

RIVM rapport 240031001/2006

Surveillance van pathogenen in Nederland

Detailkarakterisering van pathogenen die
relevant zijn voor de openbare gezondheidszorg

H.J. Boot (red.)

Contact persoon:

Hein Boot

Laboratorium voor toetsing van het

Rijksvaccinatieprogramma

Hein.Boot@RIVM.NL

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van het Ministerie van VWS, in het kader van project V/240031, Kiemsurveillance.

RIVM, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, telefoon: 030 - 274 91 11; fax: 030 - 274 29 71

De volgende personen werkten mee aan de totstandkoming van dit rapport:

Dr. Avoort, H.G.A.M. van der (RIVM)
Dr. Binnendijk, R. van (RIVM)
Dr. Boer, J. den (GGD Kennemerland)
Dr. Boxman, I.L.A. (VWA-Oost)
Dr. Bruisten, S. (GGD-Amsterdam)
Dr. ir. Duizer, E. (RIVM)
Dr. Duynhoven, Y. (RIVM)
Dr. Ende, A. van der (NRBM)
Erkens, C.G.M. arts MPH, (KNCV, Tuberculosefonds)
Dr. Giessen, A.W. van de (RIVM)
Dr. Giessen, J. van der (RIVM)
Dhr. Godeke, G.J. (RIVM)
Ir. Greeff, S. de (RIVM)
Drs. Hahné, S. (RIVM)
Dr. Herremans, T. (RIVM)
Dr. Heuvelink, A. (VWA)
Dr. Hof, S. van (RIVM)
Dr. Kimman, T.G. (RIVM)
Prof. dr. Koopmans, M. (RIVM)
Drs. Kortbeek, L. (RIVM)
Dr. Kremer, K. (RIVM)
Dr. Kuijper, E.J. (LUMC)
Dr. Laar, M. van der (RIVM)
Dr. Loon, A.M. van (UMC)
Dr. Luytjes, W. (NVI)
Dr. Meijer, A. (RIVM)
Prof. dr. Meijer, C.J.L.M. (VUMC)
Prof. dr. Mooi, F.R. (RIVM)
Dr. Neeling, H. de (RIVM)
Dr. Notermans, D.W. (RIVM)
Dr. ir. Op de Coul, E. (RIVM)
Dr. Peeters, M.F. (SL, Tilburg)
Dr. Pelt, W. van (RIVM)
Dr. Pinelli, E. (RIVM)
Dr. Plas, S. van der (RIVM)
Ing. Reimerink, J. (RIVM)
Dr. Reubsæet, F. (RIVM)
Dr. Schouls, L.M. (RIVM)
Dr. Schuurman, R. (UMCU)
Dr. Sniijders, P.J.F. (VUMC)
Dr. Soolingen, D. van (RIVM)
Dr. Vennema, H. (RIVM)
Dr. Wannet, W. (RIVM)
Dr. Wielinga, P. (RIVM)
Dhr. Wijngaard, C.C. van den (RIVM)
Dr. Wilbrink, B. (RIVM)
Dr. Wolf, F. de (SHM, Dept. Infect. Disease Epidemiology, Imperial College, London, UK)
Dr. Zaaijer, H.L. (AMC, Sanquin)

Abstract

Surveillance of pathogens in the Netherlands: detailed characterization of pathogens which are relevant for the public health.

Increased surveillance of pathogens is necessary strengthen the prevention and control of infectious diseases.

Infectious diseases cause a considerable burden of disease the Netherlands. Detailed characterization of pathogens will yield insight in changes of the pathogen itself, in changes in transmission patterns, and in changes in virulence and resistance. Therefore it is necessary to determine which pathogens should be studied, to what level of detail, and how they should be collected.

In this report, the bacteria, viruses and parasites that give the greatest burden of disease or present the greatest risk for the public health have been described in a standardized way.

Several pathogens emerge from this study for which an increase in collection and characterization is desirable. Examples are:

- Human papillomavirus, to improve assessment of the potential vaccine efficacy.
- Influenza virus, to better characterize resistance to antiviral drugs.
- *Bordetella pertusis* (whooping cough), to detect population changes that can influence vaccine efficacy.
- Meticillin-resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA), to reduce delays in contact-source tracing and containment.

The pathogen surveillance in the Netherlands will be intensified on basis of this report. This enhanced surveillance will be executed in close co-operation with the peripheral microbiological laboratories.

Keywords: pathogen surveillance, charaterisation, infectious deseases control, prevention

Rapport in het kort

Surveillance van pathogenen in Nederland: Detailkarakterisering van pathogenen die relevant zijn voor de openbare gezondheidszorg

Verdere intensivering van de analyse van pathogenen in Nederland is nodig om preventie en bestrijding van infectieziekten te verbeteren.

Infectieziekten veroorzaken een aanzienlijke ziektelast in Nederland. Daarnaast gaat van infectieziekten ook een grote dreiging uit voor de openbare gezondheidszorg.

Detailkarakterisering van pathogenen geeft inzicht in mogelijke veranderingen van de pathogeen zelf, zoals veranderde virulentie of resistentie. Daarnaast levert detailkarakterisering ook inzicht in mogelijk veranderde transmissieroutes. Wel is het noodzakelijk om goed af te wegen welke pathogenen gekarakteriseerd moeten worden, tot welk detailniveau, en hoe groot de steekproef van een bepaalde pathogeen moet zijn om een representatief beeld te krijgen.

In dit rapport zijn de bacteriën, virussen en parasieten die de grootste ziektelast veroorzaken of de grootste bedreiging vormen voor de openbare gezondheidszorg op een gestandariseerde manier beschreven. In deze beschrijving is in het bijzonder aandacht besteed aan de relevantie van de pathogenen voor de openbare gezondheidszorg.

Uit deze inventariserende studie komen een aantal pathogenen naar voren waarvan het wenselijk is om die intensiever te verzamelen en te karakteriseren. Voorbeelden hiervan zijn:

- Humaan papillomavirus, om de potentiële vaccineffectiviteit beter te kunnen inschatten.
- Influenzavirus, om resistentie tegen antivirale middelen beter in kaart te brengen.
- *Bordetella pertusis* (kinkhoest), om populatieveranderingen, die mogelijk de vaccineffectiviteit verlagen, beter te kunnen waarnemen.
- Meticilline resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), om bron-en-contact opsporing en inperkingsmaatregelen te versnellen.

Dit rapport zal als basis dienen voor de intensivering van de kiemsurveillance van pathogenen in Nederland, die in samenwerking met de perifere microbiologische laboratoria uitgevoerd zal gaan worden.

Trefwoorden: Kiemsurveillance, pathogenen, detailkarakterisering, bestrijding, preventie

Inhoud

Rapport in het kort 4

Samenvatting 7

1. Inleiding 9

2. Afbakening van het rapport 13

3. Lay-out van de beschrijving van ziektekiemen 15

4. Virussen 17

4.1. Hepatitis A-virus 17

4.2. *Hepatitis B-virus* 19

4.3. *Hepatitis E-virus* 22

4.4. *Humaan papillomavirus* 24

4.5. *Poliovirus* 27

4.6. *Influenzavirus* 30

4.7. *Enterovirussen* 33

4.8. *Rotavirus* 36

4.9. *Mazelenvirus* 38

4.10. *Rubellavirus (rode hond)* 40

4.11. *Bofvirus* 42

4.12. *Norovirus* 44

4.13. *West Nile Virus* 47

4.14. *Humaan Immundeficiëntie Virus (HIV)* 49

4.15. *Respiratory syncytial virus* 52

4.16. *Coronavirussen* 54

5 Bacteriën 57

5.1 *Bordetella pertussis en Bordetella parapertussis* 57

5.2 *Neisseria meningitidis* 60

5.3 *Haemophilus influenzae* 63

5.4 *Streptococcus pneumoniae* 65

5.5. *Mycobacterium tuberculosis* 68

5.6 *MRSA* 71

5.7. *Salmonella spp* 74

5.8. *Listeria* 77

5.9. *Legionella* 80

5.10 *E. coli (STEC O157)* 83

- 5.11. *Rickettsia* 86
- 5.12. *Corynebacterium diphtheriae* 89
- 5.13. *Borrelia* 91
- 5.14. *Clostridium difficile* (ribotype 027) 93

6. Parasieten 95

- 6.1. *Echinococcus granulosus* 95
- 6.2. *Echinococcus multilocularis* 97
- 6.3. *Trichinella spiralis* 99
- 6.4. *Giardia lamblia* en *Cryptosporidium parvum* 101

7. Pathogenen waarvoor detail-karakterisering op dit moment minder relevant is 105

8. Conclusie en aanbevelingen 109

Bijlage 1: Resultaten van de prioritering door externe deskundigen 111

Bijlage 2: Programma van de RIVM/Cib kiemsurveillancediscussiemiddag 114

Bijlage 3: Verslag RIVM/Cib kiemsurveillancediscussiemiddag (25 April 2006) 115

Samenvatting:

Gedetailleerde analyse van pathogenen is belangrijk omdat eigenschappen van pathogenen kunnen veranderen. Voor de openbare gezondheidszorg (OGZ) is het belangrijk te weten of vaccinatie nog wel effectief is als een pathogeen verandert. Maar ook een veranderde transmissieroute, hogere virulentie en resistentie tegen antibiotica en antivirale middelen kunnen nieuwe beleidsmaatregelen vergen. In dit rapport is op een systematische wijze de huidige detailkarakterisering van die pathogenen beschreven die de grootste bedreiging vormen voor de volksgezondheid. Hierbij is nadruk gelegd op de relevantie voor de OGZ en de potentiële interventie maatregelen. Tevens is, indien relevant, aangegeven wat de lacunes zijn in de detailkarakterisering voor de verschillende pathogenen.

Voor pathogenen waartegen universeel gevaccineerd wordt in het kader van het rijksvaccinatieprogramma is over het algemeen een goede surveillance en detailkarakterisering aanwezig. Voor pathogenen waarvoor vaccins beschikbaar zijn maar waarbij die vaccins alleen worden gebruikt bij bepaalde groepen (influenza en hepatitis B virus), is de vraag of de huidige vaccinatieprogramma's voldoende effectief zijn. Detailkarakterisering is nodig bij de evaluatie van deze programma's. Voor pathogenen waar wel vaccins voor beschikbaar zijn maar die maar zeer beperkt ingezet worden, is het volgen van resistentie (tuberculose) en transmissieroutes (hepatitis A-virus) de primaire reden om detailkarakterisering uit te blijven voeren. Voor pathogenen waar binnenkort vaccins voor geregistreerd zullen worden (rota- en humaan papillomavirus) is detailkarakterisering van belang om de potentiële (kosten-)effectiviteit van vaccinatie in te kunnen schatten. Voor de grote groep pathogenen waarvoor geen vaccins beschikbaar zijn, zijn de redenen voor detailkarakterisering meer divers. Met name bron- en contactopsporing, verdeling van bepaalde types en varianten en bepaling of er sprake is van endemische circulatie in mens of dier, zijn hier belangrijk.

Op basis van de gegevens in dit rapport is een prioritering van de voorgestelde uitbreiding van detailkarakterisering gemaakt door ongeveer 20 deskundigen die niet aan het RIVM/CIB verbonden zijn. Hierop volgend is een discussiemiddag gehouden waarin deze prioritering is besproken. Tijdens deze middag is met name het belang benadrukt van samenwerking tussen CIB en professionals uit het veld bij het prioriteren en in de uitvoering. Uitwerking en implementatie van de gewenste uitbreiding van de detailkarakterisering van pathogenen zal dan ook in nauw overleg tussen deze twee partijen worden uitgevoerd.

1. Inleiding

Infectieziekten zijn ondanks vaccinatie en hoge mate van hygiëne nog steeds veel voorkomend in Nederland. Deels heeft dit te maken met het (nog) niet beschikbaar zijn van vaccins (bijvoorbeeld RSV), doordat maar een beperkt deel van de bevolking voor vaccinatie in aanmerking komt (bijvoorbeeld influenza), of omdat vaccins niet volledig beschermen (bijvoorbeeld tegen kinkhoest). Verspreiding van infectieziekten gebeurt meestal door directe contacten (bijvoorbeeld influenza en HIV), besmetting van oppervlakte- en drinkwater (bijvoorbeeld huiduitslag door enterovirussen), voedselbesmettingen (bijvoorbeeld buikgriep door norovirussen), of via vectoren zoals teken of muggen (bijvoorbeeld Lyme disease door *Borrelia*).

Kiemsurveillance in het kader van de openbare gezondheidszorg (OGZ) wordt primair uitgevoerd om transmissieroutes in kaart te brengen (bronopsporing) en om veranderingen in de populatie van ziekteverwekkers te volgen. Genotypische veranderingen die gepaard gaan met een veranderde antigene samenstelling kunnen een belangrijke invloed hebben op de vaccineffectiviteit. Maar ook genotypische veranderingen die zorgen voor een verhoogde virulentie, nieuwe transmissieroutes of veranderde resistentie zijn belangrijk om snel te detecteren, zodat interventie kan plaatsvinden. Tevens kan door nauwkeurige analyse de verwantschap tussen ziektekiemen uit verschillende bronnen bepaald worden. Door de verwantschap te bestuderen kan een betere bronopsporing plaatsvinden en gerichte preventie uitgevoerd worden. Voorbeelden hiervan zijn de hepatitis B-voorlichtingscampagnes bij bepaalde risicogroepen en hygiënemaatregelen ter voorkoming van besmetting door voedsel of leidingwater (bijvoorbeeld legionella). Hierbij is het ook van belang om na te gaan of er veterinaire of alimentaire kiemsurveillance bestaat die aanvullend inzicht kunnen geven in de humane situatie.

In Nederland wordt OGZ-kiemsurveillance van ziekteverwekkers door verschillende instanties (zoals diverse academische en niet-academische medisch-microbiologische laboratoria (MML's) en het RIVM) uitgevoerd (zie Tabel 1). Deze organisatie is historisch gegroeid, en er is op nationaal niveau geen afweging geweest over het relatieve belang van de surveillance van de verschillende kiemen. Door de versnipperde organisatie is het moeilijk om prioriteiten te stellen op basis van bedreigingen voor de OGZ. Tevens kan het relatieve belang van kiemsurveillance van een bepaalde pathogeen afnemen in de tijd, terwijl ook de ziektelast door interventie maatregelen kan afnemen. Een gedegen afweging van prioriteiten binnen de kiemsurveillance in Nederland is dan ook van tijd tot tijd nodig.

Om overzicht te krijgen over de huidige en gewenste kiemsurveillance is, op verzoek van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, door het Centrum voor Infectieziektebestrijding (RIVM/Cib) een inventarisatie uitgevoerd van de huidige kiemsurveillance. Vooral de relevantie van de kiemsurveillance van pathogenen voor de openbare gezondheidszorg is hierbij benadrukt. Op basis van de verzamelde kennis van de populatie van een bepaalde pathogeen kan de preventie of bestrijding door de overheid verbeterd worden. Onder deze maatregelen valt ook het geven van voorlichting ter voorkoming van potentiële onrust onder de bevolking.

In Hoofdstuk 2 is de afbakening van dit rapport beschreven. In Hoofdstuk 3 is de systematiek van beschrijving van elk pathogeen verder toegelicht. Per pathogeen is aangegeven wat de kwaliteit en kwantiteit van de huidige verzamelde informatie zijn en of die snel beschikbaar dient te zijn. Tevens is per pathogeen een inschatting gemaakt over de kosten van de huidige kiemsurveillance. Eventuele lacunes in de huidige kiemsurveillance zijn aangegeven indien van toepassing. In Hoofdstuk 4 (virussen), 5 (bacteriën) en 6 (parasieten) zijn de bestaande of

gewenste OGZ-kiemsurveillance activiteiten die in Nederland worden uitgevoerd beschreven. In Hoofdstuk 7 zijn in het kort nog een aantal pathogenen beschreven waarvoor kiemsurveillance in het kader van de OGZ (nog) niet opportuun geacht wordt. In Hoofdstuk 8 zijn vervolgens de conclusie en aanbevelingen gegeven.

Werkdefinitie van kiemsurveillance in dit rapport:

Detailkarakterisering (phenotypisch en/of genotypisch) van de pathogeen volgend op de primaire diagnostiek.

Werkdefinitie van OGZ-kiemsurveillance in dit rapport:

Het uitvoeren van detailkarakterisering van pathogenen waarvan bekend of vermoed wordt dat deze verandering kunnen hebben in antigene samenstelling, transmissieroutes, virulentie of resistentie. Tevens moeten verantwoordelijken binnen de OGZ invloed op het verloop van de ziekte of epidemie uit kunnen oefenen door het instellen van beleidsmaatregelen.

Tabel 1: Overzicht van de kiemsurveillance van OGZ-relevante pathogenen

§	Virussen	Uitvoerende instantie	Reden voor OGZ-kiemsurveillance
4.1	Hepatitis A-virus	RIVM	Bron- en contactopsporing
4.2	Hepatitis B-virus	RIVM/GGD A'dam/GGD R'dam	Transmissieroutes / effectiviteit vaccinatieprogramma's
4.3	Hepatitis E-virus	RIVM	Bron- en contactopsporing
4.4	Humaan papilloma virus	VU-MC	Potentiële vaccineffectiviteit
4.5	Poliovirus	RIVM	Uitsluiten stille transmissie / eradicatie
4.6	Influenzavirus	Erasmus MC/RIVM	Vaccinmatching / resistentie
4.7	Enterovirussen	MML's/RIVM	Serotype verdeling / correlatie ziektebeeld
4.8	Rotavirus	(RIVM)	Potentiële vaccineffectiviteit
4.9	Mazelenvirus	RIVM	Bron- en contactopsporing / eliminatie
4.10	Rubellavirus	RIVM	Bron- en contactopsporing / eliminatie
4.11	Bofvirus	RIVM	Vaccin effectiviteit / genetische drift
4.12	Norovirus	RIVM	Bron- en contactopsporing
4.13	West Nile-virus	Erasmus MC/RIVM	Uitsluiten transmissie
4.14	Humaan immunodef. virus	MML's	Resistentie surveillance
4.15	Respiratoir syncytieel virus	-	Serotype verdeling
4.16	Coronavirussen	RIVM	Genotype verdeling
	Bacteriën		
5.1	<i>B. pertussis</i>	RIVM	Vaccin effectiviteit / genetische drift
5.2	<i>N. meningitidis</i>	NRBM/RIVM	Vaccin effectiviteit / genetische drift
5.3	<i>H. influenza B</i>	NRBM/RIVM	Vaccin effectiviteit / genetische drift
5.4	<i>S. pneumoniae</i>	NRBM	Vaccinmatching / verschuiving in serotypen
5.5	<i>M. tuberculosis</i>	RIVM	Resistentie surveillance
5.6	MRSA	Erasmus MC/RIVM	Resistentie surveillance / bestrijding
5.7	<i>Salmonella</i>	RIVM/VWA	Bron- en contactopsporing
5.8	<i>Listeria</i>	RIVM/VWA	Bron- en contactopsporing
5.9	<i>Legionella</i>	GGD Kennemerland	Bron- en contactopsporing

5.10	STEC O157	RIVM/VWA	Bron- en contactopsporing
5.11	<i>Rickettsia</i>	Erasmus MC/RIVM	Uitsluiten van circulatie
5.12	<i>C. diphtheria</i>	RIVM	Genetische drift
5.13	<i>Borrelia</i>	RIVM	Subspecies identificatie
5.14	<i>Clostridium difficile</i>	LUMC	Surveillance pathogeen type
	Parasieten		
6.1	<i>Echinococcus granulosus</i>	RIVM	Bron- en contactopsporing
6.2	<i>E. multilocularis</i>	RIVM	Bron- en contactopsporing
6.3	<i>Trichinella spiralis</i>	RIVM	Bron- en contactopsporing
6.4	<i>Giardia en Cryptosporidium</i>	RIVM	Species verdeling / zoönotische transmissie

2. Afbakening van het rapport

Er zijn verschillende aspecten te onderscheiden die van belang zijn voor de OGZ-kiemsurveillance in Nederland.

- 1: Welke kiemen zijn voor de OGZ relevant om in detail te karakteriseren?
- 2: Hoe worden deze OGZ-relevante kiemen verzameld?
- 3: Tot welk detailniveau wordt een bepaalde kiem gekarakteriseerd?
- 4: Hoe snel dient de detailinformatie beschikbaar te zijn?
- 5: Hoe wordt de informatie met betrekking tot de klinische gegevens, epidemiologie en labgegevens gekoppeld en ontsloten?

Ad 1: Eerst zal er een keuze gemaakt worden voor welke pathogenen het belangrijk is om OGZ-kiemsurveillance uit te voeren. Zowel bestaande OGZ-kiemsurveillance, als gewenste maar nog niet uitgevoerde kiemsurveillance zal gewogen worden op de relevantie voor de OGZ. Hierbij is gebruikgemaakt van de in de inleiding gegeven werkdefinitie voor kiemsurveillance. Omdat bijna elke pathogeen uniek in eigenschappen is, is de reden voor OGZ-kiemsurveillance ook vaak verschillend.

Ad 2: De uitwerking van de manier waarop pathogenen het beste verzameld kunnen worden, is sterk afhankelijk van de keuze welke pathogenen er gevolgd moeten worden. Een uitwerking hiervan is dus afhankelijk van de keuze die onder 1 gemaakt wordt. Verder is de relatie tussen het CIb, de GGD-en, streeklaboratoria en overige MML's nog in ontwikkeling (bijvoorbeeld de invulling van detachering van een RIVM arts-microbioloog bij een GGD¹ en het afsluiten van contracten tussen individuele GGD-en en laboratoria). In dit rapport zal bij de beschrijving van de verschillende pathogenen wel aangegeven worden wat de problemen en mogelijke oplossingen zijn bij het verzamelen van de pathogenen. Echter, het uitwerken van specifieke en/of universele oplossingen voor de gesignaleerde problemen in samenwerking met de partners in het veld is geen onderdeel van dit rapport. Dit zal in een latere fase worden uitgewerkt.

Ad 3: Het detailniveau van karakterisering zal vaak per ziektekiem verschillend zijn. In de beschrijving van de verschillende ziektekiemen zal per ziektekiem onderbouwd worden welke eigenschappen (fenotypisch en/of genotypisch) tot welk detailnivo de karakterisering van een bepaalde ziektekiem uitgevoerd moet worden.

Ad 4: De responsetijd in de kiemsurveillance kan erg verschillend zijn, en is afhankelijk van de doelstelling. Zo is het bijvoorbeeld belangrijk dat snel uitgesloten kan worden of er wild-type polio in Nederland aanwezig is. Voor andere kiemen is zo'n snelle responsetijd niet van belang (bijvoorbeeld trendanalyse van de verdeling van *Bordetella*-stammen). Een snelle responsetijd maakt kiemsurveillance duurder omdat de capaciteit (FTE) en diagnostische materialen (bijvoorbeeld cellijnen) continu beschikbaar moeten zijn. Een onderbouwing voor de responsetijd van de surveillance zal bij elke ziektekiem gegeven worden.

Ad 5: Een goede koppeling van epidemiologische en klinische informatie met gegevens van de primaire diagnostiek en van de detailkarakterisering is belangrijk om verbanden te kunnen zien. Verschillende onlinesystemen zijn er op dit moment in gebruik waar deelinformatie in aanwezig is (voorbeelden hiervan zijn Osiris, Isis, en LSI). Het is wenselijk om op lange termijn een meer eenduidig onlinesysteem te hebben dat de hierboven aangegeven informatie omvat en dat gebruikt kan worden voor (epidemiologische) analyses. Wat de eisen aan zo'n

systeem zijn en hoe dit gerealiseerd kan worden, is op dit moment onduidelijk. In dit rapport zal daar dan ook niet verder op ingegaan worden.

1. Hoogervorst H. Brief ministers VWS aan Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal: Versterken Infectieziektenbestrijding, 8 Oktober 2004.

3. Lay-out van de beschrijving van ziektekiemen

Om de omvang van de nota te beperken mag maximaal 2 A4 pagina's gebruikt worden voor een bepaalde ziektekiem.

Auteurs

Deze inhoudelijke paragrafen worden bijvoorkeur geschreven door meerdere personen, waaronder bijvoorkeur ook een niet-RIVM'er die een leidende (onderzoeks)positie heeft op het onderwerp.

Inleiding

Korte inleiding met internationale key-referenties en voor Nederland relevante feiten. Omvang van problematiek moet duidelijk worden in deze inleiding, dus cijfers over incidentie/prevalentie en kosten van de ziektelast graag geven met bronvermelding. Indien van belang hier ook een link naar Voedsel en Waren Autoriteiten/of Centraal Instituut voor Dierziekte Controle vermelden t.a.v. veterinaire of alimentaire kiemsurveillance.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Relevantie voor OGZ dient goed beargumenteerd te zijn en onderbouwd (met referenties indien mogelijk). Het alleen bepalen dat er (meer) ziektekiemen voorkomen die een hogere virulentie hebben, terwijl er geen OGZ-mogelijkheden zijn om in te grijpen, is dus geen argument om deze ziektekiem in detail te volgen. Er moeten concrete maatregelen ter discussie staan.

Huidige kiemsurveillance

Beschrijving van de huidige kiemsurveillance in Nederland. Zowel de kwantiteit (dekkingsgraad) als kwaliteit (is het geleverde betrouwbaar genoeg) dienen behandeld te worden.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Hier dient aangegeven te worden wat de huidige responsetijd is en waarom.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

Hier dient een inschatting gegeven te worden over het totale bedrag dat binnen Nederland (ten laste van openbare financiering) voor de huidige kiemsurveillance uitgetrokken wordt. Met eventueel een toelichting over verdeling, enzovoort. Het eventuele verpakken en verzenden van (rest-)materiaal naar het RIVM hoeft hierin niet meegenomen te worden.

Lacunes in huidige kiemsurveillance

Hierin dient beschreven (en onderbouwd) te worden wat de lacunes zijn in de huidige kiemsurveillance en wat mogelijke oplossingen zijn.

Conclusies

Belangrijkste conclusie op basis van boven gegeven data in maximaal 5 regels.

Referenties

Referenties per ziektekiem geven en bij voorkeur in de “Vancouverstyle” en in kleiner lettertype (=8).

4. Virussen

4.1. Hepatitis A-virus

Auteurs

Dr. M. Koopmans (RIVM), Dr. Y van Duynhoven (RIVM) en Dr. S. Bruisten (GGD A'dam)

Inleiding

Onderzoek bij de GGD Amsterdam heeft de basis gelegd voor moleculaire typering van hepatitis A-virus (HAV) stammen in Nederland. Daaruit is afgeleid dat bepaalde – onderling verschillende- transmissiecycli worden gevonden tussen homoseksuele mannen en reizigers naar HAV-endemische gebieden, hoewel dit onderscheid niet absoluut is^{3,1,4}. Daarnaast zijn er met enige regelmaat voorbeelden van transmissie van hepatitis A via voedsel of water². Deze worden met de gebruikelijke bron- en contactopsporing zelden gevonden vanwege de lange incubatietijd van HAV en de lage klinische attack rate. De mogelijkheden voor typering en de keuze voor de gewenste typeringsmethode is afhankelijk van het niveau van endemiciteit van HAV. In hoog endemische gebieden wordt vaak een dominant circulerend genotype gevonden, terwijl in laag endemische landen (zoals Nederland) de diversiteit van de gevonden virussen groter is als ze van verschillende bronnen worden geïntroduceerd (bijvoorbeeld reizigers). Om overdracht via bijvoorbeeld voedsel van in Nederland circulerende HAV-stammen te kunnen vaststellen, is een veel gedetailleerder niveau van typering nodig. Effectieve vaccins voor HAV zijn beschikbaar en worden gebruikt indien (verwachte) expositie optreedt en bij bepaalde risicoberoepen. Algemene vaccinatie wordt op dit moment niet opportuun geacht vanwege de afnemende incidentie, het met name voorkomen in hoog-risico groepen en de veronderstelde lage kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie.⁵

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Gezien de grootte van de gevoelige populatie in Nederland is het risico van (grootschalige) voedsel- en watergerelateerde HAV zeker aanwezig. Het kunnen herkennen van voedselinfecties door HAV vereist een gedegen inzicht in de diversiteit van de HAV-varianten die voorkomen in de populatie.

Huidige kiemsurveillance

De kiemsurveillance bij de GGD Amsterdam wordt afgebouwd vanwege beëindiging van het AIO-project. Ten behoeve van vragen omtrent mogelijke bronnen van HAV is de moleculaire typering overgenomen door het RIVM. Momenteel wordt incidenteel op basis van vragen vanuit de GGD'en typering uitgevoerd in het kader van bronopsporing. Ook is geen sprake van reguliere monitoring van oppervlaktewater voor recreatie en drinkwaterproductie bijvoorbeeld op overheidsmeetpunten bij de grensovergangen van grote rivieren of andere belangrijke toegangsgebieden zoals (lucht)havens. In 2004 is wel een reguliere monitoring uitgevoerd van mosselen en oesters (waarvan de resultaten in 2005 bekend zullen worden) gefinancierd door VWA.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Indien gevraagd (indicatie GGD) kan binnen een tot twee weken het resultaat van typering geleverd worden. RIVM kan zowel HAV in voedsel (met name schelpdieren) als water detecteren en typeren.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

Ongeveer 30.000 euro op jaarbasis voor implementatie/onderhoud van de genotypering methode op het RIVM en kiemsurveillance op ingestuurde HAV-samples.

Lacunes in huidige kiemsurveillance

Om een basis te ontwikkelen voor zinvolle kiemsurveillance in het kader van bronopsporing is het nodig om een representatieve steekproef van HAV-varianten uit patiënten die in Nederland worden gediagnosticeerd te typeren. Deze informatie dient als achtergrond voor eventuele onderzoeken naar gerelateerde cases. De steekproef is niet volledig random, gezien de dominantie van de nazomerpiek ten gevolge van reizigersverkeer in het najaar. Verhoudingsgewijs zullen van deze seizoenspiek minder stammen getypeerd worden. Voor de surveillance zal via de werkgroep klinische virologie gevraagd worden om deelname. Wij schatten op jaarbasis maximaal circa 150 stammen te zullen typeren.

Conclusies

Genotypering van HAV is relevant voor de openbare gezondheidszorg omdat er verschillende transmissieroutes zijn, er een toenemend cohort onbeschermden mensen is en preventie/interventie mogelijk is. Genotypering is hierbij een essentiële techniek voor bron- en contactopsporing. Recentelijk is de genotypering door middel van PCR en sequentieanalyse overgedragen van de GG&GD Amsterdam naar het RIVM. Een representatief aantal HAV-stammen zal op jaarbasis door het RIVM geanalyseerd worden en als referentiemateriaal gebruikt worden voor bron- en contactopsporing.

Referenties

1. Bruisten SM, Steenbergen JE van, Pijl AS, Niesters HG, Doornum GJ van, Coutinho RA. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in Amsterdam, the Netherlands. *J Med Virol.* 2001 Feb;63(2):88-95.
2. Koopmans, M., Bonsdorff CH von, Vinje J, Medici Dario de, Monroe S. Foodborne viruses. *FEMS Microbiology Reviews* 2002;26:187-205
3. Steenbergen JE van, Tjon G, Hoek A van den, Koek A, Coutinho RA, Bruisten SM. Two years' prospective collection of molecular and epidemiological data shows limited spread of hepatitis A virus outside risk groups in Amsterdam, 2000-2002. *J Infect Dis.* 2004 Feb 1;189(3):471-82
4. Tjon GM, Wijkmans CJ, Coutinho RA, Koek AG, Hoek JA van den, Leenders AC, Schneeberger PM, Bruisten SM. Molecular epidemiology of hepatitis A in Noord-Brabant, The Netherlands. *J Clin Virol.* 2005 Feb;32(2):128-36.
5. Melker HE de, Hahne SJM, Boer IM de. The national immunisation programme in the Netherlands: Current status and potential future developments. Bilthoven, The Netherlands: RIVM; 2005; Report 210021002.

4.2. Hepatitis B-virus

Auteurs

Dr. H. Boot (RIVM), Dr. M. van der Laar (RIVM) en Dr. H.L. Zaaijer (AMC/Sanquin)

Inleiding

Hepatitis B is wereldwijd één van de meest wijdverspreide virale infectieziekten. Naar schatting zijn 450 miljoen mensen chronisch geïnfecteerd met hepatitis B-virus (HBV)¹. Er zijn acht verschillende genotypen van hepatitis B-virus, merendeels met een duidelijke geografische verdeling. Nederland behoort tot de laag-endemische landen (< 2,0% HBsAg prevalentie). De algemene prevalentie van HBsAg in zwangeren bedraagt in Nederland 0,41% (2000-2001)⁴. In specifieke risicogroepen (homoseksuele mannen, allochtonen) is de prevalentie beduidend hoger. De kans op dragerschap na het oplopen van een HBV-infectie is sterk afhankelijk van de leeftijd⁵. Een deel van de chronisch geïnfecteerden krijgt na verloop van lange tijd (gemiddeld >20 jaar) levercirrose en/of leverkanker.

In 1992 heeft de WHO universele vaccinatie aanbevolen, welke door veel landen is overgenomen. In de Noord-Europese landen is de prevalentie van chronische HBV-infectie echter uitgesproken laag (< 1,0%). Nederland, het Verenigd Koninkrijk, Denemarken en Noorwegen hebben daarom geen universele vaccinatie tegen hepatitis B ingevoerd⁷. In Nederland is gekozen voor het vaccineren van bepaalde groepen die verhoogd risico lopen op HBV-besmetting, namelijk³:

1. Kinderen waarvan tenminste 1 ouder is geboren in een land waar hepatitis B regelmatig tot vaak voorkomt (>2% prevalentie van HBsAg) [onderdeel van RVP].
2. Kinderen geboren uit HBsAg positieve moeders [onderdeel van RVP].
3. Medewerkers in de gezondheidszorg die risicovolle handelingen uitvoeren.
4. Mensen die risicogedrag vertonen (IDU, MSM, prostituees, etc.).
5. Huisgenoten en partners van mensen die chronisch geïnfecteerd zijn met HBV.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

- Omdat onduidelijk is of het selectieve vaccinatiebeleid inderdaad effectief is in het beheersbaar houden of terugdringen van HBV-infecties in Nederland is een goed aangiftesysteem nodig, waarin recent opgelopen besmettingen onderscheiden kunnen worden van chronische besmettingen. Karakterisering van de HBV isolaten met behulp van HBV-DNA sequentieanalyse kan besmettingsroutes in kaart brengen. Nieuwe vaccinatie voor bepaalde doelgroepen (bijvoorbeeld reizigersvaccinatie naar midden- of hoog-endemische landen) kan tijdig worden ingezet (of doorberekend op kosteneffectiviteit) wanneer blijkt dat besmettingen via een specifieke route lopen. De informatie die door kiemsurveillance verzameld wordt kan tevens gebruikt worden bij de berekening van de kosteneffectiviteit van huidige en toekomstige vaccinatiestrategieën (bijvoorbeeld vaccinatie van adolescenten of universele kindervaccinatie).
- Kiemsurveillance met HBV-DNA sequentie analyse ondersteunt bronopsporing. Het nut van voor dergelijke bronopsporing blijkt onder andere uit incidenten waarbij medewerkers en/of apparatuur in de medische sector een besmettingsbron bleken te zijn van hepatitis B. Voorbeelden zijn een besmette chirurg in Nederland⁶ en de recente melding van overdracht van hepatitis B bij diabetici via besmette analyseapparatuur in België en USA². Besmetting door een centrale bron zal eerder worden opgemerkt door de kiemsurveillance (zelfde bron geeft zelfde sequentie) en passende hygiënemaatregelen kunnen dan genomen worden.

- De werkzaamheid van HBV-vaccins, van HB-immunoglobuline en het detectiemechanisme van HBsAg-immuno-assays berusten alle op het geconserveerd zijn van de a-determinant van het manteleiwit (HBsAg) van HBV. Een mutatie in deze belangrijke epitootop kan leiden tot het falen van HBV-vaccins, van HB-Ig en van HBsAg assays. Anders dan bij HIV- en HCV-infectie berust screening op HBV-infectie bij bloeddonoren alleen op serologisch onderzoek naar aanwezigheid van HBsAg. (Bloeddonoren worden wel getest op HIV- en HCV-RNA, niet op HBV-DNA). Draggers van HBsAg-mutanten worden derhalve gemist. In Nederland blijft de grote meerderheid van bloeddonors en bloedontvangers ontvankelijk voor HBV infectie en is een sensitieve detectie van (mutant) HBV geïnfecteerde donors uitermate belangrijk. Uiteraard speelt bij monitoring wel het probleem dat HBsAg-negatieve HBV-varianten niet opgespoord worden met gangbare HBsAg assays; zij ontsnappen ook aan kiemsurveillance.
- Naar verwachting zal op korte termijn de behandeling van chronische HBV infectie met nieuwe antivirale middelen een grote vlucht nemen. Bij deze behandeling is een grote rol weggelegd voor onderhoudsbehandeling met remmers van het HBV-polymerase (lamivudine, adefovir, entecavir, tenofovir, emtricitabine). Het optreden van resistentie-mutaties in het genoom van HBV is daarbij onvermijdelijk. In analogie van de succesvolle monitoring van resistentie bij HIV en bij *Mycobacterium tuberculosis* maakt kiemsurveillance van HBV het mogelijk om de eventuele verspreiding van resistentie-mutaties tijdig te signaleren.

Huidige Kiemsurveillance

In een samenwerkingsproject tussen het RIVM, GGD Amsterdam, GGD Rotterdam en Erasmus MC worden per 1 Januari 2004 alle acute hepatitis B-isolaten, die via OSIRIS gemeld worden, opgevraagd bij de verschillende Laboratoria (landelijke dekking). Via PCR en sequentieanalyse (~700bp van het S-gen) worden deze isolaten gekarakteriseerd. Deze gegevens worden gebruikt voor phylogenetische analyse in combinatie met epidemiologische gegevens. In het eerste jaar is ongeveer 60 % van de monsters daadwerkelijk binnengekomen. Voor 50 % van de gemelde stammen zijn er sequentiegegevens gegenereerd. De kwaliteit van de sequentiegegevens is goed, maar de huidige dekkingsgraad is nog mager (50 % terwijl naar 80 % gestreefd wordt). De informatie die via OSIRIS verzameld wordt, dient geoptimaliseerd te worden.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Voor bronopsporing is het noodzakelijk dat er een redelijk snelle kiemsurveillance uitgevoerd wordt. In het huidige samenwerkingsverband zijn de sequentie- en epidemiologische gegevens binnen zes maanden beschikbaar. Het streven is om dit terug te brengen naar drie maanden. Voor opsporen van nieuwe besmettingsroutes is het genereren en analyseren van de kiemsurveillancegegevens op jaarbasis voldoende.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

Ongeveer de helft van de genotyperingen van acute HBV vindt plaats op het RIVM met een budget van 61.500 euro (VWS-financiering). De overige acute HBV-stammen worden getypeerd op het streeklaboratorium van de GGD-Amsterdam (ZON-MW-financiering) en EMC/GGD-Rotterdam (financiering uit SSOGZ fonds).

Lacunes in huidige kiemsurveillance

- Het onderscheid tussen recente infecties en chronische infecties is soms moeilijk te maken. Hierdoor is de incidentie van acute hepatitis B alleen bij benadering te

bepalen. Aanpassing van diagnostiek (naast HBsAg ook een IgM-HBc bepaling) helpt in het onderscheid maken .

- Aanpassing in de vragenlijst van Osiris is gewenst, waardoor een beter onderscheid gemaakt kan worden tussen acute en chronische HBV (concept voorstel hiervoor is gereed).
- Uitbreiding van de PCR en sequentieanalyse bij het RIVM is voorzien, omdat de projectfinanciering wegvalt voor de GGD Rotterdam (2005) en GGD Amsterdam (2008). Tevens is het gewenst dat de financiering structureel wordt.
- Voor een betere bronopsporing (is er veel overdracht vanuit chronische geïnfekteerden?) is het wenselijk dat ook een significant deel van de stammen die voorkomen bij chronische patiënten geanalyseerd worden (~400 monsters van chronisch geïnfekteerden levert ~100 sequenties).
- Om een sneller bronopsporing te kunnen waarborgen bij een centrale besmettingsbron is het wenselijk om de sequentie en epidemiologische gegevens per kwartaal te kunnen evalueren. Een versnelling van de responsetijd van zes naar drie maanden is wenselijk.

Conclusie

De huidige kiemsurveillance van acute hepatitis B wordt uitgevoerd door RIVM, GGD Amsterdam, GGD Rotterdam en Erasmus MC volgens een formeel samenwerkingsovereenkomst. De HBV kiemsurveillance is kwalitatief op orde, maar dient kwantitatief uitgebreid te worden en tevens structureel gefinancierd te worden. Omdat HBV-vaccinatie gedeeltelijk is ondergebracht in het RVP, dient kiemsurveillance bij voorkeur door het RIVM gecoördineerd te worden.

Referenties

1. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL, Kowdley KV. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(10 Suppl):S158-68.
2. Schrijver K de. Hepatitis B transmission in care homes linked to blood glucose monitoring, Belgium and United States. *Eurosurveillance Weekly* 2005;10(11).
3. Esveld M. Hepatitis B-beleid in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 2001;12(9):313-6.
4. Van der Ploeg, C. P. B and et al. Procesevaluatie Pre-en Postnatale Screeningen Tweede Fase. 2003 Nov 27; PG/Jeugd 2003.077.
5. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995;20(4):992-1000.
6. Spijkerman IJ, Doorn LJ van, Janssen MH et al. Transmission of hepatitis B virus from a surgeon to his patients during high-risk and low-risk surgical procedures during 4 years. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23(6):306-12.
7. Damme P van. Hepatitis B: vaccination programmes in Europe--an update. *Vaccine* 2001; 19(17-19):2375-9.

