25)	6 / 45	(13)	8 / 62	(13)
Paté	9 / 41	(22)	9 / 26	(35)	10 / 35	(29)	18 / 44	(41)	19 / 64	(30)
Rauwe ham	11 / 41	(27)	11 / 26	(42)	14 / 36	(39)	18 / 45	(40)	25 / 62	(40)
Gekookte/gerookte ham	22 / 41	(54)	22 / 28	(79)	21 / 34	(62)	29 / 44	(66)	48 / 63	(76)
Kip/kalkoen vleeswaren	16 / 41	(39)	17 / 29	(59)	19 / 35	(54)	21 / 45	(47)	39 / 64	(61)
Gerookte zalm	9 / 41	(22)	10 / 27	(37)	9 / 34	(26)	22 / 47	(47)	32 / 65	(49)
Garnalen	9 / 41	(22)	7 / 26	(27)	7 / 34	(21)	15 / 44	(34)	22 / 63	(35)
Haring	12 / 41	(29)	18 / 30	(60)	17 / 35	(50)	22 / 46	(48)	-	#
Totaal zachte kazen	16 / 41	(39)	9 / 28	(32)	19 / 36	(53)	20 / 45	(44)	31 / 63	(49)

* Consumptie van voedsel alleen weergegeven indien door tenminste 20% van de patiënten in 2009 genoemd. # Consumptie van haring werd in 2005 nog niet nagevraagd.

Serotypering van patiënt- en voedselisolaten

Het RIVM ontving isolaten van 62 patiënten voor bevestiging en nadere typering. Het waren voornamelijk isolaten uit bloed (71%) en liquor (12%). Van deze patiënten bleek 52% geïnfecteerd met *L. monocytogenes* serotype qb, 31% met serotype 1/2a en 15% met serotype 1/2b. Bij de overige 2 patiënten werd type 1/2c gevonden. Bij één patiënt werd naast type 1/2a ook 3a aangetroffen. De nVWA onderzocht in 2009 ruim 5000 voedselmonsters op *L. monocytogenes*, waarbij in totaal 245 isolaten uit 206 positieve voedselmonsters getypeerd werden: 202 isolaten uit 168 monsters (veelal gerookte) vis, 32 isolaten uit 30 monsters rauw vlees (inclusief vleesbereidingen en gehakt) en 11 isolaten uit 8 monsters vleeswaren. Het serotype dat het meest werd aangetoond onder de voedselisolaten was 1/2a (45% van de isolaten), gevolgd door serotype 1/2c (33%), 3a (13%), 4e (4%), 1/2b (3%) en qab (1%).

Clusteranalyse

Met PFGE van patiëntisolaten werden 7 clusters geïdentificeerd, elk bestaande uit 2 of 3 patiënten. Voor de meerderheid van de clusters was een epidemiologische relatie tussen de patiënten minder waarschijnlijk, vanwege de grote tijdsintervallen (> 1,5 maand) tussen de eerste ziektedagen en/of de grote geografische spreiding van de woonplaatsen van de patiënten. Daarnaast ontbrak voor een aantal mogelijk gerelateerde patiënten informatie over blootstelling aan bekende risicofactoren, omdat deze patiënten niet waren gemeld door de GGD. Voor 2 clusters van 2 en 3 patiënten was een epidemiologische relatie tussen de patiënten mogelijk. Bij het ene cluster werden de fecesmonsters in een tijdsperiode van 3 dagen afgenomen en woonden in ieder geval 2 van de 3 patiënten in dezelfde regio. Bij het tweede cluster zat er ruim een maand tussen beide afnamedata en woonden de patiënten in dezelfde regio. Bij beide clusters kon geen mogelijke voedselbron aangewezen worden.

Op basis van clustering met behulp van *Ascl*-restrictieanalyse in combinatie met de serotypering werden 9 verschillende verban-

den gevonden tussen patiënt- en voedselisolaten waarbij in totaal 15 patiënten betrokken waren. Bij 5 verbanden (8 patiënten) was er geen informatie van de patiënten over gebruikte voedselproducten. Bij 3 verbanden (5 patiënten) was er geen overeenkomst tussen de gemelde consumptie van voedingsmiddelen en de voedingsmiddelen waarin *L. monocytogenes* aangetroffen was. Bij het laatste verband (2 patiënten) was de betreffende *L. monocytogenes* gedurende het hele jaar verspreid over Nederland in verschillende voedselproducten gevonden.

