

INFECTIEZIEKTEN

Bulletin

NUMMER 6 JUNI 2007

JAARGANG 18



Een selectie van de onderwerpen

- Aviaire influenzavirussen in wilde vogels
- Factoren die het verloop van *Chlamydia trachomatis*-infecties beïnvloeden
- Hepatitis A-uitbraak op en rond een kinderdagverblijf
- Een peuter met hepatitis B ondanks perinatale profylaxe
- Staat van Infectieziekten 2006

rivm

Rijksinstituut
voor Volksgezondheid
en Milieu

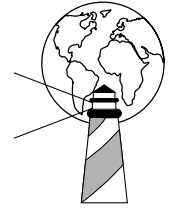
Het Infectieziekten Bulletin is een uitgave van het Centrum Infectieziektebestrijding van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), in samenwerking met de GGD'en, de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, de Vereniging voor Infectieziekten en de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Het Infectieziekten Bulletin is een medium voor communicatie en informatie ten behoeve van alle organisaties en personen die geïnformeerd willen zijn op gebied van infectieziekten en infectieziektebestrijding in Nederland. De verantwoordelijkheid voor de artikelen berust bij de auteurs. Overname van artikelen is alleen mogelijk na overleg met de redactie, met bronvermelding en na toestemming van de auteur.

COLOFON

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

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

ISSN-nummer: 0925-711X



GESIGNALEERD

Deze rubriek belicht binnen- en buitenlandse signalen op infectieziektegebied. De berichten zijn afkomstig uit 3 bronnen: het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesering (LCR), Inf@ct en het signaleringsoverleg. Het LCR brengt risico's voor reizigers in kaart en adviseert hen over preventieve maatregelen. Inf@ct is de elektronische berichtenservice van de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) van het RIVM-Centrum voor Infectieziektebestrijding (Cib). In het wekelijkse signaleringsoverleg op het Cib wordt gesproken over toename van bestaande of opkomst van nieuwe infectieziekten. Hieronder volgt een overzicht van de signalen tot en met 7 juni 2007.

Binnenland

Veel meldingen van listeriose

Dit jaar zijn tot en met week 21 28 patiënten met listeriose gemeld (tegen 30 in 2005 en 18 in 2006 over dezelfde periode). 'Pulsed-field'-gelelektroforese (PFGE) heeft uitgezeten dat sommige van de patiënten uit 2007 geïnfecteerd zijn met niet van elkaar te onderscheiden *Listeria*-stammen. Bronopsporing heeft tot nu toe geen aanwijzingen voor een gemeenschappelijke bron opgeleverd. Verwacht wordt dat in 2007 het aantal meldingen verder zal toenemen omdat de meeste infecties in de zomer voorkomen. Het Engelse Health Protection Agency (HPA) heeft eveneens een toename van listeriose gemeld. In de eerste 20 weken van 2007 zijn er in Engeland en Wales al 70 patiënten gemeld bij de HPA. Dit is een toename van 67% ten opzichte van 2006 en de hoogst gerapporteerde incidentie sinds in Engeland en Wales de actieve surveillance begon. Ook in Engeland is de oorzaak van toename onbekend (Bronnen: RIVM-Cib en HPA).

Toename van patiënten met *Salmonella* Senftenberg-infectie

In Groot-Brittannië is een toename van patiënten met een *Salmonella* Senftenberg-infectie. De bacterie is gevonden in verse basilicum. In Nederland zijn er dit jaar 5 patiënten met een *Salmonella* Senftenberg-infectie. Bij 2 patiënten kwam de stam overeen met de stam die in Groot-Brittannië in de basilicum is gevonden. Mogelijk hebben deze patiënten verse basilicum in een salade geconsumeerd. In Nederland komt dit *Salmonella*-type normaliter weinig voor (in totaal 8 patiënten in 2005 en 9 in 2006) (Bron: RIVM-Cib).

Uitbraak van *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie onder patiënten met niertransplantatie

In een artikel van MGJ de Boer et al in *Clinical Infectious Diseases* wordt melding gemaakt van een uitbraak van

Pneumocystis jiroveci-pneumonie (PCP) (voorheen bekend als *Pneumocystis carinii*-pneumonie) onder patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan en die daarvoor de polikliniek van het Leids Universitair Medisch Centrum bezochten. In de periode 1 maart 2005 tot 1 februari 2006 zijn in totaal 22 patiënten met PCP gediagnosticeerd, terwijl er normaliter sprake is van 0 tot 1 patiënt per jaar. Ondanks uitgebreid onderzoek is er geen oorzaak voor deze uitbraak gevonden. In 12 van de 16 getypeerde isolaten werd het genotype Ne gevonden, terwijl dit type in 2 van de 12 referentiestammen werd gevonden. Na invoering van profylactische behandeling met cotrimoxazol daalde het aantal patiënten met PCP aanzienlijk. Ook in Amsterdam en Groningen wordt melding gemaakt van een toename van PCP bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan (Bron: de Boer et al. An outbreak of *Pneumocystis jiroveci*-pneumonia with 1 predominant genotype among renal transplant recipients: interhuman transmission of a common environmental source? *Clin Inf Dis* 2007;44:1143-9).

Legionellacluster in Haags ziekenhuis

In Den Haag hebben 4 patiënten een *Legionella*-infectie opgelopen op de afdeling van een ziekenhuis. Eén van hen, een 78-jarige vrouw, is overleden. Het doucheblok op de afdeling dat door de patiënten gebruikt werd, was positief voor *Legionella* serogroep 1. Het hele watersysteem van het ziekenhuis is thermisch gedesinfecteerd (Bron: GGD Den Haag).

Buitenland

Aviaire influenza A H7N2 in Wales

Er was een uitbraak van laagpathogene aviaire influenza A-H7N2 onder pluimvee op een kleine boerderij in Conwy, Wales. Vijftien van de 45 kippen zijn gestorven aan een infectie met H7N2, de overige 30 zijn geruimd. Zeventien personen ontwikkelden milde griepachtige verschijnselen of een conjunctivitis. Bij 4 personen is infectie met H7N2 vastgesteld. Contacten hebben Tamiflu gekregen. De uitbraak onder pluimvee is epidemiologisch gerelateerd aan de aankoop van pluimvee op een markt in Cheshire. Verder onderzoek naar de bron van deze uitbraak is gaande (Bron: National Public Health Service for Wales).

Toename van hantavirusinfecties in Duitsland en België

In Baden-Württemberg, in het zuidwesten van Duitsland, is een toename van hantavirusinfecties. In de periode van 1 januari tot 15 april 2007 zijn 164 patiënten met een symptomatische hantavirusinfectie aan het Robert Koch Instituut

gerapporteerd. Ook in België wordt een toename van hantavirusinfecties gevonden. Transmissie vindt plaats door inhalatie van aerosolen afkomstig van de uitwerpselen van knaagdieren, met name rosse woelmuizen. Mogelijk heeft de zachte winter bijgedragen aan een grotere populatie rosse woelmuizen. In 2005 was er in Duitsland en een aantal andere West-Europese landen ook een stijging van hantavirusinfecties. Toen werd deze stijging pas gezien aan het begin van de zomer. In 2005 werd in Nederland geen toename waargenomen (Bronnen: Eurosurveillance Weekly en Promed).

Uitbraak van cryptosporidiose in Ierland

In het Ierse Galway en omgeving was een uitbraak van cryptosporidiose. Vanaf half februari tot half april zijn 182 patiënten gerapporteerd met een *Cryptosporidium*-infectie. Infecties kwamen voor in alle leeftijdsgroepen. Veertig patiënten werden in het ziekenhuis opgenomen (waaronder 24 kinderen). De oorzaak van de uitbraak was waarschijnlijk besmet drinkwater. In de omgeving van Galway wordt een groot meer, Lough Corrib, gebruikt als drinkwatervoorziening. Men veronderstelt dat door hevige regenval in de voorbije winter besmet water van het boerenland in het meer is gelopen. Zowel bij patiënten als in watermonsters zijn *Cryptosporidium hominis* en *Cryptosporidium parvum* aangetoond (Bron: Eurosurveillance Weekly).

Mazelenepidemieën in Noord-Rijnland Westfalen, Zwitserland, Noorwegen en Japan.

In het Duitse Noord-Rijnland Westfalen is sinds begin april een mazelenepidemie die eind mei 180 patiënten telde. De meeste patiënten wonen in Düsseldorf, Mettmann en Recklinghausen. In Düsseldorf en Mettmann zijn de patiënten vooral schoolgaande kinderen, in Recklinghausen zijn het volwassenen tussen 20 en 40 jaar oud. Het merendeel deel van de patiënten is niet gevaccineerd. Om de uitbraak te beperken worden regionale vaccinatiecampaagnes gehouden. Dertienduizend personen zijn inmiddels gevaccineerd. Vorig jaar was er ook een mazelenepidemie in Noord-Rijn-Westfalen met meer dan 600 patiënten (Bron: Landesinstitut für den Öffentlichen Gesundheitsdienst NRW).

In de omgeving van Genève was een cluster van mazelen. Het ging om 11 patiënten die tussen 1 maart en 5 april werden gemeld; zij waren geen van allen gevaccineerd. In de omgeving van Luzern komt eveneens mazelen voor. Het aantal gemelde patiënten is inmiddels meer dan 100 (Bron: Eurosurveillance Weekly).

Er was een uitbraak van mazelen in Noorwegen onder niet-gevaccineerde Irish Travellers die afkomstig waren uit het Verenigd Koninkrijk. In totaal is bij 15 mensen uit verschillende reizende familie mazelen vastgesteld. Ze verbleven op campings in Noorwegen. Ook in het Verenigd Koninkrijk is er onder deze gemeenschap een toename van mazelen

vastgesteld, in totaal bij 41 mensen sinds begin april van dit jaar. Daarnaast wordt bij nog eens 49 patiënten uit de Irish Travellers-gemeenschap, de diagnose mazelen vermoed. De uitbraak hangt mogelijk samen met een bijeenkomst van Irish Travellers in het zuidoosten van Londen op 3 april jl. (Bron: Eurosurveillance Weekly).

Tenslotte is in Japan een forse toename van het aantal gevallen van mazelen, met name in de regio Kanto (Tokyo en wijde omgeving). Het totale aantal patiënten bedraagt 899 (1 januari-13 mei 2007). Het zijn vooral schoolkinderen en jonge adolescenten die niet of slechts eenmaal zijn gevaccineerd. Vaccinatieadviezen zijn in Japan aangescherpt om deze uitbraak te stoppen (Bron: Promed).

Amerikaanse reiziger met XDR-tuberculose

Een Amerikaanse reiziger die 2 transatlantische vluchten heeft gemaakt bleek achteraf een infectie met XDR (extensively drug resistant tuberculosis)-tuberculose te hebben. Het ging om een man bij wie in januari toevallig afwijkingen op de X-thorax waren gezien. Nader onderzoek toonde later XDR-tuberculose aan. Voordat de diagnose bekend werd reisde hij per vliegtuig op 12 mei van Atlanta naar Parijs (Air France, vlucht 385) en op 24 mei van Praag naar Montreal (Czech Air vlucht 410). Het risico op besmetting van zijn medepassagiers was gering omdat hij tijdens de vluchten asymptomatisch was. Uit voorzorg werden de passagiers die in de nabijheid van de patiënt in het vliegtuig zaten achterhaald en zo mogelijk gescreend op tuberculose (Bron: EWRS).

Twee patiënten met tuberculose resistent tegen alle geteste middelen

In een retrospectieve studie naar het voorkomen van XDR-TB in Italië en Duitsland zijn 2 patiënten gevonden met tuberculose die resistent was tegen alle geteste middelen (extremely drug resistant TB, XXDR-TB). Het waren jonge vrouwen, geboren in Italië, met een ernstig klinisch beeld. Bij beiden was er sprake van een in beginsel niet optimale behandeling wat waarschijnlijk geleid heeft tot het ontstaan van de resistentie. Beide vrouwen zijn aan de gevolgen van infectie in 2003 overleden. De auteurs benadrukken het belang van een optimale behandeling van tuberculose (Bron: Eurosurveillance Weekly).