4.3. Hepatitis E-virus

Auteurs

Dr. M. Koopmans (RIVM) en Dr. T. Herremans (RIVM)

Inleiding

Hepatitis E-virussen zijn onderverdeeld in genotype 1 tot en met 5¹. Virussen van type 1 tot en met 4 zijn bij mensen gevonden, types 3 en 4 ook bij varkens, type 5 alleen bij vogels. Infecties met virussen van genotypes 1, 2 en 4 worden gezien bij reizigers naar tropische en subtropische gebieden. Daarnaast wordt echter op incidentele basis de diagnose HEV gesteld bij personen die niet op reis zijn geweest^{4,3}. De in Nederland voorkomende HEV-virussen bij mens en varken behoren tot genotype 3^{2,3}. Het is onbekend hoe HEV in Nederland wordt overgedragen en of er sprake is van transmissie uit een zoönotisch reservoir, aangezien tot nu toe steeds verschillende virussen gevonden zijn bij dier en mens. In Japan is overdracht van HEV type 3 beschreven door consumptie van hertenvlees⁵ en onvoldoende verhit varkensvlees⁶. Daarnaast is overdracht van HEV via bloedtransfusie beschreven.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Kiemsurveillance bij HEV heeft primair tot doel om inzicht te geven in mogelijke bronnen van HEV-infecties die in Nederland worden opgelopen (dieren, voedsel, water, bloedtransfusie). Dit inzicht is nodig om tot gerichte preventie over te gaan (bijvoorbeeld voedselrecall, screening van bloeddonoraties op HEV en voorlichting). Gezien de hoge kans op complicaties bij infectie van zwangeren met HEV (gerapporteerde case fatality rate tot 25%) is inzicht in transmissieroutes en bronopsporing dringend gewenst. Wel valt op dat tot nu toe gevonden HEV type 3 cases met name ouderen zijn en patiënten met al bekende problemen (onder andere leverziekten, kanker, hartpatiënten). Dit roept de vraag op of HEV type 3 mogelijk minder pathogeen is dan bijvoorbeeld type 1.

Huidige kiemsurveillance

Om de bronnen en transmissieroutes van HEV in Nederland te onderzoeken worden alle nieuw gevonden HEV-virussen bij mens (enkele tientallen) en varken en in andere mogelijke dierreservoirs zoals ratten en wild (projectsgewijze screening in opdracht van de VWA) partieel gesequenced en opgenomen in een database. Deze activiteiten vinden plaats in het kader van een Europees onderzoek en worden medegefinancierd door de VWA. Daar is discussie over de wenselijkheid van financiering van de humane HEV-typeringen. De VWA financiert tevens het opstellen van een risicoprofiel voor HEV naar bronnen van endemische HEV-patiënten in Nederland en onderzoek naar de mogelijkheden voor bewakingsystematiek.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Typering van HEV gevonden bij de mens gebeurt binnen een week, omdat het vinden van genotype 3 infectie bij een persoon, die niet in het buitenland is geweest, aanleiding is voor brononderzoek.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

Ongeveer €90.000 op jaarbasis voor expertise onderhoud en uitvoering van analyses.

Lacunes in huidige kiemsurveillance

Structurele financiering voor de karakterisering van humane HEV-cases. Herhaalde periodieke screening varkens (VWA).

Conclusies

Naast HEV-infectie in reizigers is recent duidelijk geworden dat ook in Nederland blootstelling aan HEV plaatsvindt. De virussen die gevonden worden bij de mens lijken sterk op virussen die bij varkens zijn gevonden. De bronnen en transmissieroutes van HEV in Nederland zijn echter niet bekend. Gezien de grote kans op complicaties bij zwangeren en recipiënten van bloed is het nodig om deze bronnen en transmissieroutes te achterhalen om zo effectieve bestrijding te ontwikkelen. Structurele financiering voor karakterisering van humane HEV is gewenst.

Referenties

1. Schlauder GG, Desai SM, Zanetti AR, Tassopoulos NC, Mushahwar IK. Novel hepatitis E virus (HEV) isolates from Europe: evidence for additional genotypes of HEV. *J Med Virol*. 1999 Mar;57(3):243-51.
2. Poel WHM van de, Verschoor F, Heide R van de, Herrera MI, Vivo A, Kooreman M, Roda Husman AM de. Hepatitis E virus sequences in Swine Related to sequences in Humans, The Netherlands. *Emerging infectious Diseases*. Vol 7; 6, nov-dec 2001.
3. Widdowson MA, Jaspers WJM, Poel WHM van de, Verschoor F, Roda Husman AM de, Winter HLJ, Zaaijer HL, Koopmans M. Cluster of cases of acute hepatitis associated with Hepatitis E virus infection acquired in The Netherlands. *Clinical infectious Diseases* 2003;36:29-33.
4. Zaaijer HL, Manser-Bunschoten EP, Veen JH ten, Kapprell HP, Kok M, Berg HM van de, Lelie PN. Hepatitis E virus antibodies among patients with hemophilia; blood donors, and hepatitis patients. 1995 *J Med Virol* 46(3) 244-6.
5. Tei S, Kitajima N, Takahashi K and Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003;362:371-3.
6. Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, et al. Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *J Gen Virol* 2003;84:2351-2357.

4.4. Humaan papillomavirus

Auteurs

Dr. H. Boot (RIVM), Prof. dr. C.J.L.M. Meijer (VUMC) en Dr. P.J.F. Snijders (VUMC)

Inleiding

Humaan papillomavirussen (HPV's) behoren tot de meest voorkomende seksueel overdraagbare virussen. Een langdurig (>15 jaar) persisterende infectie met zogenaamde hoog-risico HPV (hrHPV) typen ligt aan de basis van het ontstaan van baarmoederhalskanker (BMHK). Daarnaast kunnen laag-risico typen van deze virusfamilie genitale wratten veroorzaken^{1,2}. Hoewel HPV-infecties veel voorkomen, verlopen deze infecties meestal ongemerkt en verdwijnen spontaan in de loop der tijd. In Nederland is door een redelijk effectief screeningsprogramma het aantal cases van BMHK beperkt tot ongeveer 700 per jaar, waarvan ongeveer eenderde met dodelijke afloop. Er zijn zo'n 37 HPV-typen in staat om de humane geslachtsorganen te infecteren, waarvan er 18 als hrHPV type zijn geclassificeerd³. HPV-16 heeft de hoogste incidentie, dit genotype veroorzaakt 55% van BMHK gevallen, gevolgd door HPV-18 (11%), HPV-45 (4%), HPV-31 (3%) en HPV-52, -33, en -58 (elk 2%). De ontwikkeling van profylactisch vaccins tegen HPV-16 en -18 zijn in een vergevorderd stadium. Deze vaccins induceren hoge (neutraliserende) antilichaam titers, en laten een goede effectiviteit zien tegen persisterende HPV16- en 18-infecties.

Huidige kiemsurveillance

In grootschalige bevolkingsonderzoeksprojecten (n= >100.000; vrouwen van 30-60 jaar, waaronder de POBASCAM studie in Amsterdam en de VUSABOB studie in Utrecht, die beiden worden gecoördineerd door het VUMC) wordt naast de cytologische analyse ook een DNA test uitgevoerd om eventueel aanwezig hrHPV op te sporen^{4,5}. Voorlopig gegevens laten zien dat de sensitiviteit en negatief voorspellende waarde van een toegevoegde hrHPV test voor BMHK of ernstige voorstadia daarvan aanmerkelijk hoger is dan die van een cytologische bepaling. De specificiteit en de positief voorspellende waarde voor ernstige voorloper laesies is iets lager dan bij cytologie.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

De huidige kiemsurveillanceprojecten worden uitgevoerd om te kunnen bepalen of het huidige OGZ-screeningsprogramma ter voorkoming van BMHK verbeterd kan worden door, aanvullend aan de cytologie of vervangend, een hrHPV-test met genotypering (door middel van een PCR-analyse) uit te voeren. Op basis van deze gegevens is bij de VUMC een kosteneffectiviteitsmodel voor BMHK ontwikkeld⁶.

Naar verwachting zullen vanaf 2006 vaccins voor HPV-16 en -18 beschikbaar komen op de Europese markt⁷. De duur van de effectiviteit van deze vaccins is nog niet bekend (zijn booster vaccinaties nodig?). Tevens is de relatie tussen (neutraliserende) antilichaamtiteren en bescherming onbekend.

Het huidige BMHK-kosten model zal omgebouwd moeten worden naar een dynamisch model om de (kosten-)effectiviteit van de invoering van deze HPV-vaccins goed te kunnen berekenen. Tevens kan door uitbreiding van het model de verwachte lange termijn impact op het huidige BMHK-screeningsprogramma worden bepaald. Verder kan het model ook gebruikt worden om de (kosten-) effectiviteit van koppeling van profylactische vaccinatie aan het huidige BMHK-screeningprogramma (dat wil zeggen vaccinatie aan de hand van de status van de cytologie en/of hrHPV testing en/of serologie) te bepalen.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Op de afdeling pathologie van het VUMC wordt op werkdagen binnen 48 uur een hrHPV test en genotypering op een cervixuitstrijk uitgevoerd. Gemiddeld is een gecombineerde uitslag van cytologie en een HPV test binnen drie dagen bekend. Het merendeel van deze bepalingen vindt plaats in het kader van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

Ongeveer € 90.000/jaar (onderzoek budget ZONMW voor tweede ronde POBASCAM loopt af in 2006).

Lacunes in de huidige kiemsurveillance

- Het is op dit moment onduidelijk wat de verdeling van de genotypen is over de ongeveer 700 gevallen van BMHK die jaarlijks in Nederland gemeld worden. Hierdoor wordt de (kosten-)effectiviteitsberekening van toekomstige profylactisch vaccins bemoeilijkt en wordt tevens een goede bepaling van de effectiviteit van deze vaccins na introductie bemoeilijkt. Het is wenselijk om gedurende een beperkt aantal jaren een HPV-genotypering uit te voeren op alle gemelde BMHK cases, waarbij gebruik kan worden gemaakt van het Pathologisch-anatomisch landelijke geautomatiseerd archief (PALGA). Op basis van deze referentiegegevens (verzameld voor introductie van HPV-vaccinatie) kan dan de effectiviteit van HPV16/18-vaccinatie gevolgd worden. Tevens kan eventuele crossprotectie voor andere hrHPV genotypen⁸, relatieve toename van antigene variatie in neutraliserende L1-epitopen⁹ en genotype-replacement worden bepaald ten gevolge van HPV16/18-vaccinatie.
- Omdat alleen bij vrouwen tussen 30 en 60 jaar (met 5 jaar interval) uitstrijkjes worden afgenomen, worden er geen gegevens verzameld over de genotype-specifieke incidentie van hrHPV bij jonge vrouwen. Tevens is er weinig zicht op de incidentie/prevalentie van hrHPV bij mannen. Het uitvoeren van HPV-serologie op de RIVM-Pientercohorten 1 en 2 kan hierin beter inzicht in verschaffen.

Conclusies

De huidige HPV-kiemsurveillance wordt uitgevoerd om te bepalen of de genotypering een (kosten-)effectieve uitbreiding van het huidige bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker oplevert.

Op basis van de kiemsurveillancegegevens uit het BMHK-screeningsprogramma heeft het VUMC een model ontwikkeld om verschillende screeningssenario's door te rekenen op (kosten-)effectiviteit. Omdat HPV-vaccins naar verwachting in 2006 beschikbaar komen is aanpassing van dit model gewenst. Om de invloed en (kosten-)effectiviteit van verschillende HPV-vaccinatiesenario's te kunnen bepalen, ontbreken echter nog de volgende inputdata:

- de HPV genotypeverdeling in de 700 cervixcarcinomen die jaarlijks in Nederland voorkomen;
- de incidentie en HPV genotype verdeling bij vrouwen jonger dan 30 jaar.

Referenties

1. Bonnez W. Papillomavirus. Richman DD, R.J. Whitley, F.G. Hayden. Clinical Virology. Second edition edition. Washington DC: ASM Press, 2002: 557-96.
2. Bosch FX, Manos MM, Munoz N *et al.* Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. J Natl Cancer Inst 1995; 87(11):796-802.
3. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348(6):518-27.
4. Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ *et al.* POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. Int J Cancer 2004; 110(1):94-101.

5. Bulkman NW, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Meijer CJ. Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. *Br J Cancer* 2005; 92(9):1800-2.
6. Berkhof J, Bruijne MC de, Zielinski GD, Meijer CJ. Natural history and screening model for high-risk human papillomavirus infection, neoplasia and cervical cancer in the Netherlands. *Int J Cancer* 2005; 115(2):268-75.
7. Boot HJ, Melker HE de, Kimman TG. Experimenteel vaccin tegen humaan papillomavirus blijkt zeer effectief. *Infectieziektenbulletin* 2003; 14(6):207-10.
8. Ho GY, Studentsov Y, Hall CB *et al.* Risk factors for subsequent cervicovaginal human papillomavirus (HPV) infection and the protective role of antibodies to HPV-16 virus-like particles. *J Infect Dis* 2002; 186(6):737-42.
9. White WI, Wilson SD, Palmer-Hill FJ *et al.* Characterization of a major neutralizing epitope on human papillomavirus type 16 L1. *J Virol* 1999; 73(6):4882-9.

4.5. Poliovirus

Auteurs

Dr. T. Kimman (RIVM), Dr. H. van der Avoort (RIVM) en Dr. A. M. van Loon (UMC)

Inleiding

Poliovirusvaccinatie werd in Nederland in 1957 in het kader van het RVP geïntroduceerd en werd aangeboden aan iedereen die na 1945 geboren was. Na de introductie van vaccinatie zijn er nog enkele uitbraken geweest, die zich vrijwel uitsluitend manifesteerden onder een groep van bevindelijk gereformeerden, die vaccinatie op grond van hun geloofsovertuiging afwijzen¹. Naar schatting omvat deze groep 275.000 personen⁶, die door hun sociaal-geografische clustering minder profiteren van de *herd immunity* van de gevaccineerde populatie en daardoor een verhoogd risico op polio lopen. De laatste uitbraak in deze groep vond plaats in 1992/1993. Verder blijkt dat een deel van de populatie, geboren tussen 1920 en 1945, onvoldoende antilichamen heeft tegen polio, terwijl een substantieel deel van hen niet is beschermd tegen polio². Ouderen met onvoldoende antilichamen kunnen bijdragen aan de verspreiding omdat zij poliovirus na infectie kunnen uitscheiden². Polio is naast SARS de enige A-ziekte in Nederland en het vermoeden van poliomyelitis dient direct aan de IGZ-inspectie gemeld te worden.

Wereldwijd wordt er onder coördinatie van de WHO hard gewerkt aan het uitroeien van polio. Europa is in 2002 poliovrij verklaard door de Europese Certificatie Commissie. Hierbij werd opgemerkt dat Nederland binnen de Europese regio van de WHO door de socio-geografische clustering van ongevaccineerden het meest kwetsbare land in Europa is bij reïntroductie van wild poliovirus. Het grote cohort vatbaren staat in principe bloot aan import van wild-type poliovirus uit landen waar dit nog endemisch circuleert, of wanneer het virus accidenteel vrijkomt. In 2004 is met name de dreiging van import vanuit Afrika groot, vanwege de epidemie in Nigeria, met verspreiding naar omliggende landen, het Arabisch schiereiland en Indonesië. Daarnaast is de afgelopen tien jaar geconstateerd dat virulente en zich goed verspreidende poliovirussen (Vaccine-derived polioviruses of VDPVs) kunnen ontstaan uit Sabin vaccinstammen (OPV), veelal nadat een recombinatie-gebeurtenis met non-polio enterovirussen heeft plaatsgevonden. Vanwege het aanhoudende maar (ironisch genoeg) ook niet in voldoende mate gebruik van OPV is dit gevaar reëel, zoals onder andere epidemieën in Hispaniola, Madagascar en Egypte hebben aangetoond. Snelle herkenning van import en circulatie en onmiddellijke typering van poliovirus-isolaten (wild, vaccin of VDPV) is de komende jaren, waarin de wereldwijde eradicatie van poliovirus zijn beslag moet krijgen, dan ook van groot belang.

Huidige kiemsurveillance

Bij verdenking op poliomyelitis dient IGZ direct te worden geïnformeerd en dient adequate virologische diagnostiek te worden uitgevoerd. Virusweek uit faeces en keelwat kunnen worden uitgevoerd in een van de ongeveer twintig klinisch virologische laboratoria en op het RIVM, alwaar ook een IgM-test beschikbaar is voor snelle detectie van poliovirus type-specifieke IgM-antistoffen. Poliovirus isolaten worden conform de WHO-aanbevelingen nader gekarakteriseerd als wild, vaccin danwel VDPV via antigene en moleculaire testen. Daarnaast behoren sequentieanalyse van het complete VP1-gen en analyse van het virale genoom op de aanwezigheid van door recombinatie met andere enterovirussen verkregen genoomdelen, als indicatoren voor langdurige viruscirculatie, tot de standaard testen. Voor een adequate uitvoering van de door de WHO aanbevolen surveillance van acuut slappe verlamming blijkt in Nederland geen draagvlak bij het medische beroepsveld⁴. De surveillance van polioviruscirculatie berust in Nederland derhalve sedert 1996 vooral op de enterovirus-surveillance⁷. Ten behoeve daarvan melden de klinisch virologische laboratoria

jaarlijks het aantal faecesmonsters dat geënt is op voor poliovirus gevoelige cellijnen, als ook het aantal en het type enterovirussen dat hierbij werd gevonden. Voor alle isolaten dient poliovirus te worden uitgesloten middels typering in eigen huis, dan wel op het RIVM, alwaar via groei op L20B-cellen en antigene of moleculaire typering de aanwezigheid van poliovirus wordt uitgesloten. Gemiddeld worden door deze laboratoria jaarlijks ongeveer 9000 faecesmonsters gekweekt, met een gemiddelde enterovirus-isolatiegraad van 7%. Enkele keren per jaar wordt de isolatie van een vaccinpoliovirus gemeld. Vrijwel altijd blijkt het isolaat afkomstig van een buiten Nederland recent met OPV-gevaccineerde asymptomatische patiënt.

Naar aanleiding van de sterke uitbreiding van poliovirusinfecties in Africa en Indonesië, heeft het Cib in het najaar van 2005 de rioolwatersurveillance naar poliovirus weer hervat in gemeenten in de risicogebieden. Hiermee wordt beoogd de introductie van poliovirus in Nederland snel te detecteren en stille circulatie uit te sluiten. Deze surveillance is erop gericht om vroege en stille circulatie van wild poliovirus te detecteren op de plaatsen waar de gevolgen van circulatie het grootst zijn: in kernen in het risicogebied en op scholen met een hoog percentage niet gevaccineerde leerlingen.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

De WHO heeft het initiatief genomen om polio uit te roeien. Vaccinatie en surveillance zijn kernelementen in de bestrijding. Omdat er in Nederland een groot, sociaal-geografisch geclusterd cohort van onbeschermden aanwezig is, is betrouwbare en snelle surveillance van het poliovirus noodzakelijk. Verder blijkt uit de historie dat een poliovirusuitbraak gepaard gaat met veel onrust en media-aandacht. Directe herkenning van polioviruscirculatie en typering van het virus zijn van belang om:

- een risicoanalyse te kunnen uitvoeren ten aanzien van overdraagbaarheid en virulentie van poliovirusstammen. Klassiek is het onderscheid tussen zich goed verspreidende en virulente wild-type stammen enerzijds en avirulente en zich slecht verspreidende (vaccin-)stammen anderzijds. Door recombinaties en puntmutaties kunnen er echter stammen voorkomen die een intermediair fenotype hebben.
- inzicht te kunnen geven in de mate waarin de Nederlandse bevolking beschermd is tegen een nieuw poliovirusstam. Ervaringen in Finland geven aan dat veranderde antigene eigenschappen van poliovirus samen met een niet optimale immuniteit (herd immunity) epidemiologisch van belang zijn³.
- inzicht te kunnen geven in de herkomst en transmissieroutes van een nieuwe poliovirusstam, zodat hier gericht interventiestrategieën kunnen worden toegepast.

Aan de hand van de resultaten van typering (en immuunsurveillance) kunnen maatregelen genomen worden. Hierbij is te denken aan:

- Aanbieden van OPV/IPV-vaccinatie aan niet gevaccineerden. Het gaat hier primair om sociaal geografisch geclusterde niet gevaccineerde orthodox gereformeerden.
- Aanbieden van OPV/IPV-vaccinatie aan personen die onvoldoende beschermd zijn (bijv. ouderen in bepaalde leeftijdscategorieën in de risicogebieden.).
- Aanbieden van additionele vaccinaties indien sprake is van antigene variatie.
- Specifieke maatregelen te nemen aan de hand van in kaart gebrachte transmissieroutes. Door kiemsurveillance kan worden vastgesteld wat de waarschijnlijke herkomst is van poliovirus na eventuele introductie. Extra vaccinatiecampagnes kunnen bijvoorbeeld gericht worden op reizigers van en naar endemische gebieden (vergelijk de actie gericht op reizigers van en naar de Kaap Verdische eilanden in 2001). Ook kunnen additionele surveillance-activiteiten gericht worden opgezet indien de belangrijkste transmissieroutes en risico-factoren in kaart zijn gebracht.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Het RIVM is zeven dagen per week, 24 uur per dag beschikbaar voor het inzetten van poliovirusdiagnostiek en van testen ter karakterisering van isolaten. IgM-uitslagen zijn binnen 24 uur beschikbaar. Viruskarakterisering en virusisolaties duren meestal twee tot drie dagen. Door een combinatie van technieken is een snelle diagnose binnen 36 uur over het algemeen mogelijk.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

Ongeveer 340.000 euro op jaarbasis.

Lacunes in huidige kiemsurveillance

N.v.t.

Conclusie

Nederland is goed toegerust om adequaat te reageren op de verdenking van poliomyelitis. Er dient een continue aandacht te zijn voor het risico op import, zeker nu de Afrikaanse epidemie zich zo uitbreidt en import via de traditionele routes voor poliointroductie in Nederland weer aanwezig is (herintroductie van polio in Indonesië, verhoogde kans herintroductie van polio in Turkije⁵).

Referenties

1. Bijkerk H. Surveillance and control of poliomyelitis in The Netherlands. *Rev Infect Dis* 1984;6 Suppl 2:S451-6.
2. Geubbels ELPE, Conyn-van Spaendonck MAE, Loon AM van. Poliomyelitis vaccinatie in Nederland. In: Gunning-Schepers LJ, Jansen J, eds. Volksgezondheid toekomst verkenningen 1997. IV. Effecten van preventie. Maarssen, the Netherlands: Elsevier/De Tijdstoom, 1997: 79-87.
3. Abbink F, Buisman A, Doornbos G, Woldman J, Kimman T, Conyn-van Spaendonck M. Poliovirus-specific memory immunity in seronegative elderly people does not protect against virus excretion. *J Infect Dis* 2005 Mar 15;191(6):990-9.
4. Abbink F, Conyn-van Spaendonck MAE. Surveillance van acute slappe verlamming in Nederland. *Inf. Bull.* 2000(11),138-139.
5. Loon AM van, Rumke HC, Conyn-van Spaendonck MAE. Polio eradication in the Netherlands: a proposal for surveillance. RIVM report no. 242500 003, 1998, Bilthoven, the Netherlands.
6. Hovi T, Cantell K, Huovilainen A et al. Outbreak of paralytic poliomyelitis in Finland: widespread circulation of antigenically altered poliovirus type 3 in a vaccinated population. *Lancet* 1986;1(8495):1427-32.
7. Mulders MN, Reimerink JHJ, Koopmans MPJ et al. Genetic analysis of wild poliovirus importation into the Netherlands (1979-1995). *J. Infect. Dis.* 1997,176: 617-624

4.6. Influenzavirus

Auteurs

Dr. A. Meijer (RIVM), Dr. B. Wilbrink (RIVM), Dr. S van der Plas (RIVM)

Inleiding

De meeste influenzavirus-infecties worden verspreid door aerosolen uitgescheiden door hoesten en niezen. Patiënten met influenza zijn over het algemeen ernstig ziek. De belangrijkste complicatie van een influenzavirus-infectie is een bacteriële superinfectie, waarvan pneumonie door de *Staphylococcus aureus* het meest berucht is. Vooral ouderen en individuen met een vooraf bestaande hart- en longaandoening worden hier het slachtoffer van. Daarom is het influenza-vaccinatieprogramma in de eerste plaats op deze risicogroepen (waar onder mensen boven 65 jaar) gericht^{1,2}.

In Nederland ligt de gemiddelde incidentiepiek van mensen met een influenza-achtig ziektebeeld op 30 per 10.000 per week. Echter, omdat veel mensen hun huisarts voor griep niet consulteren, ligt deze incidentie in de algemene populatie waarschijnlijk hoger. De sterfte door griep is over de afgelopen 20 jaar gemiddeld 1,7 per 100.000 per jaar (mediaan 1,4; range 0,4 – 4,3) (Statline, CBS-gegevens)³. De incidentie van influenza-achtige ziektebeelden verschilt per jaar. Dit hangt onder andere samen met de mate waarin in de antigene structuur van de oppervlakte-eiwitten hemagglutinine (HA) en neuraminidase (NA) van het influenzavirus veranderingen zijn opgetreden. In geval van grote veranderingen van de antigene structuur door *antigene shift* kunnen echter nieuwe subtypen van het influenza-A-virus onder mensen gaan circuleren, zoals tijdens griepdemonstraties door het A(H1N1) (Spaanse griep, 1918) en het A(H3N2) subtype (HongKong-griep, 1968). De gensegmenten die coderen voor nieuwe HA- en NA-subtypen zijn doorgaans afkomstig van aviaire influenzavirussen (H5-, H7-, H9-subtypen). Sinds 1997 is bekend dat mensen ook direct door deze aviaire virussen geïnfecteerd kunnen worden. Sinds december 2003, toen de eerste humane cases van aviaire A(H5N1) werden gerapporteerd zijn 113 cases waarvan 58 met fatale afloop vastgesteld in Vietnam, Thailand, Cambodja en Indonesië. (WHO website). *Reassortment* tussen humane influenzavirussen en dit A(H5N1)-virus is nog niet gedetecteerd.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

- 1) Vaststellen wanneer influenzavirus circuleert en wanneer de klinische piek begint.
- 2) Tijdig vaststellen welk type en subtype circuleert en wat de impact is (onder andere op leeftijdsgroepen).
- 3) Early warning bij verschijnen van virus wat afwijkt van vaccin referentievirus. In Nederland worden de risicogroepen gevaccineerd met een vaccin dat gezuiverd hemagglutinine en neuraminidase bevat. De effectiviteit van een goed gematcht vaccin in het voorkomen van griep is 70-90% onder gezonde volwassenen, maar onder ouderen slechts 50%. Indien de matching (sterk) afwijkt zal de effectiviteit minder zijn. Additionele maatregelen zoals het (profy lactisch) inzetten van antivirale middelen in bijvoorbeeld verzorgingstehuizen is in zo'n situatie te overwegen.

Als er antivirale middelen worden verstrekt nagaan of er resistente virussen ontstaan: er zijn verschillende antivirale middelen voor influenza toegelaten in Nederland. Amantadine en Rimantadine behorende tot de adamantanes hebben een effectiviteit van 70-90% in het voorkomen van influenza A. Nadelen van de adamantanes zijn: allen geschikt voor influenza A, de snelle vorming van resistente virussen die even virulent zijn als het wild type virus, en de neurologische

bijwerkingen. Een nieuwe generatie van antivirale middelen, de neuraminidase remmers, waarvan oseltamivir en zanamivir zijn toegelaten, zijn actief tegen zowel influenza A als B. Oseltamivir is toegestaan voor behandeling en preventie van influenza. Zanamivir is in Nederland geregistreerd voor therapeutisch gebruik, terwijl het in andere landen ook geregistreerd is voor profylactisch gebruik. Echter, de informatie over de effectiviteit van deze nieuwe neuraminidaseremmers bij de zwakke oudere populatie onder andere in verpleeghuizen, is summier⁵. Het ontstaan (en spreidend vermogen) van resistente influenza stammen door het gebruik van de neuraminidaseremmers lijkt zich niet vaak voor te doen tijdens kortdurend gebruik van deze middelen in de algemene populatie⁶. Recent werd echter in Japan bij kinderen die behandeld werden met oseltamivir bij 9 van 50 (18%) kinderen resistentie gevonden⁷.

Huidige kiemsurveillance

Sinds 1970 registreren huisartsen van het NIVEL-peilstationnetwerk (ongeveer 1% van de Nederlandse bevolking) wekelijks het aantal patiënten dat hen consulteert wegens acute respiratoire infecties (ARI's), waaronder het influenza-achtig ziektebeeld (IAZ). Naast de diagnose en het weeknummer worden ook de leeftijd van de patiënt, en de regio en stedelijkheidsgraad van de praktijk geregistreerd. Omdat op basis van klinische symptomen niet duidelijk is door welk pathogeen de ziekte is veroorzaakt, neemt op verzoek van het NIVEL circa 75% van de peilstations sinds de winter 1992/93 neus- en keelwatten af bij een aselect deel van hun patiënten met acute respiratoire infecties. Uit deze monsters worden virussen geïsoleerd en/of gedetecteerd met moleculaire methoden op het NIC locatie RIVM. Daarnaast worden virussen geïsoleerd door Medische Microbiologische Laboratoria uit monsters van ziekenhuis- en andere patiënten naar het NIC locatie ErasmusMC gestuurd. Isolaten worden getypeerd (influenza A of B) en het haemagglutinine van influenza A-virussen gesubtypeerd (influenza A(H3) of A(H1)). Tevens worden in het EMC van enkele stammen het neuraminidase gesubtypeerd en het haemagglutinine antigenisch en genetisch gekarakteriseerd voor de match met de vaccininfluenzavirusstammen. Resultaten van de surveillance worden ook gecommuniceerd naar de WHO en naar het European Influenza Surveillance Scheme. Een representatieve selectie van virusisolaten wordt naar het WHO-CC in Londen gestuurd voor verdere analyse in het kader van de halfjaarlijkse selectie van vaccinkandidaatvirussen. Surveillance van aviaire influenzavirussen in wilde vogels vindt plaats in het Erasmus MC. Surveillance van aviaire influenza onder pluimvee vindt plaats op het CIDC in Lelystad.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Typeringen (influenzavirus A of B) en subtypering (influenzavirus A-isolaten op haemagglutininiveau) worden binnen één week uitgevoerd. Van een zeer klein aantal wordt het neuraminidase subtype bepaald. Voorlopige antigene karakterisering (NIC-EMC), die belangrijk is om te bepalen of het vaccin goed is matcht met de circulerende stammen, duurt enkele weken en wordt op het RIVM alleen van de NIVEL/RIVM-surveillance ontvangen. De definitieve antigene en genetische karakterisering van een groot deel van alle isolaten in Nederland wordt in oktober over het afgelopen seizoen opgeleverd.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

155.000 euro.

Lacunes in huidige kiemsurveillance

Voor diverse risicogroepen waarbij antivirale middelen voor therapie of post-expositieprofylaxe worden ingezet, is het relevant om te weten of er geen resistentie voor antivirale middelen optreedt bij (langdurig en/of profylactisch) gebruik van deze middelen.

Het opzetten van een systematische surveillance voor resistentie in bijvoorbeeld verpleeghuizen is aan te bevelen. Om met zekerheid resistentievorming te kunnen vaststellen dienen voordat de behandeling gestart wordt, gedurende de behandeling en op de laatste dag van behandeling monsters voor viruskweek afgenomen te worden. In de literatuur wordt dan ook aangeraden om een actieve

surveillance uit te voeren wanneer neuraminidaseremmers gebruikt worden voor therapie en profylaxe. Het door het RIVM geïnitieerde onderzoek naar het effect van het gebruik van neuraminidaseremmers bij een influenza-outbreak zou goed gebruikt kunnen worden om meer te weten te komen over resistentievorming. De inzet van neuraminidaseremmers bij risicogroepen is één van de belangrijkste interventiepeilers ten tijde van een grieppandemie. Gegevens over het ontstaan en gevolgen van resistentie in de risicogroepen ten tijde van een normale epidemie kunnen hierin inzicht geven, en eventueel leiden tot aanpassingen in bijvoorbeeld dosis en duur van toediening van de neuraminidaseremmers.

Conclusies

De routinesurveillance van influenza en karakterisatie van influenzavirusisolaten voor de vaccinmatch en WHO-aanbevelingen voor de vaccinsamenstelling zijn in voldoende mate gedekt. Belangrijkste punt van aandacht is het ontbreken van de surveillance van resistentie voor antivirale middelen in die groepen die therapeutisch en/of post-expositie profylactisch worden behandeld. Hoewel resistentie tot nu toe maar sporadisch gemeld wordt is inzicht hierin wenselijk in verband met effectiviteit van de inzet van neuraminidaseremmers in epidemische en pandemische situaties.

Referenties

1. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362:1733-1745.
2. Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ. (eds.) *Textbook of influenza*. 1998 Blackwell Publishers.
3. Centraal Bureau voor Statistiek. Doodsoorzaken statistiek [Web Page]. 2003; Available at www.statline.nl.
4. Nichol KL. Live attenuated influenza virus vaccines: new options for the prevention of influenza. *Vaccine* 2001; 19:4373-4377.
5. de Jong JC, Beyer WE, Rimmelzwaan GF, Fouchier RA, Osterhaus AD. [Neuraminidase inhibitors oseltamivir and zanamivir: new means of defence against influenza]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148:73-79.
6. WHO. NISN Statement on antiviral resistance in influenza viruses. *Weekly Epidemiological Record* 33, 2004, 79, 306-308.
7. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K, Hayden FG, Sugaya N, Kawaoka Y. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet*. 2004; 364:759-765.

4.7. Enterovirussen

Auteur

Dr. H.G.A.M. van der Avoort (RIVM)

Inleiding

Humane non-polio-enterovirussen (NPEV) omvatten meer dan 80 sero/genotypen waaronder Coxsackie A-virussen (CAV), Coxsackie B-virussen (CBV), ECHO-virussen en parechovirussen. (Voor poliovirussen zie hoofdstuk 4.5). Enterovirussen zijn geassocieerd met een groot aantal verschillende acute ziektebeelden als meningitis, encefalitis, respiratoire aandoeningen, blaasjes, myocarditis, en conjunctivitis, maar ook met persistente infecties als cardiomyopathie en diabetes mellitus. De ernst van het ziektebeeld verschilt zeer 80% van de infecties verloopt subklinisch, anderzijds zijn vooral de ziektebeelden bij pasgeborenen zeer ernstig, soms dodelijk. Sommige ziektebeelden zijn meer geassocieerd met bepaalde serotypen: CAV16, 18 en EV71 met blaasjes op hand en mond, CB virussen met cardiomyopathie en diabetes mellitus, enterovirus 70 en CA24 bij ernstige epidemieën van acute haemorrhagische conjunctivitis¹. Het recent beschreven parechovirus type 3 blijkt in Nederland veel voor te komen, en is sterk geassocieerd met ernstige sepsis bij jonge kinderen². Enterovirussen volgen de oro-fecale infectieroute. Enterovirussen komen vooral voor tijdens de zomermaanden en de herfst. Infecties zijn nadrukkelijk gelieerd aan recreatieve activiteiten buitenshuis. Af en toe worden uitbraken gerapporteerd die te maken hebben faecaal verontreinigd recreatiewater of met schelpdieren die met enterovirussen besmet zijn.

Diagnostiek vindt plaats door isolatie van het virus via celkweek uit faeces of keeluitstrijken. Ook is detectie van viraal antigeen of RNA mogelijk. Bij een aantal ziektebeelden is detectie van het virus of delen daarvan dicht bij de infectiehaard gebruikelijk: liquor bij neurologische ziektebeelden, blaasjes of traanvocht bij aantasting van huid of oog. Anders dan bij poliovirusinfecties is serotype-specifieke serologie vanwege de grote verscheidenheid aan virustypen, de genetische en antigene variabiliteit binnen serotypen, de gebleken kruisreactiviteit en het voorkomen van vele asymptomatische infecties weinig geschikt voor diagnostische doeleinden.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Enterovirusinfecties bij jongere kinderen en pasgeborenen verlopen vaak zeer ernstig. 13% van de kinderen onder een jaar raakt gedurende de zomer en herfst geïnfecteerd, waarvan 20% klinische verschijnselen ontwikkelt. Een derde deel van de gevallen van neonatale meningitis wordt veroorzaakt door enterovirussen³.

Er bestaat geen therapie of gerichte interventie bij non-polio enterovirusinfecties. Antivirale middelen zijn niet beschikbaar. Diagnostiek wordt vaak aangevraagd als onderdeel van de differentiaaldiagnose. Bij een aantal ernstige ziektebeelden wordt, zodra de diagnose enterovirus infectie gesteld is, gestopt met toediening van antibiotica. Goede hygiëne is de enig aangewezen maatregel om de uitbreiding van viruscirculatie in een gezin of ziekenhuis te stoppen.

Huidige kiemsurveillance

Infecties met enterovirussen worden in alle 22 virologische laboratoria in Nederland gediagnostiseerd via celkweek op drie of meer verschillende cellijnen, vaak in combinatie met antigeendetectie door immunofluorescentie met behulp van een enterovirus specifieke monoclonale antistof. Detectie van viraal RNA in liquoren van patiënten met neurologische problemen is in vele laboratoria gebruikelijk. Typering van isolaten m.b.v de RIVM

enterovirus typeringskits vindt plaats in 80% van de laboratoria plaats. Moleculaire typering wordt gemeengoed, zeker nu de veelvoorkomende Parechovirus types met behulp van de op het RIVM ontwikkelde primerset gemakkelijk kunnen worden bepaald. In die gevallen waar typering om medische, wetenschappelijke of epidemiologische redenen gewenst is, en de typering in het perifere laboratorium niet mogelijk is, worden typeringen op het RIVM uitgevoerd.

De kiemsurveillance is dekkend voor geheel Nederland. Alle laboratoria nemen jaarlijks deel aan een aantal door de SKML georganiseerde rondzendingen waarmee de kwaliteit de diagnostiek van enterovirus infecties in verschillende monsters (faeces, keelwat, liquor) en de typering van isolaten gedocumenteerd wordt.

Via de virologische weekstaten worden tussen de 700 en 1000 enterovirusinfecties bij patiënten gemeld. In dit systeem worden routinematig geen gegevens over de patiënt, de bron van het monster of de gebruikte methodiek vermeld. In de nieuwe opzet van de weekstaten (vanaf week 32 in 2005) bestaat wel de mogelijkheid om gedurende een bepaalde periode extra data rond een bepaald ziektebeeld aan te leveren. Binnen de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie bestaan plannen om gedurende het jaar 2006 klinisch relevante data bij alle enterovirusinfecties bij kinderen jonger dan een jaar te verzamelen.

In Nederland wordt jaarlijks uit 8000-10000 faecesmonsters 600 -1000 maal een enterovirus geïsoleerd. Over de jaren 1996-2005 bedraagt het NPE-isolatie percentage 7%, (4* per jaarrapportage aan IGZ)⁴.

In geval van watergerelateerde enterovirusinfecties dienen zuiveringsprocessen van afvalwater en drinkwater in staat te zijn om het aantal enterovirussen efficiënt te reduceren zodat voorkomen wordt dat men wordt blootgesteld aan gecontamineerd recreatie- of leidingwater en schelpdieren. Ten behoeve van de drinkwaterproductie worden op projectbasis metingen in het oppervlaktewater uitgevoerd op diverse innamepunten maar niet regulier bij bijvoorbeeld grensovergangen. Vooral recreatie in met afvalwater besmet oppervlaktewater kan aanleiding geven tot ziekteuitbraken waarbij honderden blootgestelde recreanten meningitis kregen.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

De response tijd voor routine enterovirus diagnostiek varieert tussen de twee en veertien dagen en is sterk afhankelijk van de methodiek, van de concentratie van het virus in het patiëntenmonster, van het serotype van het enterovirus en van de wijze waarop de diagnostiek wordt uitgevoerd. Bij calamiteiten is door een combinatie van technieken de aanwezigheid van enterovirussen of een deel daarvan (antigeen/RNA) binnen 24 uur vast te stellen. Voor het aantonen van enterovirussen in monsters uit riool of oppervlaktewater is twee dagen extra tijd nodig, aangezien er een (>100-voudige) concentratiestap nodig is alvorens detectie kan starten.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

De kosten voor de kiemsurveillance van enterovirusinfecties uit faecesmonsters vallen onder de poliovirus surveillance. Alle virologische laboratoria werken hieraan op verzoek van de IGZ vrijwillig mee. Het aanleveren van surveillancedata voor poliovirus isolaties uit andere bronnen via weekstaten is geheel afhankelijk van de bereidwilligheid van de perifere laboratoria. De kosten voor analyse van de data, en voor het verrichten van extra typering van om klinische, epidemiologische of wetenschappelijke redenen belangrijke isolaten en voor de bereiding van de unieke RIVM-typeringsreagentia, het beheer van de historische collectie en van de RIVM-celkweekfaciliteit en de celbank bedragen circa € 200.000

Lacunes in huidige kiemsurveillance

De afhankelijkheid van de bereidwilligheid van de 22 laboratoria voor het aanleveren van data is de grootste lacune: de weekstaten zijn zelden compleet (gemiddeld 70%). Met de

recente invoering van het nieuwe meldingsstelsel zijn in principe extra mogelijkheden geschapen voor het aanleveren van epidemiologische data rondom specifieke ziektebeelden en/of verwekkers. De deelname van de laboratoria is en blijft zonder verplichting.

Conclusies

Enterovirus kiemsurveillance wordt voornamelijk uitgevoerd in MML's. Omdat er geen gerichte behandelingsmethoden zijn, en overdracht van de verschillende enterovirussen op gelijkwaardige wijze (fecaal-oraal) plaatsvindt, is het belang van kiemsurveillance voor de Openbare gezondheidszorg beperkt. Het aanleveren van surveillance gegevens (en bijbehorende klinische gegevens) uit de MML's dient verbeterd te worden. Vrijblijvende afspraken hierover zijn gemaakt.