Discussie

Met een incidentie van 4,8 per miljoen inwoners lijkt de lichte afname die gezien werd in de afgelopen jaren, (in 2006 en 2007 was de incidentie 3,9-4,0, in 2008 3,2) zich niet te hebben doorgezet. De incidentie is nog wel lager dan in het eerste jaar van de surveillance (2005, 5,8) Het sterftepercentage onder gemelde patiënten met listeriose (exclusief zwangerschapserelateerde sterfte onder baby's) waarvan de uitkomst bekend was, is wel verder afgenomen van 31% (2006), naar 19% (2007) en 12% (2008), tot 8% (2009). Voor 2009 kon dit alleen berekend worden over de officiële meldingen, aangezien deze informatie niet beschikbaar was voor de rapportages van listeriose via inzending van een stam door een laboratorium.

Voedingsmiddelen, met name gerookte vis, zijn een belangrijke besmettingsbron van *Listeria*, zoals ook de gegevens van de nVWA laten zien. Vergelijking van voedsel- en patiëntisolaten laat zien dat de gevonden stammen regelmatig overeenkomen, voor wat betreft serotype en PFGE fingerprint. Door de vaak grote distributiegebieden van voedselproducten en de lange incubatieperiode is het moeilijk om een verband met zekerheid aan te tonen. Daarnaast wordt het risico op een infectie door *L. monocytogenes* voor een groot deel bepaald door onderliggend lijden (3, 6). In zowel 2008 als 2009 zijn de patiënten met een *Listeria*-infectie vergeleken met controlepersonen, wat betreft onderliggend lijden en blootstelling aan een aantal risicofactoren, met name voedselproducten.

Beide jaren kwam duidelijk naar voren dat patiënten met listeriose over het algemeen de risicovolle voedingsmiddelen mijden en dat vooral onderliggend lijden het risico op listeriose bepaalt. Voor de bestrijding is het belangrijk om bij te houden welke producten een risico kunnen vormen en deze te blijven controleren. Mensen met onderliggend lijden en risico op infectie moeten voorgelicht worden over mogelijke risicoproducten, zoals blijktbaar al gebeurt.

Naast officiële meldingen volgens de Wpg worden stammen voor typering naar het RIVM gestuurd. Het insturen is echter niet verplicht en kan verklaren waarom er maar van iets minder dan de helft van de patiënten in 2009 zowel een officiële melding als een stam beschikbaar was. Ook andersom was niet van alle stammen een officiële melding gedaan. Dat zou kunnen betekenen dat nog niet alle laboratoria en GGD'en weten dat listeriose meldingsplichtig is.

Auteurs

I.H.M. Friesema¹, C.M. de Jager¹, W.K. van der Zwaluw¹, D.W. Notermans¹, C.A.M. van Heerwaarden², A.E. Heuvelink, A. van der Ende³, L. Spanjaard³ en W. van Pelt¹

1. RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven
2. Nieuwe Voedsel en Waren Autoriteit, Regionale Dienst Oost, Zutphen
3. Academisch medisch centrum, afdeling Medische microbiologie en Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis, Amsterdam

Correspondentie:
ingrid.friesema@rivm.nl

Literatuur

1. 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;11:618-624.
2. Goulet V, Hedberg C, Le Monnier A, De Valk H. Increasing incidence of listeriosis in France and other European countries. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:734-740.
3. Kasper S, Huhulescu S, Auer B, et al. Epidemiology of listeriosis in Austria. *Wiener Klinische Wochenschrift.* 2009;121:113-119.
4. Doganay M. Listeriosis: Clinical presentation. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003;35:173-175.
5. Benschushan A, Tsafirir A, Arbel R, et al. Listeria infection during pregnancy: A 10 year experience. *Isr Med Assoc J.* 2002;4:776-780.
6. Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect.* 2007;9:1236-1243.
7. Drevets DA, Bronze MS. Listeria monocytogenes: Epidemiology, human disease, and mechanisms of brain invasion. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008;53:151-165.

Wij bedanken alle GGD'en en medisch microbiologische laboratoria voor hun medewerking bij de verzameling van de patiëntgegevens en het insturen van isolaten, en alle patiënten voor hun medewerking bij het beantwoorden van de vragen onder vaak moeilijke omstandigheden. Ook de personen die de controle-vragenlijst hebben ingevuld danken wij voor hun inzet.

Enhanced laboratory-based surveillance of *Listeria monocytogenes* in the Netherlands, 2009

In 2009, the incidence of listeriosis was 4.8 cases per million inhabitants. Fiftyfive patients were reported. Three patients were pregnant and one of the babies died; also 4 adults died. Only 6% of the reported patients did not have underlying diseases and were not using immunosuppressive agents or antacids. The most common clinical presentations of listeriosis were sepsis (29%), meningitis (27%), and gastroenteritis (20%). Comparison of

underlying disease and medicine use between cases and 325 control persons showed that people with serious underlying disease or use of immunosuppressive agents had significant increased risk of developing listeriosis. Possible sources of infection, as reported in the questionnaire, were consumption of cooked and smoked ham, sausages, sliced cold chicken and turkey meat and soft cheese.