Toename Staphylococcus aureus-co-infectie bij kinderen overleden aan influenza, Verenigde Staten (VS)

Het Center for Disease Control and Prevention (CDC) heeft, naar aanleiding van de mortaliteitsgegevens van het afgelopen griepseizoen, artsen in de VS gewaarschuwd voor de kans op een bacteriële co-infectie bij kinderen met influenza. In de periode oktober 2006 tot mei 2007 zijn er 55 sterfgevallen bij kinderen gemeld ten gevolge van een infectie met influenzavirus. Bij 20 van de 51 kinderen van

wie dit bekend is, is een bacteriële co-infectie aangetoond, 16 van de 20 waren besmet met *Staphylococcus aureus*. Het ging in 11 van de 16 gevallen om meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). Hoewel het aantal patiëntjes dat is overleden aan influenza niet is toegenomen sinds 2004, is het aantal sterfgevallen door een co-infectie van influenza en *Staphylococcus aureus* wel gestegen (1 co-infectie in 2004-2005, 3 in 2005-2006). Er was bij de kinderen met een co-infectie geen sprake van onderliggend lijden. De gevonden MRSA kwam overeen met de in de VS gevonden stammen bij uitbraken van MRSA-huidinfecties (Bron: MMWR).

Acanthamoeba-keratitis in VS

Het CDC heeft gewaarschuwd voor een toename in *Acanthamoeba-keratitis* onder contactlensdragers in de VS. *Acanthamoeba-keratitis* is een zeldzame infectie van het hoornvlies veroorzaakt door een amoëbe (*Acanthamoeba*) die vrij voorkomt in water en aarde. Deze infectie kan tot gezichtsverlies leiden. Sinds 1 januari 2005 is in een retrospectief onderzoek onder 22 oogheelkundige centra in de VS bij 138 patiënten *Acanthamoeba-keratitis* vastgesteld, terwijl dit doorgaans 1 tot 2 mensen op de miljoen contactlensdragers zijn. Nader onderzoek onder 46 patiënten liet een relatie zien met de contactlensvloeistof van het merk Advanced Medical Optics Complete Moisture Plus. De fabrikant heeft het product vrijwillig uit de markt genomen (Bron: MMWR).

Uitbraak Chikungunya in Gabon en India

In Gabon (Afrika) is een eerste uitbraak van Chikungunya gemeld. Bij 51 van 96 klinische verdachte gevallen is infectie met het Chikungunyavirus aangetoond. Het totale aantal mensen dat besmet is met het virus is niet precies bekend. Ook in India is het aantal patiënten met een Chikungunyavirusinfectie recent toegenomen (Bron: Promed).

Toename van aan syfilis gerelateerde ooginfecties in Australië

In Australië is het aantal aan syfilis gerelateerde ooginfecties toegenomen. Deze gewoonlijk tamelijk zeldzame infectie is dit jaar al bij 15 patiënten in Victoria aangetoond. De toename hangt mogelijk samen met de stijging van syfilis onder mannen die seks hebben met mannen (MSM) in Australië. Aan oogartsen is gevraagd om alert te zijn op oculaire syfilis. Het is nog niet duidelijk of we in Nederland ook een stijging zien van oculaire syfilis. Volgens de voorlopige soa-cijfers van 2006 stabiliseert het aantal gevallen van syfilis zich onder MSM (Bron: Promed).

Aviaire influenza H5N1

In de afgelopen maand is in Beieren bij wilde vogels infectie met aviaire influenzavirus H5N1 vastgesteld. Daarnaast was er een uitbraak van aviaire influenza op een kalkoenenhouderij in Tsjechië. Het aantal humane infecties is in deze periode wereldwijd toegenomen tot 313. In China, Indonesië en Egypte zijn nieuwe infecties gemeld. In China zijn er op 25 juni 25 patiënten met aviaire influenza, waarvan 16 patiënten zijn overleden, in Egypte betreft het 36 patiënten waarvan 15 personen zijn overleden en in Indonesië is het aantal patiënten opgelopen tot 100, waarvan 80 met een fatale afloop (Bron WHO).

A.W.M. Suijkerbuijk

BERICHTEN

Staat van Infectieziekten in Nederland

Dit is de tweede maal dat de Staat van Infectieziekten verschijnt. Het rapport geeft een overzicht van de belangrijkste gebeurtenissen in 2006. Daarnaast is er uitgebreid aandacht voor de effecten van klimaatverandering op vectorgebonden aandoeningen en voor de bijdrage van infectieziekten aan chronische ziekten.

De Staat van Infectieziekten biedt een jaarlijkse mogelijkheid tot reflectie op de veranderingen in de epidemiologie van infectieziekten. Het rapport begint met de belangrijkste gebeurtenissen uit 2006. Hier worden de grote uitbraken en verheffingen van infectieziekten in binnen- en buitenland besproken. Zo is er aandacht voor de toename van *Legionella* in Nederland, de uitbraak van *Salmonella* Typhimurium ft 560 en het toegenomen aantal norovirusuitbraken. De grote uitbraak van Chikungunya in onder meer Réunion wordt belicht, evenals de bijzondere uitbraak van *Fusarium*-keratitis. Uiteraard komt ook de blijvende dreiging van aviaire influenza A-H5N1 aan bod. Resistentievorming blijft een

zorgwekkende ontwikkeling. In deze Staat van Infectieziekten wordt dit geïllustreerd door de ontwikkeling van meervoudige resistentie bij de schimmel *Aspergillus fumigatus* en bij *Mycobacterium tuberculosis*. Dat veranderingen in micro-organismen ook kunnen leiden tot diagnostische problemen laten de ontwikkelingen rondom *Chlamydia trachomatis* zien, namelijk het ontstaan van varianten die ontsnappen aan bestaande diagnostiek. Tot slot is er aandacht voor 2 positieve ontwikkelingen: herstel van gevoeligheid bij de malariaparasiët voor chloroquine en de veelbelovende resultaten van een nieuwe klasse hivremmers.

Klimaatverandering

Het volgende, meest uitgebreide, hoofdstuk gaat over de effecten van klimaatverandering op het voorkomen van vectorgebonden aandoeningen in Nederland. Een reden om aandacht te besteden aan dit onderwerp is de mogelijke introductie voorkomen van de tiggermug door import van Chinese sierbamboe 'Lucky bamboe' in 2005. Deze import bracht tot dan toe onbekende risico's met zich mee, zeker omdat door klimaatverandering Nederland steeds warmer wordt. Uit de breed opgezette inventarisatie in deze Staat van Infectieziekten blijkt dat de klimaatverandering mogelijk leidt tot een toename van de ziekte van Lyme en de introductie van rickettsiosen. Voor andere aandoeningen is of lijkt het risico klein, maar de kennis over de ecologie van vectoren en reservoirdieren is te beperkt om goede voorspellingen te doen.

Chronische ziekten

Door de ontwikkeling van een vaccin tegen baarmoederhalskanker (het vaccin tegen humaan papillomavirus) ontstond de vraag of er nog meer vaccins te verwachten zijn tegen kanker of andere chronische ziekten die veroorzaakt worden door micro-organismen. In hoofdstuk 4 van het rapport wordt een overzicht gegeven van de huidige kennis over de bijdrage van infectieziekten aan chronische ziekten. Van de behandelbare of te voorkomen infecties is alleen



bij maagkanker (*Helicobacter pylori*), baarmoederhalskanker (humaan papillomavirus) en leverkanker (hepatitis B en C) deze bijdrage, volgens de huidige stand van de wetenschap, substantieel.

Meldingsplicht

Deze Staat van Infectieziekten sluit af met het overzicht van meldingsplichtige ziekten in 2006. Opvallende toenames zijn er bij psittacose (onverklaard) en bij legionellose. Dalers zijn rubella (de epidemie is beëindigd), malaria (betere profylaxe bij toeristen) en meningokokkose (onverklaard). Hepatitis A lijkt zich te stabiliseren na de daling van de afgelopen jaren en het aantal meldingen van kinkhoest was lager dan de 2 voorgaande jaren. Bij de overige ziekten waren geen belangrijke verschuivingen.

Primair is de inhoud van deze Staat van Infectieziekten gericht op beleidsmakers bij het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en bij het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM. De onderwerpkeuze is in samenspraak met hen tot stand gekomen. Omdat de inhoud ook interessant is voor andere betrokkenen bij de infectieziektebestrijding, is er, net als vorig jaar, voor gekozen om de Staat van Infectieziekten mee te sturen met het Infectieziekten Bulletin. De inhoud valt echter buiten de verantwoordelijkheid van de redactie van het tijdschrift.

J.A. van Vliet, J.C. Rahamat en E.A. van Lier, Centrum Infectieziektebestrijding, Epidemiologie en Surveillance, e-mail: hans.van.vliet@rivm.nl.



Uitgebreide congresagenda beschikbaar op de site van het Centrum Infectieziektebestrijding

De website van het Centrum Infectieziektebestrijding is uitgebreid met een (inter)nationale congresagenda.

Agenda Overzicht 2007 (infectieziektebestrijding)
<ul style="list-style-type: none"> Genomics research event 29-11-2007 Genomics Momentum 2007: Eye on genomics 29-11-2007 NYIM 2007 15-11-2007 European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCADE) 18-10-2007 European meeting on molecular diagnostics 18-10-2007 Conference on sexually transmitted infections 11-10-2007 15th European conference on public health 11-10-2007 IVC Jubilaeumcongres 4-10-2007 14th International Workshop on Campylobacter, Helicobacter and Related Organisms 2-9-2007 17th meeting of the International Society for Sexually Transmitted Diseases Research 29-07-2007 Symposium Advances in Disease Surveillance 22-06-2007 10th Dutch Public Health Conference 19-06-2007 EMPH Symposium 19-06-2007 9th International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovascular Infections 14-06-2007 12th International Symposium on Infections in the critically ill patient 8-06-2007 Experimental use in surveillance 8-06-2007 Greek border health symposium 8-06-2007 Role of anaerobic bacteria in infections, diagnosis, antibiotic resistance, new therapeutic options 2-06-2007 Symposium: On and off our doorstep: tuberculosis in the Netherlands 1-06-2007 Curus Molecular Diagnostics 31-05-2007

Onder de knop agenda van de CIb-site vindt u de congres-agenda waarin binnen- en buitenlandse wetenschappelijke bijeenkomsten over infectieziekten zijn opgenomen. (www.rivm.nl/cib/actueel/agenda).

Organiseert u zelf een congres of een symposium? Stuur dan een e-mail met congresinformatie naar de webredactie van deze site: CIb-webredactie@rivm.nl.

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



Eerste Europese rapportage over infectieziekten

Het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) heeft voor het eerst een rapport uitgebracht over de epidemiologie van infectieziekten binnen de EU.



Het rapport geeft een overzicht van 49 infectieziekten (inclusief antibioticaresistentie en ziekenhuisinfecties). In het rapport worden gegevens gebruikt van de afgelopen 10 jaar. De gegevens zijn afkomstig uit de 25 lidstaten van de Europese Unie en Noorwegen, Liechtenstein en IJsland. Het volledige rapport is te downloaden via de site van de ECDC (http://www.ecdc.eu.int/pdf/Epi_report_2007.pdf).

De belangrijkste algemene conclusie is dat de incidentie van infectieziekten in Europa relatief laag is. De incidentie van de meeste infectieziekten neemt af of is stabiel. Belangrijke

toenames zijn er bij seksueel overdraagbare aandoeningen (hiv, chlamydia) en maagdarminfecties. Daarnaast is er een toename van ziekenhuisgerelateerde infecties, vooral degenen veroorzaakt door resistente micro-organismen en er is een toename van antibioticaresistentie.

P. Bijkerk, eindredacteur Infectieziekten Bulletin, E-mail: paulbijkerk@rivm.nl.



Evaluatie van infectieziektesurveillance informatiesysteem ISIS

Het infectieziektesurveillance informatiesysteem (ISIS) werd 12 jaar geleden ontwikkeld voor early warning van infectieziekten in Nederland. Hieronder staan de belangrijkste bevindingen van een recent uitgevoerde evaluatie.

Het Infectieziektesurveillance informatiesysteem (ISIS) is een systeem dat 12 jaar geleden is ontwikkeld om actuele informatie via internet te verschaffen over het vóórkomen van infectieziekten in Nederland. Hiervoor zouden alle 85 medisch microbiologische laboratoria (MML) in Nederland dagelijks gegevens aanleveren over alle micro-organismen. Wat er is terecht gekomen van deze ambitieuze doelstelling na 12 jaar? Een evaluatie geeft inzicht.¹

Ambitieuze opzet

ISIS is ontwikkeld door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) als informatietechnologie(IT) infrastructuur voor de continue verzameling en analyse van data, het verspreiden van surveillance-informatie voor tijdige signalering van uitbraken (early warning) en trends. Op de ISIS-website konden professionals via algoritmes (dagelijks geautomatiseerde analyses) zien of er bepaalde verheffingen waren in het vóórkomen van micro-organismen. De hele surveillancecyclus was dus volledig geautomatiseerd.