Referenties

- 1 Ito M, Yamashita T et al. Isolation and identification of a novel human parechovirus. *J Gen Virol.* 2004;85(2):391-8
- 2 Koopmans M, Avoort H van der . Enterovirus 71 (?) - geassocieerde epidemieën in Taiwan en Maleisië." *Infectieziekten Bulletin* 1999, 10, 235-237.
- 3 Dagan R, Hall CB, Powell KR and Menegus MA. Epidemiology and laboratory diagnosis of infection with viral and bacterial pathogens in infants hospitalized for suspected sepsis. *J. Pediatr.* 1989, 106: 397-401.
- 4 Avoort HGAM van der , Ras A, Dorigo-Zetsma JW. Enterovirus surveillance in the Netherlands 1996-1998: indications for the absence of wild poliovirus circulation. 1999. RIVM rapport 242500005.

4.8. Rotavirus

Auteurs

Dr. M. Koopmans (RIVM) en J. Reimerink (RIVM)

Inleiding

Rotavirus is een veel voorkomende oorzaak van gastro-enteritis bij jonge kinderen. Op basis van de SENSOR-studie werd geschat dat circa 190.000 gevallen van gastro-enteritis per jaar worden veroorzaakt door rotavirus, leidend tot circa 12.000 bezoeken aan huisartsen en enkele duizenden ziekenhuisopnames per jaar van jonge kinderen^{1,2}. Rotavirussen van groep A worden op basis van antigene verschillen in twee oppervlakte-eiwitten onderverdeeld in subtypes, de G-types (op basis van diversiteit in VP7), en de P-types (VP4). Beide eiwitten maar met name het G-eiwit induceren neutraliserende antilichamen na infectie. De meest voorkomende subtypes uit de groep A-rotavirussen zijn: G1P8, G2P4, G3P8 en G4P8^{3,4}. Enkele kandidaatvaccins zijn in klinische trials beland en worden binnenkort op de markt verwacht⁶. Daarbij wordt uitgegaan van vaccinatie tegen de serotypes G1-4. Er wordt geclaimd dat er cross-protectie is tegen andere genotypes, maar de mate waarin, is nauwelijks onderzocht. Recent is echter een variant rotavirus opgedoken met een afwijkend genotype, dat waarschijnlijk is ontstaan door recombinatie met een animaal rotavirus. Dit virus is in Nederland oorzaak geweest van een langdurige outbreak op een neonatale intensivereafdeling, maar verdere gegevens over voorkomen ontbreken⁷. Er zijn aanwijzingen dat dit virus sterk in incidentie is toegenomen uit publicaties in diverse landen in Europa, maar recente data uit Nederland ontbreken⁵.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Een systematische kiemsurveillance van circulerende virusstammen in Nederland ontbreekt. Dit is gewenst voor het beantwoorden van de volgende vragen:

1. Hoe is de huidige verdeling van rotavirussubtypes in de Nederlandse bevolking?
2. Wat is de te verwachten effectiviteit van rotavirusvaccinatie als die beschikbaar zou komen?

Een lastige vraag is of de eventuele verdringing van bestaande rotavirustypes bij introductie van vaccinatie is te voorspellen. Er zijn beperkte gegevens voorhanden over effectiviteit van vaccinatie ter voorkoming van rotavirus waarbij gekeken is naar type-specifieke effectiviteit (G1-4 versus G9). Het zou wenselijk zijn om met behulp van mathematische modellering een theoretische onderbouwing te leveren voor de gewenste surveillance. Op basis van beschikbare literatuur over de incidentie van het rotavirus, de te verwachten diversiteit en aannames voor effectiviteit van vaccinatie in het voorkómen van infectie met specifieke types rotavirus, kan onderzocht worden na hoeveel tijd een eventuele verdringing meetbaar zou worden. Op grond daarvan kan een voorstel gemaakt worden voor sampling van rotavirusstammen ten behoeve van de kiemsurveillance in relatie tot introductie van een rotavirusvaccin.

Huidige kiemsurveillance

Momenteel is een marginale kiemsurveillance operationeel op basis van outbreaks van rotavirus gastro-enteritis die incidenteel worden gediagnosticeerd. Ook reguliere monitoring van rotavirussen in oppervlaktewater voor recreatie en drinkwaterproductie vindt niet plaats, terwijl puntmetingen uitwijzen dat rotavirus frequent in rioolwater, oppervlaktewater en oesters kunnen worden aangetroffen. Onduidelijk is of en in welke mate deze transmissieroutes een rol spelen.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance niet relevant

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance niet relevant

Lacunes in huidige kiemsurveillance

Inzicht in het voorkomen van de verschillende rotavirustypes in Nederland ontbreekt. Jaarlijks worden volgens gegevens van de virologische weekstaten circa 1000 gevallen van rotavirus gediagnosticeerd in routinelaboratoria. Dit betreft veelal sporadische gevallen. Deze laboratoria dekken circa 38% van alle rotavirusdiagnoses in Nederland, dus het werkelijke aantal diagnoses is circa 2600. Overigens treden hierin van jaar tot jaar forse fluctuaties op. Een systematische steekproef van deze monsters zou geanalyseerd moeten worden met behulp van de bestaande genetische typeringsmethoden (multiplex RT-PCR aangevuld met sequencing). Deze steekproef wordt, indien mogelijk door het jaar verspreid verzameld, met aandacht voor een evenredige verspreiding over stedelijke en plattelandsgebieden (in verband met mogelijke zoönotische rotavirussen). In Europees verband is afgesproken welke minimale steekproef genomen zou moeten worden om een representatief beeld te geven van de diversiteit van rotavirus in Europa. Voor Nederland komt dat - op basis van de geschatte incidentie - neer op circa 500 cases. Gezien de aanzienlijke fluctuaties die van jaar tot jaar gezien kunnen worden, is dergelijke surveillance pas echt informatief na minimaal drie jaar, waarschijnlijk langer. Wel kan al veel sneller een eerste inschatting gekregen worden van het voorkomen van rotavirus genotypes die niet of minder door het vaccin gedekt worden.

Conclusies

Rotavirusvaccins worden zeer binnenkort op de Europese markt verwacht. Echter, in Nederland is een gebrekkig inzicht in welke types rotavirus voorkomen. Hierdoor is moeilijk in te schatten wat de (kosten)effectiviteit van de universele kindervaccinatie zal zijn. Bovendien is te verwachten dat met introductie van een vaccin verschuivingen gaan optreden in de prevalentie van rotavirustypes. Het uitvoeren van genotypering op een representatieve steekproef van de in Nederland geïsoleerde rotavirussen is dan ook nodig om hier inzicht in te krijgen.

Referenties

1. Wit MAS de, Koopmans MPG, Blij JF van der, Duynhoven YTPH van. Hospital admissions for rotavirus in the Netherlands. *Clin Infect Dis*. 2000;3:698-704.
2. Wit M de, Koopmans M, Kortbeek L, Leeuwen W van, Bartelds A, Duynhoven Y van. Sensor: a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. *Am. J. Public Health* 2001;154(7):666-674.
3. Koopmans M, Brown D. Seasonality and diversity of rotaviruses across Europe. *Acta Paediatrica*. 1999; 88 S426:14-19.
4. Heide R van der, Koopmans MP, Shekary N, Houwers DJ, Duynhoven YT van, Poel WH van der. Molecular characterizations of human and animal group A rotaviruses in the Netherlands. *J Clin Microbiol*. 2005 Feb;43(2):669-75.
5. Iturriza-Gomara M, Kang G, Gray J. Rotavirus genotyping: keeping up with an evolving population of human rotaviruses. *J Clin Virol*. 2004;31(4):259-65.
6. Soares-Weiser K, Goldberg E, Tamimi G, *et al*. Rotavirus vaccine for preventing diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD002848.
7. Widdowson MA, Doornum GJ van, Poel WH van der, Boer AS de, Mahdi U, Koopmans M. Emerging group-A rotavirus and a nosocomial outbreak of diarrhoea. *Lancet* 2000; 356(9236):1161-2

4.9. Mazelenvirus

Auteurs

Dr. R. van Binnendijk (RIVM) en Drs. S. Hahné (RIVM)

Inleiding

Mazelen is een zeer besmettelijke virale infectieziekte welke respiratoir wordt verspreid. Wereldwijd sterven aan mazelen nog meer dan een half miljoen kinderen per jaar, ondanks dat er een effectief vaccin beschikbaar is. Sinds de invoering van mazelenvaccinatie in Nederland in 1976 is de incidentie van mazelen hier sterk gedaald. Echter, om de vijf tot zeven jaar vinden uitbraken van mazelen plaats in gebieden met een sterke clustering van ongevaccineerde personen en waarbij met name de jonge kinderen worden getroffen die uit geloofsovertuiging niet zijn ingeënt. De meest recente epidemie vond plaats in 1999/2000. Hierbij werden 3,292 personen geïnfecteerd, waarvan er drie overleden en 16 % complicaties opliep¹. Dit ondanks de hoge vaccinatiegraad in Nederland (95 %) die, naar WHO-begrippen, voldoende zou moeten zijn om de circulatie van het virus stop te zetten. De interepidemische periode in Nederland wordt gekenmerkt door een lage incidentie van mazelen (<1 per miljoen). Moleculair epidemiologisch onderzoek, uitgevoerd bij enkele van deze incidenten, wijst op de import van het mazelenvirus, meestal uit gebieden in Midden- en Oost-Europa met een lage vaccinatiegraad. Recent is een consensus bereikt over de nomenclatuur van de geïsoleerde stammen en de gewenste rapportage². Voor Europa is een drietal laboratoria (Berlijn, Luxemburg, Moskou) aangewezen ter ondersteuning van deze surveillance. De moleculaire analyse dient vergezeld te gaan van een heldere epidemiologische beschrijving, waarbij minimaal ziektedata, vaccinatiestatus, monstertype en -data alsmede geografische locatie bekend horen te zijn om deze moleculaire benadering ook zinvol te maken. Retrospectief blijken klinische monsters van Nederlandse patiënten voor 1993 voornamelijk mazelen type C2 te bevatten. Type C2 is in deze periode ook endemisch geweest in West Europa³. Vanaf 1993 is sprake van een zeer lage mazelenincidentie in Nederland en wordt frequent type D6 gevonden, welke endemisch circuleert in Midden- en Oost-Europa en verantwoordelijk is geweest voor de grote mazelenepidemie van 1999/2000.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft de eliminatie van mazelen uit de Europese Regio voor 2010 tot doelstelling gemaakt. In de fase hieraan voorafgaand dienen uitbraken en individuele verdenkingen zoveel mogelijk te worden gediagnosticeerd en moleculair-epidemiologisch te worden onderzocht om bronnen van infecties op te sporen en de verspreiding van het virus te monitoren.

Huidige kiemsurveillance

Mazelen is een aangifteplichtige aandoening uit groep B. Het meldingscriterium is een passend klinisch beeld in combinatie met bevestiging van de infectie in het laboratorium of contact (< drie weken) met een persoon bij wie mazelen is vastgesteld. Daarnaast zijn scholen en kindercentra op grond van artikel 7 van de Infectieziektewet verplicht om clusters van exanthemateuze ziekten te melden. Laboratoriumdiagnostiek naar mazelen vindt meestal plaats in een perifeer laboratorium en betreft IgM-serologie. Soms worden hierbij klinische materialen afgenomen voor de kweek (keeluitstrijk), al worden zelden isolaten verkregen omdat hiervoor niet de meeste geschikte cellijnen worden toegepast. PCR-diagnostiek en moleculaire typering ontbreekt bij de meeste laboratoria. Het RIVM voert sinds 1998 moleculaire typering uit op klinische monsters die beschikbaar zijn voor onderzoek. Daarnaast heeft het RIVM in november 2003, in samenwerking met een aantal GGD-en, het

vlekjesziektenproject geïnitieerd (BMR-project V210011). Hierbij worden minder-invasieve monsters verzameld van patiënten met exantheem, welke worden getest voor mazelen, parvo B19 en rodehond. Een aantal van deze monsters zijn geschikt voor moleculaire diagnostiek.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Mazelenverdenkingen zijn aangifteplichting (type B) en dienen te zijn bevestigd op basis van laboratoriumonderzoek. Het tijdsinterval tussen de eerste ziektedag en de aangifte is echter zo lang (2-3 weken) dat de mogelijkheden voor een moleculair epidemiologisch onderzoek sterk wordt belemmerd, omdat meestal niet de klinische monsters worden afgenomen die hiervoor geschikt zijn (keeluitstrijk, speeksel, urine). Deze monsters worden wel verzameld in het vlekjesziektenproject (zie boven). Klinische en epidemiologische gegevens worden samen met de klinische monsters meestal binnen een week na eerste ziektedag opgestuurd naar het RIVM. Het vlekjesziektenproject zal eind 2005 worden geëvalueerd en in 2006 landelijk (volgens een mogelijk vereenvoudigd protocol) worden ingevoerd.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

Na evaluatie van de pilot zal in 2006 een nieuw landelijk protocol voor surveillance van rubella en mazelen worden ingevoerd. Naar verwachting zullen hier zo'n 200-300 gevallen van exantheem per jaar worden onderzocht. De financiering hiervan valt binnen het BMR project (V/210011). Voor 2005 was voor dit project €252.757 gepland.

Lacunes in huidige kiemsurveillance

Het vlekjesziektenproject zal in 2006 landelijk worden ingevoerd. De belangrijkste obstakels van dit project zijn:

- Laboratoriumdiagnostiek naar mazelen voor de huisarts/zorgverzekeraar administratief is bewerkelijk en voor de individuele patiënt meestal niet van belang. Op dit moment is de GGD de belangrijkste uitvoerder van de eerste lijn.
- Op dit moment is de schakel RIVM/perifeer laboratorium slecht geregeld. Het door perifere laboratoria uitgevoerde onderzoek en de klinische monsters zijn meestal niet (meer) geschikt voor genoemde bepalingen.

Conclusies

De huidige mazelen surveillance streeft naar een hoge sensitiviteit tijdens interepidemische perioden. Hiervoor is het nodig gebruik te maken van minder invasief verkregen monsters (speeksel, urine), in combinatie met moleculaire technieken die voorhanden zijn op het RIVM. Medewerking van huisartsen en perifere microbiologische laboratoria moet geoptimaliseerd worden. Een landelijk protocol voor minder invasieve diagnostiek en surveillance van exanthemateuze ziekten wordt in 2006 ingevoerd.

Referenties

1. Hof S van den, Meffre CM, Conyn-van Spaendonck MA, Woonink F, Melker HE de, Binnendijk RS van. Measles outbreak in community with very low vaccine coverage, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2001;7(3 Suppl):593-7.
2. WHO Expanded Programme on Immunisation (2003). Nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses (update). *Wkly Epidemiol Rec* 78:229-40.
3. Hanses F, Binnendijk R van, Ammerlaan W, et al. Genetic variability of measles viruses circulating in the Benelux. *Arch Virol* 2000;145(3):541-51.

4.10. Rubellavirus (rode hond)

Auteurs

Dr. R. Van Binnendijk (RIVM) en Drs. S. Hahné (RIVM)

Inleiding

Rubella is een doorgaans milde virale infectieziekte, van belang voor de volksgezondheid door de geassocieerde congenitale afwijkingen (congenitaal rubella syndroom (CRS)) wanneer het wordt opgelopen in de zwangerschap¹. Na het invoeren van rubellavaccinatie voor meisjes geboren na 1963 en voor jongens geboren na 1978 is de incidentie van rubella in Nederland sterk afgenomen. Sinds september 2004 verspreidt het virus (rubellavirus) zich onder niet-gevaccineerden in Nederland, vooral in de regio's met een lage vaccinatiegraad². Enkele honderden gevallen van rubella werden gemeld, waaronder 29 zwangeren (gegevens tot 31 juli 2005). De epidemie zal waarschijnlijk leiden tot enkele gevallen van CRS. Naast de directe ziektelast gerelateerd aan CRS kunnen deze kinderen tot meer dan een jaar na de geboorte een bron van besmetting zijn voor hun omgeving.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Rubella en CRS zijn te voorkomen door vaccinatie. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft als doel gesteld om vóór 2010 CRS te elimineren uit de (WHO) Europese regio. Om dit te bereiken is het van belang om vanuit elke besmettingsketen virusisolaten te verkrijgen voor verdere typering om bronnen van infecties op te sporen en verspreiding van het virus te monitoren. Op dit moment wordt aanbevolen om de kiemsurveillance mazelen daar waar mogelijk te combineren met die van rubella.

Huidige kiemsurveillance

Rubella is in Nederland aangifteplichtig, zij het in de laagste categorie (type C), hetgeen inhoudt dat de ziekte dient te worden aangegeven op basis van een positieve laboratoriumdiagnose, meestal is dit gebaseerd op een positieve rubellaserologie (IgM). Perifere laboratoria voeren deze diagnostiek uit op basis van een klinische verdenking. Slechts een minderheid van de klinische gevallen van rubella worden onderzocht met laboratoriumonderzoek. PCR diagnostiek en moleculaire typering wordt slechts door enkele laboratoria uitgevoerd, vals positieve (serologische) resultaten zijn daardoor niet uitgesloten. Een systematische benadering voor moleculaire diagnostiek en typering ontbreekt, omdat de monsters die hier geschikt voor zijn, niet worden onderzocht.

Sinds eind 2003 wordt door het RIVM in samenwerking met een aantal GGD-en pilot-onderzoek uitgevoerd om bij clusters van vlekjesziekten na te gaan of er sprake is van mazelen, rubella (rode hond) of vijfde ziekte (parvovirus B19). Het onderzoek richt zich erop testen te ontwikkelen en uit te voeren op monsters die, in vergelijking tot een venapunctie, op een minder invasieve manier kunnen worden verkregen (vingerprikbloed, keeluitstrijk, urine en speeksel). In het najaar van 2005 zal deze pilot worden geëvalueerd, en een voorstel voor landelijke laboratorium surveillance van mazelen en rubella worden gemaakt.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

De huidige aangifte van rubella (op basis van labdiagnose) wordt vrijwel uitsluitend verzorgd door de perifere laboratoria. In de isolatie van rubellavirus en moleculaire detectie van rubellavirus is niet voorzien. Het tijdsinterval tussen de dag van ziekte en de dag van aangifte (2-3 weken) is te groot om een tweede onderzoek bij een gemeld persoon nog in overweging te nemen. In het kader van het vlekjesziekteonderzoek worden klinische en epidemiologische gegevens samen met klinische monsters opgestuurd naar het RIVM, meestal binnen een week

na de eerste ziektedag. Resultaten van het onderzoek worden, met inclusie van een routine serologische bepaling geretourneerd naar de betreffende GGD'en.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

Na evaluatie van de pilot zal in 2006 een nieuw landelijk protocol voor surveillance van rubella en mazelen worden ingevoerd. Naar verwachting zullen hier zo'n 200-300 gevallen van exantheem per jaar worden onderzocht. De financiering hiervan valt binnen het BMR project (V/210011). In 2005 is voor het gehele vlekjesziekteproject €252.757 uitgetrokken.

Lacunes in huidige kiemsurveillance

Moleculaire detectie en sequentie analyses van uitbraakstammen moet worden aangepast aan een door de WHO bereikte consensus over de nomenclatuur van de geïsoleerde stammen en de gewenste rapportage³. Isolatie van virus op patiëntenmateriaal tijdens de viremische periode is daarvoor van groot belang. Een actieve rol van GGD en huisarts is hiervoor nodig. Met de eliminatiedoelen van de WHO in het vooruitzicht is de huidige aangifteplicht voor rubella (type C) minder geschikt voor een effectieve monitoring van CRS en rubella.

Conclusies

In Nederland is er in inter-epidemische perioden een zeer lage incidentie van rubella. Omdat eliminatie van CRS een prioriteit is, is sensitieve surveillance inclusief moleculaire detectie en typering nodig. De sensitiviteit van rubellasurveillance kan worden verhoogd door gebruik te maken van niet-invasief verkregen monsters (speeksel, urine) in combinatie met moleculaire technieken die voorhanden zijn op het RIVM om rubellavirussen direct te typeren.

Referenties

1. Banatvala JE, Brown DWG 2004. Rubella. Lancet 363, p1127-1137.
2. Hahné SJM et al. Rubella-epidemie in Nederland in 2004/'05: alertheid op congenitaal rubellasyndroom vereist. NTVG 2005; 149(21): 1174-8.
3. WHO EPI 2005. Standardization of the nomenclature for genetic characteristics of wild-type rubella viruses.

4.11. Bofvirus

Auteurs

Dr. R. van Binnendijk (RIVM) en Drs. S. Hahné (RIVM)

Inleiding

Bof (parotitis epidemica) is een zeer besmettelijke virale infectieziekte met als meest kenmerkend symptoom een sterk vergrote speekselklier. Infectie met het bofvirus kan gepaard gaan met met meningitis en/of encefalitis (0,2-1,0%), pancreatitis en orchitis (20%), wat kan leiden tot steriliteit¹. Verschillende vaccins tegen bof zijn ontwikkeld op basis van verzwakt levend virus. De Jeryl Lynn-stam vormt de basis voor de meeste vaccins en wordt in Nederland sinds 1987 in combinatie met mazelen- en rubellavaccin (BMR) toegediend op de leeftijd van 14 maanden en 9 jaar. Er is geen betrouwbare surveillance van bof meer in Nederland sinds de afschaffing van meldingsplicht voor bof in 1999. Tussen 2001 en 2003 werden gemiddeld drie personen met bof in het ziekenhuis opgenomen.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Er zijn aanwijzingen dat er een toegenomen circulatie van het bofvirus in Nederland is. In september 2004 was er een bofepidemie onder jonge, voornamelijk gevaccineerde studenten op een hotelschool in Den Haag. Daarnaast was er een aantal signalen van bof onder gevaccineerde jonge volwassenen en in het oosten van Brabant gedurende de eerste helft van 2005. Een aantal van deze verdenkingen is onderzocht op het RIVM en positief bevonden op basis van moleculair onderzoek met een duidelijk moleculair verband met de uitbraak in Den Haag. In het Verenigd Koninkrijk is er sprake van een bofepidemie. Het gaat met name om personen in de leeftijd van 19-23 jaar en betreft zowel gevaccineerde als ongevaccineerde personen². Observatie studies wijzen op een verminderde effectiviteit van de bofcomponent van het vaccin, met name bij personen die slechts één vaccinatie hebben ontvangen³. Deze falende immuniteit draagt bij aan het instandhouden van de circulatie van het bofvirus, maar door het ontbreken van een systematische surveillance van bof in Nederland is onbekend hoe groot dit probleem is. Hoogwaardige, moleculaire surveillance van bof is van groot belang om inzicht te geven in de vaccineffectiviteit.

Huidige kiemsurveillance

Bof is in Nederland sinds 1998 niet meer aangifteplichtig. Er is geen enkel zicht op de incidentie van bof. Soms worden gevallen van parotitis serologisch onderzocht op bof wanneer patiënten tevens moeten worden opgenomen als gevolg van een ontstane meningitis. De parotitisuitbraak in Den Haag (september 2004) is aanleiding geweest om de diagnostiek en surveillance van bof weer onder de aandacht te brengen, mede vanwege het grote aantal gevallen (>100) en de bevindingen, dat de meeste personen bleken te zijn ingeënt tegen bof. Op basis van PCR (keeluitstrijk, urine) zijn veel van deze gevallen gediagnosticeerd en juist veel minder gevallen op basis van een positieve IgM, de facto standaard in de diagnostiek van bof (RIVM onderzoek, ongepubliceerd).

Vanaf september 2004 zijn navolgende incidenten van de uitbraak in Den Haag moleculair onderzocht op het RIVM conform de methodieken zoals die ook worden toegepast in het vlekjesziekteproject (BMR-project V210011). De eerste bevindingen met een prototype PCR wijzen - met een enkele uitzondering - op het frequent voorkomen van een Aziatisch type bofvirus bij een reeks van meldingen uit het oosten van Brabant (jan-meï 2005).

Mogelijkerwijs circuleert dit type virus onder gevaccineerden met onvoldoende bescherming tegen bof.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Omdat bof niet aangifteplichtig is, is niet goed bekend hoe lang het duurt voordat een uitbraak is getraceerd en gediagnosticeerd. Bij een enkel (ongecompliceerd) geval van parotitis vindt meestal geen diagnostiek plaats en bovendien kan er sprake van andere verwekkers zijn (onder andere parainfluenza virus). De recente uitbraak van bof in Den Haag (september 2004) is pas laat onderkend door de inbreng van directe moleculaire detectie van het virus in keel- en urinemonsters omdat de routinediagnostiek (serologie) geen eenduidige diagnose had opgeleverd.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

De financiering van de moleculaire diagnostiek valt nu binnen het BMR-project (V/210011). Voor 2005 was voor dit project €252.757 uitgetrokken. Tijdens de uitbraak in Den Haag (2004) zijn meer dan 200 patiënten serologisch en moleculair onderzocht. In 2005 zijn tot nu toe meer dan 20 individuele meldingen serologisch en moleculair onderzocht. PS: Een aanvraag voor additionele financiering voor bof kiemsurveillance is aangevraagd in mei 2005.

Lacunes in huidige kiemsurveillance

Met het verdwijnen van de aangifteplicht voor bof is er geen zicht meer op de incidentie van bof in Nederland. De eerste bevindingen wijzen ook in Nederland op de vatbaarheid van gevaccineerden voor een infectie met het bofvirus en op de mogelijke circulatie van dit virus, al is dit nog niet uitgebreid onderzocht. Het onderzoek is tot nu toe onderdeel geweest van de vlekjesziektestudie (BMR-project V/210011), ondermeer vanwege de geschikte logistiek van de monsternamen en de tests.

Noodzakelijke aanpassingen en ontwikkelingen:

- Klinische/ epidemiologische criteria voor bof formuleren.
- Ontwikkelen van surveillancesysteem.
- Protocol ontwikkelen: o.a. aanbevelingen voor laboratoria bij vals-positieve diagnostiek
- Opgave van vaccinatiehistorie (gegevens opvragen, verifiëren)
- Koppeling met laboratoria (neg/pos IgM serologie): aanvullende PCR diagnostiek (RIVM).
- Typering: PCR en sequencing van bofvirus HN-en SH0gen².

Conclusies

De specifieke meldingen van bewezen bof onder gevaccineerden in het Verenigd Koninkrijk en vergelijkbare signalen nu ook in Nederland wijzen op een falende immuniteit in personen die wellicht lang geleden zijn geïmmuniseerd of slechts éénmaal zijn geïmmuniseerd. Systematisch onderzoek is echter nodig om te kunnen bewijzen dat er in Nederland daadwerkelijk sprake is van de circulatie van bofvirus onder gevaccineerden als gevolg van deze falende immuniteit. Mogelijk speelt ook een verhoogde virulentie van het geïmporteerde bofvirus een rol. Omdat bof slecht diagnosticeerbaar is onder gevaccineerden, is aanvullende en meer specifieke moleculaire diagnostiek gewenst om infecties en bronnen van deze infecties onder gevaccineerden te kunnen vaststellen.

Referenties

1. Gupta KR, Best J, MacMahon E. Mumps and the UK epidemic. *BMJ* 2005;330:1121-1135.
2. Jin L, Beard S, Brown DWG. Genetic heterogeneity of mumps virus in the UK: Identification of two new genotypes. *J inf Dis* 1999;180:829-833.
3. Harling R, White JM, Ramsay ME, Macsween KF, Bosch C van den. The effectiveness of the mumps component of the MMR vaccine: a case control study. *Vaccine* 2005;23:4070-4074.

4.12. Norovirus

Auteurs

Dr. Ir. E. Duizer (RIVM), Dr. Y. van Duynhoven (RIVM) en Dr. I.L.A. Boxman (VWA-Oost)

Inleiding

Norovirussen (NoV) zijn de meest vóórkomende veroorzakers van gastroenteritis (GE) in Nederland. De NoV verspreiden zich via de fecaal-orale route, in de meeste gevallen direct van persoon tot persoon maar ook via water en voedsel, zoals schelpdieren, zacht fruit of voedsel bereid door een geïnfecteerd persoon of met besmet water. NoV zijn kleine RNA-virussen zonder envelop met een hoge besmettelijkheid, hoge resistentie tegen inactivatie en langdurige overleving in het milieu.

Uit een bevolkingsonderzoek¹ is gebleken NoV verantwoordelijk zijn voor circa 0,5 miljoen zieken per jaar. Daarnaast blijken NoV verantwoordelijk te zijn voor 54% van de explosies van GE². Doordat NoV een milde ziekte veroorzaken worden de directe kosten ten gevolge van NoV infecties geschat op slechts 2 miljoen euro. Als de grote aantallen verloren werkuren en overige indirecte kosten worden meegeteld, lopen de geschatte kosten echter op tot 46 miljoen Euro, 13% van het jaarlijkse totaal van de kosten voor GE³.

Opmerking: samen met de NoV vormen de sapovirussen (SaV) de groep van humane calicivirussen. Wat hier wordt vermeld voor de NoV geldt in principe ook voor de SaV.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Uit moleculair biologische typering blijkt dat de humane NoV kunnen worden ingedeeld in drie genogroepen (genogroep I, II en IV). GGI en II bestaan beide weer uit meerdere genotypen. Typering van in Nederland (en Europa) gevonden NoV heeft aangetoond dat gedurende de meeste jaren verschillende NoV types naast elkaar circuleren^{4,5}. In enkele gevallen is er echter sprake geweest van zowel een toename in het totale aantal NoV uitbraken als een toename in de relatieve bijdrage van een specifiek NoV type aan de totale NoV-ziektelast. In al die gevallen was NoV GGII.4 het betrokken type⁶. Een vroege detectie en typering van een toename in GGII.4 zou kunnen leiden tot een waarschuwing aan instellingen om de hygiënemaatregelen stringenter toe te passen (en) of te kiezen voor stringenter hygiënemaatregelen zoals is gebeurd in het winterseizoen 2004-2005⁷.

Typering tot op sequentieniveau van gevonden NoV in voedsel en patiënten is de enige methode om besmet voedsel aan patiënten (uitbraken) te kunnen koppelen. Uit dergelijk onderzoek zijn er aanwijzingen dat verschillende NoV genotypen vaker betrokken zijn bij voedselgerelateerde uitbraken (bv. GGI-virussen) en zijn er NoV GGII-typen gevonden in varkens, nauw verwant aan de humane pathogene GGII-stammen⁸. In dat soort gevallen geeft typeringsinformatie een indicatie voor de mogelijke transmissieroute of het reservoir en dus de mogelijkheid tot interventie door middel van bijvoorbeeld een recall van besmet voedsel. Van recenter datum is het inzicht dat infectie door bepaalde NoV-typen gerelateerd is aan de histo-bloedgroep antigenen van de gastheer^{9,10}. Koppeling van virale typeringsdata aan gastheerbloedgroepantigenen kan bijdragen aan gefundeerde inschatting van te verwachten *attack rates* en dus overlast door infectie van bepaalde typen NoV, alsmede aan verklaring voor de epidemiologische curven.

Huidige kiemsurveillance

- NoV in patiënten: voor norovirusinfecties in patiënten is kiemsurveillance beperkt tot het typeren van de virussen die gevonden worden bij de explosie-diagnostiek bij RIVM-LIS op verzoek van GGD'en. Financiële dekking voor deze activiteit wordt deels verstrekt door de EU, in het kader van het Disease Specific Network DIVINE. Een deel is echter ongedekt.
- NoV in Voedsel: bij de VWA-Oost (Zutphen) vindt monitoring van schelpdieren en andere levensmiddelen plaats op de aanwezigheid van NoV. Ook worden restanten van voedsel-gerelateerde uitbraken onderzocht op de aanwezigheid van NoV. De uitslag van de typering van NoV op voedsel wordt altijd vergeleken met patiëntendata in samenwerking met het RIVM-LIS. RIVM-MGB kan NoV in voedsel (met name schelpdieren) detecteren en typeren. In 2004 is een reguliere monitoring uitgevoerd van mosselen en oesters (waarvan de resultaten in 2005 bekend zullen worden) gefinancierd door VWA. Mogelijk wordt in 2006 aandacht besteed aan het gebruik van mogelijk NoV besmet water bij de voedselproductie- en bereiding.
- NoV in dierreservoirs: er is geen structurele surveillance van dier reservoirs voor NoV. VWA financiert onderzoek naar het zoönotisch potentiaal van diverse calicivirussen. Onderzoek naar eventuele zoönotische transmissie van onder andere NoV vindt plaats in het EU co-financed project EVENT.
- NoV in water: RIVM-MGB heeft technieken voor detectie en typering van NoV in water. Ten behoeve van de drinkwaterproductie worden op projectbasis metingen in het oppervlaktewater uitgevoerd op diverse innamepunten maar er is geen structurele surveillance voor NoV in water. Op projectbasis wordt incidenteel virale verontreiniging van recreatiewater bepaald.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

NoV in patiënten: het aantonen van NoV als veroorzaker van een explosie wordt over het algemeen binnen vijf werkdagen afgerond, maar kan soms tot twee weken duren. Vanuit de GGD'en wordt regelmatig verzocht dit traject te versnellen omdat de uitslag anders geen relevantie meer heeft voor de bestrijding van de explosie. Bovendien is de ervaring dat het moeilijk is artsen te motiveren voor afname van feces voor diagnostiek. Een (te) late uitslag werkt daarbij contra-productief.

De aanvullende typering van NoV kan alleen op basis van sequenzen; er wordt naar gestreefd dit binnen een maand na binnenkomst van het monster op het RIVM af te ronden. Dit is voldoende snel voor (meerjarige) signalering van trends. Bij specifieke verdenking (bij bv. betrokkenheid van voedsel of de opkomst van een hoog virulente stam) zou dit echter veel sneller moeten.

NoV in voedsel (VWA): bij verdenking van virale besmetting van voedsel kan binnen vijf werkdagen getypeerd worden, maar kan in drukke perioden langer duren.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

NoV in patiënten (RIVM): per jaar, 250 uren hoog tarief LIS, 625 uren midden tarief, 625 uren laag tarief LIS. Totaal € 162.500, waarvan € 81.250 uit tijdelijke EU-projecten en € 81.250 niet-structureel uit RIVM (CIb) middelen.

NoV in Voedsel (VWA): schatting per jaar, 250 uren (€ 20.000) aan kiemsurveillance (typering/sequenzen NoV in schelpdier surveillance en klachten-gerelateerde monsters).

Lacunes in huidige kiemsurveillance

Er is geen structurele (VWS-)financiering voor NoV kiemsurveillance, alle lopende kiemsurveillance vindt plaats op extern gefinancierde projectbasis. Dit is echter niet structureel en niet kostendekkend. Resterende kosten zouden binnen het werkprogramma van het CIb moeten worden opgenomen.

Het kunnen opvoeren van de snelheid van Norovirusdiagnostiek en typering, in geval van bijvoorbeeld voedselverdachte explosies om onderbouwde voorstellen voor product recall te kunnen doen uitgaan, is ook afhankelijk van structurele financiering.

Naast typering van het virus zou toevoeging van gedeeltelijke typering van de host (bloedgroep en secretor status) kunnen bijdragen aan betere inzichten en de transmissie en inschatting van bijvoorbeeld attack rates van NoV.

Conclusies

De bestaande surveillance voor NoV heeft in enkele gevallen geleid tot gedetailleerde beschrijvingen van de spreiding van NoV, zowel door patiëntpopulaties als via de voedselketen. Structurele kiemsurveillance is van belang om tijdig te kunnen waarschuwen bij bijvoorbeeld de opkomst van een nieuwe mogelijk pandemische variant (GGII.4) of om te kunnen ingrijpen als er sprake is van mogelijk uitgebreide verspreiding van een besmette batch fruit. De NoV-kiemsurveillance is nu te afhankelijk van steeds zeer tijdelijke EU-projecten. Structurele financiering vanuit VWS is nodig voor continuïteit en snellere responsetijd.

Referenties

1. Wit MA de, Koopmans MP, Kortbeek LM, Wannet WJ, Vinje J, Leusden F van, Bartelds AI, Duynhoven YT van. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. *Am J Epidemiol*. 2001;154(7):666-74.
2. Duynhoven YT van, Jager CM de, Kortbeek LM, Vennema H, Koopmans MP, Leusden F van, Poel WH van der, Broek MJ van den, eXplosie Project Team. A one-year intensified study of outbreaks of gastroenteritis in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2005;133(1):9-21.
3. Brandhof WE van den, Wit GA de, Wit MA de, Duynhoven YT van. Costs of gastroenteritis in The Netherlands. *Epidemiol Infect*. 2004;132(2):211-21.
4. Koopmans M, Strien E van, Vennema H. Molecular epidemiology of human caliciviruses. In: *Viral Gastroenteritis*, ed: U. Desselberger and J. Gray., 2003.
5. Gallimore CI, Cubitt DW, Richards AF, Gray JJ. Diversity of enteric viruses detected in patients with gastroenteritis in a tertiary referral paediatric hospital. *J Med Virol* 2004;73(3):443-9.
6. Lopman B, Vennema H, Kohli E, Pothier P, Sanchez A, Negrodo A, Buesa J, Schreier E, Reacher M, Brown D, Gray J, Iturriza M, Gallimore C, Bottiger B, Hedlund KO, Torven M, Bonsdorff CH von, Maunula L, Poljsak-Prijatelj M, Zimsek J, Reuter G, Szucs G, Melegh B, Svennson L, Duijnhoven Y van, Koopmans M. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant. *Lancet*. 2004;363(9410):682-8.
7. Kroneman A, Vennema H, Duijnhoven Y van, Duizer E, Koopmans M, on behalf of the Food-borne viruses in Europe network (fbve@rivm.nl). High number of norovirus outbreaks associated with a GGII.4 variant in the Netherlands and elsewhere: does this herald a worldwide increase? *Eurosurveillance Weekly*, Vol.8(52), 2004 & ProMEDmail: Viral gastroenteritis update 2004 (36), [5] Norovirus, prevalence of GGII 4 variant - Europe, Archive Number 20041222.3379, Published Date 22-DEC-2004.
8. Poel WH van der, Vinje J, Heide R van der, Herrera MI, Vivo A, Koopmans MP. Norwalk-like calicivirus genes in farm animals. *Emerg Infect Dis*. 2000;6(1):36-41.
9. Marionneau S, Ruvoen N, Le Moullac-Vaidye B, Clement M, Cailleau-Thomas A, Ruiz-Palacois G, Huang P, Jiang X, Le Pendu J. Norwalk virus binds to histo-blood group antigens present on gastroduodenal epithelial cells of secretor individuals. *Gastroenterology*. 2002;122(7):1967-77.
10. Tan M, Jiang X. Norovirus and its histo-blood group antigen receptors: an answer to a historical puzzle. *Trends Microbiol*. 2005; 13(6):285-93.

4.13. West Nile Virus

Auteurs

G.J. Godeke (RIVM) en C.C. van den Wijngaard (RIVM)

Inleiding

West Nile Virus (WNV) is als eerste geïdentificeerd in Uganda in 1937¹. De daarop volgende decennia zijn er verschillende epidemieën geweest van West Nile fever en meningoencefalitis^{2,3,4}. In 1999 presenteerde het virus zich voor het eerst op het westelijk halfrond en overleden er in de staat New York zeven mensen aan de gevolgen van deze infectie⁵. In 2003 waren er in de VS in totaal 9862 geregistreerde humane gevallen van West Nile fever met in totaal 264 doden. Dit lijkt een hoogtepunt te zijn: in 2004 zijn er 2470 cases en 88 sterfgevallen.

Recente fylogenetische analyse van Noord-Amerikaanse WNV-isolaten toont aan dat er een dominant genotype opduikt⁷. Behalve in de VS circuleert het virus ook in Canada. Ook hier zien we een piek van het aantal geregistreerde gevallen in 2003: 1309 humane cases en veertien sterfgevallen. In 2004 daalde het aantal naar 25 cases en geen sterfgevallen (<http://www.phac-aspc.gc.ca/wnv-vwn/index.html>). De verspreiding op het Amerikaanse continent is aan het uitbreiden. WNV-infecties zijn gevonden bij paarden en vogels in Mexico, El Salvador, Dominicaanse Republiek, Jamaica, Puerto Rico en Guadeloupe (PAHO, 2003).

In Europa is in 2003 in Frankrijk circulatie van WNV aangetoond in de maanden augustus en september in zuidoost Frankrijk. (Promed-site: West Nile virus, human - France (Var), 21-oct-2003). Tot mei 2005 zijn er geen humane gevallen van WNV meer gevonden.

Huidige Kiemsurveillance

De huidige basale WNV-surveillance omvat de volgende onderdelen. Monitoring voor neurologische ziektebeelden bij paarden. Monitoring van sterfte bij (wilde) vogels. Monitoring van trends in aanvragen van virologische liquor diagnostiek bij patiënten in de ISIS laboratoria. Monitoring van trends in niet-gespecificeerde virale meningitis en encefalitisgevallen in Nederlandse ziekenhuizen. Humane liquor-surveillance via de klinisch virologische laboratoria wordt uitgevoerd op liquoren met verdenking van onbekende virale infecties. In 2003 is ongeveer 60% van deze liquoren (n= 294 van de geschatte 500 relevante humane liquoren) onderzocht op aanwezigheid van WN-antigeen en IgM-antistoffen tegen WNV.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

De transmissiecyclus van WNV is complex en is afhankelijk van de aanwezigheid van muggen die zowel op vogels als op mensen voeden, trekvogels en de juiste klimatologische omstandigheden om een omvangrijke muggenpopulatie te ontwikkelen. De complexiteit van deze cyclus maakt het lastig om te voorspellen of WNV in Nederland zou kunnen toeslaan. In het Verenigd Koninkrijk is serologisch aangetoond dat er WNV infecties voorkomen bij vogels⁶. Dit maakt duidelijk dat ook in Nederland de juiste factoren aanwezig zijn voor WNV om zich te openbaren.

Relevant is dan ook om WNV-transmissie in Nederland zo snel mogelijk te detecteren, om tijdig de medische hulpverleners te kunnen informeren en passende maatregelen te kunnen nemen.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

De huidige kiemsurveillance bestaat uit het gefaseerd insturen van liquoren door zes klinisch virologische laboratoria. Na ontvangst van de liquoren worden analyses voor WNV-antigeen en IgM-antistoffen bepalingen binnen 48 uur ingezet.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

€40.000,00

Gewenste aanpassingen in kiemsurveillance

De huidige kiemsurveillance voor WNV wordt uitgevoerd op een basaal niveau. Het aantal virologische laboratoria dat meedoet aan de surveillance, is beperkt. Uitbreiding van laboratoria die meedoen aan de surveillance is nodig om WNV-transmissie in Nederland zo snel mogelijk te detecteren (pas bij insturen van >90% van alle relevante liquoren benadert de kans op detectie van lage WNV activiteit de 95%). Ingestuurde liquoren worden geanalyseerd op aanwezigheid van antigeen en antistoffen voor WNV. Het opzetten van detectie van het WNV door middel van PCR (en sequencing) is in ontwikkeling en wordt zo snel mogelijk geïmplementeerd (LIS/RIVM).

Conclusie: De huidige kiemsurveillance voor WNV wordt basaal uitgevoerd om transmissie in Nederland zo snel mogelijk te detecteren. De surveillance is gericht op transmissie bij mensen, paarden en vogels en bestaat uit het detecteren van antistoffen bij paarden en mensen sinds eind 2002. De surveillance zal zowel kwalitatief (onder andere PCR-detectie van WNV) als kwantitatief (uitbreiding deelname virologische laboratoria) uitgebreid moeten worden om kans op detectie van import en/of lage WNV transmissie in Nederland te vergroten.

Referenties

1. Smithburn K C, Hughes TP, Burke AW, Paul JH. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med Hyg* 1940;20:471-492
2. Campbell, GL, Marfin AA, Lanciotti RS, Gubler DJ. West Nile virus. *Lancet Infect Dis* 2002;2:519-529.
3. McIntosh BM, Jupp PG, Dos Santos I, Meeneham GM. Epidemics of West Nile and Sindbis viruses in South Africa with *Culex (Culex) univittatus* Theobald as a vector. *S Afr J Sci* 1976;72:295-300.
4. Murgue B, Murri S, Triki H, Duebel V, Zeller GH. West Nile in the Mediterranean basin: 1950-2000. *Ann N Y Acad Sci* 2001;951:1176-1126
5. Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'Leary D, Murray K, Huang A, Rosenberg A, Greenberg A, Sherman M, Wong S, Layton M. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med* 2001;344:1807-1814
6. Buckley A, Dawson A, Moss SR, Hinsley SA, Bellamy PE, Gould EA. Serological evidence of West Nile virus, Usutu virus and Sindbis virus infection of birds in the UK. *J Gen Virol* 2003;84:2807-2817
7. Davis CT, Ebel GD, Lanciotti RS *et al.* Phylogenetic analysis of North American West Nile virus isolates, 2001-2004: Evidence for the emergence of a dominant genotype. *Virology* 2005.

4.14. Humaan Immundeficiëntie Virus (HIV)

Auteurs

Dr. Ir. E. Op de Coul (RIVM), Dr. R. Schuurman (UMCU) en Dr. F. de Wolf (SHM, Dept Infectious Disease Epidemiology, Imperial College, London, UK)

Inleiding:

Wereldwijd wordt het aantal HIV-geïnfecteerden op 40 miljoen geschat. Het merendeel (>60%) woont in Afrika ten zuiden van de Sahara¹. Kenmerkend voor HIV is de grote genetische diversiteit. Mutatie en recombinatie zijn de belangrijkste mechanismen waarmee HIV diversiteit genereert en zich aanpast aan de omgeving. Er zijn twee typen te onderscheiden: HIV-1 en HIV-2. HIV-1 heeft zich wereldwijd verspreid en is op basis van fylogenetische analyse in te delen in negen verschillende subtypen (en recombinanten (CRF) hiervan), ieder met een eigen geografische verdeling^{2,3}.

In Nederland zijn naar schatting tussen de 16.000-23.000 personen met HIV geïnfecteerd⁴, waarvan meer dan 10.000 bij de Stichting HIV Monitoring (SHM) zijn geregistreerd⁵. In Nederland circuleren zowel B als non-B subtypen van HIV-1. Minder vaak worden er CRFs van HIV-2 stammen aangetroffen^{5,6}. De meeste HIV-1 stammen die in Nederland verspreid worden via homoseksueel contact en druggebruik behoren tot subtype B. Bij heteroseksuelen wordt in ± 60% van de gevallen een non-B subtype aangetroffen; dit betreft veelal personen uit sub-Sahara Afrika of zij die een partner hebben uit dit gebied⁵.

De combinatietherapie (HAART) blijkt effectief in het onderdrukken van HIV. Het effect van behandeling verschilt tussen therapie-naïve en voorbehandelde patiënten. Van therapie-naïve patiënten wisselt 50% van HAART-combinatie binnen 24 weken na start van behandeling, terwijl 80% van de voorbehandelde patiënten wisselt⁷. Virologisch falen en bijwerkingen zijn de belangrijkste redenen tot verandering van combinatie. Resistentievorming is de belangrijkste reden van virologisch falen. In Europa neemt HIV-resistentie toe: 10% van de Europeanen die HIV oplopen, krijgt een virusvariant die resistent is tegen tenminste een middel. Circa 13% van de B-virussen bleek resistentiemutaties te vertonen. Bij non-B subtypen is dit percentage lager: 5%⁸.

De ontwikkeling van een beschermend vaccin tegen HIV infectie verloopt traag om uiteenlopende redenen, waaronder de grote antigeendiversiteit van HIV.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Monitoren van resistentie. Uitgebreide resistentie is vooral een probleem bij patiënten die vóór 1996 zijn behandeld met (inadequate) combinaties van antiretrovirale middelen. Echter, ook bij patiënten die na 1996 met HAART zijn gestart is resistentie een toenemend probleem. Het aantal (nieuwe) middelen waaruit HAART kan worden samengesteld, is toegenomen; teleurstellend genoeg is er veel overlap in de resistentieprofielen van deze middelen.

Resistentie kan onder andere worden opgespoord via DNA-sequentieanalyse waarbij gezocht wordt naar mutaties die resistentie veroorzaken. Genotypering van HIV om resistentie op te sporen wordt gedaan om 1) meer inzicht te krijgen in de therapieopties bij een falend regime en 2) om het niveau van HIV resistentie in een patiëntenpopulatie te schatten.

Resistentie monitoring bij therapie-naïve patiënten zal een antwoord moeten geven op de vraag of transmissie van resistente stammen in Nederland een toenemend probleem is.

Moleculaire epidemiologie. Parallel aan de monitoring van resistentie is karakterisering van HIV met behulp van genotypering een belangrijk hulpmiddel bij de bestudering van verspreiding van HIV, introducties van nieuwe stammen en het in kaart brengen van transmissienetwerken. Door middel van fylogenetische analyse kunnen clusters van overeenkomstige stammen worden waargenomen. Dit verschaft inzicht in de verdeling van de

verschillende subtypen in Nederland en in verspreiding van HIV binnen en tussen (risico)groepen en/of geografische gebieden. Het monitoren van de antigene variatie van HIV is ook van belang voor diagnostiek en vaccinontwikkeling. Over de immunologische respons op de antigene variabiliteit van HIV is onvoldoende bekend.

Bronopsporing. HIV sequentieanalyse ondersteunt bronopsporing. Het nut van bronopsporing d.m.v. genotypering blijkt onder andere uit incidenten waarbij patiënten in de medische sector (via (tand) arts, medische apparatuur of bloed(producten)) besmet zijn geraakt^{9,10}.

Huidige kiemsurveillance

Gegevens- en sampleverzameling bij HIV-patiënten vindt plaats via de 25 erkende HIV behandelcentra en gelieerde (virologische) laboratoria. Elk van deze centra heeft een overeenkomst met de SHM waarin procedures zijn vastgelegd voor de verzameling van epidemiologische, klinische, immunologische, virologische en farmacologische gegevens van patiënten die in deze centra worden gevolgd. Bovendien is in deze overeenkomst vastgelegd dat van patiënten plasmasamples worden bewaard voor verder onderzoek.

Resistentie van HIV tegen antivirale middelen wordt door een zestal laboratoria (UMCU, AMC, Slotervaart, LUMC, EMC Rotterdam, UMC St. Radboud) bepaald door middel van sequencing van *pol*-gen (~1200 bp). Dit gebeurt geleidelijk aan bij meer patiënten en met name bij nieuw gediagnosticeerde patiënten. In Nederland is consensus bereikt over de noodzaak en wenselijkheid van deze bepaling bij diagnose of de start van de antivirale behandeling en bij virologisch falen, hoewel niet alle HIV behandelaars deze consensus volgen¹¹. Alle patiëntgegevens worden opgeslagen in de centrale SHM database. Van ± 700 patiënten is nu een *pol*-sequentie beschikbaar (overall resistentie: 7%)^{5,7}.

Via het door de EC gesponsorde SPREAD-programma (coördinatie: UMCU: A. Wensing/C. Boucher) wordt in vijf Nederlandse centra (Utrecht, Amsterdam-OLVG, Rotterdam, Tilburg, Arnhem) in samenwerking met het RIVM op systematische prospectieve wijze een genotypische resistentieanalyse verricht bij nieuw gediagnosticeerde HIV+ via een gestratificeerde sampling methode waarbij 7% geïnfecteerd bleek met een resistente stam^{8,12}. Genotypering van het *pol*-gen is ook geschikt voor het bepalen van het HIV-subtype, met de beperking dat recombinanten kunnen worden gemist aangezien slechts een gen wordt gesequenced.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Genotypering vindt bij behandelde patiënten veelal plaats op klinische indicatie (bij virologisch falen). Voor surveillance van baselineresistentie (nieuw gediagnosticeerden) gaat de voorkeur uit naar een HIV-genotypische analyse op het eerst beschikbare isolaat, omdat resistentie mutaties na verloop van tijd kunnen reverteren waardoor zij niet meer detecteerbaar zijn met behulp van de gangbare genotypische technieken. Uit ervaring met behandelde patiënten is echter bekend dat dergelijke resistentie mutaties wel aanwezig blijven in de virale populatie en bij initiatie van therapie snel kunnen opkomen.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

Per jaar wordt naar schatting bij circa 700 personen een resistentiebepaling bepaald op basis de *pol*-sequentie en beschikbaar gesteld aan de SHM (behandelde + onbehandelde patiënten)⁷. Naar verwachting ligt het werkelijke aantal genotyperingen hoger aangezien niet alle sequenties worden ingestuurd. In het beschikbaar gestelde budget per patiënt wordt uitgegaan van 1 genotypering per jaar. De kosten hiervoor worden per jaar (en dus per isolaat) geschat op 530 euro. Dit bedrag ligt hoger dan het CTG tarief. De reden hiervoor is dat de gespecialiseerde kennis voor de interpretatie zo omvangrijk is dat het CTG tarief niet toereikend is.

Gewenste aanpassingen in kiemsurveillance

Screening op resistentie/subtype (op basis van *pol*-sequentie) bij alle nieuw gediagnosticeerde HIV+ 1) ter ondersteuning van de keuze voor een optimaal behandelingsregime, 2) onderzoek naar transmissie van resistentie en 3) ter vaststelling van subtype/CRF. In de NVAB-richtlijn (2005) wordt geadviseerd om patiënten die geïnfecteerd zijn in een land waar therapie beschikbaar is, een baseline resistentietest aan te bieden¹³. Het is echter wenselijk om alle nieuw gediagnosticeerde personen in de kiemsurveillance op te nemen, aangezien therapie op steeds grotere schaal in ontwikkelingslanden beschikbaar komt en de monitoring van de effectiviteit van de behandeling vaak niet optimaal is. Opgemerkt dient te worden dat nieuw gediagnosticeerde HIV+ op verschillende momenten met HIV zijn geïnfecteerd, zodat de stammen geen exacte weergave zijn van de stammen die op dit moment worden overgedragen. Aanvullende screening op recent verworven HI-infecties met behulp van een STARHS assay (Serologic Testing Algorithm for Recent HIV Seroconversions) verdient dus aanbeveling. Ook zou meer aandacht besteed moeten worden aan onderzoek naar het vóórkomen van dual en triple infecties en de betekenis voor het beloop van de infectie en van de epidemie¹³.

Conclusies

De huidige kiemsurveillance van HIV wordt gecoördineerd door de SHM (landelijk) en het UMCU (5 centra). De uitvoering van de genotypering vindt plaats in 6 laboratoria. Koppeling tussen klinische en epidemiologische gegevens is bij beide coördinerende centra te maken. Baseline genotypering van *pol* bij alle nieuwe gediagnosticeerde HIV+ (b.v. in combinatie met een test voor recente HIV infecties) is wenselijk zodat selectiebias beperkt wordt en een representatief beeld van HIV subtypen en resistente stammen in Nederland wordt verkregen.

Referenties

1. AIDS epidemic update. Global Summary, UNAIDS, Geneva, Switzerland; 2005 p.1 [www.unaids.org]
2. Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA et al. HIV-1 nomenclature proposal. Science 2000; 288:55-6.
3. Los Alamos National Laboratory. The circulating recombinant forms (CRF's). Los Alamos, NM: Los Alamos National Laboratory, 2004. (<http://hiv-web.lanl.gov>).
4. Laar MJW van de, ELM Op de Coul (eds). HIV and STI in the Netherlands in 2003 An update: November 2004. RIVM report 44100020/2004. Bilthoven, the Netherlands [www.soahiv.nl].
5. Gras L, Sighem AI van, Zaheri S, Valkengoed IG van, Wolf F de. Monitoring of human immunodeficiency virus (HIV) infection in the Netherlands. Report 2004. Stichting HIV Monitoring, Amsterdam, the Netherlands.
6. Op de Coul E, Schoot A van der, Goudsmit J, Burg R van de, Janssens W, Heyndrickx L, Groen G van der, Cornelissen M. Independent introduction of transmissible F/D recombinant HIV-1 from Africa into Belgium and the Netherlands. Virology 2000 270(2):267-277.
7. Jaarverslag 2004. Stichting HIV Monitoring, Amsterdam.
8. Wensing AMJ, Vijver DA van de, Angarano G et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management JID 2005;192: 958-967.
9. Katzenstein TL, Jorgensen LB, Permin H et al. Nosocomial HIV transmission in an outpatient clinic detected by epidemiological and phylogenetic analysis. AIDS 1999 13(13):1779-81.
10. Blanchard A, Ferris S, Chamaret S, Guetard D, Montagnier L. Molecular evidence for nosocomial transmission of human immunodeficiency virus from a surgeon to one of his patients. J Virol 1998 72 (5):4537-40.
11. Richtlijn Antiretrovirale behandeling 2005. Nederlandse Vereniging van AIDS Behandelaren (NVAB), Utrecht, www.nvab.org.
12. Wensing A, Vijver D van de, Bethum P van et al. Eerste representatieve onderzoek naar de omvang van HIV-baseline resistentie en de verspreiding van HIV-subtypen in Nederland [abstract VIZ, IB 16(6):213.
13. Smith D, Richman D, Little S, HIV superinfection. JID 2005; 192:438-444.

4.15 Respiratory syncytial virus

Auteurs

Dr. T.G. Kimman (RIVM), Dr. B. Wilbrink (RIVM) en Dr. W. Luytjes (NVI)

Inleiding

Respiratory syncytial virus (RSV) is de belangrijkste verwekker van bronchiolitis en pneumonie bij jonge kinderen en één van de belangrijkste redenen voor ziekenhuisopname van kinderen tot tweejarige leeftijd. Herinfecties komen vaak voor. Bij gezonde personen verlopen herinfecties meestal mild of symptomloos, maar bij ouderen en immuungecompromitteerden kunnen herinfecties een aanzienlijke ziektelast en sterfte met zich meebrengen. RSV-infecties kunnen gevolgd worden door langdurige perioden van *childhood wheezing* en mogelijk zijn ernstige RSV-infecties betrokken bij de ontwikkeling van astma. RSV-infecties verlopen met name ernstig bij kinderen met onderliggend lijden (congenitale hartafwijkingen, bronchopulmonaire dysplasie, cystic fibrosis), bij vroeggeboren kinderen en bij kinderen jonger dan drie maanden¹⁻⁴. De verwachting is dat de ontwikkeling van een vaccin tegen RSV de ziektelast en sterfte aanzienlijk kan reduceren.

RSV bestaat uit een enkel serotype, maar er kunnen twee antigen subgroepen onderscheiden worden: A en B. De subgroepen vertonen een drie- tot viervoudig verschil in neutralisatie met specifieke antisera. Het bestaan van de subgroepen A en B en de ermee gepaard gaande gedeeltelijke kruisbescherming kunnen het verloop van herinfecties en de effectiviteit van vaccinatie bepalen. Het antigene dimorfisme is vooral duidelijk met monoclonale antilichamen gericht tegen het virale G-eiwit. Met gebruik van reconvalescente sera blijken de twee subgroepen 25% antigeen verwant *overall*, maar de F-eiwitten zijn 50% antigeen verwant, en de G-eiwitten slechts 1-7%. De twee subgroepen zijn op genetisch niveau voor 80% identiek. De meeste (maar niet alle) onderzoekers rapporteren dat subgroep A stammen virulenter zijn dan subgroep B stammen. Verschillen in aminozuursequenties tussen bepaalde stammen van de twee subgroepen kunnen in het G-eiwit oplopen tot 20%. Zulke stammen kunnen tijdens de jaarlijkse epidemieën co-circuleren. Gedurende opeenvolgende jaren wordt er langzaam antigene variatie in het G-eiwit opgebouwd. De betekenis van antigene variatie voor kruisbescherming *in vivo* is niet duidelijk⁵.

Jaarlijks komen gedurende de wintermaanden epidemieën van RSV voor, waarbij de incidentie bij nul tot vierjarigen het hoogst is (jaarlijkse incidentie 180 per 100.000). In de periode 2000-2004 bedroeg het aantal ziekenhuisopnames voor RSV-pneumonie jaarlijks 531 en voor bronchiolitis 1723. Verreweg de meeste gehospitaliseerde patiënten zijn jonger dan 1 jaar. De totale kosten hiervan (dus exclusief de niet gehospitaliseerde patiënten) worden geschat op 7,7 miljoen euro per jaar (prijsniveau 2000). DALY's ten gevolge van RSV worden geschat op 2200⁶.

Omdat nog geen vaccin tegen RSV beschikbaar is, bestaat de huidige behandeling vooral uit ondersteunende therapie. Sinds kort is een gehumaniseerd monoclonaal antilichaam (Palivizumab) beschikbaar dat gericht is tegen een geconserveerd deel van het virale F-eiwit en dat geregistreerd is voor preventie van ernstige RSV-infecties bij jonge kinderen met een verhoogd risico op hospitalisatie.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Op dit moment vindt er in aanvulling op de primaire diagnostiek geen routinematige nadere karakterisering van RSV stammen plaats. Hierbij is opgemerkt dat de diagnostiek vooral berust op sneltesten en dat RSV weinig gekweekt wordt. Er wordt op dit moment op verschillende plaatsen gewerkt aan ontwikkeling van een vaccin en van nieuwe antivirale

middelen. Indien deze beschikbaar komen, is het gewenst om inzicht te hebben in de dynamiek van moleculaire veranderingen van RSV. Indicaties voor nadere typering van RSV isolaten zijn:

- Met het oog op het beschikbaar komen van een vaccin tegen RSV is het van belang om te kunnen onderbouwen dat een dergelijk vaccin effectief is tegen in Nederland voorkomende RSV stammen. Hiervoor is inzicht nodig in de beschermende effectiviteit van een dergelijk vaccin tegen verschillende stammen en de dynamiek van stamvariatie in Nederland.
- Documenteren dat geen belangrijke wijzigingen in virulentie van RSV optreden.
- Borgen dat de virologische diagnostiek (met name moleculaire diagnostiek) alle RSV stammen detecteert.
- Documenteren dat het profylactische gebruik van Palivizumab (en evt. nieuwe antivirale middelen) effectief blijft. Experimenteel is namelijk aangetoond RSV stammen kunnen verschillen in gevoeligheid voor Palivizumab⁷.

Huidige kiemsurveillance

N.v.t.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

N.v.t.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

N.v.t.

Gewenste aanpassingen in kiemsurveillance

Jaarlijks 20 - 40 stammen karakteriseren door middel van sequencing van het F- en G-eiwit.

Conclusies

Zoals beschreven vindt op dit moment in Nederland geen routinematige nadere karakterisatie plaats van RSV isolaten. Met het oog op vaccinontwikkeling, en het beschikbaar komen van een vaccin, het bewaken van virulentie-veranderingen, en het optimaliseren van diagnostiek en profylaxe verdient het aanbeveling om een collectie RSV-stammen op te bouwen en deze nader te karakteriseren voor deze doeleinden.

Referenties

1. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001;344: 1917–1928.
2. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus in adults. *Clin Microbiol Rev* 2000;13: 371–384.
3. Sigurs, N. Epidemiologic and clinical evidence of a respiratory syncytial virus-reactive airway disease link. *Am. J. Respir. Crit Care Med* 2001;163:S2-S6.
4. Schwarze J, O'Donnell DR, Rohwedder A, Openshaw PJM. Latency and persistence of respiratory syncytial virus despite T cell immunity. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:801–805.
5. Collins PL, Chanock RM, Murphy BR. Respiratory syncytial virus. In: *Fields Virology*, 4th Edition, Editors Knipe D.M. et al. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001, pp. 1443 – 1485.
6. Kimman TG, Plas SM van der, Al MJ, Van Oosten M, Van Gageldonk-Lafeber AB, Vermeer-de Bondt PE. Respiratory syncytial virus. In: *The national immunisation programme in the Netherlands. Current status and potential future development*. RIVM report 210021002/2005 Ed. by Melker HE de, SJM Hahné, Boer de IM, 2005, pp. 161-167.
7. Zhao X, Chen FP, Megaw AG, Sullender WM. Variable resistance to palivizumab in cotton rats by respiratory syncytial virus mutants. *J Infect Dis* 2004;190:1941-1946.

4.16 Coronavirussen

Auteurs

Dr. M. Koopmans (RIVM) en Dr. H. Vennema (RIVM)

Inleiding

De familie *Coronaviridae* omvat virussen van vogels en zoogdieren waaronder de mens. De humane coronavirussen OC43 en 229 E zijn bekend als oorzaak van (meestal vrij mild verlopende) luchtweginfecties. Sinds de ontdekking van SARS coronavirus is echter duidelijk geworden dat het beeld van humane coronavirussen moet worden bijgesteld en dat coronavirussen een veel ernstiger ziektebeeld kunnen veroorzaken. Bovendien vormt de introductie van SARS uit een dierreservoir een onderstreping van het gegeven dat coronavirussen naar andere gastheren kunnen overstappen, wat eerder al was beschreven voor verschillende zoogdieren en vogels (coronavirussen van hond en kat en coronavirussen van rund en kalkoen). Bij onderzoek volgend op de SARS-epidemie zijn nog twee nieuwe humane coronavirussen ontdekt, in Nederland en Canada (NL63^{1,3}) en in Hong Kong (HKU1⁵). Beide virussen zijn geassocieerd met respiratoire verschijnselen vooral bij jonge kinderen^{1,2,5} en hebben geen directe verwanten onder de al bekende coronavirussen.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Kiemsurveillance bij coronavirussen heeft primair tot doel om inzicht te geven in het vóórkomen van de verschillende types coronavirussen en in mogelijke bronnen van infecties in Nederland. In het bijzonder is het van belang coronavirussen te traceren die oorspronkelijk bij zoogdieren voorkomen. Dit inzicht is nodig om tot gerichte preventie over te gaan.

Huidige kiemsurveillance

In het kader van de NIVEL surveillance worden keel/neuswatten van mensen met respiratoire klachten onderzocht op een scala van virale luchtweg infectie verwekkers. Dit wordt gedaan met kweek en moleculaire technieken. Hierin wordt tevens onderzoek naar de nu bekende coronavirussen gedaan. De VWA heeft recent opdracht gegeven aan het CIb om het voorkomen van coronavirussen bij runderen in kaart te brengen.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Niet van toespassing, omdat dit gebeurt in onderzoeksverband, zonder rechtstreekse terugkoppeling.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

€ 80.000

Lacunes in huidige kiemsurveillance

Continuering humane surveillance na 2005 en uitbreiden naar feces monitoring.

Conclusie

Recentelijk zijn verschillende nieuwe (humane) coronavirussen beschreven, waaronder SARS. Inzicht in het vóórkomen en transmissieroutes van deze nieuwe coronavirussen is belangrijk om te bepalen of gerichte preventie mogelijk is. Uitbreiding van de surveillance naar feces is gewenst.

Referenties

1. Hoek L van der, Sure K, Ihorst G, Stang A, Pyrc K, Jebbink MF, Petersen G, Forster J, Berkhout B, Uberla K. Croup is associated with the novel coronavirus NL63. *PLoS Med* 2005;8:e240.
2. Woo PC, Lau SK, Huang Y, Tsoi HW, Chan KH, Yuen KY. Phylogenetic and recombination analysis of coronavirus HKU1, a novel coronavirus from patients with pneumonia. *Arch Virol* 2005.
3. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005;191(4):499-502. Epub 2005 Jan 14.
4. Esper F, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Evidence of a novel human coronavirus that is associated with respiratory tract disease in infants and young children. *J Infect Dis* 2005;191(4):492-8.
5. Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y, Wong BH, Poon RW, Cai JJ, Luk WK, Poon LL, Wong SS, Guan Y, Peiris JS, Yuen KY. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol*. 2005;79(2):884-95.

5 Bacteriën

5.1 *Bordetella pertussis* en *Bordetella parapertussis*

Auteurs

Prof. Dr. F.R. Mooi (RIVM), Ir. S. de Greeff (RIVM) en Dr. M.F. Peeters (SL. Tilburg).

Inleiding

Kinkhoest wordt veroorzaakt door drie nauw verwante bacteriën, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis* en *Bordetella bronchiseptica*. In Nederland worden de meeste kinkhoestgevallen veroorzaakt door *B. pertussis* [95%] gevolgd door *B. parapertussis* [5%], terwijl *B. bronchiseptica* slechts sporadisch wordt geïsoleerd uit patiënten. In veel landen wordt al sinds de vijftiger jaren gevaccineerd tegen kinkhoest. Ondanks een hoge vaccinatiegraad [in Nederland >96%] is kinkhoest nog steeds een endemische ziekte. De laatste twintig jaar is er bovendien sprake van een aanzienlijke toename van kinkhoest in gevaccineerde populaties^{1,2}. Voor deze toename worden een aantal verklaringen aangedragen waaronder betere diagnostiek, toegenomen aandacht, wegebbende immuniteit en verandering van de bacteriepopulatie³.

In Nederland werd in 1996 een aanzienlijke toename in aangiften geconstateerd¹. Deze toename is sterk geassocieerd met de opkomst van één *B. pertussis* kloon⁴ en het is zeer waarschijnlijk dat zowel wegebbende immuniteit als verandering in de bacteriepopulatie een rol spelen bij de wederopkomst van kinkhoest in Nederland⁵. Surveillance in Nederland vindt plaats op basis van aangiften, ziekenhuisopnamen, positieve serodiagnostiek bevindingen, sterfte en, incidenteel, op basis van sero-epidemiologie. Zowel aangiften als ziekenhuisopnamen laten een patroon van epidemische pieken zien, die om de twee tot drie jaar ontstaan.

In de periode 1989 t/m 1995 waren de incidenties op basis van aangiften en ziekenhuisopnames respectievelijk 2,3 en 1,2 per 100.000. Na 1995, in de periode 1996 t/m 2003 schommelden deze waarden tussen 16,0/100.000 en 50,2 /100.000 voor aangiften en 1,6 en 3,3 voor de ziekenhuisopnames. Het aantal absolute aangiften schommelde tussen de 2.671 en 8.030. De hoogste leeftijdspecifieke incidentie werd in de periode 1996-2003, met uitzondering van 1997 toen de piek bij de nuljarigen lag, gevonden in vijf tot negenjarigen (variërend van 84 tot 302/100.000 in 2001)⁷.

Vooral bij oudere leeftijdscategorieën is er sprake van een onderschatting van de kinkhoestincidentie, omdat veel gevallen niet worden herkend of aangegeven. Op basis van een sero-epidemiologische studie, uitgevoerd in 1995, werd de infectiefrequentie in Nederland geschat op ongeveer 6% [ong. 1 miljoen infecties per jaar]. De hoogste infectiefrequentie werd gevonden in 20- tot 24 jarigen. Soortgelijke waarnemingen zijn gedaan in andere landen⁹. Hoewel de meeste infecties in adolescenten en volwassenen mild of sub-klinisch verlopen, dragen zij bij aan de transmissie van kinkhoest naar de meest kwetsbare groepen, neonaten die niet of nog onvoldoende gevaccineerd zijn. Circulatie van kinkhoest onder adolescenten en volwassenen veroorzaakt significante economische schade¹⁰.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Kiemsurveillance van infectieziekten waartegen gevaccineerd wordt, is nodig om te anticiperen op veranderingen in de pathogeenpopulatie en om oorzaken van verheffingen vast te stellen. De kinkhoestepidemie die sinds 1996 heerst, werd voorafgegaan door veranderingen in de bacteriepopulatie. Dit illustreert dat kiemsurveillance een belangrijke rol kan spelen als *early warning system*. Een vroegtijdige herkenning van een epidemie is

belangrijk omdat veel maatregelen effectiever zijn als ze vroeg in de epidemische cyclus worden getroffen. Hierbij kan gedacht worden aan voorlichting (bijvoorbeeld ter bescherming van de neonat) en veranderingen in het vaccinatieschema (gerichte boosters). Onverwachte epidemische verheffingen van RVP-ziekten duiden op een verandering in het vaccin of de pathogeenpopulatie en het is van belang beide mogelijkheden te onderzoeken. Het is belangrijk om kiemsurveillance en klinische surveillance te integreren. Zo'n integratie heeft bijvoorbeeld een belangrijke bijdrage geleverd aan het vinden van de meest waarschijnlijke oorzaak van de epidemie die in 1996 is begonnen. Veranderingen in de pathogeenpopulatie kunnen op korte termijn bestreden worden door aanpassing van vaccinatieschema's en doses. Als er sprake is van immuun-escape kan men, op langere termijn, de samenstelling van het vaccin veranderen.

In het bijzondere geval van kinkhoest speelt bovendien dat in januari 2005 een hele-cel vaccin, dat een brede immuniteit opwekt, vervangen is door een acellulair vaccin, dat een veel nauwere immuniteit opwekt. Er zijn aanwijzingen dat hele-cel vaccins bescherming bieden tegen *B. parapertussis*, terwijl dat voor acellulaire vaccins niet geldt¹¹. Invoering van acellulaire vaccins kan resulteren in een toename van *B. parapertussis* en *B. bronchiseptica* infecties.

Huidige kiemsurveillance

Klinische isolaten worden op ad hoc basis naar het RIVM (LIS) gestuurd ter confirmatie op species niveau. Het aantal isolaten wisselt sterk per jaar [van 16 tot 80 in de periode 2000 t/m 2004] en vertoont een dalende lijn omdat PCR de kweek als diagnostisch criterium aan het vervangen is. Bovendien wordt de diagnose kinkhoest in het merendeel van de gevallen serologisch gesteld, waarbij geen monster voor PCR of kweek wordt afgenomen. Een relatief groot deel (- 50%) van de kiemen wordt geïsoleerd uit de leeftijdscategorie 0 t/m 12 maanden.

Stammen die naar het RIVM worden gestuurd, worden geserotypeerd en gegenotypeerd. Met serotypering wordt het fimbria-type bepaald dat de stam produceert. Fimbriae spelen een belangrijke rol bij bescherming en zijn een onderdeel van het vijfcomponenten vaccin dat in 2007 (of later) wordt ingevoerd. Veranderingen in fimbria-typen zijn indicatief voor veranderingen in de populatie-immuniteit en kunnen dus gebruikt worden als *early warning*¹³. Genotypering op genomisch niveau wordt gebruikt om verschuivingen in de Bordetella populatie waar te nemen. Zulke verschuivingen zijn immers vaak gerelateerd aan de populatie-immuniteit. Daarnaast worden specifieke genen getypeerd, waarvan de producten onderdeel zijn van het kinkhoestvaccin. Met deze methode zijn in het verleden escapevarianten geïdentificeerd en de opkomst van deze varianten is geassocieerd met de toename in kinkhoest³.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Binnen een aantal dagen [drie tot zeven dagen] na isolatie van een Bordetella stam kan de uitslag van de sero- en genotypering worden gegeven. In het algemeen is typering van één stam echter niet informatief, omdat het gaat om het constateren van trends en niet om individuele patiëntendiagnostiek of bronopsporing. In de praktijk zijn minimaal 30 en, idealiter 50-100, stammen nodig om een trend vast te stellen. De huidige responsetijd ligt dan ook bij 6 maanden tot een jaar, namelijk de tijd die nodig is om voldoende stammen verzamelen voor een trendanalyse. Omdat het aanpassen van vaccins vele jaren kost, is het de vraag of er met een kortere responsetijd winst te behalen valt. Andere preventieve maatregelen, zoals voorlichtingscampagnes en boostervaccinaties, zouden wel effectiever worden bij een kortere response tijd.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

€313.845 (VWS budget voor RIVM).

Lacunes in huidige kiemsurveillance

Er wordt in Nederland niet op een systematische en wetenschappelijk verantwoorde wijze kinkhoestkiemen verzameld. De huidige kiemsurveillance van kinkhoest is waarschijnlijk niet representatief voor de circulerende Bordetella-populatie. Zowel wat betreft patiëntenpopulatie (oververtegenwoordiging jonge kinderen) als wat geografische spreiding betreft. Verder vertoont het aantal ingezonden kiemen een dalende lijn doordat PCR kweek aan het vervangen is voor de diagnose van kinkhoest. Bovendien wordt de diagnose kinkhoest in het merendeel van de gevallen serologisch gesteld, waarbij geen monster voor PCR of kweek wordt afgenomen. Deze factoren dragen ertoe bij dat de grootte van de bemonstering van de circulerende bacteriepopulatie onvoldoende is. Voor een vroegtijdige constatering van een verandering in de Bordetella populatie (waarbij immers de nieuwe kloon aanvankelijk in lage frequenties voorkomt) zijn 50 tot 100 stammen per jaar nodig. Wij pleiten voor een systeem waarbij een aantal laboratoria of huisartsen, met een goede geografische verspreiding, naast een monster voor PCR of serologie ook een monster voor kweek afnemen. In de praktijk betekent dit, dat in plaats van één, twee, swabs afgenomen moeten worden.

Conclusies

Kiemsurveillance van kinkhoest heeft de afgelopen jaren zijn waarde bewezen door een verklaring te geven voor de toegenomen incidentie en gegevens aan te dragen op basis waarvan kinkhoestvaccins en kinkhoestvaccinatie verbeterd kunnen worden. De kwaliteit van de kiemsurveillance wordt bedreigd omdat er in Nederland niet op een systematische en wetenschappelijk verantwoorde wijze kinkhoestkiemen worden verzameld. Een verantwoorde kiemsurveillance kan relatief eenvoudig opgezet worden door gebruik te maken van de bestaande infrastructuur, waarbij naast een monster voor PCR of serologie ook een monster voor kweek wordt afgenomen door een geselecteerd aantal laboratoria en/of door huisartsen.

Referenties

1. Melker HE de, Schellekens JF, Neppelenbroek SE, Mooi FR, Rumke HC, Conyn-van Spaendonck MA. Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observations on surveillance data. *Emerg Infect Dis* 2000; 6(4):348-357.
2. Summary of Notifiable Diseases - United States, 2003. *MMWR R* 2005; 52(54):1-86.
3. Mooi FR, Loo IH van, King AJ. Adaptation of Bordetella pertussis to vaccination: a cause for its reemergence? *Emerg Infect Dis* 2001; 7(3 Suppl):526-528.
4. Loo IH, Heuvelman KJ, King AJ, Mooi FR. Multilocus sequence typing of Bordetella pertussis based on surface protein genes. *J Clin Microbiol* 2002; 40(6):1994-2001.
5. Boven M van, Melker HE de, Schellekens JF, Kretzschmar M. A model based evaluation of the 1996-7 pertussis epidemic in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2001; 127(1):73-85.
6. Greeff SC de, Schellekens JF, Mooi FR, de Melker HE. Effect of vaccination against pertussis on the incidence of pertussis in The Netherlands, 1996-2003. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(17):937-943.
7. Nardone A, Pebody RG, Maple PA, Andrews N, Gay NJ, Miller E. Sero-epidemiology of Bordetella pertussis in England and Wales. *Vaccine* 2004; 22(9-10):1314-1319.
8. Lee GM, Lett S, Schauer S, LeBaron C, Murphy TV, Rusinak D et al. Societal costs and morbidity of pertussis in adolescents and adults. *Clin Infect Dis* 2004; 39(11):1572-1580.
9. David S, Furth R van, Mooi FR. Efficacies of whole cell and acellular pertussis vaccines against Bordetella parapertussis in a mouse model. *Vaccine* 2004; 22(15-16):1892-1898.
10. Miller E, Vurdien JE, White JM. The epidemiology of pertussis in England and Wales. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1992; 2(13):8152-8154.

5.2 *Neisseria meningitidis*

Auteurs

Dr. L.M. Schouls (RIVM), Ir. S.C. de Greeff (RIVM) en Dr. A. van der Ende (NRBM)

Inleiding

Meningokokkenziekte wordt veroorzaakt door de Gram-negatieve bacterie *Neisseria meningitidis*. Op basis van de antigene eigenschappen van het polysaccharidekapsel kunnen diverse serogroepen onderscheiden worden. De verdeling van de serogroepen is afhankelijk van de geografische locatie en de samenstelling van de bevolking. Meningokokken zijn normale commensalen die in keel van 5-20% van kinderen en jong volwassenen gevonden worden, maar onder volwassenen is het dragerschap beduidend lager. In Africa, onder de Sahara gordel, zijn de groep A-meningokokken verantwoordelijk voor epidemische meningokokkenziekte. Tegenwoordig zijn er in Nederland evenals in de rest van Europa en in de USA nauwelijks gevallen van serogroep A-meningokokkenziekte meer hoewel tussen 1970 en 1980 het aantal gevallen van serogroep A-meningokokkenziekte in Nederland nog significant was. In Europa wordt meningokokkenziekte voornamelijk veroorzaakt door serogroep B en in minder mate door serogroep C-meningokokken (NmenC)⁸. Voor 1999 was serogroep B de dominante serogroep in Nederland, maar daarna ontstond er een alarmerende toename van het aantal gevallen van invasieve ziekte veroorzaakt door serogroep C. Dit heeft geleid tot de introductie van een polysaccharideconjugaatvaccin in het Rijksvaccinatieprogramma in 2002². De belangrijkste klinische presentaties van meningokokkenziekte zijn meningitis en ernstige sepsis. Ondanks de beschikbaarheid van afdoende behandelingswijzen is de mortaliteit van meningokokkenziekte in Europa nog steeds 10%.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Vaccinatie tegen NmenC is sinds 2002 opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma. Kiemsurveillance van infectieziekten zoals invasieve meningokokkenziekte is van belang om veranderingen in de pathogeenpopulatie vroegtijdig te kunnen waarnemen en om oorzaken van onverwachte verheffingen vast te stellen. Door de vaccinatie tegen de pathogeen kan er een verandering ontstaan in de meningokokken populatie. Veranderingen in de bacteriepopulatie kunnen aanwijzingen opleveren dat de bacterie zich anders gaat gedragen of een ander reservoir krijgt.

Populatiestudies hebben aangetoond dat invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt wordt door een beperkt aantal genotypes die ook wel hypervirulente klonen genoemd worden⁴. Echter er zijn bepaalde typen die alleen uit dragers geïsoleerd worden en nauwelijks geassocieerd zijn met ziekte³.

Meningokokken wisselen met hoge frequentie genetisch materiaal uit. Het gevolg hiervan is dat het meningokokkenspecies een hoge genetische diversiteit heeft dat tot uiting komt in het grote aantal genotypes dat geïdentificeerd kan worden met multi-locus sequence typing (MLST). Ook de genen die coderen voor het kapsel van de bacterie kunnen uitgewisseld worden. Dit zou kunnen leiden tot een meningokok met een B-kapsel, maar met de virulentie-eigenschappen van een serogroep C-meningokok⁶. Vaccinatie met het NmenC-kapsel zou hiervoor een selectieve druk kunnen vormen. Het vroegtijdig kunnen detecteren van een dergelijke kapselswitch is een belangrijke reden om stammen te typeren.

Studies hebben aangetoond dat er veel varianten zijn van het membraameiwit PorA, de component die de belangrijkste vaccinkandidaat is voor het vaccin tegen NmenB^{1,5}. De varianten ontstaan door genetische uitwisseling en recombinatie van segmenten van de porA-

genen. Bij gebruik van een PorA vaccin zou er door selectiedruk een snelle toename van PorA *escape*-varianten kunnen ontstaan. Daarnaast bestaat ook de mogelijkheid dat er stammen geselecteerd worden die geen PorA meer tot expressie brengen. Dat dit een reële bedreiging is bleek enige jaren geleden toen in Nederland een uitbraak van meningokokkenziekte optrad die veroorzaakt werd door meningokokken die geen PorA tot expressie brachten⁷. Als een PorA-vaccin in Nederland ingevoerd gaat worden is het daarom van belang om de samenstelling van de porA-genen en expressie van het PorA-eiwit in meningokokkenstammen te onderzoeken.