Het idee was dat MML een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan early warning omdat resultaten vanuit MML

gemiddeld veel sneller beschikbaar komen dan vanuit de aangifte van GGD'en. In tegenstelling tot de meeste laboratoriumsurveillance systemen die alleen positieve uitslagen noteren, bevatte ISIS-MML uitslagen van zowel positieve als negatieve testen uitgevoerd op de aangesloten laboratoria. Er vond een dagelijks transport van data plaats van de lokale laboratoriuminformatiesystemen (LIMS) naar de centrale ISIS-MML database op het RIVM.

ISIS in crisis?

Technische problemen waardoor investeringen moesten worden gedaan voor groot onderhoud, twijfel over de balans tussen de gemaakte kosten en de gegenereerde output en het nut van ISIS-MML voor het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) vormden de aanleiding voor de evaluatie van ISIS-MML. ISIS-MML is geëvalueerd aan de hand van de oorspronkelijke doelstelling van ISIS² volgens de richtlijnen voor het evalueren van surveillance systemen zoals opgesteld door het Centers for Disease Control (CDC).³ Informatie over ISIS-MML en het functioneren van ISIS-MML is gebaseerd op een analyse van early-warningsignalen, het

ISIS-websitebezoek, een behoeftepeiling bij en gesprekken met betrokken partijen, documentatie over ISIS-MML, en data-analyses met ISIS-MML-data. De nadruk van de evaluatie lag op de inhoudelijke aspecten van het systeem.

Zwakke schakels

De oorspronkelijke doelstelling van ISIS-MML was het opzetten van een surveillancesysteem waarin testresultaten van alle micro-organismen van alle MML dagelijks werden verzameld. De dagelijkse verzameling van data van alle micro-organismen voor early warning is gerealiseerd. Echter, het aansluiten van alle 85 MML in Nederland is in de praktijk niet haalbaar gebleken. Slechts 18 MML werden in 12 jaar aangesloten. Het aansluiten van een MML bleek maatwerk. Er zijn verschillende aanbieders van software voor laboratoriuminformatiesystemen (LIMS) waarvan er 7 verschillende waren verbonden aan ISIS-MML. Men was dus veel te optimistisch over de tijd die nodig was voor het aansluiten van alle MML.

De deelname van de MML geschiedde op vrijwillige basis waardoor het systeem niet representatief was voor Nederland en de dekkinggraad laag was. De dekkinggraad van ISIS-MML verschilde ook over de jaren door nieuwe aansluitingen en ontkoppelingen, want als een MML op een nieuw LIMS overging betekende dat ook een heraansluiting op ISIS-MML.

De grootste kracht van ISIS-MML was dat het een surveillancesysteem was van laboratoriumgegevens met zowel positieve als negatieve testuitslagen en met relevante epidemiologische informatie. ISIS-MML had ook zijn beperkingen omdat data die niet routinematig werden verzameld in een LIMS (zoals klinische informatie, reden diagnostiek, type test en de interpretatie van de uitslag) moeilijk te verkrijgen waren. De data van ISIS-MML waren het meest geschikt voor analyses op het niveau van een testuitslag (ofwel micro-organisme) zoals nodig is voor de surveillance van antibioticaresistentie.

Geleerde lessen

De hele opzet van ISIS kan beschouwd worden als pionierswerk. En ook al is de oorspronkelijke doelstelling niet gehaald, er is veel van ISIS-MML geleerd. De doelstelling van

het ISIS-project was te breed gesteld waardoor het project niet meer beheersbaar was. Het is mogelijk een systeem als ISIS te ontwikkelen, maar regelmatige vernieuwing van hard- en software zijn essentieel voor de continuïteit. Dit geldt eigenlijk voor alle IT-systemen. Het beheer en onderhoud van een volledig geautomatiseerd surveillancesysteem zoals ISIS-MML kost geld. Langdurige financiële ondersteuning is dus noodzakelijk.

Surveillance is gebaat bij standaardisatie. Controle van het dataproces en de vertalingen is een continu proces. Geautomatiseerde data-analyses moeten worden vooraf gegaan door kwaliteitscontroles. Ook een goede communicatie tussen partijen die betrokken zijn bij zo'n omvangrijk systeem is essentieel voor het succes van het systeem. De IT is dan ook niet de beperkende factor, maar de organisatie van en communicatie tussen alle betrokken partijen.

ISIS-MML is niet geschikt gebleken voor early warning, omdat uitbraken via andere kanalen, zoals het signaleringsoverleg en persoonlijke communicatie, werden gesignaleerd. Voor antibioticaresistentiesurveillance is ISIS-MML wel geschikt. Het is zelfs zo dat met het stopzetten van ISIS-MML de belangrijkste gegevensbron voor surveillance van antibioticaresistentie zou wegvallen. Omdat de antibioticaresistentieproblematiek toeneemt en vanuit de Europese Unie surveillance van antibioticaresistentie sterk wordt aanbevolen is dit stopzetten van ISIS-MML geen optie.

Toekomst

Op basis van de uitkomsten van de evaluatie is een plan van aanpak geschreven voor de toekomst van ISIS-MML gericht op het verzamelen en analyseren van resistentiedata van klinische relevante micro-organismen. In praktijk betekent dit dat op een technisch eenvoudige wijze gegevens worden verzameld met veel aandacht voor de kwaliteit van de data. Het plan is inmiddels door alle betrokken partijen goedgekeurd.

B.H.B. van Benthem (epidemioloog) & **J.A. van Vliet** (arts infectieziektebestrijding), beiden RIVM-Cib, Epidemiologie en Surveillance. E-mail: birgit.van.benthem@rivm.nl.

Literatuur

1. Van Benthem BHB. Evaluatie ISIS-MML. 2007, RIVM rapportnummer 210211001.
2. Sprenger MJW, van Pelt W. Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem. 1994, RIVM rapportnummer 214670001.
3. Centre for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems. MMWR 2001; 50: RR-13.

UIT HET VELD

Hepatitis A-uitbraak op en rond een kinderdagverblijf

Naar aanleiding van een uitbraak van hepatitis A op en rond een kinderdagverblijf heeft GGD Zaanstreek-Waterland 428 personen gevaccineerd. Het totaal aantal epidemiologisch gerelateerde hepatitis A-gevallen bedraagt 7. Op het kinderdagverblijf zelf zijn 2 asymptomatische kinderen (opgespoord door actieve casefinding) en 1 leidster met een specifiek klinisch beeld. De introductie van het virus op het kinderdagverblijf heeft waarschijnlijk al enige tijd voor de eerste melding plaatsgevonden. Gezien het asymptomatisch beloop van de infectie bij de kinderen op het kinderdagverblijf ontbreken gegevens over de omvang en tijdsduur van transmissie.

Op 2 november 2006 wordt bij de GGD Zaanstreek-Waterland een melding gedaan van een infectie met het hepatitis A-virus (HAV) van een 6-jarig meisje. Het klinisch beeld bestond uit koorts en malaise vanaf 21 oktober en 6 dagen later ontstonden jeukklachten en was er duidelijke sprake van icterus. Het gezin bestaat verder uit een Nederlandse moeder, een vader die oorspronkelijk uit Egypte afkomstig is en een broertje van 16 maanden. Zij hebben geen klachten. Bij navraag blijken zij in de zomer 3 weken (tot de 2^e week van augustus) op familiebezoek in Egypte te zijn geweest. Zij waren voor de reis niet gevaccineerd tegen hepatitis A. Het meisje zit in groep 3 van een basisschool en het jongste kindje is thuis. De ouders zijn zeer terughoudend in het geven van informatie en wijzen een huisbezoek af. Wel vernemen wij dat het meisje een paar maal per week bij een Turks gezin met 3 jonge kinderen verblijft dat de gehele zomervakantie in Turkije doorgebracht heeft. Dit gezin wordt als mogelijke bron beschouwd omdat de periode tussen terugkeer in Nederland en de eerste ziektedag de maximale incubatietijd overschrijdt. Helaas krijgen wij verder geen informatie over dit gezin. Op ons advies worden alle contacten zo snel mogelijk volgens het protocol gevaccineerd via de huisarts.

Op 9 november krijgt de GGD opnieuw een hepatitis A-melding, ditmaal van een jonge vrouw. Uit de anamnese kunnen wij geen specifieke bron opmaken, zij is niet op vakantie geweest. Wel blijkt zij als leidster op een kinderdagverblijf te werken, maar er zijn geen kinderen met specifieke klachten. Het kinderdagverblijf heeft 4 verticale groepen van 0 tot en met 4 jaar. Vanaf het moment dat de kinderen kunnen lopen hebben zij echter ook intensief contact met de andere groepen. Wij besluiten om alle leidsters op de GGD uit te nodigen en vaccinatie aan te bieden.

Het blijkt dat het (inmiddels gevaccineerde) broertje van onze indexcasus dit kinderdagverblijf bezoekt, in tegenstel-

ling tot wat de ouders ons hadden verteld. Om ons vermoeden van mogelijke transmissie op het kinderdagverblijf aan te tonen overwegen wij de mogelijkheid van serologisch of fecesonderzoek bij de kinderen. Echter, omdat serologisch onderzoek belastend kan zijn voor de (soms zeer) jonge kinderen en na overleg met het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het RIVM besluiten we om vooralsnog niet breder te vaccineren. Wel worden hygiënemaatregelen getroffen en er gaat een uitgebreide informatiebrief naar alle ouders van de 130 kinderen. Hierna krijgen wij geen nieuwe meldingen vanuit het kinderdagverblijf. Ook vernemen wij geen duidelijke klachten van kinderen. Wel blijkt een moeder van een buurvriendinnetje van het indexmeisje ruim 2 weken na de vaccinatie een duidelijke klinische en serologisch bevestigde hepatitis A door te maken.

Ruim 5 weken na de melding van de leidster van het kinderdagverblijf wordt op 18 december de diagnose hepatitis A gesteld bij een moeder van een 3-jarig kindje dat op hetzelfde kinderdagverblijf zit. Uit de anamnese blijkt dat zij vanaf 28 november extreme vermoeidheidsklachten heeft. Omdat zij pas op 12 december icterisch werd is de diagnose hepatitis pas laat overwogen. Op aandringen van de GGD is uiteindelijk diagnostiek ingezet naar hepatitis A. Deze moeder stemt ook in met serologisch onderzoek naar een mogelijke subklinisch doorgemaakte HAV-infectie van haar zoontje. Op dinsdag 19 december belt het microbiologisch laboratorium ons de positieve uitslag door voor hepatitis A-specifieke IgM-antistoffen. Inmiddels hadden wij opnieuw overleg gehad met het CIb en is er besloten om bij een positieve uitslag alle kinderen en ouders, vaste verzorgers, broertjes en zusjes te gaan vaccineren.

Omdat aan het einde van deze week de kerstvakantie begint en we dus op vrijdag 22 december de vaccinatie willen aanbieden hebben wij slechts 2 dagen voorbereidingstijd. Opnieuw wordt overwogen om dan óók serologisch of feceson-

derzoek te doen. De tijdsdruk speelt echter een te grote rol. Vervolgens wordt in deze week nog een klinische hepatitis aan ons gemeld van een grootmoeder van een 3-jarig jongetje dat ook het kinderdagverblijf bezoekt. Een alerte eerstehulp-arts zet diagnostiek naar hepatitis A in en die blijkt positief. Het klinisch beloop van de grootmoeder verloopt gelukkig ongecompliceerd. Wij vragen de ouders om toestemming voor diagnostiek bij hun kind. Op 29 december, een week na de vaccinatiebijeenkomst volgt de serologische bevestiging. Uiteindelijk gaat het bij deze uitbraak om 7 epidemiologisch gerelateerde gevallen op en rond het kinderdagverblijf: 1 leidster met klinische symptomen, 2 kinderen met een serologisch aangetoonde (actieve casefinding) recente HAV-infectie en, gerelateerd aan het kinderdagverblijf, 4 klinisch en serologisch bevestigde gevallen van hepatitis A waarvan 1 meisje van 6 jaar en 3 volwassenen (zie figuur 1). Wij hebben in totaal 428 contacten gevaccineerd, waarvan 287 volwassenen en 141 kinderen. Ruim 7 weken na de vaccinatiebijeenkomst hebben wij geen meldingen meer ontvangen die gerelateerd waren aan het kinderdagverblijf.

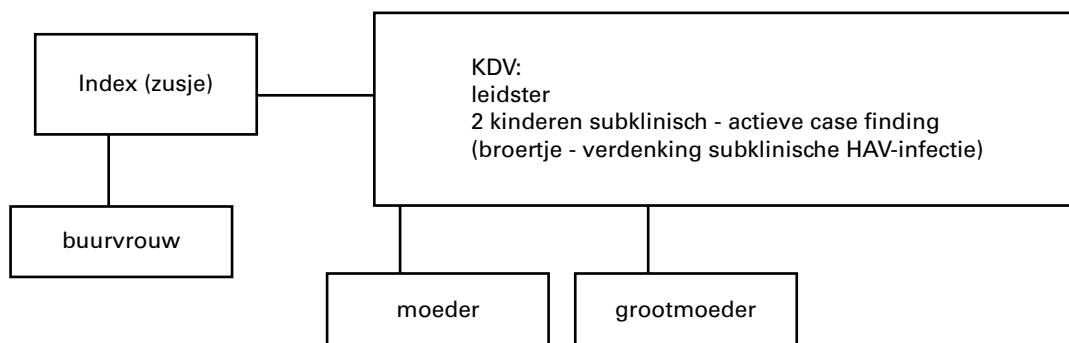
Beschouwing

Kinderen in de leeftijd van 0 tot en met 4 jaar maken een HAV-infectie overwegend subklinisch door. Hierdoor kan asymptomatische verspreiding bij uitstek op een kinderdagverblijf een probleem vormen.¹ Achteraf is het aannemelijk dat het in onze casuïstiek genoemde broertje van 16 maanden een besmetting met een subklinisch beloop heeft opgedaan in Egypte. Het zusje zal, gezien de incubatietijd, waarschijnlijk ziek zijn geworden via haar broertje. Zodoende kan het broertje al vroeg voor introductie op het kinderdagverblijf hebben gezorgd. Achteraf was het ook zinvol geweest diagnostiek bij hem in te zetten. Sommige GGD'en doen standaard serologisch onderzoek bij de contacten van een hepatitis A-patiënt, hoewel dit niet als zodanig in het LCI-protocol wordt aangegeven.² Kinderen van immigranten die in de vakantie op familiebezoek gaan in landen die hoog-endemisch zijn voor hepatitis

A blijken een belangrijke bron te vormen voor import HAV-infecties. Zij besmetten veelal in eerste instantie andere immigrantenkinderen die niet op vakantie zijn geweest en vervolgens ontstaan infecties bij autochtone kinderen en volwassenen.^{3,4} Na introductie van hepatitis A-vaccinatie voor kinderen van immigranten ontstaat een daling van seizoensgebonden clusters van hepatitis A gerelateerd aan scholen.⁵ Aangenomen wordt dat bij clusters van hepatitis A gerelateerd aan scholen of kinderdagverblijven waar geen duidelijke bron gevonden kan worden, introductie heeft plaatsgevonden via kinderen die hepatitis A subklinisch doormaken.

Wanneer een GGD een melding van bijvoorbeeld een leidster op een kinderdagverblijf krijgt, is het onduidelijk of er al veel of weinig verspreiding heeft plaatsgevonden. Het duurt veelal geruime tijd voordat er besloten kan of moet worden tot interventie omdat er geen gegevens zijn over werkelijke verspreiding, vanwege vele asymptomatische tussenstappen. Wanneer kan of moet je de mogelijk blootgestelde betrokkenen gaan vaccineren en hoe ruim interpreteer je de onzichtbare asymptomatische verspreiding?

Gedurende deze casus hebben wij een aantal malen gesproken over hoe wij meer informatie zouden kunnen krijgen over de mate van circulatie van HAV op het kinderdagverblijf. Dit om een uitspraak te kunnen doen over het aantal personen 'at risk' na een melding van een leidster waarbij een andere besmettingsroute buiten het kinderdagverblijf anamnestic vrijwel is uitgesloten. Dit bepaalt en rechtvaardigt immers de te nemen maatregelen. Dient er bij een melding van 1 leidster niet direct actieve casefinding onder de kinderen opgezet te worden? Door het ontbreken van een specifiek klinisch beeld onttrekken deze kinderen zich immers aan de meldingsplicht. Had HAV-serologie naar antistoffen of onderzoek naar HAV/RNA in fecesmonsters bij de kinderen en/of ouders zinvolle informatie gegeven en wanneer? Hoe zinvol was onze interventie nog, gezien in de tijd? Om meer evidence te vinden voor het te kiezen interventie beleid bij symptomatische HAV-infecties, die gerelateerd zijn aan kinderen op een kinderdagverblijf die de ziekte asymptomatisch doormaken, zou fecesonderzoek



Figuur 1. Schematische weergave van het beloop en de gerelateerde gevallen.

naar HAV-RNA overwogen kunnen worden om transmissie vroeg op te sporen (“microbiologische vroegsignalering”).

Conclusie

Naar aanleiding van deze uitbraak zijn wij van mening dat het beter is om, bij gebrek aan klinische symptomen bij deze jonge kinderen, bij 1 melding van een leidster zonder duidelijke bron, alle kinderen en gezinscontacten vooralsnog een vaccinatie aan te bieden. Dit bij ontbreken van verdere gegevens over de kinderen. Ook lijkt het ons zinvol om, als het om jonge kinderen gaat, standaard serologisch onderzoek te overwegen bij contacten en dit op te nemen in het protocol.

Onderzoek naar de mate van transmissie kan het tijdstip en de uitgebreidheid van een interventie onderbouwen en evalueren. Een initiatief voor een opzet van een dergelijk “actief begeleidend”-onderzoek wordt momenteel besproken door inhoudsdeskundigen van het CIB en artsen-infectieziekten van GGD Hollands Noorden en GGD Zaanstreek-Waterland. De resultaten kunnen mogelijk op termijn het huidige protocol meer handvatten bieden om evidence-based beleid te onderbouwen en/of aan te passen.

E. Reijn, arts-infectieziekten, GGD Zaanstreek-Waterland, **A.M.J. Vermeulen**, sociaal-verpleegkundige-infectieziekten, **G.G. Neve**, arts-infectieziekten. E-mail: E. Reijn, ereijn@ggdzw.nl.

Literatuur

1. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Chongsrisawat V, Jantaradsamee P, Chutsirimongkol S, Tangkijvanaich P. Clinical features and molecular characterization of hepatitis A virus outbreak in a child care center in Thailand J Clin Virol. 2005 Jan;32(1):24-8.
2. LCI-protocol hepatitis A juli 2006.
3. Gorkom J van, Leentvaar-Kuijpers A, Kool JL, Coutinho RA. Annual epidemics of hepatitis A in four large cities related to holiday travel among immigrant children Ned Tijdschr Geneesk. 1998 Aug 22;142(34):1919-23.
4. Tremorshuizen F, van der Laar ML. The epidemiology of hepatitis A in the Netherlands 1957-1998 Ned Tijdschr Geneesk. 1998 Aug 22;142(34):1919-23.
5. Sonder GJB, Bovee LPMJ, Baayen TD, Coutinho RA, van den Hoek JAR. Effectiveness of a hepatitis A vaccination program for migrant children in Amsterdam, the Netherlands (1992-2004) Vaccine 2006 June 5;24(23):4962-4968.



AANKONDIGING

Uitnodiging RVP-jubileumcongres



Het Rijksvaccinatieprogramma bestaat 50 jaar! Dit wordt gevierd met een jubileumcongres op donderdag 4 oktober 2007. Hiervoor zijn de medewerkers van de entadministraties en de jeugdgezondheidszorg en alle andere partijen die een bijdrage leveren aan het RVP van harte uitgenodigd. In de bijgesloten folder vindt u meer informatie over het programma en de wijze waarop u zich kunt aanmelden.

www.rvp-jubileumcongres.nl

50 jaar



rijksvaccinatieprogramma

ARTIKEL EN

Wederom een lekker taartje met een ongewenst staartje¹

J.H.T.C. van den Kerkhof^a, N.A.J.M. te Loeke^b, H. Vennema^c, I.L.A. Boxman^b

a) GGD Zuid-Holland Zuid; dhr. J.H.T.C. van den Kerkhof, arts-infectieziektenbestrijding.
b) Voedsel en Waren Autoriteit, regio Oost: mw. Ing. N.A.J.M. te Loeke, mw. dr. I.L.A. Boxman. c) RIVM: Centrum Infectieziektenbestrijding, Laboratorium voor Infectieziekten en Screening; dhr. dr. H. Vennema. Correspondentieadres: dhr. JHTC. van den Kerkhof (e-mail: hkerkhof@GGDZHZ.nl)

Samenvatting: In juli 2006 werd bij GGD Zuid-Holland Zuid vrijwel tegelijkertijd een drietal voedselinfecties gemeld met als belangrijkste verschijnselen braken en diarree, klinisch suspect voor norovirus. Voedselanamnese van de 3 uitbraken afgenomen door de GGD wees in de richting van de consumptie van gebak geleverd door dezelfde banketbakker. Controleurs van de Voedsel en Warenautoriteit (VWA) hebben daarop inspecties uitgevoerd bij deze banketbakker en een betrokken restaurant. Voor bronopsporing zijn voedsel- en veegmonsters genomen voor onderzoek in het laboratorium van de VWA. Ontlastingsmonsters van de 3 uitbraken werden ingestuurd naar het regionaal laboratorium en het Laboratorium voor Infectieziekten en Screening (LIS) van het Centrum Infectieziektenbestrijding (CIb) van het RIVM. Norovirus kon worden aangetoond in 10 van de 12 ontlastingsmonsters, in 2 van de 3 soorten gebak en in 8 van de 8 veegmonsters genomen bij de banketbakker. Het bleek daarbij om een identieke en unieke norovirussequentie te gaan. Door een effectieve multidisciplinaire aanpak en snelle beschikbaarheid en communicatie van onderzoeksresultaten, kon deze complexe casus tot een goed einde worden gebracht en kon mogelijk verdere verspreiding worden voorkomen.

Op maandag 17 juli 2006 werd de GGD Zuid-Holland Zuid (GGD-ZHZ) door de meldkamer VWA ingelicht over een uitbraak met diarree en braken bij het personeel van een restaurant in de regio Zuid-Holland. Diezelfde dag en 2 dagen later werden vergelijkbare explosies bij een notariskantoor en bij een machinefabriek gemeld. Alle explosies vonden plaats bij bedrijven die gevestigd waren in dezelfde middelgrote stad.

Hieronder volgen beschrijvingen van de 3 explosies en het uitgevoerde onderzoek met de daarbij behorende resultaten. Een belangrijk aspect waaraan we aandacht willen besteden is de samenwerking tussen de GGD, de VWA en het LIS en het belang van de snelle beschikbaarheid van laboratoriumresultaten voor een effectieve multidisciplinaire aanpak.

Beschrijving van de uitbraken en uitgevoerd onderzoek

Restaurant

De eerste explosie vond plaats onder het personeel van een restaurant dat op 14 juli de bruiloft van 1 van hen had bezocht samen met andere gasten. Op de dag van de bruiloft was tijdens de receptie een bruidstaart gegeten en in de namiddag werd een barbecue gehouden op het strand. De eerste ziekteverschijnselen openbaarden zich vroeg in de avond

van 15 juli 2006. In een retrospectief cohortonderzoek heeft de GGD een voedselanamnese afgenomen bij 38 van de 42 gasten en de genodigden werd gevraagd mee te werken aan ontlastingsonderzoek voor bronopsporing.