Huidige kiemsurveillance

Ongeveer 85% van alle *N. meningitidis*-isolaten die geassocieerd zijn met invasieve ziekte worden voor typering naar het Nederlands Referentielaboratorium voor bacteriële meningitis gestuurd (NRBM). In het NRBM wordt bepaald tot welke serogroep, serotype (PorB) en serosubtype (PorA) de *N. meningitidis* isolaten behoren. Daarnaast worden de variabele delen van het porA-gen ook nog middels DNA sequentieanalyse gekarakteriseerd. Verder wordt een op de vijf *N. meningitidis*-stammen gekarakteriseerd met MLST, de methode die gezien wordt als de gouden standaard voor genotypering van *N. meningitidis*⁴. Het NRBM voert het verzamelen en typeren van de *N. meningitidis* uit in opdracht van het RIVM. Hiertoe is met het NRBM een contract afgesloten dat al vele jaren actief is.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Meningokokkenziekte is een B-ziekte en daardoor dus meldingsplichtig. Van de *N. meningitidis* stammen die perifere labs naar het NRBM sturen, wordt binnen 1 tot 2 weken typering uitgevoerd en worden de resultaten teruggerapporteerd aan de inzender. De genotypering is vooral van belang voor de studie van de epidemiologie van *N. meningitidis* en meestal niet van direct belang voor de patiënt of de volksgezondheid, tenzij er sprake is van een mogelijke uitbraak. Typering van enkele stammen is meestal niet informatief, maar pas na analyse van grotere aantallen stammen kunnen populatieveranderingen waargenomen worden. Om trends te kunnen vaststellen zal de responsetijd daardoor ongeveer zes maanden tot een jaar gaan bedragen.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

Voor 2005 is voor het bacteriële meningitisproject (beschreven onder paragrafen 6.2, 6.3 en 6.4 van dit rapport) € 613.375 toegekend door VWS. Van dit budget wordt onderzoek voor alle verwekkers van bacteriële meningitis betaald, inclusief een bedrag van € 100.000 voor het contract met het NRBM.

Lacunes in de huidige kiemsurveillance

Het verzamelen van *N. meningitidis* stammen voor systematisch en wetenschappelijk epidemiologisch onderzoek is goed geregeld. Het NRBM ontvangt uit de periferie het grootste deel (dekking circa 85%) van de *N. meningitidis* isolaten uit patiënten met invasieve ziekte. Aanpassing om kiemen te verzamelen lijkt op dit moment niet noodzakelijk.

Conclusies

N. meningitidis isolaten die invasieve ziekte veroorzaken, worden op systematische en verantwoorde wijze verzameld en getypeerd. De kiemsurveillance omvat sero- en genotyperen van de stammen, waardoor verandering in de bacteriepopulaties goed gevolgd kan worden. Aanpassing van de *N. meningitidis* kiemsurveillance lijkt op dit moment niet noodzakelijk.

Referenties

1. Alcalá B, Salcedo C, Arreaza L *et al.* Antigenic and/or phase variation of PorA protein in non-subtypable *Neisseria meningitidis* strains isolated in Spain. *J Med Microbiol* 2004; 53(Pt 6):515-8.
2. Vries M de, Dankert J, Ruijs H, Timen A, Greeff S de, Melker H de. Algemene vaccinatie tegen meningokokken C en pneumokokken; samenvatting van het advies van de Gezondheidsraad. [Universal vaccination against group C meningococci and pneumococci; advice from the Health Council of the Netherlands]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 156:2-3.
3. Jolley KA, Kalmusova J, Feil EJ *et al.* Carried meningococci in the Czech Republic: a diverse recombining population (vol 38, pg 4492, 2000). *J Clin Microbiol* 2002; 40(9):3549-50.
4. Maiden MC, Bygraves JA, Feil E *et al.* Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:3140-5.
5. Martin SL, Borrow R, Ley P van der, Dawson M, Fox AJ, Cartwright KA. Effect of sequence variation in meningococcal PorA outer membrane protein on the effectiveness of a hexavalent PorA outer membrane vesicle vaccine. *Vaccine* 2000; 18(23):2476-81.
6. Swartley JS, Marfin AA, Edupuganti S *et al.* Capsule switching of *Neisseria meningitidis*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94(1):271-6.
7. Ende A van der, Hopman CT, Keijzers WC *et al.* Outbreak of meningococcal disease caused by PorA-deficient meningococci. *J Infect Dis* 2003; 187(5):869-71.
8. Ende A van der, Spanjaard L, Dankert J. Bacterial Meningitis in the Netherlands. 31th Annual Report of the Netherlands Reference Laboratory for Bacterial Meningitis 2003; 1-50.

5.3 Haemophilus influenzae

Auteurs

Dr. L.M. Schouls (RIVM), Ir. S.C. de Greeff (RIVM) en Dr. A. van der Ende (NRBM)

Inleiding

Isolaten van de Gram-negatieve bacterie *Haemophilus influenzae* kunnen verdeeld worden in twee grote groepen: niet-gekapselde (niet-typeerbare) en gekapselde stammen. Niet-gekapselde stammen die gevonden worden in de nasopharynx, worden meestal als commensalen beschouwd². Desondanks zijn zij vaak de oorzaak van otitis media en bronchitis, maar veroorzaken slechts zelden invasieve infecties. Stammen met een polysaccharide kapsel worden, op basis van de reactiviteit met specifieke antisera, aangeduid als serotypes a t/m f³. Alle gekapselde stammen kunnen ernstige invasieve ziekten veroorzaken zoals meningitis, sepsis, epiglottitis, cellulitis and arthritis. Toch wordt het overgrote deel van de invasieve ziekte veroorzaakt door *H. influenzae* serotype b (Hib). Voor de introductie van het Hib-vaccin in het Rijksvaccinatieprogramma in 1993 was Hib de belangrijkste oorzaak van meningitis in Nederland. Door vaccinatie is aantal gevallen van invasieve Hib-ziekte echter aanzienlijk afgenomen. Voor de introductie van het vaccin werden er jaarlijks circa 800 invasieve Hib-infecties gemeld en 90% hiervan trad op bij kinderen onder de vijf jaar (incidentie: 78/100.000)⁷. De helft van de infecties resulteerden in meningitis, voornamelijk onder jonge kinderen (mediane leeftijd zes tot twaalf maanden) en 15-30% veroorzaakte epiglottitis (mediane leeftijd twee- tot driejaren). De mortaliteit van *H. influenzae* meningitis is minder dan 5%, maar restverschijnselen zoals gehoorverlies en toevallen treden regelmatig op.

Hoewel de incidentie van invasieve Hib ziekte na de introductie van het vaccin aanzienlijk afgenomen is⁶, bleek in 2002 en 2003 een significante toename op te treden (17 gevallen in 2002, 31 in 2002 en 33 in 2003)⁴. Opvallend is dat vooral de incidentie onder volwassenen toegenomen is en inmiddels gelijk is aan het niveau van 1996. Dit betekent dat de helft van het aantal gevallen van invasieve Hib ziekte nu onder volwassenen plaatsvindt. Van alle kinderen met invasieve Hib in de leeftijdsgroep die in aanmerking komt voor vaccinatie, nam het deel met vaccinfalen toe van 50% in 2001 tot 88% in 2002 en 76% in 2003.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Vaccinatie tegen Hib is sinds 1993 opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma. Kiemsurveillance van infectieziekten zoals invasieve Hib-ziekte is van belang om veranderingen in de pathogeenpopulatie vroegtijdig te kunnen waarnemen en om oorzaken van onverwachte verheffingen vast te stellen. Door de vaccinatie tegen Hib is er een verandering ontstaan in de samenstelling van de Hib-populatie⁵. Veranderingen in de bacteriepopulatie kunnen aanwijzingen opleveren dat de bacterie zich anders gaat gedragen, andere antigene eigenschappen verwerft of een ander reservoir krijgt. Bij Hib lijkt er een duidelijke verschuiving te zijn naar een ander reservoir. Circuleerden de Hib-stammen voor het vaccinatietijdperk voornamelijk onder de jonge kinderen, nu lijkt circulatie van de Hib stammen juist vooral in de groep van de volwassenen op te treden. Veranderingen van de immunogene eigenschappen van de bacterie wordt echter ook niet uitgesloten. In de recente jaren is er ook een duidelijke toename van vaccinfalen. De vraag is of dit veroorzaakt wordt door veranderingen in de circulerende bacteriën waardoor er imune escape-varianten ontstaan of dat er sprake is van *waning immunity*. Veranderingen in het vaccinatieschema zoals de recente introductie van het acellulaire kinkhoestvaccin kunnen een nadelige invloed hebben op de immuunrespons tegen Hib¹. Daarnaast zou dit kunnen bijdragen aan verdere veranderingen in bacteriepopulatie bijvoorbeeld doordat varianten waartegen het vaccin iets

minder goed beschermt, kunnen ontsnappen aan de vaccin geïnduceerde immuniteit. Om dergelijke veranderingen vroegtijdig te kunnen waarnemen is karakterisering van de Hib-bacterie van groot belang.

Huidige kiemsurveillance

Ongeveer 85% van alle *H. influenzae*-isolaten die geassocieerd zijn met invasieve ziekten worden voor typering naar het Nederlands Referentielaboratorium voor bacteriële meningitis gestuurd (NRBM). In het NRBM wordt bepaald tot welk serotype de *H. influenzae*-isolaten behoren. Het NRBM voert deze taak uit in opdracht van het RIVM. Hiertoe is met het NRBM een contract afgesloten dat al vele jaren actief is. In het RIVM (LTR) worden daarnaast voorlopig ook alle Hib-stammen, die na de introductie van het vaccin verzameld zijn, moleculair getypeerd met genotypische methoden.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Serotypering *H. influenzae*-stammen (NRBM) wordt binnen een aantal dagen, nadat de stam ingestuurd is, uitgevoerd. De resultaten van serotyperings worden ook teruggerapporteerd aan de inzender. De genotypering is vooral van belang voor de studie van de epidemiologie van Hib en niet van direct belang voor de patiënt. Vanaf de zomerperiode van 2005 zullen stammen maandelijks geanalyseerd worden in de genotypering. Echter typering van enkele stammen is niet informatief. Om trends te kunnen vaststellen, zal de responsetijd daardoor ongeveer zes maanden tot een jaar gaan bedragen. Resultaten van de typering worden gepubliceerd in het jaarverslag van het NRBM en zullen vanaf 2006 ook beschikbaar zijn via een website.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

Voor het bacteriële meningitis project is € 613.375 toegekend door VWS (zie toelichting paragraaf 6.2).

Lacunes in de huidige kiemsurveillance

Het verzamelen van *H. influenzae*-stammen voor systematisch en wetenschappelijk epidemiologisch onderzoek is goed geregeld. Het NRBM ontvangt uit de periferie het grootste deel (dekking circa 85%) van de *H. influenzae*-isolaten uit patiënten met invasieve ziekte. Aanpassing om kiemen te verzamelen lijkt op dit moment niet noodzakelijk.

Conclusies *H. influenzae*-isolaten die invasieve ziekte veroorzaken worden op systematische en verantwoorde wijze verzameld. De kiemsurveillance heeft zich echter beperkt tot het serotyperen van de stammen. Pas recent is die karakterisering uitgebreid met genotyperingen waardoor verandering in de bacteriepopulaties beter gevolgd kunnen worden. Dit onderzoek wordt momenteel verder uitgebreid om verklaringen te kunnen vinden voor de toename in Hib-vaccinfalen en de toename van Hib-circulatie onder volwassenen.

Referenties

1. McVernon J, Andrews N, Slack MP, Ramsay ME. Risk of vaccine failure after Haemophilus influenzae type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet* 2003; 361(9368):1521-3.
2. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13(2):302-17.
3. Pittman M. Variation and type specificity in the bacterial species *Haemophilus influenzae*. *J Exp Med* 1931; 53:471-95.
4. Rijkers GT, Vermeer-de Bondt PE, Spanjaard L, Breukels MA, Sanders EA. Return of Haemophilus influenzae type b infections. *Lancet* 2003; 361(9368):1563-4.
5. Schouls LM, Ende A van der, Pol I van de, et al. Increase of the Genetic Diversity of *Haemophilus influenzae* Serotype b (Hib) Strains after Introduction of Hib Vaccination in the Netherlands. *J Clin Microbiol* 2005; 43(6):2741-9.
6. Alphen L van, Spanjaard L, Ende A van der, Schuurman I, Dankert J. Effect of nationwide vaccination of 3-month-old infants in The Netherlands with conjugate Haemophilus influenzae type b vaccine: high efficacy and lack of herd immunity. *J Pediatr* 1997; 131(6):869-73.
7. Ende A van der, Spanjaard L, Dankert J. Bacterial Meningitis in the Netherlands. 31th Annual Report of the Netherlands Reference Laboratory for Bacterial Meningitis 2003; 1-50.

5.4 Streptococcus pneumoniae

Auteurs

Dr. L.M. Schouls (RIVM), Ir. S.C. de Greeff (RIVM) en Dr. A. van der Ende (NRBM)

Inleiding

Streptococcus pneumoniae is een Gram-positieve bacterie en een normale bewoner van de bovenste luchtwegen van de mens. De pneumokok kan beschouwd worden als een opportunistische pathogeen die frequent mucosale infecties veroorzaakt zoals sinusitis en otitis media. Echter de bacterie is ook in staat invasieve ziekten te veroorzaken zoals meningitis, sepsis en pneumonie die in 30% van de gevallen geassocieerd is met bacteremie. De morbiditeit en mortaliteit zijn hoog en wereldwijd sterven jaarlijks 3 miljoen mensen ten gevolge van pneumokokkeninfecties. Ongeveer een derde hiervan betreft kinderen jonger dan 5 jaar. Overigens is de hoge mortaliteit niet beperkt tot de ontwikkelingslanden. In de USA sterven er jaarlijks meer mensen aan pneumokokkenziekte dan aan alle andere ziekten waartegen gevaccineerd kan worden samen.

De incidentie van invasieve ziekte veroorzaakt door *S. pneumoniae* is het laatste decennium min of meer constant geweest. Het Nederlands Referentielaboratorium voor bacteriële meningitis (NRBM) registreert jaarlijks ongeveer 200-250 gevallen van meningitis veroorzaakt door *S. pneumoniae*. Circa 40% hiervan zijn kinderen die tien jaar of jonger zijn. Otitis media is de meest frequent voorkomende niet-invasieve ziekte veroorzaakt door dit organisme. De gezondheidsraad schat dat jaarlijks ongeveer 160 gevallen van sepsis, 7500 gevallen van pneumonie en circa 200.000 gevallen van otitis media optreden bij kinderen onder de 11 jaar. Onder ouderen, vooral de 65+ groep, veroorzaakt *S. pneumoniae* vaak pneumonieën. De Gezondheidsraad schat dat in Nederland jaarlijks 48.000 pneumokokkenpneumonieën optreden en dat 10% van deze patiënten wordt in het ziekenhuis opgenomen³. Naar schatting is de helft van deze patiënten 65 jaar of ouder en de mortaliteit onder deze leeftijdsgroep is hoog.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Klassieke typering van *S. pneumoniae* berust op een serologische bepaling die gebaseerd is op de reactie van specifieke antistoffen met het kapselpolysaccharide van de pneumokok. Er zijn minstens 90 verschillende serotypes, maar niet alle serotypes zijn geassocieerd met invasieve ziekte. Op moment zijn de pneumokokkenvaccins gebaseerd op de kapselpolysacchariden van de pathogeen. Er zijn duidelijke verschillende verdelingen van de serotypen in verschillende geografische gebieden in de wereld. Daarom verschilt de *efficacy* van de vaccins van land tot land.

Hoewel er al geruime tijd twee soorten vaccins tegen *S. pneumoniae* bestaan, werd er tot nu toe in Nederland nog niet programmatisch tegen *S. pneumoniae* gevaccineerd. De minister heeft echter besloten dat in 2006 pneumokokkenvaccinatie van zuigelingen in het RVP opgenomen zal worden. Van de twee beschikbare vaccins bestaat het eerste type vaccin uit gezuiverde kapselpolysacchariden afkomstig uit 23 verschillende pneumokokkenserotypes. Dit zijn de serotypen die verantwoordelijk zijn voor grootste deel van pneumokokkenziekte in volwassenen. Dit vaccin is slecht immunogeen in kinderen jonger dan twee jaar en het induceert onvoldoende immunologisch geheugen waardoor hervaccinatie elke vijf jaren vereist is. Voor bescherming van zuigelingen en kinderen is op dit moment slechts één gelicenseerd conjugaat vaccin beschikbaar. Dit vaccin, Prevenar genaamd, bevat kapsel polysacchariden van zeven meest prevalentie serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F en is gekoppeld aan CRM197, een niet-toxische variant van difterie toxine. Dit vaccin biedt theoretisch bescherming tegen ongeveer 60% van de pneumokokkeninfecties in zuigelingen en kinderen in Nederland.

De pneumokok is een van nature competent organisme dat in staat is genen horizontaal over te dragen, inclusief de genen die coderen voor kapselpolysacchariden^{1,4}. Selectie ten gevolge een toegenomen immuniteit onder de bevolking door van vaccinatie kan leiden tot een verschuiving in de verdeling van de prevalent kapseltypen, een fenomeen dat bekend staat als ‘serotype replacement’⁶.

Om te kunnen bepalen wat de efficacy van Prevenar-vaccinatie is, is het van belang de huidige serotypenverdeling in Nederland te kennen. Van groter belang is om verschuivingen in die serotypenverdeling te kunnen waarnemen. *Serotype replacement* zou kunnen leiden tot de noodzaak om de pneumokokken vaccinatie aan te passen, bv. door het kiezen van een ander vaccin met een grotere dekkingsgraad. Verder is het ook van belang te meten of er groepsimmuniteit ontstaat waardoor pneumokokkeninfecties veroorzaakt door de vaccintypen bij ouderen afnemen. Om deze redenen is het van belang pneumokokken te typeren.

Huidige kiemsurveillance

Ongeveer 70% van alle *S. pneumoniae*-isolaten die geassocieerd zijn met meningitis worden door klinisch microbiologische laboratoria voor typering naar het NRBM gestuurd⁵. Dit gebeurt op vrijwillige basis in het kader van de nationale surveillance van liquorisolaten. Daarnaast werden in toenemende mate bloedisolaten van pneumokokken ingestuurd die voornamelijk afkomstig zijn uit 65+ers. Omdat dit aantal bloedisolaten erg groot werd is in 2003 aan de inzendende labs minder van deze bloedisolaten naar het NRBM te sturen. In het NRBM wordt het serotype en de gevoeligheid voor penicilline en chlooramfenicol bepaald. Als genotyperingsmethode is MLST beschikbaar, maar deze wordt in Nederland niet routinematig toegepast op *S. pneumoniae*. Het NRBM voert het verzamelen en typeren van de *S. pneumoniae* uit in opdracht van het RIVM. Hiertoe is met het NRBM een contract afgesloten dat al vele jaren actief is.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Serotypering van *S. pneumoniae* stammen wordt binnen een aantal dagen nadat de stam ingestuurd is uitgevoerd. De resultaten van serotyperingen worden ook teruggerapporteerd aan de inzender. De genotypering is vooral van belang voor de studie van de epidemiologie van *S. pneumoniae* en niet van direct belang voor de patiënt. Echter typering van enkele stammen is niet informatief. Om trends te kunnen vaststellen zal de responsetijd daardoor ongeveer zes maanden tot een jaar bedragen. Met de introductie van pneumokokkenvaccinatie wordt het echter belangrijker eerder een typeringsresultaat te hebben, zodat eerder bepaald kan worden of er sprake is van vaccinfalen.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

Voor het bacteriële meningitisproject is € 613.375 toegekend door VWS (zie toelichting paragraaf 6.2).

Lacunes in de huidige kiemsurveillance

Het verzamelen van *S. pneumoniae*-stammen afkomstig uit meningitispatiënten en bedoeld voor systematisch en wetenschappelijk epidemiologisch onderzoek is goed geregeld. Van stammen die geïsoleerd worden uit bloed, meestal afkomstig van sepsis- en pneumoniepatiënten, wordt geen serosubtypering uitgevoerd. Om de effecten van de vaccinatie goed te kunnen meten is het noodzakelijk ook deze isolaten te subtyperen, immers het vaccin dient ook te beschermen tegen andere vormen van invasieve pneumokokkenziekte. Het is dus wenselijk om tenminste de bloedisolaten van kinderen te subtyperen. Daarnaast heeft het NRBM in 2003 de inzenders verzocht minder bloedisolaten te sturen, omdat het grootste deel hiervan isolaten uit oudere pneumoniepatiënten betreft en dit buiten het takenpakket van het NRBM valt. Om het effect van de pneumokokkenvaccinatie te kunnen meten zal deze maatregel tenminste weer gedeeltelijk teruggedraaid moeten worden, zodat in

elk geval voldoende bloedisolaten uit kinderen verzameld en getypeerd worden om de effecten van de vaccinatie te kunnen meten.

Hoewel dit niet direct tot de kiemsurveillance zelf behoort, is er nog een lacune die gevuld moet worden. Om de effecten van de vaccinatie te kunnen waarnemen is het ook van belang patiëntgegevens aan de kiemsurveillance te kunnen koppelen. Daarbij is het verkrijgen van gegevens over de vaccinatiestatus van de patiënt essentieel om vaccinfalen te kunnen waarnemen. Doordat pneumokokkenziekte niet meldingsplichtig is zoals bijvoorbeeld meningokokkenziekte is het niet eenvoudig een koppeling van patiënt- en typeerdata te maken. Er zal hiervoor op korte termijn een systematiek ontwikkeld moeten worden. De verzameling en karakterisering van pneumokokken uit patiënten met pneumokokkenpneumonie is absoluut ontoereikend. Deze kiemen worden niet systematisch verzameld en de verzamelde stammen worden niet gesubtypeerd. Hierdoor is het onduidelijk wat de incidentie van pneumokokkenpneumonie is en welke serotypen hiervoor verantwoordelijk zijn. Hierdoor kan niet goed bepaald worden of er groepsimmunitet door invoering van Pervenar in het RVP optreedt. De informatie over welke serotypen pneumokokkenpneumonie veroorzaken is ook van belang om te kunnen bepalen of het wenselijk is ouderen tegen pneumokokken te vaccineren en welk vaccin daarvoor gebruikt zou moeten worden. In een recent rapport van de gezondheidsraad is aangedrongen op onderzoek naar de effectiviteit van een programmatische pneumokokkenvaccinatie van 65+ers³. Daarbij zijn gegevens uit een kiemsurveillance van groot belang. Het zou daarom wenselijk zijn een kiemsurveillance op te zetten waarbij op een aantal representatieve locaties, bijvoorbeeld streeklaboratoria of academische centra, pneumokokken verzamelen van pneumoniepatiënten en het NRBM en RIVM deze stammen typeren.

Conclusies

S. pneumoniae-isolaten die meningitis veroorzaken worden op systematische en verantwoorde wijze verzameld en getypeerd. De huidige kiemsurveillance van deze liquorstammen bestaat uit serotypering en serosubtypering, waarmee verschuivingen in de serotypenverdeling in de bacteriepopulaties goed gevolgd kunnen worden. Het verzamelen en karakteriseren van pneumokokken uit bloed (sepsis- en pneumoniepatiënten) is echter zeer gebrekkig en dient verbeterd te worden. Daarnaast dient om de effecten van vaccinatie te kunnen meten, op korte termijn een systematiek ontwikkeld te worden waarbij typeerdata gekoppeld kunnen worden aan patiëntdata, inclusief de vaccinatiestatus.

Referenties

1. Coffey TJ, Dowson CG, Daniels M *et al.* Horizontal transfer of multiple penicillin-binding protein genes, and capsular biosynthetic genes, in natural populations of *Streptococcus pneumoniae*. *Mol Microbiol* 1991; 5(9):2255-60.
2. Health Council of the Netherlands. Universal vaccination against meningococcal serogroup C and pneumococcal disease. Report Nr 2001/27E. 2001.
3. Health Council of the Netherlands. Pneumococcal vaccine in elderly adults and risk groups. Publication No. 2003/10. 2003.
4. Ramirez M, Tomasz A. Acquisition of new capsular genes among clinical isolates of antibiotic-resistant streptococcus pneumoniae. *Microbial-Drug-Resistance-Mechanisms-Epidemiology-and-Disease* 1999; 5((4)): 241-6.
5. Ende A van der, Spanjaard L, Dankert J. Bacterial Meningitis in the Netherlands. 31th Annual Report of the Netherlands Reference Laboratory for Bacterial Meningitis 2003; 1-50.
6. Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C *et al.* Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet* 2003; 361(9376):2189-95.

5.5. *Mycobacterium tuberculosis*

Auteurs

C. G. M. Erkens, arts MPH, (KNCV Tuberculosefonds), Dr. K. Kremer (RIVM), en Dr. D. van Soolingen (RIVM)

Inleiding

Tuberculose is met aids en malaria één van de infectieziekten die wereldwijd het meeste slachtoffers eist. Jaarlijks overlijden 1,8 miljoen mensen aan tuberculose. Het aantal patiënten is in de laatste decennia wereldwijd snel toegenomen, vooral in Oost-Europa, sub-Sahara Afrika en Azië. De HIV/aids-epidemie is hiervan een belangrijke oorzaak. Ook de zeer moeilijk te genezen multiresistente vormen van tuberculose komen steeds vaker voor en vormen met name in de landen van de voormalige Sovjet-Unie een groot probleem voor de OGZ.

Het aantal tuberculosepatiënten in Nederland daalde in de vorige eeuw sterk, maar is al enkele jaren vrijwel stabiel rond de 1.400 patiënten per jaar (10 per 100.000 inwoners)¹. In 2003 werden 1.321 tuberculosepatiënten gemeld^{2,3}. Het definitieve cijfer over 2004 is nog niet bekend, maar zal naar verwachting op ongeveer 1.300 uitkomen. Het stagneren van de daling is het gevolg van de hogere incidentie van tuberculose onder (nieuwe) immigranten in Nederland. Daarnaast lijkt tuberculose zich in Nederland meer en meer te concentreren in randgroepen zoals drugsgebruikers, dak- en thuislozen en illegalen.

Het aantal patiënten met multiresistente tuberculose in Nederland schommelt jaarlijks rond de tien, met een uitschieter in 2003, toen bij zeventien mensen multiresistente tuberculose werd vastgesteld. Ofschoon het daarbij in de meeste gevallen om patiënten van buitenlandse afkomst gaat, werd door het monitoren met behulp van DNA-fingerprinting duidelijk dat in sommige gevallen overdracht had plaatsgevonden, zowel naar niet-Nederlanders als naar Nederlanders³.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

De “dijkbewaking” door de tuberculosebestrijding is van groot belang voor het beheersen van de incidentie van tuberculose in Nederland. Bij de resistentiesurveillance gaat het hierbij om het alert zijn op signalen die erop wijzen dat de toepassing van behandeling met eerstelijnsmiddelen niet meer adequaat is, bij de DNA-fingerprintsurveillance is het doel vooral risicosituaties en risicogroepen voor transmissie op het spoor te komen, teneinde daarop door middel van outbreakmanagement snel en adequaat in te spelen.

Het netwerk van gezondheidsdiensten (GGD'en) is verantwoordelijk voor de uitvoering van de tuberculosebestrijding, overigens in nauwe samenwerking met de curatieve zorg. De bestrijding is gebaseerd op het identificeren en vervolgens adequaat behandelen en begeleiden van patiënten en op het bron- en contactonderzoek onder contacten van besmettelijke patiënten en preventieve behandeling van recent geïnfecteerden. Uitvoering van bron- en contactonderzoek onder de huidige risicogroepen voor tuberculose wordt bemoeilijkt door de verminderde Mantoux-gevoeligheid onder immigranten en het vaak onbekend blijven van de contacten van patiënten in de randgroepen. Genotypering van alle gekweekte bacteriestammen en de identificatie van identieke DNA patronen ofwel clusters creëert de mogelijkheid om transmissiepatronen in kaart te brengen, die met het conventionele contactonderzoek verborgen blijven en geeft hiermee aanknopingspunten voor alternatieve bestrijdingsmaatregelen. Rechtstreeks van belang voor de patiënt is, dat door de opsporing van laboratorium kruiscontaminaties nodeloze en potentieel schadelijke behandelingen kunnen worden voorkomen, terwijl daarnaast overbodig contactonderzoek kan worden stopgezet.

Huidige kiemsurveillance

De kiemsurveillance zoals uitgevoerd bij het RIVM vormt tesamen met het Nederlands Tuberculoregister (NTR) een integraal pakket van surveillance welke plaatsvindt onder de mede-verantwoordelijkheid van KNCV Tuberculosefonds. Er zijn op dit moment in Nederland ongeveer 44 laboratoria in de periferie die zich bezighouden met de primaire laboratoriumdiagnostiek van tuberculose. Slechts een klein deel daarvan voert zelf een beperkte identificatie of indicatieve resistentiebepaling uit. Afdeling Mycobacteriën van het RIVM fungeert al decennia lang als het referentielaboratorium voor tuberculoseonderzoek in Nederland. Dit betekent dat alle mycobacteriële kweken naar het RIVM gestuurd worden voor identificatie, resistentieonderzoek en epidemiologische typering. Door het combineren van deze werkzaamheden kan een grote mate van efficiëntie bereikt worden. Het betreft jaarlijks ongeveer 1000 *M. tuberculosis*-complexkweken en 500 kweken van non-*M. tuberculosis*-complex (atypische) mycobacteriën. Zowel de identificatie als de resistentiebepaling wordt enerzijds gebruikt voor het stellen van de diagnose, anderzijds ook ten dienste van de therapiebegeleiding van afzonderlijke patiënten.

Van elke in Nederland geïsoleerde stam van de tuberculosebacterie wordt met behulp van de IS6110 restrictie fragment lengte polymorfisme (RFLP) techniek een zogenoemde *fingerprint* gemaakt. Het gevonden RFLP-patroon wordt gematcht met de databank van RFLP-patronen die sinds 1993 in het RIVM systematisch is opgebouwd. Wekelijks worden de gevonden clusters systematisch geanalyseerd en vervolgens door de verpleegkundig consulent surveillance gemeld aan de afdelingen Tuberculosebestrijding van de GGD'en. Door frequent overleg van de verpleegkundig consulent met de diverse betrokkenen in het veld wordt inzicht verkregen in de transmissie van de verschillende tuberculosestammen in ons land. Het RIVM neemt deel aan de proficiëncystudies van de WHO en maakt als supranationaal referentielaboratorium op verzoek van de WHO deel uit van het WHO/IUATLD Global Drug-Resistance Surveillance-project.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

De tijd tussen de datum van de afname van het patiëntenmateriaal en de ontvangst van *M. tuberculosis*-complexisolaten op het RIVM was in het eerste kwartaal van 2005 voor 83% van de isolaten \leq vijf weken. Voor 13% van de isolaten was deze tijd 6-9 weken, en voor ongeveer 4% duurde het langer. Op het RIVM wordt voor 99% van de *M. tuberculosis*-complexisolaten binnen een week de definitieve identificatie van het species bepaald met behulp van een moleculaire test. Voor goed gegroeide culturen is het in 45% van de gevallen mogelijk om na een week een eerste indicatie te geven betreffende resistentie voor de belangrijkste anti-tuberculose middelen, rifampicine en isonaside. Indien met spoed aangevraagd (bijvoorbeeld bij verdenking op multiresistentie), kan dit met een moleculaire test binnen een dag bepaald worden. De minimaal remmende concentratie (MRC) tegen de meest gebruikte anti-tuberculosemiddelen is in de meeste gevallen binnen 12 of 19 dagen bekend. De definitieve uitslag, inclusief MRC's en DNA-fingerprint clustergegevens, is in 80% van de gevallen binnen vijf weken bekend.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

De kosten van de identificatie, resistentiebepalingen en DNA typering van mycobacteriële isolaten bedragen €639.475 op jaar basis, welke in 2005 geheel door VWS worden vergoed. De kosten van het surveillanceproject van KNCV Tuberculosefonds bedragen €262.000 op jaarbasis, waarvan €100.500 in 2005 door VWS wordt vergoed.

Gewenste aanpassingen in kiemsurveillance

Sinds 2004 is het RIVM overgestapt op snelle, moleculaire identificatie van mycobacteriën. Het is gewenst de kiemsurveillance verder te versnellen. Voordat overgestapt kan worden

naar een snelle genotypering moet echter nog verder onderzoek verricht worden. Het gebruik van IS6110 RFLP-typering voor surveillance heeft als nadeel dat hiervoor een grote hoeveelheid bacteriën nodig zijn en gezien de langzame groei van de mycobacteriën, er een vertraging optreedt voordat clusterinformatie naar de GGD'en doorgegeven kan worden. In de afgelopen periode is in internationaal verband onder leiding van het RIVM een systematisch onderzoek afgerond naar de reproduceerbaarheid en het discriminerende vermogen van nieuwe, PCR-gebaseerde DNA typeringsmethoden⁴. De zogenaamde variable numbers of tandem repeats (VNTR) typering bleek zeer betrouwbaar en had in deze internationale setting een bijna net zo goed stam-onderscheidend vermogen als de IS6110 RFLP-typering^{4,5}. Om te kunnen overwegen of (en hoe) we in Nederland over kunnen stappen op deze veel snellere, *high-throughput*, DNA-typering voor *M. tuberculosis*-complex, zal het onderscheidende vermogen van deze techniek in de Nederlandse *M. tuberculosis*-complex populatie bepaald moeten worden. Een dergelijk onderzoek zou op het RIVM, met aanvullende financiering, zeer efficiënt uitgevoerd kunnen worden. De rechtvaardiging van resistentiebepaling en RFLP-typering vloeit voort uit de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO). Voor de verwerking heeft de behandelaar op grond van die wet toestemming gevraagd en verkregen. De verstrekking ten behoeve van cluster- en resistentiesurveillance en wetenschappelijk onderzoek is in feite niet geoorloofd zonder uitdrukkelijke toestemming van de patiënt. Een definitieve oplossing in de vorm van een wet of AMvB is aanbevolen.

Conclusies

Kiemsurveillance van *M. tuberculosis* is een onmisbaar onderdeel van tuberculosesurveillance in laag-endemische settings. De structurele surveillance van *M. tuberculosis* in Nederland heeft tot vele nieuwe inzichten geleid en daarmee het Nederlandse tuberculoseonderzoek internationaal op de kaart gezet. Versnelling van de epidemiologische typering is van belang om clusters van patiënten sneller te identificeren en zonodig de bestrijdingsmaatregelen daarop af te stemmen. Ook is het van belang dat de surveillance van *M. tuberculosis* juridisch wordt geborgd in de infectieziektewetgeving.

Referenties

1. Erkens CGM, Kalisvaart N. Index tuberculosis 2001-2002. KNCV Tuberculosefonds, 2004.
2. Jaarverslag Unit Nationaal 2003. KNCV-Tuberculosefonds, 2004.
3. Dessens M, Erkens CGM, Gerven PJHJ van, Soolingen D van. Jaarrapportage tuberculose 2003; surveillanceproject resistentie en transmissie *M.tuberculosis*. RIVM, 2004.
4. Kremer K, Ahmed N, Arnold C, Cataldi A, Gutiérrez MC, Haas WH, Panaiotov S, Skuce RA, Supply P, Zanden AGM van de, Soolingen D van. Discriminatory power and reproducibility of novel DNA typing methods for *Mycobacterium tuberculosis* complex strains. J. Clin. Microbiol. November 2005, in press.
5. Supply P, Lesjean S, Savin E, Kremer K, Soolingen D van, Locht C. Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* based on mycobacterial interspersed repetitive units. J Clin Microbiol 2001;39:3563-3571.

5.6 MRSA

Auteur

Dr. A.J. de Neeling (RIVM) en Dr. W. Wannet (RIVM)

Inleiding

Staphylococcus aureus is een bacterie, die bij circa 30% van de mensen buiten het ziekenhuis in de neus vóórkomt. Onder bepaalde omstandigheden kan *S. aureus* ziekte veroorzaken. Buiten het ziekenhuis veroorzaakt *S. aureus* onder andere huidinfecties waaronder impetigo, en huidinfecties, met name steenpuisten en andere ziektes zoals vaginitis (tamponziekte), conjunctivitis, endocarditis en vooral na een voorafgaande griepinfectie, longontsteking met sepsis die dodelijk kan zijn. *S. aureus* is verder een belangrijke en gevreesde verwekker van ziekenhuisinfecties en kan postoperatieve wondinfecties en infecties gerelateerd aan kunstmaterialen, bijvoorbeeld intraveneuze lijnsepsis en infecties van kunstgewrichten geven. Bij de behandeling van de *S. aureus*-infecties wordt vaak gebruik gemaakt van beta-lactamase resistente penicillines, waaronder flucloxacilline en de nauw-verwante oxacilline (eigenlijk flucloxacilline met oxacilline). Stammen van *S. aureus* die resistent zijn tegen oxacilline, worden Meticilline Resistente Staphylococcus Aureus (MRSA) genoemd. We nemen aan dat MRSA tevens resistent is tegen alle beta-lactam antibiotica (penicillines en cefalosporines (beta-lactam antibiotica)).

Aangenomen wordt dat circa 1-2% van de bevolking buiten het ziekenhuis regelmatig last heeft van steenpuisten¹. In een recent onderzoek is gevonden dat slechts 0,03% van de personen die in een Nederlands ziekenhuis worden opgenomen, een MRSA bij zich draagt². Indien deze populatie representatief zou zijn voor heel Nederland, betekent dit, dat er ongeveer 5000 MRSA dragers in Nederland zijn. Het European Antibiotic Resistance Surveillance System (EARSS) vervolgt de resistentie van *S. aureus* uit bloedkweken. Op basis van EARSS-gegevens is de schatting dat er in 2004 in Nederland 10-100 infecties met invasieve MRSA zijn geweest. In veel andere landen, waaronder ook in onze buurlanden, maakt MRSA een veel groter percentage van de *S. aureus* uit. Nederlandse ziekenhuizen voeren daarom een *search and destroy*-beleid, waarbij iedere patiënt die in een buitenlands ziekenhuis is geweest beschouwd wordt als mogelijk gekoloniseerd met MRSA, en daarom wordt geïsoleerd en gescreend.

De laatste tijd wordt vaker oxacilline resistente *S. aureus* (MRSA) gemeld uit patiënten van buiten het ziekenhuis³. Naar schatting waren circa 60 van de 1400 door het RIVM ontvangen MRSA-isolaten in het afgelopen jaar opgelopen buiten het ziekenhuis. Onlangs werd uit de regio Groningen/Drenthe in twee jaar tijd 40 MRSA-dragers (klinisch en subklinisch) gemeld die geen relatie met een ziekenhuis of verpleeghuis hadden (mondelijke mededeling van B. Overbeek, streeklaboratorium Groningen/Drenthe). Omgerekend naar heel Nederland betekent dit 300 gevallen van “community acquired MRSA-dragerschap” in heel Nederland per jaar.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

De beslissing te interveniëren in de kliniek is mede afhankelijk van de vraag of stammen van verschillende patiënten een zelfde DNA-type hebben, wat wijst op overdracht van MRSA van de ene patiënt op de andere. Interventies kunnen die gevolgd worden zijn: het geïsoleerd verplegen van MRSA-dragers, het tijdelijk naar huis sturen van MRSA-positieve verpleegkundigen medewerkers en het behandelen van dragers met antibiotica om ze MRSA-vrij te krijgen. Bij grootschalige verspreiding kan ook besloten worden tot een opnamestop van nieuwe patiënten op getroffen afdelingen of zelfs ziekenhuisafdelingen tijdelijk te sluiten. Het mogelijk verhoogd vóórkomen van MRSA bij personen buiten het ziekenhuis is een risico voor de *search and destroy*-strategie van MRSA in ziekenhuizen, die alleen uitgaat van

patiënten uit buitenlandse ziekenhuizen als risico en kan leiden tot inadequate behandeling van patiënten met buiten het ziekenhuis opgelopen MRSA-infecties. Het is van belang nader onderzoek te doen naar de epidemiologische achtergrond van MRSA-patiënten en -dragers buiten ziekenhuizen.

Mogelijke interventies zijn dat ook andere groepen patiënten met een verhoogd risico op MRSA-dragerschap bij opname in een ziekenhuis geïsoleerd worden verpleegd totdat bekend is dat ze geen drager (meer) zijn. Een voorbeeld hiervan zijn varkenshouders die in recent pilot-onderzoek voor circa 20% MRSA bij zich bleken te dragen. Het lijkt te gaan om een uniek type dat ook bij hun varkens gevonden is.

Huidige kiemsurveillance

De continue surveillance van MRSA berust momenteel op onderzoek van ingestuurde isolaten en elektronisch aangeleverde gegevens van lokaal uitgevoerde resistentiebepalingen. RIVM/Cib typeert alle eerste isolaten van MRSA die de medisch microbiologische laboratoria kweken en insturen met behulp van Pulsed Field Gel Electroforese, zonder kosten voor de inzender (de resultaten staan op de website www.rivm.nl/mrsa). Het ISIS-project, de Resistentiepeiling in de Streeklaboratoria en het European Antibiotic Resistance Surveillance System (EARSS) verwerken de meldingen van alle *S. aureus* met bijbehorende resistenties (dus ook MRSA) uit een groot aantal medisch microbiologische laboratoria. De resultaten staan in de jaarlijkse NethMap rapporten die men kan downloaden van www.swab.nl en in een jaarlijks artikel in het Infectieziektenbulletin³ en de EARSS website (www.earss.rivm.nl). Epidemiologisch achtergrondgegevens worden verzameld met een enquête formulier en door telefonisch contact te zoeken met het inzendende laboratorium⁴.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

MRSA isolaten die de ziekenhuis-laboratoria naar het RIVM/Cib hebben gestuurd, worden in het algemeen binnen twee weken getypeerd. De resultaten worden per brief gemeld aan de inzender en tevens rechtstreeks op het internet www.rivm.nl/mrsa gepubliceerd (typeringen en incidenties). De rapportage van de resistentiegegevens uit de elektronische surveillance-systemen duurt langer (in de praktijk een jaar), hoewel een frequentere rapportage, bijvoorbeeld per kwartaal, technisch mogelijk zou zijn. Frequenter rapporteren heeft echter weinig zin omdat de incidentie van MRSA buiten het ziekenhuis zo laag ligt. Kortetermijnfluctuaties kunnen dus op toeval berusten. Bovendien is niet te verwachten dat het resistentieniveau snel toeneemt.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

De totale kosten van het project Antibiotica en resistentie zijn in 2005 € 746.000. Hiervan was € 459.000 voor de MRSA surveillance op basis van ingestuurde stammen, de rest voor de verwerking van de resultaten uit de elektronische surveillance systemen.