Gezien het klinisch beeld leek norovirus de meest waarschijnlijke ziekteverwekker. De GGD heeft op basis van deze veronderstelling daarom hygiëneadviezen gegeven aan de bedrijfsleider van het restaurant. De GGD kreeg echter signalen dat de adviezen niet werden opgevolgd. Personeel dat maar net hersteld was werd alweer aan het werk gezet in de keuken en bediening. Daarop heeft de GGD de VWA op de hoogte gesteld, waarna controleurs van de VWA op 20 juli een inspectie hebben uitgevoerd naar de hygiëne in de werksituatie. Om verdere verspreiding van het norovirus te voorkomen werden maatregelen genomen, zoals het reinigen met 1000 ppm chloor, het uitsluiten van zieke werknemers en hygiënemaatregelen op het gecombineerde personeels- en gastentoilet. Tijdens de inspectie (20 juli) en na de schoonmaak (25 juli) zijn 9 en respectievelijk 4 veegmonsters van oppervlakten genomen om eventuele verspreiding van norovirus vast te stellen.

Notariskantoor

Een notariskantoor meldde op maandag 17 juli aan de VWA dat 10 van de 13 aanwezige medewerkers ziek waren gewor-

den op vrijdag 14 en zaterdag 15 juli. Gezamenlijk hadden zij op donderdag 13 juli gebak en op vrijdag 14 juli ijs gegeten. Op basis van deze melding heeft de GGD bij het beschikbare personeel een voedselanamnese afgenomen en om medewerking gevraagd aan ontlastingsonderzoek voor bronopsporing. Verder werden hygiëadviezen gegeven om secundaire verspreiding binnen de gezinnen te beperken

Machinefabriek

Op woensdag 19 juli meldde een machinefabriek met 50 medewerkers aan de GGD dat 10 medewerkers zich met maagdarmlichthen ziek hadden gemeld. Ze hadden zelf ook al nagedacht over de mogelijke oorzaak: op vrijdag 14 juli was er voor het middenkader een lunch bezorgd door een broodjeszaak, op maandag 17 juli was er gebak bezorgd door een banketbakker, en op dinsdag 18 juli was er, in verband met de voortdurende warmte, verpakt ijs gehaald bij een bekende supermarkt. De GGD heeft daarop bij de 32 beschikbare personeelsleden een voedselanamnese afgenomen en medewerking aan ontlastingsonderzoek gevraagd. De melding is ook doorgegeven aan de VWA.

Banketbakkerij

Het bleek dat bij bovenstaande meldingen dezelfde banketbakkerij betrokken was. Naar aanleiding van hiervan is de betrokken banketbakkerij, met lunchroom, bezocht door de GGD en controleurs van de VWA. Bij navraag bleek dat de bakker laat in de avond van 12 juli plotseling ziek was geworden, met braken en diarree als voornaamste klachten. Op 13 juli werkte hij 2 uur en op 14 juli was hij klinisch weer zodanig hersteld dat hij volledig aan het werk ging.



Gebak was de meest waarschijnlijke bron van 3 norovirus-uitbraken.

Die ochtend werkte hij aan de bruidstaart. Hij werkte samen met zijn vrouw, die geen klachten heeft gehad. Geen van de andere personeelsleden is ziek geweest en ook is er niet door gasten in de lunchroom overgegeven. De bakker werd gevraagd mee te werken aan ontlastingsonderzoek voor bronopsporing. De bron van zijn infectie is onbekend gebleven.

Controleurs van de VWA hebben op 17 juli een inspectie uitgevoerd naar de hygiëne in de werksituatie en 3 monsters van gebak en 8 veegmonsters van oppervlakten in winkel en bakkerij genomen voor onderzoek. De GGD en de VWA hebben hygiëadviezen gegeven, ondermeer met betrekking tot het schoonmaken van de werkruimten en de lunchroom verbonden aan de winkel. Na de schoonmaak werden nogmaals 4 veegmonsters genomen.

Resultaten

Beschrijvende epidemiologie

Na een initiële inventarisatie van de gezamenlijke risicomomenten is bij de 3 bedrijven een voedselanamnese afgenomen door middel van een gerichte enquête. De oddsratio's (OR) voor de verschillende producten en de gemiddelde incubatietijd voor de verschillende expositiemomenten zijn voor zover mogelijk voor elke uitbraak berekend en worden hieronder per uitbraak gepresenteerd.

Restaurant

Van de 42 deelnemers aan de bruiloft werden er 30 ziek. Voor de voedselanamnese werden in totaal 34 van de 42 deelnemers bereikt. Van deze 34 personen hadden 29 aan de barbecue deelgenomen waarvan 22 ziek werden. Van de 5 die niet hadden deelgenomen aan de barbecue werden er 4 ziek (OR: 0,79; CI95% 0-10,3). De barbecue leek daarmee geen groot risicomoment. Van de 34 geïnterviewden aten er op 14 en 15 juli in totaal 32 van de bruidstaart en hiervan werden er 26 ziek. De 2 mensen die geen taart gegeten hebben, hebben geen klachten gehad. De OR is door benadering berekend op 8,3 (CI 95% 0,6-107,9) waarmee de bruidstaart de waarschijnlijke bron lijkt. De berekende attack rate was volgens deze gegevens 81% en de gemiddelde incubatietijd tussen de consumptie van de taart en de eerste ziekteverschijnselen was 34,8 uur.

Notariskantoor

De te onderzoeken expositiemomenten bij het notariskantoor waren de consumptie van ijs op 14 juli en gebak op 13 juli. Een relatie tussen de consumptie van het ijs en de uitbraak lijkt onwaarschijnlijk met de berekende OR (0,8; CI 95% 0,05-11,3). Tien van de 13 aanwezige mensen hadden gebak gegeten op 13 juli. Zij werden allemaal ziek, een attack rate van 100%. De 3 overige aanwezigen werden niet ziek. Met deze perfecte associatie lijkt het gebak de waar-

Tabel 1: Samenvatting kerngegevens van de beschreven explosies.

Bedrijf	Datum	Product	Populatie	Aantal blootgestelden	Aantal zieken onder blootgestelden	gem. Incubatie-tijd (uur)	Attackrate	OR
Notariskantoor	13 juli	gebak	13	10	10	29,4	100%	∞
	14 juli	ijs	13	8	6	nvt	75%	0,8 (CI95% 0,05-11,3)
Restaurant	14 juli	barbecue	34	29	22	nvt	76%	0,79 (CI95% 0-10,3)
	14/15 juli	bruidstaart	34	32	26	34,8	81%	8,3 (CI 95% 0,6-107,9)
Machinefabriek	17 juli	gebak	30	18	11	37,6	61%	18,9 (CI95% 2,0-178,8)
	18 juli	ijs	32	19	7	nvt	37%	1,4 (CI95% 0,3-7,0)
Totaal		Gebak	77	60	47	34,3	78%	60,2 (CI95% 7,3-495,5).

schijnlijke bron van deze uitbraak. De gemiddelde incubatietijd tussen de consumptie van het gebak en de eerste ziekteverschijnselen was 29,4 uur.

Machinefabriek

Bij de machinefabriek werden 30 van de 34 aanwezige mensen bereikt met een enquête waaruit bleek dat 11 mensen ziekteverschijnselen hadden gehad. Er waren bij deze uitbraak 3 verdachte bronnen: het gebak dat door 18 personeelsleden was genuttigd op 17 juli, het verpakt ijs dat door 19 mensen gegeten werd op 18 juli en de broodjes die geconsumeerd werden op 14 juli. De tijd tussen de broodjes (14 juli) en de eerste ziekteverschijnselen werd als te lang beschouwd om als risicomoment te worden meegenomen. Met een OR 1,4 (CI95% 0,3-7,0) leek de consumptie van ijs geen verhoogd risicomoment. Alle zieken (11) hadden gebak gegeten. Omdat er mensen waren die wel gebak hadden gegeten maar geen klachten kregen was de attack rate 61%. De OR werd benaderd op 18,9 (CI95% 2,0-178,8) en hiermee kon het gebak als de meest waarschijnlijke bron worden aangewezen. De gemiddelde incubatietijd na de consumptie van het gebak en de eerste ziekteverschijnselen was 37,6 uur.

Alle groepen gecombineerd

De relatief kleine groepen bemoeilijken de statistiek. Niet alle resultaten zijn significant (de bruidstaart), en soms zijn niet alle cellen van de 2 x 2 tabel te vullen (gebak bij notariskantoor en machinefabriek). Wanneer we de 3 explosies echter als 1 grote uitbraak beschouwen met als bron een product van de banketbakker (n=77; er zijn gegevens van 34 mensen van het restaurant, 13 van het notariskantoor en 30 van de machinefabriek) wordt de attack rate 78%; 47 van de 60 blootgestelden werden ziek, en de OR voor het consumeren van een product van deze banketbakker wordt dan 60,2 (CI95% 7,3-495,5). Daarmee blijft er weinig twijfel over de bron van deze explosie. De data zijn berekend in SAS; daar waar er geen zieken waren die het verdachte product niet hadden gegeten is er een fictieve patiënt toegevoegd om de oddsratio te benaderen.

Bronopsporing

Klinische monsters

In totaal zijn er 12 ontlastingmonsters van zieke personeelsleden van de betrokken bedrijven verkregen. Deze zijn in eerste instantie bij het regionale laboratorium onderzocht op norovirus, rotavirus, adenovirus, *Bacillus cereus* en *Salmonella* spp. Met behulp van een norovirus-ELISA bleken 2 van de 12 monsters positief. Verder kon in het laboratorium in geen van de monsters 1 van de andere genoemde ziekteverwekkers worden aangetoond. Het materiaal is zoals gebruikelijk gesplitst, en 1 deel van het materiaal is direct doorgestuurd naar het LIS voor onderzoek op norovirus met behulp van RT-PCR en eventuele typering door middel van sequentieanalyse. In dit laboratorium kon het norovirus worden aangetoond in alle 5 monsters ingeleverd door personeelsleden van het restaurant, in alle 3 monsters ingeleverd door zieken op het notariskantoor en in 3 van de 4 monsters ingeleverd door personeel van de machinefabriek. Het monster van de bakker, afgenomen ruim 1 week na herstel, testte echter negatief.

Voedsel- en veegmonsters

In totaal zijn 25 veegmonsters van oppervlakten en 3 verdachte voedselmonsters genomen. Ze werden ingevroren verstuurd naar het laboratorium van de VWA regio Oost voor brononderzoek met behulp van nested realtime PCR, gevolgd door bevestiging met behulp van sequentieanalyse. De veegdoekjes werden apart opgewerkt van het gebak. Op geen van de 9 veegmonsters die werden genomen in het restaurant op 20 juli (handgrepen koelwerkbank, koelcel, vaatwasmachine, display kassacomputer, biertap, postmixinstallatie, en spoelknoppen van het heren- en damestoilet) en op 25 juli (koffiemachine, postmixinstallatie, werkbank keuken en damestoilet) kon norovirus worden aangetoond. Bij de banketbakker kon norovirus wel worden aangetoond op alle 8 veegmonsters genomen op 17 juli (kassa, handgreep van de koelkast en vriezer, schuif van de vitrine, telefoonhoorn, kraan in bakkerij en spoelknoppen van het heren- en damestoilet) en op 1 van de 4 herhalingsmonsters genomen

na de schoonmaak op 25 juli (koelvitrine). Dit laatste monster was wel veel zwakker positief dan het eerste monster genomen op deze locatie. Van de 3 soorten gebak (moorkop, slagroomwafel, aardbeinvlaaitje) die bemonsterd werden op 17 juli, waren de moorkop en het aardbeinvlaaitje positief voor norovirus. Alle uitslagen werden bevestigd met sequentieanalyse. Een identieke sequentie werd gevonden voor de monsters (veegdoekjes en gebak) uit de banketbakkerij. Deze sequentie (Acc Nr. EF01885) bleek ook identiek (100%) aan de sequentie die was bepaald in de klinische monsters op het LIS over een overlappende lengte van 195 nucleotiden.

Discussie

Binnen enkele dagen kwamen er uit dezelfde stad 3 meldingen van een voedselinfectie. Deze serie uitbraken kon snel tot een goed einde worden gebracht door de gezamenlijke aanpak van de afdeling infectieziektebestrijding van de GGD Zuid-Holland Zuid, het team consumentenproducten van de VWA regio Zuid-West en de snelle beschikbaarheid van diverse laboratoriumuitslagen. De eerste voorlopige uitslagen van de veegmonsters dateerden al van 21 juli. Met gerichte bronopsporingstechnieken en medewerking van de patiënten, kon een identieke norovirussequentie worden vastgesteld in klinische, voedsel- en omgevingsmonsters. Daarmee is de plaatselijke banketbakkerij naar alle waarschijnlijkheid de bron van de 3 uitbraken. De epidemiologische link tussen de monsters werd nog verder versterkt door de aanwezigheid van een enkele unieke mutatie, die tot dan toe nooit eerder gevonden was. Het bleek bij deze uitbraken te gaan om een nieuwe variant van het GGII.4-norovirus die sinds maart 2006 aangetoond wordt bij gastro-enteritis uitbraken in Nederland.

Ondanks de buikgriepklachten van de banketbakker kon bij hem geen norovirus (meer) worden aangetoond in zijn ontlasting. De feces was echter pas ruim een week na zijn herstel verkregen en bekend is dat bij immunocompetente volwassenen de norovirustiter in feces snel kan teruglopen.⁶ Suggestief voor de (afnemende) mate van besmettelijkheid in het beloop van de ziekte van de bron is de constatering dat de incubatietijd en attack rates bij de 3 uitbraken afhankelijk lijken van de datum van productie en consumptie van gebak of taart. Voor het notariskantoor (13 juli, gebak), restaurant (14 juli, bruiloftstaart) en machinefabriek (17 juli, taart) nam de attack rate respectievelijk af van 100% naar 81% en vervolgens naar 61% en nam de gemiddelde incubatietijd respectievelijk toe van 29,4 naar 34,8 en 37,6 uur. De verschillen tussen de hoogste en laagste attack rate en de kortste en langste incubatietijden in deze series waren significant met de T-test (SAS).

Bij deze uitbraak waren VWA-controleurs geïnformeerd door de GGD dat werknemers met buikgriep aan het werk

waren in het restaurant. Daarop werden maatregelen genomen om verdere verspreiding te voorkomen. Vaak blijkt echter pas na een uitbraak dat een voedselbereider ziek of herstellende was. Nu het steeds vaker mogelijk lijkt om bij brononderzoek bij uitbraken norovirus aan te tonen door onderzoek van voedselmonsters en/of veegmonsters van oppervlakken⁴ is het van groot belang dat er nagedacht wordt of verder gegaan kan worden dan het geven van hygiëneadviezen. Bij beslissingen over eventueel te nemen maatregelen moeten het type verzamelde bewijs en verwijtbaarheid een rol spelen.

Afhankelijk van het verzamelde bewijs zijn intuïtief gradaties van waarschijnlijkheid aan te geven of een voedselbereider een causale rol heeft gespeeld bij de voedselinfectie. Het causale verband lijkt zeer duidelijk wanneer bij uitbraken identieke (en unieke) norovirussequenties aangetoond worden in de verdachte voedselmonsters en bij betrokken patiënten. Dit verband wordt al zwakker wanneer het norovirus alleen op veegmonsters in de alleen voor personeel toegankelijke bereidingsruimten wordt aangetroffen. Wanneer het dan om een heersend en daarom minder uniek uitbraaktype gaat en er geen klinisch materiaal is ter vergelijking, mogen andere transmissieroutes zeker niet worden uitgesloten. Als er verschillende of meerdere norovirussequenties worden aangetroffen in klinische en voedselmonsters geldt vaak dat voedsel, tijdens de productiefase al in aanraking is geweest met met norovirus vervuild water (bijv. oesters). Bij uitbraken met geïnfecteerde voedselbereiders speelt vaak slechts één norovirus een rol.⁵

Een tweede punt waar over nagedacht moet worden is de mate van verwijtbaarheid. Wanneer iemand ziek aan het werk is geweest valt hem dit mogelijk wel te verwijten volgens artikel 39 lid 4 van de Warenwetregeling Hygiëne van Levensmiddelen, mits deze is opgenomen in de hygiënecode voor de betreffende branche, zoals het geval is in de hygiënecode voor de horecabranche. Daarin staat echter niet dat ook na klinisch herstel risico op verspreiding bestaat. Ook ligt de zaak ingewikkelder waar het echter gaat om subklinische besmettelijkheid. In de hier besproken casus bijvoorbeeld, is niet uit te sluiten dat de vrouw van de bakker, die ook geholpen heeft in de bereidingsruimte, de infectie subklinisch heeft doorgemaakt waarbij ze wel besmettelijk was voor de omgeving. Goede sanitaire voorzieningen en een goede toilethygiëne zijn daarom vanzelfsprekend altijd belangrijk.

Al eerder werd geconcludeerd dat vanwege de lage infectieuze dosis van het norovirus en de kans op virusuitscheiding na klinisch herstel, het werk in de voedselbereidingsbranches pas hervat zou mogen worden 48 tot 72 uur na het verdwijnen van de klachten en alleen onder strenge hand- en toilethygiëne,² zoals beschreven in het 'Calicivirusinfectie' protocol van de LCI. Het is daarom aan te bevelen adviezen

uit dit protocol over te nemen in de hygiënecodes van de diverse branches voor voedselbereiders. Uit hetzelfde protocol zouden ook de schoonmaakprocedures overgenomen kunnen worden in het geval het toch nog mis gaat in de voedselbereiding- en serveerruimten. Als bijkomstigheid geldt dan wel dat na de schoonmaak met chloor er voldoende gespoeld moet worden om latere verontreiniging met chloorresiduen in het voedsel te voorkomen. In het kader van effectief toezicht is voor te stellen dat er gerichte voorlichting richting horeca plaatsvindt zodat de (ambachtelijke) voedselbereider op de hoogte is het van het feit dat hij/zij ook na klinisch herstel nog besmettelijk is en dat 'normale' toilethygiëne doorgaans niet volstaat om verspreiding van de infectie te

voorkomen. Wanneer de sector eenmaal op de hoogte is van de problematiek, zou overgegaan kunnen worden tot 'compliance assistance', waarbij duidelijk omschreven staat wanneer handhavend opgetreden moet worden.

Dankbetuiging

De auteurs willen het team consumentenproducten van de VWA regio Zuid-West bedanken voor hun inzet en monsternamen bij deze uitbraak, en Mw. Dr. I.H.M. Friesema van het CIb voor assistentie bij de statistische bewerking.

Literatuur

1. Hoebe CJP, Wagenvoort JHT. Een taartje met een staartje. Infectieziektebulletin 1999, 10, 195-198.
2. Van Dijk G, Maat ATJ, van den Bogaard N, Boxman ILA, te Loeke N. Gastro-enteritis na nieuwjaarslunch. Infectieziekten Bulletin, 2006; 5, 176-177.
3. Boxman ILA, Tilburg JJHC, te Loeke NAJM, Vennema H, de Boer E, Koopmans M. An efficient and rapid method for the recovery of norovirus from food associated with outbreaks of gastroenteritis. J Food Protection, in press.
4. van IJzendoorn G, te Loeke NAJM, Boxman ILA. Bruiloftsgasten ziek na barbecue en koud buffet. Infectieziektenbulletin, 2006; 11, 387-388.
5. Kageyama T, Shinohara M, Uchida K, Fukushi S, Hoshino FB, Kojima S, Takai R, Oka T, Takeda N, Katayama K. Coexistence of multiple genotypes, including newly identified genotypes, in outbreaks of gastroenteritis due to norovirus in Japan. J Clin Microbiol. 2004; 42: 2988-2995.
6. Rockx B, De Wit M, Vennema H, Vinje J, De Bruin E, Van Duynhoven Y, Koopmans M. Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. Clin Infect Dis. 2002 Aug 1;35(3):246-53.

AANKONDIGING

Cursussen NSPOH

27 september 2007. Amsterdam.

Griepdag.

9 oktober 2007. Amsterdam.

Vaccinologie.

13 november 2007. Amsterdam.

Risicocommunicatie.

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



NSPOH

Netherlands School of
Public & Occupational Health

Aviaire influenzavirussen in wilde vogels

V.J. Munster, E. de Wit, A.D.M.E. Osterhaus en R.A.M. Fouchier.

Afdeling Virologie en
Nationaal Influenza
Centrum, Erasmus
Medisch Centrum,
Rotterdam; email:
v.munster@
erasmusmc.nl.

Samenvatting: Hoewel er uitgebreide data beschikbaar zijn over de prevalentie van het influenza A-virus in wilde vogels in Noord-Amerika, zijn er maar beperkte data beschikbaar uit Europa. Moleculair diagnostische technieken werden gebruikt voor surveillance van de aanwezigheid van influenza A-virussen in trekvogels in Europa van 1998-2006. Deze studie omvatte meer dan 36000 monsters van een grote verscheidenheid aan vogelsoorten. Soorten uit de orde van de Anseriformes (eenden, ganzen en zwanen) en meer specifiek de grondeleenden hadden de hoogste influenza A-virusprevalentie. Zeven nieuwe gastheersoorten werden geïdentificeerd en een nieuw influenza A-virussubtype werd ontdekt in kokmeeuwen: H16. Serologische en fylogenetische analyse toonde een nauwe verwantschap aan van laag pathogene H5- en H7-influenza A-virussen uit wilde eenden en recente uitbraken van hoogpathogene aviaire influenza (HPAI) in pluimvee in Europa. Influenza A-virus-surveillance levert belangrijke informatie op over de ecologie van aviaire influenza in zijn natuurlijke gastheer. Bovendien wordt het influenza A-virus-surveillancenetwerk momenteel gebruikt als early-warningsysteem voor de mogelijke verspreiding van HPAI-H5N1 door wilde vogels.

Influenza A-virussen behoren tot de familie *Orthomyxoviridae* en zijn onregelmatig gevormde viruspartikels van ongeveer 120 nm groot. Het erfelijk materiaal van influenza A-virussen is gesegmenteerd en bestaat uit negatiefstrengs RNA. Influenza A-virussen worden onderverdeeld in subtypen op basis van antigene variatie van de oppervlakte eiwitten hemagglutinine (HA) en neuraminidase (NA). Er zijn tot op heden 16 verschillende HA-subtypen en 9 verschillende NA-subtypen geïdentificeerd. Dit leidt tot 144 potentiële subtypecombinaties zoals H1N1, H3N2 of H5N1.¹

Hoewel het influenza A-virus vooral bekend is als veroorzaker van de jaarlijkse griepepidemieën en incidentele pandemieën in de mens, vormen watervogels het natuurlijke reservoir van het influenza A-virus. Vanuit dit reservoir kan het virus worden overgedragen naar andere gastheren zoals pluimvee, varkens, paarden en mensen. Naast de indeling van influenza A-virussen in de eerdergenoemde subtypen, worden de aviaire influenza A-virussen ook onderverdeeld in laagpathogene aviaire influenzavirussen (LPAI) die in de regel milde ziekteverschijnselen in pluimvee veroorzaken, en hoogpathogene aviaire influenzavirussen (HPAI) die vaak massale sterfte onder pluimvee veroorzaken (bekend als vogelpest). HPAI-virussen kunnen ontstaan wanneer LPAI-virussen van het H5- of H7-subtype vanuit wilde vogels geïntroduceerd worden in pluimvee.² Door de circulatie van deze subtypen in pluimvee kunnen deze virussen muteren van een LPAI- naar een HPAI-virus. Normaal gesproken zijn alle influenza A-virussen die in wilde vogels circuleren LPAI-virussen.