Lacunes in de huidige kiemsurveillance

De inzendende laboratoria wensen een snellere typering van MRSA dan nu gebruikelijk is. Dit kan als het RIVM/Cib typeringen binnen een week gaat aanbieden.

Conclusie

De surveillance van MRSA is een goed lopend project met een behoorlijke output, zowel direct naar de inzenders per post en via internet, als ook door regelmatige publicaties. Op basis van de continue typering van ingezonden stammen kan snel worden ingespeeld op nieuwe problemen, zoals MRSA buiten het ziekenhuis⁶ en MRSA bij dieren⁷.

Referenties

1. Fluit AC, Schmitz F-J (eds.). 2003. MRSA Current perspectives. Caister Academic Press, Wymondham, UK.
2. Wertheim HF, Vos MC, Boelens HA, Voss A, Vandembroucke-Grauls CM, Meester MH, Kluytmans JA, van Keulen PH, Verbrugh HA. Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in the Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *J Hosp Infect* 2004 Apr;56(4):321-5
3. Wannet WJB, Neeling AJ de, Heck MEOC, Pluister GN, Spalburg EC, Tiemersma EW. MRSA in Nederlandse ziekenhuizen: Surveillanceresultaten 2003 en recente ontwikkelingen. *Infectieziektenbulletin* 2004;15(5): 167 - 170.
4. Beaujean DJMA, Tiemersma EW, Neeling AJde, Wannet WJB. Nationale MRSA-surveillance nieuwe stijl: de resultaten na een half jaar. *Infectieziektenbulletin* 2005;16(4): 113-6.
5. Wannet WJ, Spalburg E, Heck ME, Pluister GN, Willems RJ, Neeling AJ de. Widespread dissemination in The Netherlands of the epidemic Berlin methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone with low-level resistance to oxacillin. *J Clin Microbiol* 2004 Jul;42(7):3077-82.
6. Wannet W, Heck M, Pluister G, Spalburg E, Van Santen M, Huijsdens X, Tiemersma E, de Neeling AJ. Pantone-Valentine leukocidin positive MRSA in 2003 : the Dutch situation. *Euro Surveill.* 2004 Nov 01;9(11)
7. Duijkeren E van, Box AT, Heck ME, Wannet WJ, Fluit AC. Methicillin-resistant staphylococci isolated from animals. *Vet Microbiol.* 2004 Oct 5;103(1-2):91-7.

5.7. Salmonella spp

Auteurs

Dr. A.W. van de Giessen (RIVM), Dr. W. van Pelt (RIVM), Dr. Y.T.H.P. van Duynhoven (RIVM) en Dr. W. Wannet (RIVM)

Inleiding

Salmonella spp. vormen wereldwijd nog steeds een belangrijke oorzaak van gastro-enteritis¹. Op basis van populatie- en huisartsenpeilstationonderzoek wordt geschat dat zich jaarlijks ca. 50.000 gevallen van salmonellose in de Nederlandse bevolking voordoen, resulterend in ca. 8000 consulten bij de huisarts^{2,3}. Het aantal laboratorium-bevestigde gevallen is gedurende de laatste tien jaar afgenomen van circa 3000 tot circa 2000 gevallen per jaar⁴. *Salmonella* wordt frequent gevonden als verwekker bij voedselgerelateerde explosies⁵. De explosie in de Isalaklinieken is een klassiek voorbeeld van voedselbereiding met besmette rauwe eieren in een kwetsbare groep patiënten met veel slachtoffers en enkele sterfgevallen⁶. Een zeer omvangrijke, diffuus verspreide explosie vond plaats tijdens en vlak na de aviaire influenza-epidemie in pluimvee. Dankzij faagtypering en antibiotica-resistentietesten bij zowel de patiëntenisolaten als isolaten uit veterinaire en alimentaire reservoirs kon aangetoond worden dat de explosie het gevolg was van import van besmette Spaanse eieren⁷. Dit heeft geleid tot het aanscherpen van de kwaliteit van de labeling naar herkomst van de geïmporteerde eieren.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volkgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Kiemsurveillance (sero-, faag- en genotypering en resistentiebepaling) van humane salmonella-isolaten is cruciaal voor *early warning*. Aangezien een groot deel van de *Salmonellae enteritidis* of *typhimurium* betreft, is zonder verdere subtypering een epidemische toename van één subtype niet te detecteren. Het ontwikkelde early warningalgoritme maakt gebruik van sero-, faagtypering en aanvullende antibioticaresistentiebepalingen. In de afgelopen jaren had van de bijna 1000 signalen in het signaleringsoverleg een substantieel deel (n=49; 5%) betrekking op *Salmonella*. Daarnaast worden - door toenemend internationaal verkeer en handel - steeds vaker, op het eerste oog niet-gerelateerde, salmonella-clusters in verschillende Europese landen waargenomen. Bij nader onderzoek blijken deze clusters regelmatig wél aan elkaar gerelateerd en kan gericht gezocht worden naar een gemeenschappelijke bron om verdere verspreiding te voorkomen. Vaak blijkt daarbij aanvullende genotypering noodzakelijk. In de periode 2001 t/m 2004 zijn via de groeiende Salm-gene database (vooral PFGE) al negentien internationale salmonella-uitbraken herkend.

Behalve voor signalering is kiemsurveillance noodzakelijk voor surveillance van trends in salmonella-types, zowel bij de mens als in veterinaire en alimentaire reservoirs. Surveillance van salmonella-types en resistentiemonitoring zijn verplicht in het kader van EU-regelgeving. Aangezien *Salmonellae* veterinair sterk gastheerspecifiek zijn, geeft informatie over sero- en faagtype direct een eerste indicatie over mogelijke bronnen van infectie. Vanwege deze eigenschap worden de humane typeringsgegevens geïntegreerd met die van de veterinaire en voedselisolaten en jaarlijks gebruikt om de relatieve bijdragen van diverse reservoirs aan de gevallen van humane salmonellose te schatten⁸. Deze informatie wordt onder andere gebruikt door de VWA voor evaluatie van de bestrijding van *Salmonella* in de voedselproductieketens, zoals de bestrijding van *Salmonella* in de pluimveevlees- en eisector. Inzicht in het relatieve belang van reservoirs en transmissieroutes van *Salmonella* is noodzakelijk voor een adequate aanpak van de salmonellose-problematiek.

Huidige kiemsurveillance

In het kader van het project Laboratorium surveillance infectieziekten (LSI) vindt sero- en faagtypering plaats van alle eerste salmonella-isolaten ingezonden door de 16 Streeklaboratoria voor de Volksgezondheid. Met behulp van een geautomatiseerde early warning applicatie op de surveillance-database vindt signalering plaats van verheffingen in de incidentie van Salmonella-infecties. In geval van bijzondere ontwikkelingen vindt melding aan de opdrachtgever plaats (via het signaleringsoverleg). Indien nodig vindt aanvullende genotypering (PFGE) plaats.

Daarnaast vindt in opdracht van de Voedsel en Waren Autoriteit typering plaats van salmonella-isolaten uit veterinaire en alimentaire reservoirs ten behoeve van bronidentificatie en attributie-analyses. Tevens wordt een selectie van de humane en niet-humane salmonella-isolaten doorgestuurd naar het Centraal Instituut voor Dierziekte Controle voor resistentiebepaling. De typerings- en resistentiedata worden integraal geanalyseerd ten behoeve van nationale en EU-rapportages.

De humane informatie over serotype, faagtype en gevoeligheidsbepalingen wordt maandelijks ook verstuurd aan het Europese surveillance netwerk Enternet. Vanuit dat netwerk worden naast *quarterly reports* over de stand van zaken binnen de EU met name ook veel *requests for information/action* verstuurd waarbij signalen worden gecommuniceerd tussen deelnemende landen met verzoek na te gaan of in eigen land eenzelfde situatie wordt waargenomen. Op projectbasis is in 2004/2005 verder onderzoek gedaan naar Salmonella in oppervlaktewater (RIVM/C1b). Dit onderzoek wordt mogelijk voortgezet in 2006 als regulier project verkennende metingen van antibiotica resistente bacteriën in oppervlaktewater en sediment.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Met behulp van de early warning applicatie op de surveillance-database vindt signalering plaats van verheffingen in de incidentie van salmonella-infecties. Deze signalering vindt circa twee tot drie weken na het optreden van de eerste ziektegevallen plaats. Bijzondere verheffingen worden besproken in het signaleringsoverleg en zo nodig gemeld aan de opdrachtgever ten behoeve van bronopsporing en/of *outbreak investigation and management*.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

De kosten van de kiemsurveillance van humane salmonella-isolaten bedragen circa € 125.000 per jaar (op basis van circa 2000 isolaten per jaar). Tot en met 2002 zijn deze kosten gefinancierd door de VWA; in 2003, 2004 en 2005 is er echter geen opdrachtverlening voor de typering van de humane isolaten verkregen en zijn de kosten hiervoor door het RIVM zelf betaald. De kosten van de kiemsurveillance van de veterinaire salmonella-isolaten bedragen in 2005 ca. € 100.000 (op basis van 1200 isolaten) ten laste van de VWA.

Lacunes in huidige kiemsurveillance

Voorgesteld wordt om de kiemsurveillance van humane salmonella-isolaten grotendeels ongewijzigd voort te zetten. Bij de kiemsurveillance in niet-humane *Salmonellae* dient gestreefd te worden naar meer representatieve sets van isolaten uit de verschillende relevant geachte veterinaire (pluimvee, varkens, runderen) en alimentaire reservoirs. Verder wordt voorgesteld om de kiemsurveillance van humane en niet-humane salmonella-isolaten, indien de praktijk daartoe aanleiding geeft, uit te breiden met PFGE-typering. Hierdoor wordt het mogelijk om specifieke salmonella-sero/faagtypen verder onder te verdelen, wat van belang is voor adequate en tijdige bronopsporing, zowel nationaal als internationaal (Europees surveillance-netwerk Enter-net).

Conclusies

Continuering van de kiemsurveillance van humane de salmonella-isolaten is noodzakelijk voor een tijdige signalering en adequate bestrijding van outbreaks van salmonellose. Naast sero- en faagtypering is de uitbreiding van de typeringstechnieken met PFGE-typering belangrijk voor Europese samenwerking met betrekking tot bronopsporing. Daarnaast blijft typering van salmonella-isolaten uit veterinaire en alimentaire reservoirs noodzakelijk ten behoeve van epidemiologisch onderzoek, attributieanalyses en verplichte EU-rapportages. Ook de samenwerking met het CIDC op het gebied van resistentie monitoring dient voortgezet te worden.

Referenties

1. Anonymous. Trends and sources of zoonotic agents in animals, feedstuffs, food and man in the European Union and Norway in 2003. Brussels: European Commission, 2005. SANCO/339/2005.
2. Wit MA de, Koopmans MP, Kortbeek LM, Leeuwen NJ van, Bartelds AI, Duynhoven YT van. Gastroenteritis in sentinel general practices, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2001;7:82-91.
3. Wit MA de, Koopmans MP, Kortbeek LM, Wannet WJ, Vinje J, Leusden F van, Bartelds AI, Duynhoven YT van. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. *Am J Epidemiol* 2001;154 (7):666-74.
4. Pelt W van, Wit MA de Wannet WJ, Ligtoet EJ, Widdowson MA, Duynhoven YTv an. Laboratory surveillance of bacterial gastroenteric pathogens in The Netherlands, 1991-2001. *Epidemiol Infect* 2003;130:431-41.
5. Duynhoven YTHP van , Jager CM de, Kortbeek LM, Vennema H, Koopmans MPG, Leusden F van, Poel WHM van der, Broek MJM van den. A one-year intensified study of outbreaks of gastroenteritis in the Netherlands. *Epidemiol Infect* 2005;133:9-21.
6. Bruins MJ, Fernandes TMA, Ruijs GJHM, Wolfhagen MJHM, Rijn-van Berkel JM van, Schenk BE, Duynhoven YTHP van. Detection of a nosocomial outbreak of salmonellosis may be delayed by application of a protocol for rejection of stool cultures. *J Hosp Infection* 2003;54:93-8.
7. Pelt W van, Mevius D, Stoelhorst HG, Kovats S, Giessen AW van der, Wannet W, Duynhoven YTHP van. An explosion of Salmonella infections in 2003 in the Netherlands: hot summer or side effect of the avian influenza outbreak? *Eurosurveill* 2004; 9:3-4.
8. Pelt W van , Giessen AW van der, Leeuwen JW van, Wannet W, Henken AM, Evers EG, Wit MAS de, Duynhoven YTHP van. Oorsprong, omvang en kosten van humane salmonellose. Deel 1. Oorsprong van humane salmonellose met betrekking tot varken, rund, kip, ei en overige bronnen. *Infectieziekten Bulletin* 1999;10(12):240-243.

5.8. Listeria

Auteurs

Dr. Y. van Duynhoven (RIVM/CIE), Dr. W. Wannet (RIVM/LIS), Dr. A. van der Ende (RBM/AMC)

Inleiding

Listeria monocytogenes is een wijdverspreid ubiquitair voorkomende gram-positieve bacterie. Bij volwassenen uit listeriose zich, na een incubatieperiode van drie tot zeventig dagen, meestal als meningitis, encefalitis of sepsis. Meer zeldzame vormen zijn endocarditis, conjunctivitis en gastro-enteritis (beschreven incubatieperiode voor laatste 20-31 uur). Bij infecties van het centrale zenuwstelsel zijn ernstige neurologische restverschijnselen mogelijk. Zwangeren met een listeria-infectie zijn zelf veelal symptomeloos of hebben een aspecifiek griep-achtig ziektebeeld of koorts. Ernstige complicaties bij zwangeren zijn zeldzaam en betreffen dan met name bacteriëmie. Bij zwangeren met listeriose leidt circa 1 op de 5 zwangerschappen tot een spontane abortus of doodgeboorte en van de resterende, vaak premature, neonaten ontwikkelt circa tweederde neonatale listeriose. Dit betreft bij de vroege vorm (0-5 dagen na geboorte) veelal pneumonie en sepsis en bij de late vorm vooral meningitis¹. Recent onderzoek in Nederland heeft aangetoond dat de incidentie van listeriose laag is: twee ziektegevallen per miljoen inwoners per jaar². Specifiek voor, klinisch ernstige, meningitis en sepsis was dit 1,0 respectievelijk 1,0 per miljoen inwoners per jaar. De incidentie van zwangerschapsgerelateerde listeriose was 1,3-2,4 per 100.000 zwangerschappen met een duur van 24 weken of langer (inclusief levend en doodgeboren neonaten) (0,17-0,34 per miljoen inwoners). Bij een groot deel van de patiënten (circa 50-70%) was sprake van een predisponerende factor, met name maligniteiten en gebruik van immunosuppressiva. De overall mortaliteit is 26-29%, maar specifiek voor listeriose 18%. Alhoewel de ziekte in Nederland en andere Europese landen³ relatief zeldzaam is, behoort listeria wel tot de belangrijkste oorzaken van voedselgerelateerde sterfte^{4,5}. Bovendien neemt de incidentie van laboratorium-bevestigde listeriose sinds 2003 toe, deels door betere inzendingdiscipline van medisch microbiologische laboratoria, maar een werkelijke toename is niet uit te sluiten. In de eerste helft van 2005 was de incidentie toegenomen tot drie ziektegevallen per miljoen inwoners⁶.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Een combinatie van diverse subtyperingstechnieken voor *Listeria monocytogenes* is vanuit VGZ-perspectief primair van belang voor het identificeren van clusters van mogelijk gerelateerde patiënten oftewel voor het opsporen van explosies. Vervolgens kunnen dezelfde technieken toegepast worden voor het identificeren van de mogelijke bron van infectie^{7,8}. Besmet voedsel kan vervolgens van de markt worden verwijderd om verdere ziektegevallen te voorkomen. Een tweede doel van typering, minder relevant vanuit VGZ-perspectief, is nader onderzoek naar mogelijke verschillen in virulentie tussen verschillende subtypes van listeria. Er bestaan reeds aanwijzingen voor verschillen in klinisch beloop tussen de diverse serotypes. Zo werd waargenomen dat de *case-fatality rate* relatief lager was voor de (doorgaans oudere) patiënten geïnfecteerd met serotype 1/2b, wat suggereert dat dit een minder virulente stam betreft². Daarentegen domineerde serotype 4b sterk bij zwangere, verder gezonde, vrouwen, wat mogelijk juist wijst op een meer virulente stam. Dit wordt gesteund door de literatuur waarbij serotype 1/2a, 1/2b en in iets mindere mate 1/2c de meest vóórkomende types zijn in voedselproducten, terwijl serotype 4b het meest frequent gezien wordt bij de humane ziektegevallen^{9,10,11}. De bevinding in eerder Nederlands onderzoek onder meningitispatiënten dat serotype 1/2a, 1/2b en 1/2c vaker gevonden werden in geval

van een duidelijk predisponerende ziekte¹² kon niet worden bevestigd in het meer recente onderzoek, alhoewel de suggestie dat serotype 1/2b minder virulent is dan serotype 4b op basis van andere gegevens (zie boven) wel bevestigd werd.

Huidige kiemsurveillance

De huidige kiemsurveillance van listeria, uitgevoerd bij RIVM/LIS in samenwerking met het Nederlands Referentie laboratorium bacteriële meningitis (RBM) richt zich op serotypering (aantonen van thermostabiele en -labiele antigenen door middel van directe agglutinatie met behulp van specifieke anti-sera) en moleculaire typering middels *pulsed-field gel electroforese* (PFGE). De serotypering wordt reeds vele jaren uitgevoerd, de PFGE is daar in 2004 voor een retrospectief onderzoek (1999-2003) en sinds 2005 structureel aan toegevoegd in het kader van de gestarte intensieve surveillance. De keuze voor PFGE is gebaseerd op een Europees haalbaarheidsonderzoek naar een EU-brede surveillance van listeria. In dit onderzoek werd geconcludeerd dat op dit moment de combinatie van serotypering met PFGE het meest geschikt is om zowel het doel van trendanalyse als outbreakdetectie te dienen^{3,10}. Tien van de veertien landen maakten reeds routinematig gebruik van PFGE, meestal met restrictieenzymen *AscI* en *Apal*. Patiënt- en typeringsgegevens zouden in de toekomst doorlopend in een gemeenschappelijke EU-database moeten worden ingebracht om internationale explosies te kunnen signaleren. De opzet van een dergelijke database (ook gericht op *Salmonellae* en STEC) is onder de naam PulseNet Europe opgenomen in het in 2004 gestartte Network of Excellence 'Med-Vet-Net', gefinancierd onder het EC 6th Framework Programme, Priority Area Food Safety and Quality.

De huidige kiemsurveillance is landelijk dekkend. Binnen deze surveillance worden 90-95% van de in Nederland gevonden listeria-isolaten ontvangen voor nadere typering. De meerwaarde van PFGE wordt duidelijk geïllustreerd binnen het retrospectieve onderzoek van patiëntisolaten uit de periode 1999-2003: terwijl deze op basis van serotypering werden ingedeeld in slechts zeven serotypes (96% gedekt door de drie meest voorkomende), werden deze op basis van PFGE (*AscI*), ingedeeld in 58 genotypes². Echter, binnen 28 clusters met ononderscheidbare PFGE-patronen, werden in twaalf clusters meerdere serotypes aangetroffen. Dit laat zien dat beide methodes complementair zijn en gecombineerd toegepast dienen te worden. Identieke PFGE patronen vormen geen bewijs voor een epidemiologische relatie tussen de patiënten. Behalve aanvullende epidemiologische informatie kan het in dergelijke gevallen ook nodig zijn meerdere moleculaire technieken (meer sequentie-gebaseerde typeringsmethodes) naast elkaar toe te passen om explosie-gerelateerde van ongerelateerde patiënten te kunnen onderscheiden.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Vanaf het moment van afname van het patiëntenmateriaal (doorgaans bloed en/of liquor) zal iets meer dan een week verstrijken voor het isolaat het RIVM bereikt (vijf dagen voor kweek, twee dagen voor insturen naar RBM en doorsturen naar RIVM). Serotypering vindt vervolgens op continue basis plaats. Voor de PFGE is vastgelegd dat deze elke drie maanden wordt uitgevoerd. Bij een eventuele verdenking van een explosie/cluster op grond van epidemiologische informatie kan tussentijds een PFGE worden toegevoegd. Deze frequentie is gebaseerd op het kleine aantal isolaten (circa 50 per jaar), het ontbreken van een duidelijk seizoen en de praktische uitvoerbaarheid (op continue basis is erg inefficiënt omdat dezelfde handelingen dan bij herhaling moeten worden uitgevoerd voor slechts een hooguit twee stammen per week). In de praktijk is tot eind september 2005 door personele knelpunten bij RIVM/LIS slechts tweemaal een PFGE uitgevoerd. Een derde is nog voorzien voor het einde van het jaar.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

De kosten van de gehele intensieve surveillance van listeria bedragen circa € 80.000 per jaar. De werkzaamheden voor de typering maken daar circa € 36.000 van uit.

Lacunes in huidige kiemsurveillance

Mogelijke verbeteringen in de huidige kiemsurveillance bestaat uit het standaard gaan toepassen van een tweede restrictie enzym in de PFGE (*ApaI*). In het projectplan is dat ook vastgelegd, maar bij een eerste toepassing was de kwaliteit van de resulterende gel onvoldoende voor interpretatie. Momenteel is PFGE de gouden standaard voor moleculaire subtypering van *Listeria monocytogenes*. In de toekomst wordt dit mogelijk Multi Locus Sequence Typing (MLST), maar deze sequentiegebaseerde typeringstechniek is vooralsnog duur (alhoewel bij dergelijk kleine aantallen dit uiteraard meevalt) en arbeidsintensief. Over de meerwaarde van MLST ten opzichte van de huidige PFGE bestaat tegenstrijdige literatuur. Ook sequentie-gebaseerde technieken gericht op genen die coderen voor juist variabele antigenen zou een relevante aanvulling kunnen zijn, zeker in explosie-situaties.

Conclusies

Bijna alle in Nederland gemelde isolaten van listeria worden gekarakteriseerd door middel van sero- en moleculaire (PFGE) typering. Door middel van deze typering zijn clusters te onderscheiden. Hierbij valt op dat de twee verschillende technieken aanvullend zijn in onderscheidend vermogen. De moleculaire typering kan mogelijk verder worden verbeterd door uitbreiding van de PFGE-analyses of door invoering van een andere typeringstechniek (MLST).

Referenties

1. Mylonakis E, Paliou M, Hohmann EL, Calderwood SB, Wing EJ. Listeriosis during pregnancy. A case series and review of 222 cases. *Medicine* 2002;81:260-9.
2. Doorduyn Y, Jager CM de, Zwaluw WK van der, Wannet WJB, Ende A van der, Spanjaard L, Duynhoven YTHP van. Invasive *Listeria monocytogenes* infections in the Netherlands, 1995-2003. (submitted for publication)
3. Valk H de, Jacquet Ch, Goulet V, Vaillant V, Perra A, Desenclos J-C, Martin P & the Listeria Working group. Feasibility study for a collaborative surveillance of Listeria infections in Europe. Report to the European Commission DG SANCO, Paris, 2003.
4. Mead PS, Slutsker L, Dietz V et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999;5:607-25.
5. Adak GK, Long SM, O'Brien SJ. Trends in indigenous foodborne disease and deaths, England and Wales: 1992 to 2000. *Gut* 2002;51:832-41.
6. Doorduyn Y, Jager CM de, Zwaluw WK van der, Wannet WJB, Ende A van der, Spanjaard L, Duynhoven YTHP van. Intensieve surveillance van *Listeria monocytogenes* in Nederland, tussenrapportage 2005 t/m juni. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, (september) 2005.
7. Jacquet C, Catimel B, Brosch R et al. Investigations related to the epidemic strain involved in the French listeriosis outbreak in 1992. *Appl Environ Microbiol* 1995;61:2242-6.
8. Brett MS, Short P, McLauchlin J. A small outbreak of listeriosis associated with smoked mussels. *Int J Food Microbiol* 1998;43:223-9.
9. 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;18:1001-6.
10. 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;10:562-8.
11. Coillie E van, Werbrouck H, Heyndrickx M, Herman L, Rijpens N. Prevalence and typing of *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat food products on the Belgian market. *J Food Prot* 2004;67:2480-7.
12. Aouaj Y, Spanjaard L, Leeuwen N van, Dankert J. *Listeria monocytogenes* meningitis: serotype distribution and patient characteristics in The Netherlands, 1976-95. *Epidemiol Infect* 2002;128:405-9.

5.9. Legionella

Auteurs

Dr. W. Wannet (RIVM) en Dr. J. den Boer (GGD Kennemerland)

Inleiding

Legionella-bacteriën zijn wereldwijd belangrijke verwekkers van ernstige longontsteking (veteranenziekte)¹.

De Legionellaceae-familie bestaat uit circa 50 soorten en 70 serogroepen^{2,3}. Een grovere indeling is die waarin de *Legionella spp.* (species) ingedeeld worden in *L. pneumophila* en de non-pneumophila species. Van *L. pneumophila* bestaan 15 serogroepen, waarvan serogroep 1 de meest voorkomende is, gevolgd door de serogroepen 3, 4 en 6. In de Verenigde Staten en Europa wordt circa 90% van de ziektegevallen door *L. pneumophila* serogroep 1 veroorzaakt⁴.

De term non-pneumophila suggereert ten onrechte dat deze bacteriën geen longontsteking zouden kunnen veroorzaken. Echter, in Australië en Nieuw-Zeeland zijn non-pneumophila species geen zeldzaamheid en wordt 30% van de legionellalongontstekingen veroorzaakt door *L. longbeacha*⁵. De infectie wordt daar geassocieerd met potgrond⁶, een bevinding die inmiddels ook in de Verenigde Staten is bevestigd⁷. Humane besmettingen in Nederland worden meestal veroorzaakt door *L. pneumophila* (met name serogroep 1), maar ook klinische cases met *L. longbeachae* komen af en toe voor.

Reguliere legionelladiagnostiek door de medisch-microbiologische laboratoria berust op primaire kweek (op speciale media, die niet routinematig worden gebruikt bij luchtweginfecties) en op de veelgebruikte urine antigeentest, die echter uitsluitend *L. pneumophila* serogroep 1 aantoot. Moleculaire subtypering, met name de AFLP-techniek, is van grote waarde voor legionellabronopsporing en -epidemiologie.

De epidemie van 1999 in Bovenkarspel (West-Friese Flora) heeft geleid tot door de overheid gestimuleerde maatregelen ter reductie van het aantal patiënten met legionellapneumonie (LP). Het is dan ook van belang om potentiële infectiehaarden met een directe relatie tot LP patiënten op te sporen, zodat de bron geëlimineerd kan worden en verdere besmettingen worden voorkomen.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Gebaseerd op gegevens van de Inspectie Gezondheidszorg werden in Nederland tussen 1987 en 1999 jaarlijks gemiddeld 42 patiënten met LP gemeld. In de helft van deze gevallen ging het om bewezen en in de andere helft om vermoedelijke LP⁸. Het vóórkomen van de ziekte, de incidentie, lag in deze periode 50% lager dan het gemiddelde van Europa en de Verenigde Staten^{9,10}. Een buitenlandse infectiehaard leidde in meer dan 60% van de gevallen tot de ziekte, waarmee LP in die periode als relatief belangrijke import- of reizigersziekte beschouwd werd. De sterfte door LP (15%) was tussen 1987 en 1999 hoger dan het Europese gemiddelde van 10%. De sterfte bij bewezen LP was 20%, vergelijkbaar met de Verenigde Staten. Veel van de epidemiologische kennis over LP is afkomstig van beschrijvingen van epidemieën. In Nederland zijn in de periode 1987-1999 enkele kleine epidemieën beschreven. In 1999 werd Nederland door een grote epidemie getroffen. Van de 77.061 bezoekers aan de Westfriese Flora, die van 19 tot 28 februari 1999 gehouden werd, kregen 133 personen zeker en 55 personen waarschijnlijk een LP. Van hen overleden tenminste 31 personen.

Bronopsporing bij LP kan leiden tot bronidentificatie en -eliminatie. Dit is van belang voor de OGZ omdat bronnen vele jaren lang onopgemerkt tot nieuwe patiënten kunnen leiden. De voor GGD'en verplichte bronopsporing heeft grote steun aan een kiemsurveillance. Immers, van een patiëntenisolaat of een stam uit een door de GGD bemonsterde bron kan, met hulp

van een met kiemsurveillance opgebouwde stammenbank, nagegaan worden of in het verleden andere patiënten door dezelfde bron werden geïnfecteerd. Op deze manier kunnen onopgehelderde besmettingen worden opgelost. In Haarlem werden op deze manier zes patiënten met een sauna in verband gebracht en werden nieuwe infecties voorkomen. Voorbeelden van andere aan LP-patiënten gerelateerde bronnen die konden worden opgespoord zijn onder andere een in Rotterdam afgemeerd cruiseschip en een besmette ijsblokjesmachine in een Nederlands ziekenhuis (www.belproject.nl). Het belang van bronopsporing is in Nederland, dankzij het project Bemonstering eenheid legionella apneumonie (BEL), toegenomen. Het percentage positieve watermonsters bij bronopsporing was in de periode 1987-1999 (voor Bovenkarspel) in Nederland slechts 5% met een toename ten gevolge van Bovenkarspel tot 8% in 2000 en 2001. Inmiddels is dit percentage, door de betere bemonstering via het BEL-project, gestegen naar 40%.

Huidige kiemsurveillance

Door het BEL-project worden medisch-microbiologische laboratoria gevraagd om klinische legionella-isolaten naar het Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Kennemerland (SVK) te sturen. Dit gebeurt zowel passief (mailing en feedback met een nieuwsbrief) als actief. Het BEL-project belt actief een laboratorium zodra bekend is dat door dat laboratorium een *Legionella* geïsoleerd is.

Een bemonsterteam van het BEL-project neemt, in aanwezigheid van een GGD-arts/verpleegkundige en eventueel de Inspectie VROM, monsters van potentiële legionellabronnen, bijvoorbeeld in het huis van de patiënt. Na kweek wordt van de legionellabacteriën een DNA-fingerprint gegenereerd door middel van de AFLP-methode (consensus-methode European Working Group on *Legionella* Infections, EWGLI) in samenwerking tussen SVK en RIVM-LIS. Alle gegenereerde AFLP-patronen worden opgeslagen en geanalyseerd in een RIVM-stammenbank (BioNumerics), welke tot de grootsten van Europa behoort. Mogelijk zal in 2006 door het RIVM, in samenwerking met het streeklaboratorium Haarlem, onderzoek worden uitgevoerd naar de mogelijkheden voor een verbeterde methode voor legionelladetectie in water.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Legionellaisolaten die door SVK naar RIVM-LIS worden gestuurd, worden in het algemeen binnen een week getypeerd (serotypering, AFLP en data-analyse). Dit is inherent aan de gebruikte moleculaire typeringstechniek. De uitslagen worden gerapporteerd aan het streeklaboratorium Haarlem.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

- BEL-project (SVK, GGD Kennemerland): onbekend.
- RIVM: 200 isolaten typeren/analyseren per jaar = circa € 21.000

Lacunes in huidige kiemsurveillance

Continuering is gewenst van de huidige goedlopende landelijke BEL (Legionellasurveillance).

Conclusies

Legionellakiemsurveillance is een goed voorbeeld van samenwerking tussen diverse partijen (MML's, GGD-en, RIVM) in Nederland. De gekozen aanpak via het BEL-project leidt in toenemende mate tot identificatie en eliminatie van legionellabronnen en is een belangrijke aanwinst voor de opsporing en preventie van Legionellainfecties in Nederland. Continuering is derhalve gewenst.

Referenties

1. Brenner DJ, Steigerwalt AG, McDade JE. Classification of the Legionnaires' disease bacterium: *Legionella pneumophila*, genus novum, species nova, of the family Legionellaceae, familia nova. *Ann Intern Med* 1979; Apr 90:4 656-8
2. Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev* 2002; Jul 15:3 506-26.
3. Helbig JH, Kurtz JB, Pastoris MC, Pelaz C, Luck PC. Antigenic lipopolysaccharide components of *Legionella pneumophila* recognized by monoclonal antibodies: possibilities and limitations for division of the species into serogroups. *J Clin Microbiol* 1997; Nov 35:11 2841-5
4. Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF. Surveillance for Legionnaires' disease. Risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1994; Nov 14 154:21 2417-22.
5. Yu VL, Plouffe JF, Pastoris MC, Stout JE, Schousboe M, Widmer A, Summersgill J, File T, Heath CM, Paterson DL, Cheresky A. Distribution of *Legionella* species and serogroups isolated by culture in patients with sporadic community-acquired legionellosis: an international collaborative survey. *J Infect Dis* 2002; Jul 1 186:1 127-8.
6. Speers DJ, Tribe AE. *Legionella longbeachae* pneumonia associated with potting mix. *Med J Aust* 1994; Oct 17 161:8 509.
7. Legionnaires' Disease associated with potting soil--California, Oregon, and Washington, May-June 2000. Anonymous *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000 Sep; 1 49:34 777-8.
8. Boer JW den, Friesema IH, Hooi JD. Gemelde *Legionella*-pneumonie in Nederland, 1987-2000. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; Feb 16 146:7 315-20.
9. Summary of Notifiable Diseases, United States, 1998. Anonymous. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; Dec 31 47:53 ii-92.
10. Boer JW den, Friesema IH, Hooi JD. Gemelde *Legionella*-pneumonie in Nederland, 1987-2000. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; Feb 16 146:7 315-20

5.10 *E. coli* (STEC O157)

Auteurs

Dr. A. Heuvelink (VWA), Dr. Y. van Duynhoven (RIVM) en Dr. W.J.B. Wannet (RIVM)

Inleiding

Shiga toxine-producerende *Escherichia coli* (STEC) O157 is de belangrijkste verwekker van hemorragische colitis en het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS), een ernstige complicatie gekenmerkt door de trias hemolytische anemie, trombocytopenie en acuut nierfalen. Daarnaast veroorzaakt het ongecompliceerde diarree. Aangezien er geen effectieve behandeling is, is preventie van STEC O157 infecties cruciaal voor de bestrijding. Infecties met STEC O157 worden veroorzaakt door besmet voedsel, zoals (rund)vlees, rauwe melk, rauwe groenten of fruitsap, besmet water, een besmette omgeving, verspreiding van persoon op persoon, en contact met (mest van) dieren. In Nederland vormen STEC O157-infecties een beperkt volksgezondheidsprobleem. In de periode 1999-2004 was de incidentie van laboratoriumbevestigde STEC O157-infecties 0,22 tot 0,35 ziektegevallen per 100.000 inwoners per jaar¹. De gemiddelde ziektelast door STEC O157 in de Nederlandse bevolking wordt geschat op 116 DALY's per jaar². Sinds december 1999 is ziekte veroorzaakt door STEC (dus niet alleen STEC O157) meldingsplichtig voor laboratoria (groep C) in het kader van de Infectieziektewet. Daarnaast vindt sinds april 1997 een gestructureerde surveillance van zoönosenverwekkers bij landbouwhuisdieren plaats, waarbij onder meer koppels melkkoeien en vleeskalveren worden onderzocht op het vóórkomen van STEC O157. In de periode 2000-2004 varieerde het besmettingspercentage voor melkkoeien van 9 tot 14% van de koppels per jaar. In koppels leghennen (0-1%), vleesvarkens (0-2%) en vleeskuikens (1-4%) wordt een lage prevalentie gevonden. Naast de surveillance bij landbouwhuisdieren wordt door de Voedsel en Waren Autoriteit ook onderzoek verricht naar het vóórkomen van STEC O157 in vlees(producten) en andere levensmiddelen, in het kader van handhaving dan wel projectmatig.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Kiemsurveillance van STEC O157-infecties is primair van belang voor het identificeren van clusters van mogelijk gerelateerde patiënten. De afgelopen jaren hebben zich in tal van Westerse landen grote epidemieën van STEC O157-infectie voorgedaan. De infecties in Nederland hebben zich tot dusverre hoofdzakelijk beperkt tot incidentele gevallen en enkele kleine clusters. De kans op (grote) explosies is echter reëel aanwezig. Het (vroegtijdig) identificeren van explosies is van belang om de infectiebron op te kunnen sporen, zodat bijvoorbeeld het besmet voedsel uit de handel genomen kan worden. Een tweede doel van de kiemsurveillance is dan ook het identificeren van de waarschijnlijke bron van infectie, zowel van individuele STEC O157-infecties als clusters, door vergelijking van de humane stammen met STEC O157-stammen gevonden in verdachte dierlijke of alimentaire bronnen. Zo werd in de afgelopen jaren voor een aantal patiënten diercontact als bron aannemelijk gemaakt, hetgeen onder andere heeft geleid tot het opstellen van een hygiëencode voor kinderboerderijen. Tenslotte is de kiemsurveillance van belang om eventuele verschuivingen in het aandeel van verschillende subtypen van STEC O157 te kunnen signaleren en bestuderen. Mogelijk bestaat er een verschil in virulentie tussen de verschillende subtypen.

Huidige kiemsurveillance

In Nederland wordt sinds 1999 een landelijk dekkende surveillance van laboratoriumbevestigde infecties met STEC O157 gecoördineerd door het RIVM. Elke positieve bevinding van STEC O157 (op basis van fecesonderzoek of serologie) wordt door het

laboratorium gemeld aan de lokale GGD. Daarnaast stuurt het laboratorium de STEC O157-isolaten naar het RIVM voor bevestiging en typering (jaarlijks 35-60 isolaten). De typering bestaat uit het bepalen van het O:H-serotype en het met PCR aantonen van de belangrijkste virulentiefactoren: Shiga toxine type 1- en type 2-genen, het *E. coli attaching-and-effacing* gen en het EHEC-hemolysinegen. Tenslotte worden DNA-fingerprints gemaakt door middel van pulsed-field gel electroforese (PFGE) om de onderlinge verwantschap tussen humane isolaten en met isolaten uit verdachte bronnen te kunnen bestuderen. De Voedsel en Waren Autoriteit verzamelt monsters op de verdachte locatie of van het verdachte voedsel van de gemelde patiënten en subtypeert de eventuele STEC O157-isolaten analoog aan de humane isolaten. Middels vergelijking van de subtyperingsresultaten wordt dan bepaald of het de aannemelijke bron voor infectie van de patiënt is geweest. Tenslotte worden periodiek de humane isolaten opgestuurd naar het CDC voor bepaling van de antibioticumgevoeligheid van de humane STEC O157-stammen. Analooq hieaan worden de dierlijke en alimentaire STEC O157 getest op antibioticumgevoeligheid door de VWA. Tevens is in 2002-2005 is onderzoek uitgevoerd (RIVM/Cib) naar STEC O157 in grondwaterwinningen.

Responstijd van huidige kiemsurveillance

In de laatste jaren varieert het interval tussen de eerste ziektedag en de datum van afname van de vragenlijst tussen de 19 en 21 dagen. Met name de (niet beïnvloedbare) tijd die verstrijkt tussen het bezoek aan de huisarts, insturen van feces en het stellen van de diagnose en de tijd die de GGD nodig heeft om de patiënt te achterhalen en te interviewen dragen hier aan bij. Vanaf het moment van afname van het fecesmonster zal iets meer dan een week verstrijken voor het isolaat het RIVM bereikt. Serotypering vindt vervolgens op continue basis plaats. Voor de PFGE is vastgelegd dat deze gedurende het seizoen maandelijks wordt uitgevoerd en daarbuiten op ad-hocbasis bij een eventuele verdenking van een explosie/cluster op grond van epidemiologische informatie. Deze frequentie is gebaseerd op het kleine aantal isolaten op jaarbasis (circa 35-60).

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

De kosten van de gehele intensieve surveillance van STEC O157 bedragen circa 80.000 euro per jaar. De werkzaamheden voor de typering maken daar circa 35.000 euro van uit.

Lacunes in huidige kiemsurveillance

- Detectiegraad: het is bekend dat er in Nederland een selectief testbeleid bestaat voor STEC O157, met name gericht op jonge kinderen en/of klinische criteria zoals bloederige diarree of HUS. Dit verschilt echter van laboratorium tot laboratorium. Alhoewel de testactiviteit in de Nederlandse laboratoria nog steeds gestaag toeneemt (in 1996 werd 1,9% van alle bij de streeklaboratoria aangeboden fecesmonsters onderzocht op STEC O157, in 2004 10%), leidt de selectie binnen aangeboden fecesmonsters en het gebruik van kweekmethoden met een relatief lage sensitiviteit tot een onderschatting van de incidentie.
- Snelle karakterisering: Voor betrouwbaar brononderzoek en eventuele interventies bij besmettingen van voedselproducten zijn kortere intervallen in de kiemsurveillance (PFGE op continue basis) van groot belang. Hierbij dient echter een afweging te worden gemaakt of de meerkosten van frequenter uitvoeren van een PFGE opwegen tegen de baten.
- Uitbreiding karakterisering. Aangezien de PFGE cluster analyse al enkele jaren de aanwezigheid laat zien van een groot endemisch cluster, is het aan te bevelen middels PFGE met een tweede alternatief restrictie enzym (BlnI) deze isolaten verder te subtyperen. Deze aanvullende PFGE zal in 2006 retrospectief worden uitgevoerd voor alle isolaten in dit cluster sinds 1999. Tenslotte kan worden overwogen de subtypering

van de isolaten uit te breiden met de faagtypering in verband met internationale vergelijkbaarheid van typeringsresultaten (bijvoorbeeld binnen Enternet). Omdat het opzetten van de faagtypering en het onderhoud binnen RIVM/LIS te arbeidsintensief worden gevonden, wordt de voorkeur gegeven aan het in voorkomende gevallen opsturen van isolaten voor faagtypering naar een buitenlands laboratorium (bijvoorbeeld HPA Londen, UK).