Watervogels als natuurlijk reservoir

Influenza A-virussen zijn geïsoleerd uit meer dan 105 verschillende vogelsoorten, uit 26 verschillende families. Alle subtypen van HA en NA en de meeste subtypecombinaties daarvan komen voor in gezonde wilde vogels, terwijl relatief weinig subtypen voorkomen in andere diersoorten.² In mensen circuleren momenteel alleen influenza A-virussen van de subtypen H1N1 en H3N2. Hoewel influenza A-virussen in veel verschillende vogelsoorten zijn aangetroffen vormen watervogels behorend tot de orde van de Anseriformes (eenden, ganzen en zwanen) en de Charadriiformes (meeuwen, alken en steltlopers) het belangrijkste natuurlijke reservoir. In vogels repliceren influenza A-virussen zich in het darmkanaal, waarbij het virus cellen van de darmwand infecteert en vervolgens in hoge concentratie wordt uitgescheiden in de feces. Transmissie van het virus tussen vogels onderling kan dan ook efficiënt plaatsvinden via de fecaal-orale route.^{1,2}

Influenzavirussen kunnen ongeveer 4 tot 30 dagen infectieus blijven in oppervlaktewater, afhankelijk van de temperatuur en pH-waarde. Dit verklaart waarschijnlijk waarom dat aviaire influenzavirussen voornamelijk voorkomen in vogelsoorten die leven in een waterrijke habitat.¹

Bemonstering van wilde vogels

Onze kennis over aviaire influenzavirussen in wilde vogels was tot voor kort grotendeels afkomstig van grootschalige



Figuur 1: Het vangen en bemonsteren van wilde vogels; A: Vuurgoudhaan in mistnet, B: Cloaca van een wilde eend bemonsterd C: Keel van een brandgans bemonsterd.

studies die sinds omstreeks 1970 in Noord-Amerika zijn uitgevoerd.¹⁻³ Vanwege het gebrek aan kennis over het voorkomen van aviaire influenzavirussen in wilde vogels in Europa begon de afdeling Virologie van het Erasmus MC in Rotterdam in 1998 aan een nieuw grootschalig onderzoek. Voor het verkrijgen van monsters werd samenwerking gezocht met een groot aantal experts op het gebied van de ornithologie, zoals eendenkooikers, ganzenflappers, wilsflappers (oude ambachtelijke methoden voor het vangen van vogels), medewerkers van vogelringstations en wetenschappers die onderzoek doen naar trekvogels. Afhankelijk van de vogelsoort worden de dieren op verschillende manieren gevangen, bijvoorbeeld met klap- en mistnetten en in eendenkooien (zie figuur 1). Met behulp van een steriel wattenstaafje wordt vervolgens een uitstrijkje van de cloaca gemaakt, dat in transportmedium naar het laboratorium van de afdeling Virologie wordt gestuurd voor analyse. De analyse van deze monsters vindt plaats met behulp van moleculair biologische technieken. Uit het monster wordt het genetische materiaal (RNA) van het al dan niet aanwezige virus geïsoleerd. Met behulp van een zogenaamde reverse-transcriptase realtime PCR wordt vervolgens aangetoond of het influenza A-virus in het monster aanwezig is. Uit PCR-positieve monsters wordt vervolgens het influenza A-virus geïsoleerd door het enten van het monster in bebroede kippenieren. Het verkregen virusisolaat wordt vervolgens met een panel antisera gekarakteriseerd om het HA- en NA-subtype te bepalen.

De monsters waren grotendeels uit Nederland (zie figuur 2) en Noord-Europa (Zweden, Finland, Noorwegen, Estland en Letland) afkomstig, maar er werden ook monsters verzameld in de beide poolgebieden, Afrika, Noord- en Zuid-Amerika. De nadruk van de studie lag op vogelsoorten waarvan uit de Amerikaanse studies bekend was dat ze zouden kunnen fungeren als gastheren voor influenzavirus-

sen (Anseriformes en Charadriiformes).⁴ Om een zo compleet mogelijk beeld te krijgen van aviaire influenzavirussen in Noord-Europese vogels werden echter ook duizenden monsters verzameld van vogelsoorten waarvan op basis van habitatvoorkeur niet duidelijk was of ze als primaire gastheer zouden fungeren.

Influenza A-virusprevalentie in Europa

In totaal werden tussen 1998 en 2006 meer dan 36.000 monsters verzameld van gezonde wilde vogels (tabel 1). Deze monsters werden verzameld van meer dan 300 vogelsoorten uit 18 verschillende ordes. Ongeveer 1.000 van de meer dan 36.000 vogels waren op het moment van monsternamen geïnfecteerd met een influenza A-virus. Met behulp van virusisolatie kon uit ongeveer een derde van deze monsters het virus geïsoleerd worden en vervolgens gekarakteriseerd. Alle influenza A-virus-positieve monsters waren afkomstig van vogels uit de ordes Anseriformes, Charadriiformes en Gruiformes (waterrallen en meerkoeten) (tabel 1). In geen van de vogelsoorten uit de overige 15 ordes werden influenza A-virussen aangetoond. Dit bevestigt de resultaten van de eerdere studies in Noord-Amerika, waarbij het influenza A-virus ook alleen werd aangetroffen in vogels uit deze ordes.⁴



Figuur 2: Vangstlocaties van wilde vogels in Nederland. Zwart de locaties voor eenden, donkergrijs de locaties voor ganzen, lichtgrijs de locaties voor meeuwen en wit de locaties voor de overigen soorten.

Tabel 1: influenza A-virusprevalentie in wilde vogels, 1998 – 2005.

Orde	Familie	Soorten	N-monsters	influenza A virus positief (%)	
	Sphenisciformes	Pinguïns	3	190	0
	Procellariiformes	Stormvogels	1	107	0
	Pelicaniformes	Pelikanen	1	64	0
		Aalscholvers	2	1202	0
	Anseriformes	Eenden	17	13771	5,9
		Ganzen	8	6901	1,6
		Zwanen	3	228	1,8
	Falconiformes	Sperwers	5	70	0
	Galliformes	Fazanten	10	50	0
	Gruiformes	Rallen	4	1029	0,1
	Charadriiformes	Alken	4	908	0,3
		Meeuwen	11	4099	0,5
		Strandlopers	36	2754	0,07
		Scholeksters	1	88	0
		Plevieren	8	296	0
	Columbiformes	Duiven	7	109	0
	Piciformes	Spechten	5	25	0
		Toekans	5	43	0
	Passeriformes	Zangers	25	1138	0
		Leeuweriken	3	177	0
		Lijsters	10	939	0
		Prachtvinken	13	211	0
		Gorzen	11	121	0
		Mezen	9	400	0
		Kraaien	7	57	0
		Kwikstaarten	8	204	0
		Heggemussen	1	123	0
		Spreeuwen	4	220	0
		Vliegenvangers	17	204	0
		Timalia's	2	188	0
		Wevers	9	178	0
		Buulbuuls	5	97	0
		Goudhanen	2	195	0
		Winterkoningen	1	88	0
Overigen	7	33	63	322	0
Totaal	18	65	321	36796	2,7

Influenza A-virus in eenden

In grondeenden zoals de wilde eend (*Anas platyrhynchos*), smient (*Anas penelope*), kraaceend (*Anas strepera*), wintertaling (*Anas crecca*) en pijlstaart (*Anas acuta*) bleek de prevalentie van het influenza A-virus hoger te zijn dan in alle andere vogelsoorten, met de hoogste prevalentie in wilde eenden. De prevalentie in wilde eenden piekt in de maanden september en oktober (~ 8% is dan positief), waarna de prevalentie afneemt tot ongeveer 1%. In Zweden is de prevalentie van influenza A-virussen in wilde eenden ongeveer 3 keer zo hoog als in Nederland, waarschijnlijk omdat Zweden tijdens de herfsttrek eerder wordt aangedaan dan Nederland, als de vogels via de Oost-Atlantische vliegroute op weg gaan van de broedgebieden in Rusland en Finland naar de over-

winteringsgebieden. Tijdens deze herfsttrek zijn het vooral jonge, immunologisch naïeve eenden die vatbaar zijn voor influenza A-virus. In de wildeeendenpopulatie werd niet alleen de hoogste prevalentie, maar ook de grootste verscheidenheid van influenza A-virussubtypen gevonden: virussen met HA-subtypen H1–H13 en NA-subtypen N1–N9 werden uit wilde eenden geïsoleerd.⁴

Influenza A-virus in ganzen en zwanen

Naast monsters van verschillende eendensorten werd er ook veel moeite gedaan om monsters van verschillende ganzen en zwanensorten te verkrijgen. In totaal werden er monsters verkregen van 8 soorten ganzen en 3 soorten zwanen. De influenza A-prevalentie lag in ganzen en zwa-

nen lager dan in de verschillende eendensoorten. Naast de lagere influenza A-virusprevalentie in ganzen en zwanen werden er ook maar een beperkt aantal influenza A-virus HA-subtypen in deze vogelsoorten geïdentificeerd: H1, H2, en H6, N1, N2, en N8.⁴

Door samenwerking met ecologen van het Nederlands Instituut voor Ecologie (NIOO-KNAW, Nieuwersluis) kon er ook gekeken worden naar het effect van een influenza A-virusinfectie op kleine zwanen (*Cygnus colombianus bewickii*). Deze zwanen werden uitgerust met nekbanden met daarin een GPS-zender, waardoor geïnfecteerde en niet geïnfecteerde vogels individueel konden worden bestudeerd en hun migratiepatroon vergeleken. Hieruit bleek dat de kleine zwanen die geïnfecteerd waren met een LPAI-H6-virus hun migratie naar Noord-Rusland met meer dan een maand uitstelden ten opzichte van niet-geïnfecteerde kleine zwanen. Bovendien was de lichamelijke conditie van deze geïnfecteerde zwanen slechter. Hoewel een infectie met een LPAI-H6-virus dus niet een direct aantoonbaar pathogeen effect had, had het wel degelijk invloed op het gedrag van het dier. Hoewel deze studie van beperkte omvang was, lijkt het erop dat in tegenstelling wat voorheen werd aangenomen, trekvogels wel degelijk last kunnen hebben van een infectie met een LPAI-virus (figuur 3).⁵

Influenza A-virussen in meeuwen

In vergelijking met de influenza A-virusprevalentie in eenden is de prevalentie ook in meeuwen over het algemeen laag (~0,5%). Bovendien is er een grote variatie in de prevalentie met betrekking tot soort en kolonie en tijdstip en plaats van bemonsteren.

Uit meeuwen werden andere influenza A-virussen geïsoleerd dan uit eenden, ganzen en zwanen. Niet alleen circuleren er in meeuwachtigen andere HA-subtypen, namelijk H13 en H16 die niet of nauwelijks voorkomen in andere vogelsoorten, bovendien zijn de virussen afkomstig van meeuwen genetisch te onderscheiden van virussen uit eenden. Dit suggereert dat meeuwen en eenden ieder hun eigen virussen bij zich dragen, die zich hebben aangepast aan hun gastheren.⁴

Het H16-subtype werd in 2005 door de afdeling Virologie in Rotterdam voor het eerst beschreven. Bij het vogelringstation Ottenby in Zweden werden monsters genomen van 10 jonge kokmeeuwen (*Larus ridibundus*), waarvan er 6 geïnfecteerd bleken te zijn met een influenza A-virus. Vijf van deze influenza A-virussen konden niet worden gekarakteriseerd met het standaard panel van 15 antisera, specifiek voor de 15 tot dan toe bekende HA-subtypen. Na uitvoerig serologisch en genetisch onderzoek bleken deze influenza A-virussen een nieuw HA-subtype te vormen, dat H16 werd genoemd.⁶

Het H16-subtype werd in 2005 door de afdeling Virologie in Rotterdam voor het eerst beschreven. Bij het vogelringstation Ottenby in Zweden werden monsters genomen van 10 jonge kokmeeuwen (*Larus ridibundus*), waarvan er 6 geïnfecteerd bleken te zijn met een influenza A-virus. Vijf van deze influenza A-virussen konden niet worden gekarakteriseerd met het standaard panel van 15 antisera, specifiek voor de 15 tot dan toe bekende HA-subtypen. Na uitvoerig serologisch en genetisch onderzoek bleken deze influenza A-virussen een nieuw HA-subtype te vormen, dat H16 werd genoemd.⁶

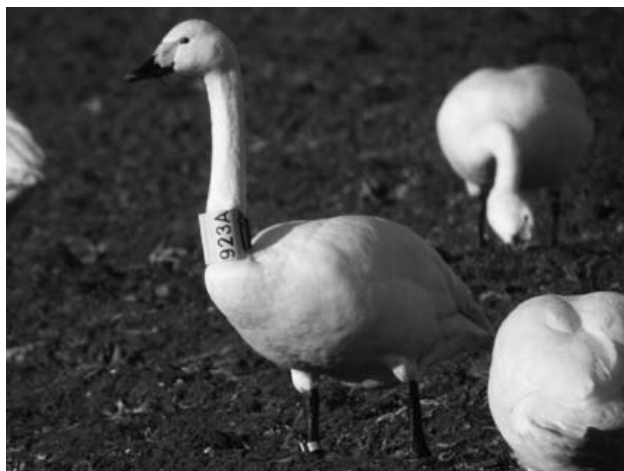
Influenza A-virussen in andere vogelsoorten

In tegenstelling tot de studies in Noord-Amerika, werden tijdens de uitgebreide surveillance van diverse steltlopersoorten in Europa geen influenza A-viruspositieve vogels gevonden. Dit kan er op duiden dat steltlopers in Europa geen rol van betekenis spelen in de epidemiologie en ecologie van het influenza A-virus in wilde vogels.⁴ Er werd tijdens de studies wel een nieuwe gastheer van het influenza A-virus geïdentificeerd. Voor het eerst werd het influenza A-virus geïsoleerd uit monsters van zeekoeten (*Uria aalge*) uit Zweden. Deze virussen bleken bovendien reassortanten (genetische mengvarianten) te zijn van virussen uit de Amerikaanse genetische lijn en de Euro-Aziatische genetische lijn van influenza A-virussen.⁷

Zoals eerder vermeld werd er veel moeite gestoken in het verzamelen van monsters van vogelsoorten die niet tot de families van de Anseriformes, Charadriiformes en Gruiformes behoorden. In geen van deze families werden influenza A-virussen aangetroffen. Deze 'negatieve' resultaten zijn belangrijk voor het bepalen van de ecologische factoren die nodig zijn om als gastheer te kunnen fungeren van influenza A-virussen.