- Koppeling van (internationale) gegevens: patiënt- en typeringsgegevens zouden in de toekomst doorlopend in een gemeenschappelijke EU-database moeten worden ingebracht om ook internationale explosies te kunnen signaleren. De opzet van een dergelijke database (ook gericht op *Salmonella* spp. en *Listeria monocytogenes*) is onder de naam PulseNet Europe opgenomen in het Network of Excellence 'Met-Vet-Net', dat in 2004 is gestart, gefinancierd onder het EC 6th Framework Programme, Priority Area Food Safety and Quality. [Tevens is het wenselijk dat de meldingen in groep C van de Infectieziektewet niet geanonimiseerd plaatsvinden, omdat dit bij de bron- en contactopsporing tot onnodige vertraging leidt.]

Conclusies

STEC O157-infecties vormen tot op heden in Nederland een beperkt volksgezondheidsprobleem. Echter, door het risico op het ontstaan van epidemieën en de ernst van de ziekte moet het vóórkomen nauwlettend worden gevolgd. De waarde van de huidige surveillance van STEC O157-infecties heeft zich reeds bewezen, door het kunnen identificeren van verschillende kleinere clusters en een aantal succesvolle brononderzoeken. Aandachtspunten voor verbetering zijn de primaire diagnostiek (het selectieve testbeleid en de beperkte sensitiviteit van de kweekmethoden), het bekorten van de verschillende intervallen, het frequenter uitvoeren van de PFGE (nog ter discussie) en het uitbreiden van de subtyperingstechnieken (wordt deels al in 2006 geïmplementeerd).

Referenties

- 1 Duynhoven YTHP van, Zwaluw WK van der, Jager CM de, Heuvelink AE, Maas HME, Pelt W van, Wannet WJB. Intensieve surveillance van Shiga toxine-producerende *Escherichia coli* O157 in Nederland 2004. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, notitie (mei) 2005.
- 2 Havelaar AH, Duynhoven YTHP van, Nauta MJ, Bouwknegt M, Heuvelink AE, Wit GA de, Niewenhuizen MGM, Kar NCAJ van de. Disease burden in the Netherlands due to infections with shiga-toxin producing *Escherichia coli* O157. *Epidemiol Infect* 2004;132:467-84.

5.11. Rickettsia

Auteur

Ing. J.H.J. Reimerink (RIVM) en Dr. M.P.G. Koopmans (RIVM)

Inleiding

Door de toenemende reislust van de wereldbevolking worden van oudsher continentgebonden ziekten steeds vaker vastgesteld buiten de grenzen van continenten waar ze endemisch voorkomen. Rickettsiose is een van deze ziekten en wordt veroorzaakt door een intracellulaire gramnegatieve bacterie. Deze zoönose is rond 1900 voor het eerst beschreven. Zij komt voor in grote delen van de wereld en wordt overgebracht door teken, luizen en vlooien⁷. Mensen worden beschouwd als toevallige gastheer en zijn niet betrokken bij de natuurlijke transmissieroute (cyclus) van dit pathogeen.

Rickettsiae zijn obligaat intracellulaire bacteriën. De taxonomische structuur van de orde rickettsiaceae is complex. Met “rickettsiosen” wordt hier bedoeld infecties met bacteriën uit het genus rickettsia. Verwante bacteriën zijn onder andere *Coxiella burnetti* (de verwekker van Q koorts) en *Bartonella henselae* (de veroorzaker van kattenkrabziekte). Het genus rickettsia wordt verder onderverdeeld in antigene groepen, te weten de typhus groep (met oa *R. prowazekii*, *R. typhi*), de spotted fever groep (*R. rickettsii*, *R. conorii*) en de scrub typhus groep (*Orientalia tsutsugamushi*).

De bekendste tick-borne rickettsiose in Europa is Mediterranean spotted fever veroorzaakt door *Rickettsia conorii*. *R. conorii* komt vooral voor in het Middellandse Zeegebied. Een andere rickettsia uit de spotted fever-groep, *R. helvetica*, is in Scandinavië, Zwitserland, Frankrijk en Nederland aangetoond in teken (*Ixodes ricinus*) en er zijn serologische aanwijzing voor infecties bij de mens^{1,2,3}. Het is echter niet duidelijk of een infectie ook klinische consequenties heeft. Andere in Europa voorkomende rickettsiosen zijn murine typhus “flea-transmitted rickettsiose” veroorzaakt door *R. typhi* (Spanje, Portugal, Cyprus en Griekenland) en flea-brone spotted fever. Flea-borne spotted fever wordt veroorzaakt door *R. felis*, overgebracht door de kattenvlo (*Ctenocephalides felis*) en is recentelijk gerapporteerd uit de ons omliggende landen (Duitsland en Engeland^{4,5}). In Engeland waren 12% van de *Ct. felis* besmet met de *R. felis*. In Duitsland is een PCR geconformeerde humane *R. felis*-infectie gerapporteerd⁴.

De kennis over rickettsiaceae in Nederland is beperkt. In Europa is het werk van het referentielaboratorium van professor Raoult in Marseille toonaangevend. Afgaand op aanvragen voor diagnostiek kan worden geconcludeerd dat de klinische verdenking “rickettsiose” in Nederland vooral geldt bij ziektebeelden bij reizigers. Of de in Noord-Europa voorkomende rickettsiaceae leiden tot ziekte is onbekend. Bovendien is er geen systematisch overzicht van het voorkomen van rickettsiae in teken en vlooien op grond waarvan een inschatting van de kans op infectie gemaakt kan worden.

Huidige Kiemsurveillance

Op dit moment bestaat er geen surveillance voor rickettsiose en moet gesteld worden dat de eerste prioriteit ligt bij het verbeteren van diagnostiek, inclusief indicatiestelling. De reguliere diagnostiek geeft enig inzicht in de prevalentie van rickettsiose bij voornamelijk reizigers naar een endemisch gebied en trends in het aantal aanvragen en percentages positieve patiënten zouden gemonitord kunnen worden om risicogebieden voor Nederlandse reizigers beter in kaart te brengen. Wat betreft het voorkomen van rickettsiose in Nederland geldt het probleem dat informatie over het voorkomen van deze bacterie in de Nederlandse teken- en

vlooienpopulatie ontbreekt. Bovendien zijn de klinische symptomen, die zijn beschreven in associatie met *R. helvetica* en *R. felis* niet pathognomonisch, waardoor ook het monitoren van het voorkomen van deze infecties op basis van gerichte klinische indicatie moeilijk is. Gezien de waarschijnlijke onderdiagnostiek mag worden aangenomen dat bekende getallen een onderschatting zijn van de werkelijke incidentie. Als rickettsiosen in Nederland voorkomen, is aannemelijk dat de toename van de incidentie van een andere tekenoverdraagbare infectie (ziekte van Lyme) aanwijzing is dat ook andere tickborne diseases kunnen toenemen.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Omdat duidelijk is dat rickettsia-species voorkomen in teken en vlooien in landen om ons heen en dat er geen rekening wordt gehouden met in Nederland opgelopen rickettsiose, is het aannemelijk dat er onderdiagnose plaatsvindt en daardoor een verlate of geheel uitblijvende behandeling. De ziekte wordt nogal eens verward met een ongedifferentieerde virale ziekte en onderzocht zou moeten worden in hoeverre een benadering via syndroomsurveillance gebruikt kan worden om inzicht te krijgen in de mate van gemiste diagnoses. De meeste breedspectrumantibiotica zoals penicillinen en cefalosporines zijn niet effectief tegen een rickettsiose⁶. Een vroege herkenning en behandeling is noodzakelijk aangezien behandeling na de 5^e dag een verhoogde kans geeft op langdurige klachten. De antibiotica van eerste keus zijn tetracyclinen (doxycycline) en ten tweede chlooramfenicol, een middel dat in Nederland niet meer verkrijgbaar is voor systemische behandeling. Tetracyclines worden in Nederlandse ziekenhuizen niet vaak voorgeschreven. Relevant is dan ook om prevalentie van *Rickettsia* species/rickettsiose in Nederland in kaart te brengen en zodoende medische hulpverleners te kunnen informeren.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Niet relevant

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

Niet relevant

Gewenste aanpassingen in kiemsurveillance

Het in kaart brengen van de aan(af)wezigheid van de verschillende rickettsia-species in de Nederlandse teken en vlooien populatie. Hiervoor zijn PCRs nodig die in het verleden zijn opgezet en toegepast bij de afdeling MGB en mogelijk opnieuw gebruikt kunnen worden. Daarnaast zou surveillance van rickettsiose in Nederland wenselijk zijn. Deze kan worden uitgevoerd met behulp van serologie (aantonen van antistoffen tegen *rickettsia*) en/of moleculaire detectie op bijvoorbeeld huidbiopten van voor rickettsiose verdachte personen (PCR in combinatie met sequentie analyse). Hiervoor zullen meerdere microbiologische laboratoria materialen (serum, EDTA-bloed, huidbiopten) moeten insturen van rickettsiose verdachte patiënten (bijvoorbeeld antibiotica-resistente koorts met huiduitslag) die dan vervolgens worden getest op aanwezigheid van rickettsia.

Conclusie

Op dit moment bestaat er geen kiemsurveillance voor rickettsia mede door de onwetendheid van het voorkomen van de bacterie in Nederland. Recentelijk is in de ons omringende landen aangetoond dat daar in teken en vlooien verschillende rickettsia species zijn aangetoond en er zijn aanwijzingen (serologisch maar ook PCR geconformeerd) voor infectie bij de mens. Hierdoor is het wenselijk om voor deze bacterie een kiemsurveillance op te zetten om een beeld te krijgen van de prevalentie van rickettsiose en de betrokken species in Nederland.

Referenties

1. Nilsson K, Lindquist O, Liu AJ, Jaenson TG, Friman G, Pahlson C. *Rickettsia helvetica* in *Ixodes ricinus* ticks in Sweden. *J Clin Microbiol* 1999; 37(2):400-3.
2. Nilsson K, Lukinius A, Pahlson C *et al.* Evidence of *Rickettsia* spp. infection in Sweden: a clinical, ultrastructural and serological study. *APMIS* 2005; 113(2):126-34.
3. Nielsen H, Fournier PE, Pedersen IS, Krarup H, Ejlersen T, Raoult D. Serological and molecular evidence of *Rickettsia helvetica* in Denmark. *Scand J Infect Dis* 2004; 36(8):559-63.
4. Kenny MJ, Birtles RJ, Day MJ, Shaw SE. *Rickettsia felis* in the United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(8):1023-4.
5. Richter J, Fournier PE, Petridou J, Haussinger D, Raoult D. *Rickettsia felis* infection acquired in Europe and documented by polymerase chain reaction. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(2):207-8.
6. Rolain JM, Stuhl L, Maurin M, Raoult D. Evaluation of antibiotic susceptibilities of three rickettsial species including *Rickettsia felis* by a quantitative PCR DNA assay. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(9):2747-51.
7. Maxey EE. Some observations on the so-called spotted fever of Idoha. *Med. Sentinel* 1899; 7:433-8.

5.12. *Corynebacterium diphtheriae*

Auteur

Prof. Dr. F. Mooi (RIVM) en Dr. F. Reubsat (RIVM)

Inleiding

Difterie is een acute infectie in de bovenste luchtwegen en soms van de huid, veroorzaakt door *C. diphtheriae*. De mens is de enige gastheer voor *C. diphtheriae* en transmissie gebeurt door aërosolen en nauwe contacten. De laatste grote uitbraak in Nederland is tussen 1940-1946 geweest (>100.000 cases). Vaccinatie tegen de difterie werd in 1957 in Nederland geïntroduceerd en iedereen geboren na 1945 is vaccinatie aangeboden. In 1963 werd in Nederland het laatste sterfgeval ten gevolge van difterie geregistreerd. In de periode 1990-1995 is in de voormalige Sovjetstaten een grote uitbraak geweest van difterie (~15.000 gevallen, ~500 doden), voornamelijk onder volwassenen (~70%)⁶. De oorzaak van deze uitbraak is waarschijnlijk sub-optimale vaccinatie tengevolge van socio-economische instabiliteit, volksverhuizingen en instorten van de infrastructuur van de gezondheidszorg voorafgaande aan de uitbraak. Immuniteit tegen *C. diphtheriae* berust op neutraliserende antilichamen tegen het toxine. Het toxinegen wordt overgebracht door een faag en kan zich daardoor snel verspreiden. Behalve *C. diphtheriae* komen fagen met toxinegenen ook in *C. ulcerans* en *C. pseudotuberculosis* voor⁷. In 2001 is er in Nederland een geval van nasopharyngelae difterie door *C. ulcerans* geweest⁸.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Klinische bescherming is volledig gebaseerd op toxine neutraliserende antilichamen. Er is variatie in de toxine-eiwitten bekend^{1,9}. Het is echter niet bekend in hoeverre deze variatie neutralisatie en vaccineffectiviteit beïnvloedt^{2,5}. Het is ook niet duidelijk welke toxinevarianten voorkomen in Nederland en of er sprake is [in en buiten Nederland] van een evolutie waarbij het toxine steeds meer afwijkt van het toxine waarmee gevaccineerd wordt. Door het sequencen van het toxinegen kan vastgesteld worden of een infectie of uitbraak te wijten is aan wegebbende immuniteit of de introductie van een escape variant. Op grond hiervan kan besloten worden of boostervaccinaties dan wel aanpassing van het vaccin nodig is.

Huidige kiemsurveillance: Het kweken van isolaten uit verdachte patiënten wordt perifeer uitgevoerd en geïsoleerde *C. diphtheria*-stammen worden vervolgens naar het RIVM gestuurd, waar de identiteit wordt bevestigd en wordt bepaald of de stam toxine produceert. Het aantal geregistreerde difterie-infecties is laag [1 geval per 2-3 jaar].

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Identificatie van toxine positieve stammen dient zo snel mogelijk te gebeuren in verband met behandeling en verpreiding. Nadere speciesidentificatie van de stam heeft meestal geen haast, maar kan een rol spelen in de bronopsporing bij *C. ulcerans*, gevonden bij huisdieren en *C. pseudotuberculosis*, voorkomende bij vee.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

€ 4.000 per jaar

Lacunes in huidige kiemsurveillance

Het is wenselijk om de sequentie van de toxinegenen van de *C. diphtheriae* stammen die de afgelopen decennia in Nederland geïsoleerde zijn (+/- 20 stammen) te bepalen. Hiermee kan

de mate van antigene divergentie met het vaccin worden bepaald. Daarnaast is het nuttig om samenwerking te zoeken met landen waar difterie meer voorkomt om te kijken of daar sprake is van de opkomst van toxine escape varianten.

Conclusies

De incidentie van difterie in Nederland laag is (<1 geval per jaar). Het is echter niet uit te sluiten dat stammen die in het buitenland (Oost-Europa) voor uitbraken hebben gezorgd ook in Nederland voorkomen. Het verkrijgen van inzicht in de variatie van de toxinegenen in Nederlandse stammen is wenselijk.

Referenties

1. Nakao H, Mazurova IK, Glushkevich T, Popovic T. Analysis of heterogeneity of *Corynebacterium diphtheriae* toxin gene, tox, and its regulatory element, dtxR, by direct sequencing. *Res Microbiol* 1997; 148(1):45-54.
2. Dittmann S, Wharton M, Vitek C *et al.* Successful control of epidemic diphtheria in the states of the Former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned. *J Infect Dis* 2000; 181 Suppl 1:S10-22.
3. Bisgard KM, Rhodes P, Hardy IR *et al.* Diphtheria toxoid vaccine effectiveness: A case-control study in Russia. *J Infect Dis* 2000; 181 Suppl 1:S184-7.
4. Hardy IR, Dittmann S, Sutter RW. Current situation and control strategies for resurgence of diphtheria in newly independent states of the former Soviet Union. *Lancet* 1996; 347(9017):1739-44.
5. Golaz A, Hardy IR, Strebel P *et al.* Epidemic diphtheria in the Newly Independent States of the Former Soviet Union: implications for diphtheria control in the United States. *J Infect Dis* 2000; 181 Suppl 1:S237-43.
6. Tomaszunas-Blaszczyk J, Galazka A. Why do adults contract diphtheria? *Euro Surveill* 1997; 2(8):60-3.
7. Efstratiou A, George RC. Laboratory guidelines for the diagnosis of infections caused by *Corynebacterium diphtheriae* and *C. ulcerans*. World Health Organization. *Commun Dis Public Health* 1999; 2(4):250-7.
8. Visser, LG, N. Peek EF Schippers, Dam A van, E. Kijper, C. Swaan en F. Reubsæet, *Eurosurveillance weekly* 6 (2002).
9. Sing A, Bierschenk S, Heesemann J. Classical diphtheria caused by *Corynebacterium ulcerans* in Germany: amino acid sequence differences between diphtheria toxins from *Corynebacterium diphtheriae* and *C. ulcerans*. *Clin Infect Dis* 2005; 40(2):325-6.

5.13. Borrelia

Auteurs

Dr. P. Wieling (RIVM), Dr. D.W. Notermans (RIVM), Dr. W. van Pelt (RIVM),
Dr. J. van der Giessen (RIVM)

Inleiding

Wereldwijd kunnen teken door middel van direct bloedcontact virussen (bijv. tickborne encephalitis virus (TBEV), bacteriën (bijvoorbeeld *Borrelia*, *Rickettsia* en *Ehrlichia* spp.) en eukaryote parasieten (bijvoorbeeld *Babesia*) overbrengen op mens en dier. De in Nederland (en EU + VS) meest bekende door teken overgebrachte ziekte voor mensen en dieren is de ziekte van Lyme. De ziekte wordt veroorzaakt doordat bij een bloedmaaltijd van een teek van de Ixodes-species de spiraalvormige bacterie, *Borrelia burgdorferi* in de bloedbaan komt¹. Rond de tekenbeet ontstaat vaak een erythema migrans (EM): een rode plek die geleidelijk groter wordt en centraal verbleekt. EM is een klinische diagnose, waarbij (huis)artsen in het algemeen geen laboratoriumdiagnostiek inzetten. Onbehandeld kan een borreliabesmetting chronische huidaandoeningen, neurologische verschijnselen (neuroborreliose), artritis of een carditis geven⁴. *B. burgdorferi* sensu lato (s.l.) bestaat uit verschillende subspecies: *B. burgdorferi* sensu stricto (s.s.), *B. afzelii* en *B. garinii*, die verschillende ziektebeelden veroorzaken. Alle eerder genoemde verschijnselen kunnen een langdurig beloop hebben en soms treden ziekteverschijnselen pas na lange tijd op. De ziekte van Lyme kan goed worden behandeld door tijdige diagnose en toediening van antibiotica.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Kiemsurveillance (KS) is gewenst gezien het toenemende aantal patiënten in Nederland. Aangezien de verschillende borreliasoorten verschillend ziektebeelden geven, geeft KS dus meer inzicht in welke soorten ziektebeelden in Nederland te verwachten zijn, en of hier verschuivingen in voorkomen. Gezien het relatief grote aantal tekenbeten, de hoge besmettingsgraad van de teken met borrelia en het frequent voorkomen van EM onder de bevolking is onderzoek naar de besmetting van teken en dierreservoirs en onderzoek van EM-patiënten van belang voor de volksgezondheid. In de periode 1994 - 2001 zagen de huisartsen in Nederland een verdubbeling van het aantal consulten wegens tekenbeten (in 2001 zo'n 61.000 in Nederland), waarbij het voorkomen van EM percentueel (5%) ongeveer gelijk bleef³. Onderzoek van het RIVM in dezelfde periode 1994 – 2000 liet daarnaast zien dat circa 20% van de Nederlandse teken besmet was met *Borrelia burgdorferi*. Daarnaast vindt identificatie van de subspecies plaats. In Nederland komen meerdere subspecies voor^{2,5}. Tussen 2002 en 2004 werd er een verdubbeling van het aantal ziekenhuisopnames voor Lyme (gecodeerd als “overige spirochaetosen”) geconstateerd. Hiervan is echter niet duidelijk of dit een werkelijke verdubbeling in incidentie onder de totale bevolking is of een betere diagnose stelling en daaruitvolgende klinische therapie (intraveneuze antibiotica voor neuroborreliose) of alleen een verbetering in de codering van de ontslagdiagnose aan de hand van het klinische beeld. Er is echter sinds 2000 geen inzicht meer het voorkomen van borrelia in teken.

Huidige kiemsurveillance

Laboratorium onderzoek naar borrelia kan worden uitgevoerd met behulp van het aantonen van 1) borrelia-antistoffen in patiënten, 2) borrelia-bacteriën in patiënten met behulp van kweek of PCR en 3) borrelia-bacteriën in teken mbv PCR en reverse line blot. Dit wordt uitgevoerd door het RIVM, Alterra (Wageningen Universiteit en Researchcentrum: WUR), en Animal Science Group (ASG; WUR). Recent is de diagnostiek om borrelia aan te tonen in teken operationeel en in samenwerking met ASG Lelystad vindt een inventarisatie plaats bij

teken. De gekozen opzet geeft inzicht in het voorkomen van besmette teken in diverse landschappen (bos, hei, gras, duin), maar hierbij is niet gekozen om in de grootste risicogebieden te kijken op grond van de bevindingen van het huisartsenonderzoek.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Voor onderzoek van teken en het dierreservoir naar het voorkomen van borrelia spp. en het voorkomen van tekenbeten/EM is langeretermijnonderzoek (jaren) nodig.

Diagnose/surveillance van acute tekenbeten: 1) DNA-onderzoek naar het voorkomen van borrelia in de teek in kwestie of in materiaal van patiënten zou in dagen tot weken kunnen. Tot nu toe wordt alleen serologisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met klachten. Het vergt een aantal weken om een volledige immunrespons te ontwikkelen.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

Kosten van huidige tekenproject (KS) zijn projectmatig en worden betaald door LNV en VWA.

Gewenste aanpassingen in kiemsurveillance

Onderzoek naar de omvang van besmette teken in hoog risicogebieden in Nederland en andere dan de huidig bekende dierreservoirs voor borrelia zou kunnen worden verbeterd. Dit geeft inzicht in het voorkomen van welke soorten borrelia-infecties en daaraan gerelateerde ziektebeelden in Nederland van belang zijn en zou een verklaring kunnen geven voor de toenemende incidentie. Daarnaast zou ook onderzoek naar het besmettingsrisico van bloed/organen bedoeld voor transplantatie van belang kunnen zijn.

Conclusies

De ziekte van Lyme komt in toenemende mate Nederland voor en is een risico voor de volkgezondheid. Preventie en voorlichting kunnen het aantal gevallen van Lyme borreliose verlagen en kan de behandeling van deze ziekte verbeteren. Hiervoor is het nodig inzicht te hebben in het voorkomen van de verschillende borrelia-soorten middels typering van de ziekteveroorzaker in de voornaamste dierreservoirs: teken en kleine knaagdieren.

Referenties

1. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? Science. 1982;1216:1317-1319.
2. Rijpkema SG, Molkenboer MJ, Schouls LM, Jongejan F, Schellekens JF. Simultaneous detection and genotyping of three genomic groups of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Dutch *Ixodes ricinus* ticks by characterization of the amplified intergenic spacer region between 5S and 23S rRNA genes. J Clin Microbiol 1995; 33(12):3091-30945.
3. Boon S den, Pelt W van. Verdubbeling consulten voor tekenbeten en ziekte van Lyme. Infzkt bull 2003;14(5):164-167.
4. Schellekens JFP. Lyme-borreliose: de betekenis voor de volksgezondheid. Inf bull 2003;14(5):167-170.
5. Schouls L. De etiologie van door teken overdraagbare infectieziekten. Inf bull 2003;14(5):161-164.
6. CBO richtlijn Lyme borreliose 2004.

5.14. Clostridium difficile (ribotype 027)

Auteur

Dr. D.W. Notermans (RIVM), Dr. S.van den Hof (CIE), Dr. E.J. Kuijper (LUMC)

Inleiding

Clostridium difficile is een bekende ziekenhuisbacterie, die een ziektebeeld, variërend van een milde diarree tot een levensbedreigende pseudomembraneuze colitis kan veroorzaken. Het ziektebeeld wordt samengevat als *C. difficile* associated diarrhoea (CDAD) en wordt veroorzaakt door toxines. Ribotype 027-toxinotype III is een virulente *C. difficile* stam, die de afgelopen jaren in de Verenigde Staten en Canada tot epidemieën in ziekenhuizen heeft geleid en, naar in juni 2005 werd bericht, ook al enkele jaren in Engeland in minstens vijftien ziekenhuizen aanwezig blijkt te zijn^{1,2}. In juli 2005 werd ontdekt dat het type 027 ook in Nederland aanwezig is, in één regio mogelijk al sinds enige jaren en inmiddels is het type in minstens zeven ziekenhuizen aangetoond³.

Deze specifieke stam veroorzaakt vaker een ernstig ziektebeeld van CDAD met ook een verhoogde mortaliteit, waarschijnlijk door een 20-maal hogere productie van toxine A en B door een deletie in het downregulerende gen TcdC. Het ziektebeeld reageert onvoldoende op behandeling met metronidazol, al worden er in het lab zeer lage MIC's gevonden. Ook wordt een aanzienlijk hoger percentage recidieven (47%) gezien dan bij CDAD door andere ribotypen (20%)⁴.

Het aantonen van toxines met ELISA-achtige testen of snelle immunochromatografische testen is tegenwoordig de meest gebruikte manier van diagnostiek naar CDAD in het algemeen. *C. difficile* kan ook worden aangetoond door middel van kweek, PCR of cytotoxiciteitstest. Voor onderscheid van dit virulentere type is verdere moleculaire typering nodig.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Ten opzichte van de 'gewone' *C. difficile* lijkt ribotype 027 zich meer te verspreiden, veroorzaakt een ernstiger ziektebeeld met ook een groter recidief percentage. Verder is voor de behandeling en ander antibioticum (vancomycine) nodig dan wat meestal de eerste keus is (metronidazol) en zijn voor de bestrijding sterkere maatregelen nodig, zoals isolatie van alle patiënten met diarree tot bewezen negatief en een zeer sterke beperking van het gebruik van fluorochinolonen. Een richtlijn met maatregelen te nemen als het type in een ziekenhuis wordt aangetoond, is opgesteld en een richtlijn voor andere gezondheidszorginstellingen is in bewerking.

Huidige kiemsurveillance

Sinds juli 2005 kunnen ziekenhuizen / medisch microbiologische laboratoria waar een verdubbeling van de incidentie van CDAD wordt geconstateerd of waar klinisch verdachte gevallen zijn (ernst ziektebeeld, weinig respons op metronidazol, recidieven), enkele geïsoleerde stammen of toxine-positieve fecesmonsters inzenden voor typering door het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Ziekenhuizen waar type 027 is aangetoond kunnen iedere twee maanden enkele monsters inzenden voor typering om het verdere beloop te kunnen volgen.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Er wordt naar gestreeft binnen vijf dagen een uitslag per e-mail te kunnen rapporteren.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

Voor de periode tussen 15 oktober 2005 en 15 oktober 2006 is een bedrag van € 118.793 gereiseerd vanuit het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) voor het LUMC voor *C. difficile*-typering.

Lacunes in huidige kiemsurveillance

Er vindt geen systematische landelijke surveillance plaats; typering gebeurt alleen als lokale microbiologen de aanwezigheid van ribotype 027 vermoeden. Daardoor is er beperkt zicht op het werkelijk voorkomen van verschillende types en ribotype 027 in het bijzonder.

Conclusies

Sinds juli 2005 is bekend dat het virulentere *C. difficile* type 027 in Nederland aanwezig is. Nadere typering om het type te kunnen onderscheiden van andere *C. difficile* gebeurt op het LUMC, op kosten van het CIb. Dit betreft echter geen systematische (kiem)surveillance.

Referenties

1. Pepin J, Valiquette L, Alary ME, et al. Clostridium difficile associated diarrhea in a region of Quebec from 1991-2003: a changing pattern of disease severity. JAMA 2004; 291:466-472.
2. Anonymous. Outbreak of *Clostridium difficile* in a hospital in south east England. CDR weekly, 2005;15; no 24.
3. Kuijper EJ, Debast SB, Kregten E van, Vaessen N, Notermans DW, Broek PJ van den. *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 2005; 149:2087-9.
4. Pépin J, Alary ME, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, Godin D, Bourassa C. Increasing Risk of Relapse after Treatment of *Clostridium difficile* Colitis in Quebec, Canada. Clin Infect Dis 2005; 40:1591-7.

6. Parasieten

6.1. Echinococcus granulosus

Auteurs

Dr. J. van der Giessen (RIVM) en Drs. L. Kortbeek (RIVM)

Inleiding:

Echinococcose kent twee verschillende verschijningsvormen. Hydatide echinococcose, veroorzaakt door *E. granulosus* en alveolaire echinococcose veroorzaakt door *E. multilocularis*. Beiden zijn ernstige parasitaire infectieziekten met een hoge morbiditeit en mortaliteit zonder vroegtijdige diagnose en behandeling. Behandeling is in veel gevallen levenslang en kostbaar, tenzij de patiënt door een adequate operatie volledig is genezen. Hoewel beide parasieten echinococcose bij de mens kunnen veroorzaken, zijn het pathologisch beeld, de prognose en de epidemiologie zeer verschillend.

E. granulosus, de kleine lintworm van de hond, komt wereldwijd voor. De belangrijkste endemische gebieden zijn Zuid-Amerika, Azië, Afrika en het Middellandsche Zeegebied en Oost-Europa. Tot na de Tweede Wereldoorlog zagen we ook in Nederland regelmatig humane echinococcose. Maar door de intensieve veehouderij, veterinaire maatregelen bij slachthuizen en slachtdieren, periodieke ontworming bij honden en gebruik van droog- en blikvoer lijkt een endemisch verkregen infectie de laatste twintig jaren onwaarschijnlijk in Nederland. Echter inzicht hierover ontbrak, maar nu met hulp van DNA-analyses verschillende *E. granulosus*-genotypen zijn te onderscheiden, is het ook mogelijk om infecties te identificeren, die zijn verkregen door de verschillende tussengastheren (bijvoorbeeld rund, schaap, paard, varken en kameel). Dit is van groot belang om import en endemisch voorkomende stammen van elkaar te kunnen onderscheiden. Recent is op deze wijze een humane patiënt geïdentificeerd, die is geïnfecteerd met een endemische Nederlandse runderstam³. Deze zelfde stam werd ook twintig jaar geleden in een Nederlandse humane patiënt gevonden². Import van besmette schapen en geiten uit endemische landen is een risicofactor om de zeer pathogene *E. granulosus*-schapenstam weer te introduceren. Dit kan echter ook gebeuren door honden uit endemische landen mee te nemen of door infectie van honden, die zijn meegenomen op vakantie naar endemische gebieden. Echinococcose is niet aangifteplichtig volgens de Infectieziektenwet, wel voor dieren in het kader van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Echinococcose treffen we in Nederland vooral aan als importziekte uit het mediterrane gebied: Turkije, Marokko, Joegoslavië, Italië, Spanje, waar met name het genotype van schaap veelvuldig voorkomt. Jaarlijks worden er bij het RIVM ongeveer dertig nieuwe patiënten gediagnosticeerd. Er zijn nog twee andere laboratoria in Nederland waar echinococcus-serologie wordt verricht, namelijk het LUMC en het AMC in Amsterdam. Het totaal aantal nieuwe patiënten varieert waarschijnlijk tussen 50-120 op jaarbasis. Echter het is onduidelijk of de endemische *E. granulosus*-stam van het rund nog in Nederland circuleert omdat zelden cystemateriaal wordt aangeboden ter typering. Echinococcose is opgenomen in lijst A van de Zoönosenrichtlijn 2003/99/EC, die surveillance in iedere EU-lidstaat voorschrijft. Humaan is echinococcose niet aangifteplichtig, maar wel opgenomen in de community network volgens EU Besluit 9000/96/EC.

E. granulosus is relevant om zowel bij de mens als bij dieren in een kiemsurveillance op te

nemen. Het is een relatief zeldzame ziekte, waarbij inzicht in het voorkomen van in Nederland circulerende stammen bij de mens en bij slachtdieren inzicht geeft over de herkomst. Dit inzicht is nodig om veterinaire beheersmaatregelen eventueel te kunnen aanscherpen.

Huidige kiemsurveillance

Zowel humaan als animaal is de huidige monitoring niet structureel geregeld. Echinococose is humaan niet aangifteplichtig en er is geen systeem in Nederland waarbij cystemateriaal van gediagnosticeerde humane patiënten systematisch wordt onderzocht voor public health relevante vraagstellingen. Ook veterinair vindt, ondanks de aangifteplicht, geen adequate monitoring in de slachthuizen plaats. Kiemsurveillance gebeurt wel, echter niet formeel. Wel vrijwillig door moleculaire typering van zowel humaan als dierlijk cystemateriaal. Dit heeft de afgelopen twee jaar tot de waarneming geleid dat zowel de runder als de paardenstam van *E. granulosus* in Nederland voorkomen. Zowel voor slachthuismateriaal van dieren als cystemateriaal van de mens doet het RIVM deze confirmatie en identificatie. Hierover bestaan afspraken met het centrale laboratorium van de Voedsel en Waren Autoriteit en meer ad hoc door afspraken met medische microbiologische centra in onder andere Amsterdam, Leiden, Haarlem, Rotterdam en Groningen. De Nederlandse Echinococcus-werkgroep speelde aanvankelijk een coördinerende rol maar deze werkgroep is inmiddels opgeheven.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Cystemateriaal wordt na ontvangst microscopisch onderzocht. Confirmatie en typering vindt plaats door Polymerase Chain Reaction gevolgd door DNA-sequentieanalyse van de verkregen PCR-producten. Er wordt naar gestreefd om binnen zeven tot veertien dagen een uitslag te hebben.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

Huidige kosten zijn alleen de kosten van de typering omdat er geen bestaand bewakings- of surveillancesysteem operationeel is. Humaan en veterinair worden de monsters vrijwillig ingestuurd en jaarlijks worden nu circa vijf tot tien cysten onderzocht.

Gewenste aanpassingen in kiemsurveillance

Humaan is de opzet van een passieve monitoring gewenst, waarbij systematisch na diagnose de patiënten worden geregistreerd en indien mogelijk cystemateriaal moleculair onderzocht wordt (kiemsurveillance). Veterinair is een adequate monitoring bij slachthuizen noodzakelijk. Ook hier is in geval van een positieve bevinding nadere typering van de kiem noodzakelijk.

Conclusies

In Nederland vindt alleen op vrijwillige basis monitoring van deze zoönose plaats. Op grond van EU-wetgeving en gezien de relevantie van te nemen beheersmaatregelen in de diersector is een uitgebreidere monitoring nodig. Een passieve monitoring van humane cases en een actieve monitoring bij slachtdieren is hiervoor het meest passend. Centrale coördinatie en integratie van mens en diergegevens zijn door het sporadisch voorkomen gewenst. Het RIVM vervult in dit kader reeds als referentiecentrum.

Referenties

1. Eckert J, Conraths FC, Tackmann K. *Echinococcus*: an emerging or re-emerging zoonosis?, International Journal for Parasitology 2000; 30:1283-1294.
2. Bowles J, Knapen F van, MacManus, D. Detection of the cattle strain of *Echinococcus granulosus* and human infection. The Lancet 1992; volume 339:1358
3. Kortbeek L, Jager J, Zwet A van, Giessen J van der. Endemic Echinococcosis in the Netherlands? NVVM symposium 2005.

6.2. *Echinococcus multilocularis*

Auteurs

Dr. J. van der Giessen (RIVM) en Drs. L. Kortbeek (RIVM)

Inleiding

E. multilocularis is de oorzaak van een zeer ernstige zoönose, alveolaire echinococcose genoemd. De lintworm komt voor bij carnivoren met name vossen en is endemisch in Zwitserland, Oostenrijk en het oostelijk deel van Frankrijk. Daarnaast is een endemisch gebied bekend in Turkije en Iran. Recent onderzoek in andere delen van Europa heeft echter aangetoond dat deze parasiet ook buiten het bekende endemische gebied van Centraal Europa voorkomt, zoals Tjechie, Polen, Slowakije, België en ook in het grensgebied van Nederland². In Nederland zijn tot nu toe twee endemische gebieden, Zuid-Limburg en Oost-Groningen³. In Nederland zijn (nog) geen autochtone humane patiënten gevonden, wat door de lange incubatietijd bij mensen van vijf tot vijftien jaar kan wijzen op een recente introductie van de parasiet in Nederland. Ook in België wordt aangenomen dat de introductie van de parasiet recent heeft plaatsgevonden⁴. Hier zijn de laatste jaren reeds vier humane gevallen beschreven¹.

Een probleem bij de diagnostiek van humane gevallen is dat er geen gevoelige en specifieke serologische methode beschikbaar is en de kennis bij de clinici ontbreekt (er wordt niet aan gedacht; de aandoening lijkt sterk op leverkanker of levermetastasen).

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Deze parasiet wordt gezien als een emerging zoönose met een reservoir in wildlife, waarbij het zeer moeilijk is om beheersmaatregelen te implementeren. Ook deze ziekte is humaan niet aangifteplichtig, zodat het erg moeilijk is om inzicht te krijgen in het klinisch manifest worden van recente infecties. Preventie is van groot belang, waarbij registratie van humane patiënten, een passieve kiemsurveillance bij de mens en een actieve surveillance in wildlife nodig is om goede preventie en eventueel beheersmaatregelen bij wildlife te implementeren.

Huidige kiemsurveillance

Deze is humaan vergelijkbaar als beschreven voor *E. granulosus*. In wildlife vindt in opdracht van de Voedsel en Waren Autoriteit een actieve surveillance plaats bij vossen, waarbij periodiek de prevalentie in wildlife in de endemische gebieden wordt onderzocht om trends in de tijd te kunnen vaststellen.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Zie *E. granulosus*

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

Humaan zijn de kosten alleen voor confirmatie en onderscheid met *E. granulosus*. Dit zijn kosten van de PCR-bepaling, onderzoek humaan en in wildlife komen in de huidige situatie ten laste van de VWA.

Gewenste aanpassingen in kiemsurveillance

Actievere opstelling voor het identificeren en confirmeren van humane patiënten. Mogelijk in combinatie met serologisch onderzoek op risicogroepen.

Conclusies

Gezien de ernst van de aandoening en de epidemiologische situatie van de parasiet in NL, waarbij in de nabije toekomst zeer waarschijnlijk de eerste humane gevallen manifest

worden, is een gerichte monitoring nodig. Aantonen van de parasiet bij humane cases en surveillance in wildlife worden bij het RIVM uitgevoerd. Gezien de sporadische aard van deze aandoening is centrale coördinatie en integratie van gegevens van mens en dier gewenst. Het RIVM vervult in dit kader de functie van referentiecentrum.

Referenties

1. Detry O, Honore C et al. Endemic alveolar echinococcosis in southern Belgium Acta Gastro-Enterologica Belgica 2005;vol. LXVIII: 1-4.
2. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological and clinical aspects of Echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. Clin Microb 2004;Reviews:107-135.
3. Giessen JWB van der, Rombout Y, Teunis P. Base line prevalence and spatial distribution of Echinococcus multilocularis in a newly recognized area in the Netherlands. Vet Parasitol2004;119:27-35.
4. Vervaeke M, Giessen J van der, Brochier B, Losson B, Jordaens K, Verhagen R, De Lezenne Coulande C, Teunis P. Spatial spreading of *Echinococcus multilocularis* in Red foxes (*Vulpes vulpes*) across nation borders in Western Europe. Prev Vet Med 2005; Submitted

6.3 *Trichinella spiralis*

Auteurs

Dr. J. van der Giessen (RIVM) en Drs. L. Kortbeek (RIVM)

Inleiding

Trichinellose is een parasitaire foodborne zonoöse, die wereldwijd voorkomt en wordt veroorzaakt door infectie van nematoden behorende tot het genus *Trichinella*. Rauw of niet goed doorbakken vlees van geïnfecteerde omnivore dieren (paard/varken/wild zwijn) is een bron van besmetting voor de mens. Strenge controle op het voorkomen van trichinenella bij consumptiedieren zoals varkens, paarden en wild zwijn is wettelijk (ook internationaal in bijvoorbeeld EG-verband) geregeld en verplicht voor alle EU-landen². Dit heeft ertoe geleid dat trichinellose bij de mens in West-Europa tot de meer zeldzame infecties zijn gaan behoren met uitzondering van de van oudsher endemische Oost-Europese landen. In 2004 zijn 1753 humane cases gerapporteerd in Europa en 625 in Turkije¹. In Nederland is al decennialang geen endemische humane trichinellose gezien, echter jaarlijks zijn ongeveer vijf tot tien positieve humane patiënten, met behulp van serologie door het RIVM vastgesteld. Tot nu toe blijken dit allemaal importcases te betreffen. Besmetting via varkensvlees is door de intensieve varkenshouderij in Nederland praktisch uitgesloten. Ondanks de afwezigheid van trichinella-infecties in de intensieve varkenshouderij, blijkt uit surveillance onderzoek bij wild door het RIVM dat de parasiet wel degelijk in Nederland voorkomt en in toenemende mate⁵. Uit de typering blijkt dat er twee nieuwe soorten zijn gevonden in NL^{4,6}.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Trichinellose is een zeldzame ziekte in Nederland en gezien de initiatieven voor een nieuwe EU-wetgeving en uitbreiding van de EU met lidstaten, waar trichinellose nog endemisch voorkomt is aanvullende kiemsurveillance wenselijk¹. Humaan is de ziekte aangifteplichtig en aanvullend zal zo mogelijk een identificatie van de parasiet moeten plaatsvinden om de juiste beheersmaatregelen te kunnen nemen nationaal dan wel internationaal. Veterinair is actieve surveillance vereist om te voldoen aan de EU-regelgeving.

Huidige kiemsurveillance

In geval van een humane verdenking vindt serologie plaats bij het RIVM eventueel ondersteund door parasiet identificatie-typering in een weefselbiopt³. Dit heeft consequenties voor de behandeling en mogelijk ook voor bronopsporing. Gezien de zeldzame verschijning van deze aandoening is het daarom gewenst deze parasiet op te nemen in een gestructureerde kiemsurveillance. Veterinair is bij slachtdieren een wettelijk verplicht onderzoek voorgeschreven. In geval van een positieve bevinding wordt deze door het Nederlands referentielab (RIVM) bevestigd. Dit heeft directe consequenties voor de export van varkensvlees. Daarnaast vindt in Nederland een actieve doorlopende surveillance in wilde zwijnen plaats en een periodiek onderzoek in ander wildlife.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Responstijd na een positieve slachthuisbevinding is enkele uren (referentietaak RIVM) ter confirmatie. Identificatie door moleculaire typering vereist DNA-sequentie analyse en streven is een tot twee weken.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

Kosten veterinair zijn ongeveer 8 miljoen euro per jaar door de verplichte slachthuissurveillance. Humaan wordt slechts incidenteel een biopt ingestuurd. Confirmatie en wildlife surveillance geschiedt projectmatig op kosten van de Voedsel en Waren Autoriteit.

Gewenste aanpassingen in kiemsurveillance

Uitvoering van typering van humane trichinella. Bronopsporing door middel van detail typering (sequentie analyse) is van groot belang om adequate actie aan de veterinaire kant te kunnen ondernemen.

Conclusies

Trichinellose is een zeldzame importziekte, maar door een toenemend voorkomen bij wild en veranderende veehouderijsystemen is een groter infectierisico een mogelijkheid. Daarnaast vereist EU-wetgeving informatie over welk type parasiet bij mens en dier voorkomt.

Referenties

1. Anonymous (2005): Annex V *Trichinella* infestation as referred to in article 18(9) and (10) of Regulation (EC) No 854/2004. Draft 06-06-2005.
2. Pozio E. Trichinellosis in the European Union: epidemiology, ecology and economic impact. *Parasitol. Today* 14, 35-38.
3. Rombout YB, Bosch S, Giessen JW van der. Detection and identification of eight *Trichinella* genotypes by reverse line blot hybridization. *J Clin Microbiol* 1998;39:642-646.
4. Giessen JW van der, Rombout Y, Franchimont HJ, La Rosa G, Pozio E. *Trichinella* britovi in foxes in The Netherlands. *J Parasitol* 1998; Oct;84(5):1065-8.
5. Giessen J van der, Rombout Y, Veen A van der, Pozi E. Diagnosis and epidemiology of *Trichinella* infections in wildlife in the Netherlands. *Parasite* 2001;8 (suppl 2):S103-5.
6. Giessen van der J, Fonville M, Vries de A, Briels I, Eckerveld M van, Teunis P. First isolation of *T. pseudospirali* in wild boar in the Netherlands. XI ICT symposium 2004, San Diego.

6.4. *Giardia lamblia* en *Cryptosporidium parvum*

Auteurs

Drs. T. Kortbeek (RIVM) , Dr. E. Pinelli (RIVM) en Dr. J. van der Giessen (RIVM)

Inleiding

Giardia lamblia en *Cryptosporidium parvum* zijn beide eencellige darmparasieten die endemisch voorkomen in Nederland. De jaarlijkse incidentie in de Nederlandse bevolking wordt geschat op respectievelijk 165.000 en 80.000 gevallen van gastro-enteritis (GE) per jaar (gegevens uit Sensor-studie 1999). Er zijn met betrekking tot giardia een aantal risicofactoren bekend, waaronder contact met oppervlaktewater en het hebben van een huisgenoot met diarree. Het is echter niet duidelijk of en in welke mate zoönotische transmissie een rol speelt in Nederland. Om inzicht te krijgen in het voorkomen van diverse cryptosporidium-soorten (*C. hominus/parvum* en subtypen) in Nederland worden laboratorium-bevestigde ziektegevallen middels het inzenden van cryptosporidium-isolaten door diverse streeklaboratoria op het RIVM moleculair onderzocht. Uit epidemiologisch onderzoek in Engeland bleek dat het klinisch beeld, met name de gevolgen op langere termijn, verschilt tussen deze twee cryptosporidium-species (Hunter 2004a, 2004b). In de periode 2003-2005 werd door het RIVM in samenwerking met Streeklaboratorium Haarlem soortgelijk onderzoek voor giardia uitgevoerd in giardia-positieve fecesmonsters van klinische patiënten onderzocht met diverse markers (18S rDNA/gdh/ A en B PCR). Hieruit bleek dat assemblage B meer gezien werd bij patiënten met ernstigere klachten en assemblage A meer gezien werd bij patiënten met milde klachten. Dit suggereert een genetisch verschil in virulentie van de verschillende *Giardia lamblia*-soorten. Ook bij dieren (rund, kat/hond/kinderboerderijen) is onderzoek gaande naar het voorkomen met dezelfde moleculaire technieken met als doel om mogelijke zoönotisch potentieel van de giardia-subsoorten te bestuderen (fylogenetische analyses). Dit onderzoek voor giardia en cryptosporidium is in opdracht van de Voedsel en Waren Autoriteit (programma 9) en continuering ervan wordt voorgesteld. Voor VROM is onderzoek gedaan door RIVM/MGB naar blootstelling aan zwembadwater waaruit bleek dat zwembaden ook in Nederland een mogelijke route zijn voor het oplopen van cryptosporidium-infecties^{1,2,3,4,5,6}, maar dit is vooralsnog onduidelijk voor oppervlaktewater.

Relevantie van de kiemsurveillance voor de volksgezondheid en potentiële interventie maatregelen

Er lijkt een relatie te bestaan tussen klinische symptomen en bepaalde stammencomplexen (A en B assemblages). Door de introductie van moleculaire typering van cryptosporidium is het sinds een paar jaren mogelijk een onderscheid te maken tussen *Cryptosporidium hominis*, die zich alleen onder mensen lijkt te verspreiden (antropogenetisch) en *Cryptosporidium parvum* die ook bij dieren voorkomt en van dier op mens overdraagbaar is (zoönotisch). Het huidige beperkte inzicht in (trends van) het vóórkomen van *Giardia lamblia* en *Cryptosporidium parvum*, de belangrijkste parasitaire verwekkers van gastro-enteritis, wordt mogelijk door de ontwikkelingen binnen het infectieziekten surveillance informatie systeem (ISIS) in de komende 2 twee jaren (geografisch meer representatieve en hogere (10,5 miljoen inwoners) dekking) ondervangen. Hierbij wordt dan wel verondersteld dat de routinematig toegepaste diagnostiek in de medisch microbiologische laboratoria van goede kwaliteit is.

Huidige kiemsurveillance

Om inzicht te krijgen in het voorkomen van diverse cryptosporidium-soorten (*C. hominus/parvum* en subtypen) in Nederland worden laboratorium-bevestigde ziektegevallen middels het inzenden van cryptosporidium-isolaten door diverse streeklaboratoria op het

RIVM moleculair onderzocht. De huidige diagnostiek is mogelijk voor cryptosporidium onvoldoende het geval, omdat slechts bij een deel van de patiëntenpopulatie (kinderen, immuungestoorden) de speciale technieken die nodig zijn voor het aantonen van cryptosporidium worden toegepast. Onderzoek op het gebied van giardia en cryptosporidium wordt op dit moment uitgevoerd in het kader van gastro-enteritis-onderzoek. Zie de strategienota gastro-enteritis van juni 2005. Daarnaast vindt er sinds 2003 onderzoek plaats, in samenwerking met en in opdracht van de VWA, naar het voorkomen en zoönotisch belang van cryptosporidium en giardia bij kinderboerderijen.

Responsetijd van huidige kiemsurveillance

Niet relevant in verband met projectmatige opzet van het huidige onderzoek.

Geschatte kosten van de huidige kiemsurveillance

Niet relevant in verband met projectmatige opzet van het huidige onderzoek.

Lacunes in huidige kiemsurveillance

- Patiënt-controleonderzoek. Onderzoek naar de risicofactoren voor het verkrijgen van humane cryptosporidiose door uitvoering van een patiënt controle onderzoek. Hierbij zal gezien het verschil in epidemiologie en kliniek via moleculaire typering onderscheid moeten worden gemaakt tussen *Cryptosporidium hominis* en *parvum*.
- Moleculair onderzoek alimentaire, veterinaire en water isolaten. Verder wordt vervolgonderzoek voorgesteld naar de bijdrage van de zoönotische transmissie van *C. parvum* en het zoönotisch potentieel van *Giardia lamblia*. Voor zowel *C. parvum* als *Giardia* zijn moleculaire markers ontwikkeld en geïmplementeerd. De RIVM database met relevante DNA-sequenties en klinische gegevens zullen de komende periode uitgebreid worden om zoönotische transmissie en bronopsporing te kunnen onderzoeken, ook binnen MedVetNet. Toekomstig onderzoek zal met name gericht zijn op grotere dierpopulaties met name in rund (herkauwers), hond en kat en op kinderboerderijen. Dezelfde methoden zullen ook voor water en voedsel worden uitgevoerd met de hierboven beschreven methodiek om een antwoord te krijgen op de vraag of en in welke mate water en voedsel een rol spelen bij de transmissie naar de mens.
- Onderzoek infectiviteit. Verder wordt opnieuw voorgesteld de infectiviteit na feces/milieu passage te bepalen van (oö)cysten. Ondanks de relevantie van deze vraagstelling is daar de afgelopen periode behalve voor oppervlaktewater (te lage gevoeligheid) (Schets 2004) geen onderzoek naar gedaan. Wel is door epidemiologisch onderzoek uitgevoerd bij de mens duidelijk geworden dat er verschillen in infectiviteit zijn tussen *C. parvum* en *C. hominis* voor de mens.

Conclusies

Giarda en cryptosporidium zijn belangrijke veroorzakers van gastro-enteritis. Het ziektebeeld (op de langer termijn) lijkt af te hangen van het soort pathogeen. Door middel van kiemsurveillance kan goed onderscheid gemaakt worden tussen de verschillende soorten. Onderzoek vindt nu projectmatig plaats. Het eventuele later opstarten van structurele kiemsurveillance is afhankelijk van de uitkomsten van het lopende onderzoek.

Referenties

1. Schets FM, Engels GB, Leenen EJTM. Cryptosporidium en Giardia in Nederlands zwembaden. RIVM rapport 250931 001, 2003.
2. Schets FM, Engels GB. Cryptosporidium en Giardia in Nederlandse zwembaden. Infectieziekten Bulletin 2003;14:211-6.
3. Schets, F.M. en van Lierop, G.S. Eerste uitbraak van cryptosporidiose via zwembaden in Nederland? Infectieziekten Bulletin 2004;15:94-95.
4. Schets FM, Medema GJ en Schijven JF. Het rendement van de detectiemethode voor Cryptosporidium en Giardia in water.2004 RIVM rapport 330000 008.

5. Schets FM, Engel GB, Evers EG. Cryptosporidium and Giardia in swimming pools in the Netherlands. J Water Health 2004;02.3:191-200.
6. Schets FM, Engels GB, During M, De Roda Husman AM. Detection of infectious Cryptosporidium oocysts by cell culture: applicability to environmental samples. 2004 RIVM report 330000 005.

7. Pathogenen waarvoor detail-karakterisering op dit moment minder relevant is

In dit hoofdstuk zijn in kort argumenten gegeven waarom een aantal (voor de hand liggende) pathogenen niet uitvoerig beschreven is omdat detailkarakterisering (vooralsnog) geen meerwaarde heeft voor de OGZ. Voor sommige pathogenen geldt dat de relevantie voor de OGZ op dit moment nog onduidelijk is, of dat de primaire diagnostiek eerst beter ontwikkeld moet worden, voordat detailkarakterisering aan de orde kan komen.

Treponema pallidum. (Syfilis) Deze ziekte wordt gemonitord in de soa-surveillance. Er zijn nu nog geen moleculaire testen beschikbaar om *T. pallidum* te typeren. Bij streeklab Amsterdam is deze test wel in ontwikkeling. Incidentie is betrekkelijk laag maar stijgend in de afgelopen vijf jaar. Het lijkt ons niet van belang om syfilis vanuit OGZ-perspectief in de kiemsurveillance op te nemen. Internationaal zijn geen aanwijzingen voor dat kiemsurveillance van *T. pallidum* nuttig is in het kader van de OGZ.

Chlamydia trachomatis. Deze ziekte wordt gemonitord in de soa-surveillance. *C. trachomatis* kan wel getypeerd worden maar bijdrage aan inzicht in de ziektelast hiervan is beperkt. Genotypering van *C. trachomatis* wordt veelvuldig bestudeerd in vergelijking tot klinisch beeld en klachten om aanwijzingen te krijgen voor vaccinontwikkeling. Het is wel belangrijk om continue monitoring binnen laboratoria, huisartsen en soa-centra te regelen in het kader van incidentie/prevalentie. Mogelijk kan toename of verandering in resistentiepatronen van *C. trachomatis* zich voordoen. Dit kan het beste eerst in projectvorm bestudeerd worden. Op dit moment is er geen reden om in het kader van de OGZ structurele kiemsurveillance uit te voeren.

Hepatitis C virus. HCV is een ziekte met lage incidentie, die vooral in een risicogroep voorkomt, namelijk de druggebruikers. Belang voor typering voor de behandeling van de patiënt is niet aanwezig. Er is dan ook geen toegevoegde waarde van HCV-typering voor de OGZ. Verder worden alle bloeddonoren gescreend op aanwezigheid van HCV. Een eventuele verdere verspreiding van HCV binnen de algemene bevolking zal op deze manier gesignaleerd worden.

***Escherichia coli* (STEC) non-O157**. Naast STEC type O157 kunnen ook non-O157 types een vergelijkbaar ziektebeeld veroorzaken. Het relatieve vóórkomen van shiga-toxineproducerende *E. coli* (STEC) non-O157 in Nederland dient eerst onderzocht te worden. Momenteel werkt het RIVM samen met een aantal MML's aan een realtime-PCR-methode om daarmee het aandeel van *E. coli* non-O157 binnen de STEC's vast te stellen. Geschat wordt dat dit onderzoek in 2006-2007 afgerond zal zijn. Afhankelijk van de uitkomst van dit onderzoek zal in een later stadium beslist worden of kiemsurveillance bij STEC non-O157 zinvol is in Nederland.

Group A streptokokken (GAS; *Streptococcus pyogenes*). GAS kunnen diverse ziektebeelden veroorzaken, variërend van mild tot zeer ernstig of zelfs potentieel lethaal (angina, roodvonk, erysipelas, acuut reuma, kraamvrouwenkoorts, fasciitis necroticans, toxic Strep syndrome), die in epidemieën kunnen voorkomen. Er zijn verschillende typeringsmethoden, zoals de klassieke T- en M-typering, waarbij de laatste op het RIVM is vervangen door op DNA-sequentie gebaseerde emm-typering. De verschillende ziektebeelden zijn geassocieerd met verschillende types. Indien de T- en emm-typering onvoldoende onderscheidend vermogen bieden, kan een epidemiologisch verband tussen

verschillende ziektegevallen nader worden onderzocht met behulp van Pulsefield Gel Electrophorese (PFGE). Tot begin 2004 vond systematische surveillance plaats, waarbij GAS-isolaten door de streeklaboratoria werden ingestuurd naar het RIVM voor T- en M-typering. Nu vindt alleen nog typering plaats op verzoek en kosten van aanvragende microbiologische laboratoria.

Interventiemaatregelen hangen meestal niet af van het type (elke invasieve GAS-infectie wordt op dezelfde manier behandeld), er vindt in het algemeen geen bronopsporing plaats en er is geen resistentie ten aanzien van penicilline. GAS-infecties zijn niet aangifteplichtig. Er is vooralsnog geen reden om vanuit de OGZ kiemsurveillance voor GAS uit te voeren. Een vaccin is in vroeg stadium van ontwikkeling.

Coxiella burnetti. *C. burnetti* is de verwekker van Q-koorts en wordt in het algemeen overgebracht via contact met besmette dieren (met name schapen), die rond de bevalling zeer besmettelijk kunnen zijn. De bacterie is bestand tegen uitdroging en kan ook via besmette grond worden overgebracht. *C. burnetti* is endemisch in de Nederlandse veestapel. Vanwege de zeer grote besmettelijkheid en de mogelijkheid het aerogeen te verspreiden is het door de Centers for Disease Control (CDC) als klasse B bioterrorisme-agens aangemerkt. *C. burnetti* groeit intra-cellulair en humane diagnostiek vindt in het algemeen plaats door middel van serologie. PCR's zijn in ontwikkeling. De ziekte is aangifteplichtig (groep C), maar door de aspecifieke symptomen en de meestal spontane verbetering vindt naar alle waarschijnlijkheid forse onderrapportage plaats. Chronisch beloop is echter wel mogelijk met een ernstiger ziektebeeld, zoals endocarditis, dat zeer lastig te behandelen is met antibiotica (meerdere jaren therapie). Genotypering is mogelijk en er is recent een pilotstudie met MLVA multi locus variable nucleotide tandem repeat (VNTR) analysis verricht. Deze methode moet nog verder geëvalueerd worden op humaan en dierlijk materiaal en de waarde bij outbreak-bestrijding moet verder onderzocht worden.

Toxoplasma gondii. Toxoplasmose is een algemeen voorkomende infectieziekte, die in de meeste gevallen subklinisch verloopt en veroorzaakt wordt door de parasiet *Toxoplasma gondii*, maar bij intra-uteriene infecties en infecties bij immuungestoorden wel tot ernstige ziektebeelden kan leiden.

Toxoplasma gondii is een obligaate intracellulaire, protozoaire parasiet, welke de kat en katachtigen als definitieve gastheer (eindgastheer) heeft. De mens, diverse zoogdieren en vogels functioneren als tussengastheer. De mens wordt geïnfecteerd door ingestie van ongewassen groenten en fruit die beoedeld zijn met oöcysten, van aarde die door kattenfeces met oöcysten is besmet of door weefselcysten met name in besmet vlees.

Intra-uteriene infectie vindt plaats door diaplacentaire overdracht van *T. gondii*. In Nederland schat men dat ongeveer 35-40 % van de primigravidae nog niet eerder met de parasiet in contact is geweest. Het risico om gedurende de zwangerschap een primo-infectie op te lopen bedraagt naar schatting 0,5%-1%.

Uit recent onderzoek blijkt het mogelijk toxoplasma moleculair te typeren. Tot dusverre is deze methode nog maar op kleine schaal, in Frankrijk, toegepast. Daarbij is met name materiaal afkomstig van zwangeren onderzocht door beschikbaarheid via de verplichte prenatale screening (persoonlijke mededeling Laure Dardé, Limoges). In Europees verband wordt nagedacht over de mogelijkheid deze typeringstechnieken breder in te zetten. Ook Nederland kan en wil daarin participeren. Moleculair epidemiologisch onderzoek van toxoplasma bij zowel mens, dier als omgeving zou immers inzicht kunnen geven in mogelijke risicofactoren en welke (dier)reservoirs van belang zijn voor infectie bij de mens. Er lijken verschillen te bestaan tussen landen in de meest voorkomende toxoplasma stammen. Het is nog onbekend of er ook een relatie bestaat tussen de stam en de veroorzaakte pathologie (oculaire toxoplasmose, congenitale toxoplasmose, cerebrale toxoplasmose).

Toxoplasmosediagnostiek berust vooral op serologie, en slechts in een beperkt aantal gevallen uit het aantonen van DNA in vruchtwater of biopten. Kweek is alleen mogelijk in muizen (praktisch bijna onmogelijk) of door middel van celkweek van zeer vers materiaal. Dit wordt in de praktijk bijna niet gedaan. Daardoor is de beschikbaarheid van bruikbaar DNA zeer beperkt. Kiemsurveillance is dan moeilijk uitvoerbaar en alleen in een bredere samenwerking (bijvoorbeeld in Europees verband) zinvol. In oktober 2005 zal er een EUROTOX meeting plaatsvinden waarbij de resultaten van de afgelopen tien jaar in Europees verband zullen worden gepresenteerd. Daar staat ook op de agenda om verder te discussieren over verder onderzoek dat zou moeten worden uitgevoerd.

Toxocara. *Toxocara canis*, de hondespoelworm, is een nematode die ook mensen kan infecteren. De parasiet heeft een kosmopolitische verspreiding. Ook in Nederland zijn vrijwel alle pups besmet met deze worm. Daarom is ontwormen van pups belangrijk. De eieren die in de omgeving van de hond, en dus ook in die van de mens terecht komen, zijn heel resistent. In de loop van drie tot vier weken kunnen zij volledig embryoneren. Bij onderzoek blijkt dat bijna alle zandbakken en grondmonsters in parken besmet zijn met *T. canis* of *T. cati* eieren. De mens raakt geïnfecteerd als ze de infectieuze eieren binnenkrijgt. Dit leidt bij de mens niet tot een volwassen worm, maar de larven migreren. Deze migratiefase kan lang voortduren en er kan het z.g. viscerale-larva-migrans-(VLM) syndroom ontstaan. Dit syndroom wordt gekarakteriseerd door een algemene malaise, vaak met koorts, hepatosplenomegalie, en ademhalingsafwijkingen. Eosinophile longontsteking (Loeffler's pneumonia) die klinisch vergelijkbaar is met longontsteking bij astma patiënten is ook beschreven. Minder voorkomend is myocarditis, nephritis of aantasting van het zenuwstelsel met als gevolg epileptische toevallen, gedragsstoornissen of encephalopatie. *Toxocara*-larven wekken een immuunrespons op die bij de mens in relatie wordt gebracht met het optreden van astmatische luchtwegaandoeningen. Toxocariasis behoort tot de meest voorkomende parasitaire infecties in Nederland. Meer dan 20% van de volwassenen en 8% van de kinderen hebben antistoffen tegen *Toxocara canis*, een spoelworm van de hond.

Onderzoek naar die relatie en de achterliggende mechanismen van deze parasitaire zoonose is van belang. Daartoe loopt er een intern RIVM/Cib studie *Toxocara* in muizen studie, uitgevoerd door Dr. Elena Pinelli.

Toxocara kent twee subspecies die in Nederland een rol spelen: de *Toxocara canis* en *Toxocara cati*. Het is niet bekend welke van de twee het belangrijkste aandeel van de humane infecties heeft. De diagnostiek van *Toxocara* berust volledig op serologie. Slechts in uitzonderingsgevallen wordt een biopt ingestuurd voor diagnostiek.

Het is sinds een aantal jaren wel mogelijk om met behulp van moleculaire technieken het onderscheid te maken tussen deze subspecies, maar nog niet om larven die zich in weefsel bevinden te detecteren of te typeren. In de serodiagnostiek echter kan er geen onderscheid worden gemaakt. Ook is niet bekend of er verschil bestaat in de klinische verschijnselen en de benodigde infectiedosis tussen *T. canis* en *T. cati*. Dit zijn onderwerpen die ook elders in Europa een rol spelen. Het onderzoek binnen het centrum (Cib) concentreert zich op dit moment echter meer op het mechanisme van de infectie en de relatie met astma, en op epidemiologische aspecten.

Behalve *Toxocara canis* en *Toxocara cati* zijn er mogelijk ook nog andere spoelwormen die een rol spelen, zoals de spoelworm bij de wasbeer *Baylisascaris*. De migrerende larven van deze worm veroorzaakt ernstige pathologie, vooral door granulomen in de hersenen. Het is een emerging infection in de VS, maar ook in Europa zou het bij een toenemend aantal patiënten worden gezien, onder andere in Duitsland. Specifieke sero-diagnostiek is nog niet beschikbaar en een typeringssysteem voor deze spoelworm is gewenst.

Adenovirussen. De familie *Adenoviridae* omvat een groot aantal virussen bij de mens. De humane adenovirussen zijn bekend als oorzaak van luchtweginfecties. Daarnaast bestaan er adenovirussen die gastroenteritis veroorzaken. Sommige adenovirussen hebben transformerende eigenschappen; zij kunnen tumoren induceren. Kiemsurveillance bij adenovirussen heeft primair tot doel om inzicht te geven in het voorkomen van de verschillende types adenovirussen en in mogelijke bronnen van infecties in Nederland. Incidenteel worden adenovirussen op aanvraag moleculair getypeerd, zowel bij het RIVM/Cib als in Leiden.

In het kader van de NIVEL-surveillance worden keel/neus watten van mensen met respiratoire klachten onderzocht op een scala van virale luchtweg infectie verwekkers. Dit wordt gedaan met kweek en moleculaire technieken. Hierin wordt tevens onderzoek naar de nu bekende adenovirussen gedaan. In het kader van onderzoek naar veroorzakers van gastroenteritis worden faecesmonsters van explosies onderzocht op adenovirus als andere pathogenen zijn uitgesloten. Deze moleculaire typering is opgezet nadat de klassiek virologische expertise voor karakterisering van adenovirussen is verdwenen. Het operationeel houden van basisexpertise is gewenst, evenals het inventariseren van eventuele behoeften aan moleculaire typering.

8. Conclusie en aanbevelingen

Dit rapport geeft een overzicht van pathogenen waarvoor detailkarakterisering nodig is ten behoeve van de openbare gezondheidszorg (OGZ). Uitgangspunt voor de selectie van de beschreven pathogenen is dat de verworven kennis bijdraagt aan een betere preventie, bestrijding of beheersing van infectieziekten binnen Nederland. Het betreft pathogenen waarvan bekend is of vermoed wordt dat deze veranderingen kunnen hebben in *antigene samenstelling, transmissieroutes, virulentie of resistentie*. Door detailkarakterisering (fenotypische en/of genotypisch) dient relevante informatie verkregen te worden voor de bestrijding van deze pathogenen door OGZ-verantwoordelijken. Op basis van deze criteria zijn vele pathogenen beoordeeld en is aangegeven waarom detailkarakterisering van zo'n pathogeen wel of niet relevant is. Naar aanleiding van dit rapport dient prioritering plaats te vinden met betrekking tot welke kiemsurveillance inderdaad opgestart of uitgebreid moet worden. Hierbij dient ook de bestaande kiemsurveillance kritisch in beschouwing genomen te worden, omdat argumenten voor het uitvoeren van kiemsurveillance niet altijd stabiel zijn in de tijd. Advies over prioritering van de kiemsurveillance van de verschillende pathogenen is bij externe deskundigen verkregen (zie bijlagen 1 en 2). Verder discussie zal plaatsvinden in het nieuw op te richten platform (Commissie voor OGZ) waarin vertegenwoordigers zitten van de MML's en het CIB.

De belangrijkste conclusies over potentiële uitbreidingen en verbeteringen van de huidige OGZ-kiemsurveillance zijn op basis van dit rapport zijn:

Pathogenen waartegen universeel gevaccineerd wordt binnen het rijksvaccinatieprogramma. Voor deze pathogenen geldt dat er in het algemeen een goede kiemsurveillance plaatsvindt, die veelal binnen het RIVM/CIB wordt uitgevoerd. Het is belangrijk bij deze categorie pathogenen om aan te tonen dat vaccineffectiviteit op peil blijft door uit te sluiten dat antigene drift dan wel verandering in virulentie optreedt. Op onderdelen is bij deze categorie pathogenen verbetering gewenst, zoals het verzamelen van representatieve isolaten (*B. pertussis* en bofvirus) of het inzicht krijgen in historische isolaten (*C. diphtheriae*).

Pathogenen waartegen risicogroepen gevaccineerd worden in het kader van nationale immunisatie programma's. Dit betreft hepatitis B-virus en influenzavirus. Voor beiden geldt dat basis kiemsurveillance uitgevoerd wordt door het RIVM/CIB in samenwerking met externe partners. Uitbreiding van influenza surveillance, om inzicht te krijgen in ontstaan van resistentie tegen antivirale middelen (met name oseltamivir), is gewenst. Voor hepatitis B virus geldt dat systematische surveillance van acute en chronische isolaten meer inzicht zal geven in transmissieroutes en de (kosten-)effectiviteit van de huidige vaccinatieprogramma's. Tevens is het gewenst om bij HBV het ontstaan en circuleren van antigene varianten en varianten die resistent zijn tegen antivirale middelen te volgen.

Pathogenen waarvoor vrijwillig gevaccineerd kan worden. Dit betreft hepatitis A-virus (HAV), *S. pneumoniae* en *M. tuberculosis*. Vaccinatie tegen HAV wordt preventief ingezet (reizigersvaccinatie) en bij (vermoede) expositie. Detailkarakterisering van HAV is van belang omdat daardoor onderscheid gemaakt kan worden tussen verschillende transmissieroutes en bronopsporing verbeterd kan worden. Zowel kwantitatieve als kwalitatieve uitbreiding van de huidige HAV kiemsurveillance is gewenst. Voor *S. pneumoniae* is in 2006 universele vaccinatie via het RVP ingevoerd. Om meer inzicht te krijgen in de (kosten-)effectiviteit van *S. pneumoniae* vaccinatie bij ouderen is het gewenst om de pneumokokkentypering uit pneumoniepatiënten te verbeteren.

Pathogenen waarvoor vaccins binnen twee jaar beschikbaar komen. Dit betreft rotavirus en human papillomavirus (HPV). Voor beiden geldt dat de vaccins die in ontwikkeling zijn geen bescherming bieden tegen alle genotypes van deze pathogenen. Het in kunnen schatten van de (partiële) effectiviteit van deze vaccins is essentieel om verantwoorde keuzes te kunnen maken aangaande opname in het rijksvaccinatieprogramma. Een beter overzicht in de verdeling van de genotypes van zowel rotavirus en HPV is gewenst.

Pathogenen waarvoor geen vaccins beschikbaar zijn. Deze groep van pathogenen omvat vele verschillende bacteriën, virussen en parasieten. Argumenten voor kiemsurveillance zijn verschillend waarbij hoofdthema's zijn:

- **Bron- en contactopsporing.** Voorbeelden hiervan zijn *Salmonella*, STEC *E. coli*, *Listeria*, *Legionella*, Norovirus, en hepatitis E virus. Bij een aantal pathogenen (Norovirus en hepatitis E virus) is het gewenst dat kiemsurveillance op een meer structurele wijze uitgevoerd kan worden. Verder is soms het versnellen van de detailkarakterisering gewenst (met name MRSA en STEC) in verband met snelle bronopsporing.
- **Voorkomen en verdeling van bepaalde serotypes of varianten.** Dit betreft vaak projectmatig onderzoek om risico's in kaart te brengen. Verbetering in de gegevensverzameling is met name relevant voor RSV (inzicht in stamvariatie), HIV (uitbreiding van resistentiebepaling tot *alle* nieuwe isolaten) en coronavirussen (voorkomen en verdeling van serotypes).
- **Endemische circulatie.** Voor bepaalde pathogenen is onduidelijk of deze in Nederland voorkomen (bijvoorbeeld West Nile virus en *Rickettsia*) en of er endemische circulatie is (hepatitis E-virus en *Echinococcus*). Uitvoering (soms tijdelijk) van kiemsurveillance en instandhouding van de diagnostische deskundigheid omtrent deze pathogenen is gewenst.
- **Circulatie van pathogenen in dieren.** Van een aantal pathogenen is bekend of wordt vermoed dat zij ook circuleren in dieren. Verbetering van het inzicht in het voorkomen van *Salmonella*, MRSA en hepatitis E-virus en *Borrelia* bij dieren is gewenst.

Bijlage 1: Resultaten van de prioritering door externe deskundigen

Kwalitatieve resultaten van de externe prioritering:

Van de 28 externe deskundigen (afkomstige uit de medische faculteiten, medische laboratoria, en GGD'en) die verzocht zijn een prioritering te maken op basis van het conceptrapport hebben 20 personen een deels ingevulde vragenlijst ontvangen (> 70% response). Verdeling van de response is als volgt:

- 18 personen hebben het virologische deel ingevuld
- 17 personen hebben het bacteriologische deel
- 12 personen hebben het parasitaire deel
- 14 personen hebben specifieke aanvullingen/suggesties gegeven

Een aantal quotes uit deze suggesties zoals ook gepresenteerd op de KS-discussiemiddag zijn hieronder weergegeven:

“... veel voorgestelde uitbreiding is curiosity-driven en niet te motiveren van uit een gezondheidsbelang”

“Bijna alle voorgestelde uitbreidingen zijn zinnig, het is een kwestie van beschaving/geld welk deel wordt doorgevoerd”

“Verbetering van de kiemsurveillance is vaak afhankelijk van verbetering van (lokaal uitgevoerde) diagnostiek”

“Volledigheid is zelden een voorwaarde voor een representatieve indruk van de ziekteverwekkers; meestal kan met tijdelijke (eventueel weerkerende) steekproeven worden volstaan”

“... meer aandacht voor (onbegrepen) ziektebeelden (bijvoorbeeld otitis media, enterovissen)”

“Hoe dringend zijn WHO- en Europese verplichtingen?”

“Zoönotische screening soms meer voor de hand liggend (parasieten / West-Nile virus / *Rickettsia* / *Borrelia*)”

Suggesties voor kiemsurveillance van pathogenen die niet uitgebreid beschreven zijn in dit rapport én die door tenminste 2 externe deskundigen genoemd zijn, zijn de volgende:

Extended Spectrum Beta-Lactamase bacteriën (ESBL)
Groep A streptococci
Hepatitis C-virus
Metapneumovirus

Kwalitatieve resultaten van de externe prioritering:**Externe prioritering: Virussen (aantal respondenten = 18)**

Virussen	Reden voor uitbreiding	Uitbr. gewenst	Hoge prioriteit
HPV	Inzicht in vaccineffectiviteit	15	8
Influenzavirus	Resistentieontwikkeling	10	7
Hepatitis B virus	Van incidenteel naar structureel	13	5
RSV	Serotypeverdeling	7	5
HIV	Isolaten van <u>alle</u> nieuwe patiënten	10	4
Rotavirus	Inzicht in vaccineffectiviteit	9	2
Bofvirus	Vaccinfalen	10	1
Hepatitis E virus	Van incidenteel naar structureel	5	2
West Nile virus	Uitbreiding deelnemende MML's	5	1
Corona virussen	Voorkomen en transmissieroutes	7	1
Hepatitis A virus	Van incidenteel naar structureel	6	0
Norovirus	Structurele financiering	7	0
Gemiddeld		8.7	3.6

Externe prioritering: Bacteriën (aantal respondenten = 17)

Bacteriën	Reden voor uitbreiding	Uitbr. gewenst	Hoge prioriteit
<i>B. pertussis</i>	Representatieve isolatenverzameling	11	8
MRSA	Versnelling van karakterisering	10	8
<i>S. pneumoniae</i>	Uitbreiding naar pneumoniepatiënten	11	4
<i>C. difficile</i>	Van incidenteel naar structureel	9	2
<i>Rickettsia</i>	Kiemsurveillance ter ondersteuning diagnostiek	8	1
STEC O157	Versnelling en uitbreiding van karakterisering	7	1
<i>Salmonella</i>	Uitbreiding met PFGE-techniek	6	1
<i>C. diphtheria</i>	Inzicht in historische isolaten	4	1
<i>B. burgdorferi</i>	Kiemsurveillance ter ondersteuning epidemiologie	4	0
Gemiddeld		7.8	3.3

Externe prioritering: Parasieten (aantal respondenten =12)

Parasieten	Reden voor uitbreiding	Uitbr. gewenst	Hoge prioriteit
<i>Giardia en Cryptosporidium</i>	Kiemsurveillance ter ondersteuning epidemiologie	4	2
<i>E. multilocularis</i> (vossenlintworm)	Kiemsurveillance ter ondersteuning diagnostiek	1	0
<i>E. granulosus</i>	Kiemsurveillance ter ondersteuning diagnostiek	0	0
<i>Trichinella spiralis</i>	Kiemsurveillance ter ondersteuning diagnostiek	0	0

Bijlage 2: Programma van de RIVM/Cib kiemsurveillancediscussiemiddag

“Kiemsurveillance voor een betere volksgezondheidszorg”

Datum: 25 april 2006
Tijd: 14.00u – 17.00u
Plaats: RIVM, Bilthoven, Zaal T 0.07

Programma:

- 14.00u Opening door voorzitter (Roel Coutinho).
- 14.05u Kiemsurveillance als hulpmiddel in preventie en bestrijding:
 Tuberculose (Dick van Soolingen)
 Norovirus (Marion Koopmans)
- 14.45u Kiemsurveillance en modellering:
 Hepatitis B (Jacco Wallinga)
- 15.05u Kiemsurveillance voor monitoring van vaccineffectiviteit:
 Haemophilus influenzae (Leo Schouls)
- 15.25u Pauze
- 15.40u Terugkoppeling van de resultaten van externe prioritering (Hein Boot).
- 15.50u Discussie over de speerpunten van de huidige en toekomstige
 kiemsurveillance (Roel Coutinho).
- 16.30u Conclusies
- 16.45u Borrel

Bijlage 3: Verslag RIVM/Cib kiemsurveillancediscussiemiddag (25 April 2006)

Plaats RIVM
Aanwezigen: ongeveer 20 vertegenwoordigers vanuit het microbiologische veld (Universiteit, MML's, GGD'en)
ongeveer 20 projectleiders en wetenschappers van het Cib
vertegenwoordigers van VWS, IGZ en VWA

Algemene uitgangspunten

Als algemene uitgangspunten voor OGZ-kiemsurveillance werden tijdens de discussie de volgende items genoemd:

- Bijdrage aan de reductie van mortaliteit en morbiditeit
- Interventie op populatieniveau
- Ondersteuning geven aan het overheidsbeleid
- Duidelijke probleem/vraagstelling waarvoor kiemsurveillance een oplossing kan bieden
- Goede methodologische onderbouwing van de duur en omvang van een bepaalde kiemsurveillance
- Goede intergratie van epidemiologische en moleculaire gegevens
- Aansluiten bij technieken die voor een bepaalde pathogeen in Europa gangbaar zijn

Boven-lokale problematiek in ziekenhuizen en verpleegtehuizen:

Er werd opgemerkt dat het huidige rapport zich hoofdzakelijk op de openbare gezondheidszorg richt, terwijl de afbakening hiervan moeilijk is te definiëren (vallen bijvoorbeeld verpleegtehuizen hier ook onder?). De boven-locale kiemsurveillance van zieken- en verpleegtehuizen moet volgens de aanwezigen door het Cib gecoördineerd worden. Het lijkt goed om in de toekomstige overlegstructuur van de Medische Microbiologische Lab en het Cib (OGZ-commissie) deze problematiek en de bijdrage van kiemsurveillance als agendapunt op te voeren.

Prioritering van de OGZ-kiemsurveillance:

De uitkomst van resultaten van de deskundigenenquête verbaast een aantal aanwezigen. Het blijkt dat het toch moeilijk is om de kiemsurveillance van verschillende pathogenen tegen elkaar af te wegen. Wat is bijvoorbeeld de bedreiging van grootschalige voedselinfecties, wordt de parasitaire kiemsurveillance zo laag geprioriteerd omdat kennis over de bedreiging ontbreekt? Een verdere discussie over prioritering tussen vertegenwoordigers van het Cib en van de GGD'en en MML's is dan ook gewenst. Tevens werd opgemerkt dat soms langdurige kiemsurveillance nodig is om inzicht te verkrijgen en dat dit dus niet zomaar eenzijdig afgebouwd mag worden (zoals bijvoorbeeld gebeurd is met Group A Streptokokken). Omdat prioriteiten in de tijd kunnen wijzigen is het belangrijk om herhaaldelijk een afweging te maken. De OGZ-commissie lijkt ook hiervoor het geschikte platform te worden.

Uitvoering van de kiemsurveillance:

De coördinatie/prioritering van de kiemsurveillance is een duidelijke taak van het Cib, maar dat houdt niet in dat de uitvoering altijd op het RIVM plaatsvindt. Het Cib streeft ernaar aan te sluiten op de expertise die in het land aanwezig is. Praktijkvoorbeelden zijn nu al HIV-kiemsurveillance die buiten het RIVM plaatsvindt. Tevens zijn er op een aantal terreinen

(officiële) samenwerkingsverbanden (bv. Bacteriële meningitis, HBV, *Legionella* en *C. difficile* ribotype 027).

Privacyproblematiek:

Aangeven wordt dat er onduidelijkheid heerst over de rechtmatigheid om pathogenen van patiënten te gebruiken zonder dat hiervoor toestemming is gegeven door de patiënt. Kiemsurveillance heeft vaak geen belang voor de individuele patiënt. De aanwezigen vinden het belangrijk dat pathogenen waarvan de herkomst is geanonimiseerd vrij gebruikt en uitgewisseld kunnen worden in het kader van kiemsurveillance. De Wet op de infectieziekten wordt op dit moment herzien. Clb zal in het kader van het wetgevingstraject deze problematiek bij VWS onder de aandacht brengen.

Terugkoppeling van de gegevens naar de praktijk:

Kiemsurveillance dient uiteindelijk om een bijdrage te leveren aan het terugdringen van de totale morbiditeit en mortaliteit. Hiervoor is het belangrijk dat de gegevens goed en snel teruggekoppeld worden naar de desbetreffende veldpartijen.