Influenza A-virussubtypen

Behalve de HA-subtypen H14 (tot dusver alleen geïsoleerd in Zuid-Rusland) en H15 (tot dusver alleen geïsoleerd in Australië), werden alle bekende HA-subtypen aangetroffen in de wilde vogels in Noord-Europa. Subtypen H1-H12 werden voornamelijk aangetroffen in grondeleenden en subtypen H13 en H16 voornamelijk in meeuwen. Influenza A-virussen van het subtype H6 werden geïsoleerd uit diverse eenden, ganzen, zwanen, meeuwen en alken en lijken



Figuur 3: Bewick's zwaan 923A met GPS-zender, geïnfecteerd met een LPAI-H6-virus. (foto: W. Tijssen).⁵

daarmee een breder gastheerbereik te hebben dan de overige HA-subtypen. Alle aangetroffen influenza A-virussen van het H5 en H7- subtype behoren tot de LPAI-virussen. Alle 9 verschillende NA-subtypen en 55 van de 144 mogelijke HA/NA-subtype combinaties werden in Europese vogels aangetroffen.⁴

LPAI-H5 en H7-virussen zijn de voorlopers van HPAI-uitbraken in Europa

De afgelopen 10 jaar zijn er in Europa verscheidene uitbraken van HPAI in pluimvee geweest. In Italië werd in 1997 een vogelpestuitbraak veroorzaakt door een HPAI-H5N2-virus en in 2000 door een HPAI-H7N1-virus. In 2003 was er een vogelpestuitbraak in Nederland veroorzaakt door een HPAI-H7N7-virus. Tijdens ons onderzoek in wilde vogels werden veel virussen van het H5 en H7-subtype aangetroffen. In totaal behoorden 7,5% van alle virussen tot het H5-subtype, en 11,1% tot het H7-subtype. Uitgebreide genetische en antigene analyse van de H5 en H7-virussen uit wilde vogels toonde aan dat alle HPAI-virussen in pluimvee in Europa uit het laatste decennium hun oorsprong vonden in LPAI-virussen circulerend in wilde vogels.⁸ Deze LPAI-virussen uit wilde vogels kunnen na introductie in pluimvee muteren tot HPAI-virussen.

HPAI-H5N1 in wilde vogels

In 1997 werd Hong Kong getroffen door een grootschalige uitbraak van HPAI van het H5N1-subtype in markten waar levend pluimvee werd verkocht. Een belangrijk verschil met voorgaande HPAI-uitbraken was dat in Hong Kong 18 mensen geïnfecteerd raakten met het HPAI-H5N1-virus, waarvan er 6 overleden. De uitbraak in Hong Kong werd gestopt door het ruimen van meer dan 3 miljoen kippen. Het HPAI-H5N1-virus bleef echter in Zuidoost-Azië circuleren. In 2003/2004 verspreidde het HPAI-H5N1-virus zich in pluimvee in grote delen van Zuidoost-Azië, in 2005 naar Rusland, Kazakstan, Mongolië en Turkije en vervolgens in 2006 naar Europa, Afrika, en het Midden-Oosten. Tot op heden heeft het HPAI-H5N1-virus zich verspreid over meer dan 53 landen (januari 2007, www.who.int) en is het virus in ongeveer 300 mensen aangetoond, waarvan meer dan de helft is overleden. Naast de HPAI-H5N1-uitbraken in pluimvee werd het virus ook overgedragen naar verschillende wildevogelpopulaties. Dit is hoogst ongebruikelijk voor HPAI-virussen. In 2005 vond er een grote uitbraak plaats in wilde vogels (voornamelijk ganzen en meeuwen) rond het Qinghaimeer in Noord-China waarna het virus zich in westelijke richting verspreidde en aangetroffen werd in zowel pluimvee als wilde vogels. In februari 2006 dook het virus tegelijkertijd op in verschillende landen in Europa (o.a. Griekenland, Italië, Bulgarije,

Roemenie, Duitsland en Oostenrijk). Deze laatste verspreiding viel samen met de beweging van zwanen in westelijke richting als gevolg van extreme kou rond bijvoorbeeld de Zwarte Zee, waar HPAI-uitbraken in pluimvee gemeld werden. Deze HPAI-uitbraken in wilde vogels in Europa waren dus waarschijnlijk het gevolg van wilde vogels die het H5N1-virus met zich mee droegen uit besmette gebieden. Het HPAI-H5N1-influenzavirus werd in Europa onder andere aangetroffen in zwanen, ganzen, meeuwen, eenden en roofvogels (www.oie.int). De rol die wilde vogels hebben gespeeld in de verspreiding van HPAI-H5N1 is echter nog steeds niet duidelijk. Hoewel trekvogels in enkele gevallen inderdaad als potentiële vector voor de verspreiding van HPAI-H5N1-virus konden worden aangewezen, was de verspreiding van het virus over grote delen van Azië, Afrika en het Midden-Oosten waarschijnlijk vooral te wijten aan de gebruikte landbouwmethoden en het transport van pluimvee en pluimveeproducten. De rol van wilde vogels in de nieuwe uitbraken van HPAI-H5N1 in 2007 (Hongarije en Engeland) is onduidelijk. Door de handelsbetrekkingen tussen Hongarije en Engeland lijkt het aannemelijk dat het virus in Engeland afkomstig is van geïmporteerd Hongaars pluimvee of pluimveeproducten.

Sinds het najaar van 2005 wordt de analyse van monsters van wilde vogels in Europa in *real-time* uitgevoerd.⁹ Binnen enkele dagen na het verzamelen van de monsters wordt bepaald of ze het HPAI-H5N1-virus bevatten. Zo leveren de surveillanciestudies niet alleen kennis op over de ecologie van LPAI-virussen, maar fungeren ze bovendien als een early-warningsysteem om te bepalen wanneer het HPAI-H5N1-virus in Europese wilde vogels aanwezig is. Tot op heden (februari 2007) is het HPAI-H5N1-virus niet in gezonde wildevogelpopulaties in Nederland aangetroffen. In totaal zijn er echter in Europa in 2006 meer dan 700 wilde vogels aangetroffen die geïnfecteerd waren met het HPAI-H5N1-virus. Deze wilde vogels vertoonden ernstige ziekteverschijnselen of werden dood gevonden en werden op grond hiervan getest op de aanwezigheid van HPAI-H5N1-virus. In gezonde wilde vogels in 25 EU-lidstaten werd het virus niet aangetroffen hoewel er in totaal in 2006 meer dan 70.000 van deze gezonde wilde vogels zijn getest (http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/dyna/influenza/index.cfm). Recent dierexperimenteel onderzoek in Nederland en de Verenigde Staten heeft aangetoond dat infectie met het HPAI-H5N1-virus in verschillende vogelsoorten een verschillend effect had, variërend van geen tot weinig symptomen in grondeleenden tot ernstige ziekteverschijnselen in duikeenden en meeuwen. Het is niet uit te sluiten dat vogelsoorten die niet ziek worden van een HPAI-H5N1-infectie het virus over grote afstanden kunnen verspreiden. Ook werd in experimenteel geïnfecteerde vogels aangetoond dat het HPAI-virus voornamelijk aantoonbaar is in de luchtwegen, in tegenstelling tot LPAI-virussen die voor-

al in het darmstelsel repliceren. Het is mogelijk dat de afwezigheid van H5N1-virus in de Europese studies bij gezonde wilde vogels het gevolg is van een suboptimale bemonstering. Om de detectiekans van HPAI-H5N1-virus in wilde vogelpopulaties te vergroten zal daarom de bemonsteringsprocedure in 2007 worden aangepast door naast cloaca-uitstrijkjes ook uitstrijkjes van de luchtwegen te verzamelen.

Conclusie

De studies van influenza A-virussen bij Europese wilde vogels hebben geleid tot een verbreding en verdieping van onze kennis over de ecologie van aviaire influenzavirussen. Bovendien werden tijdens deze studies een nieuw subtype van het influenza A-virus en tot voor kort onbekende gastheren zoals (zeekoet, kleine zwaan, brandgans, rietgans, rotgans en de stormmeeuw) geïdentificeerd. De inzichten die deze wilde vogelstudies hebben opgeleverd zijn inmiddels gebruikt bij het opzetten van LPAI/HPAI-surveillanceprogramma's in de EU-lidstaten. De influenza A-virusisolaten die verkregen zijn met de surveillancestudies worden momenteel onder meer gebruikt in onderzoek naar de evolutie van aviaire influenzavirussen en in vaccinonderzoek. De mogelijke rol van wilde vogels in de verspreiding van

het HPAI-H5N1-virus en de impact van deze virussen op de wilde vogelpopulatie is een voortdurend onderdeel van dit onderzoek.

Dankbetuiging

Wij bedanken alle ornithologen voor hun voortdurende steun en inzet bij het influenza A surveillance programma. In het bijzonder: J. Berkhouwer, J. de Boer, T. Boudewijn, L. Bruinzeel, D. Buehler, F. Cottaar, C. Dove, B. Ebbinge, M. van Eerden, C. Eising, G. Escudero, T. Groothuis, B. Herrman, J. Hooijmeijer, H. Horn, M. Inia, D. Jonkers, J. Jukema, N. Kajiwara, G. Keijl, M. Klaassen, D. Kuiken, F. Leighton, M. Loonen, E. Maassen, F. Majoor, L. Mendes, G. Muskens, U. Ottosson, B. Pellegrini, T. Piersma, K. Polderdijk, J. Smit, M. Stervander, P. Tavernier, H. Vader, A. van Loon, T. de Vaal, C. Verbeek, S. Verhulst, B. Voslamber, and H. Zantinge en de volgende organisaties; Alterra Wageningen, Eendenkooi Stichting, NIOZ, Ottenby Bird Observatory, Sovon, Universiteit van Groningen, Wetlands International, vogelringstation Amsterdamse Waterleidingduinen, ringstation Castricum, ringstation Schiermonnikoog en het Zuid-Hollands Landschap.

Literatuur

1. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y (1992) Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 56: 152-179.
2. Olsen B, Munster VJ, Wallensten A, Waldenstrom J, Osterhaus AD, et al. (2006) Global patterns of influenza A virus in wild birds. *Science* 312: 384-388.
3. Krauss S, Walker D, Pryor SP, Niles L, Chenghong L, et al. (2004) Influenza A viruses of migrating wild aquatic birds in North America. *Vector Borne Zoonotic Dis* 4: 177-189.
4. Munster VJ, Baas C, Lexmond P, Waldenström J, Wallensten A, et al. (2007) Temporal and spatial variation in prevalence of influenza A viruses in wild migratory birds. *PLoS Pathogens* 3(5): e61 doi:10.1371/journal.ppat.0030061 .
5. van Gils JA, Munster VJ, Radersma R, Liefhebber D, Fouchier RA, et al. (2007) Hampered foraging and migratory performance in swans infected with low-pathogenic avian influenza A virus. *PLoS ONE* 2: e184.
6. Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, Bestebroer TM, Herfst S, et al. (2005) Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 79: 2814-2822.
7. Wallensten A, Munster VJ, Elmberg J, Osterhaus AD, Fouchier RA, et al. (2005) Multiple gene segment reassortment between Eurasian and American lineages of influenza A virus (H6N2) in Guillemot (*Uria aalge*). *Arch Virol* 150: 1685-1692.
8. Munster VJ, Wallensten A, Baas C, Rimmelzwaan GF, Schutten M, et al. (2005) Mallards and highly pathogenic avian influenza ancestral viruses, northern Europe. *Emerg Infect Dis* 11: 1545-1551.
9. Munster VJ, Veen J, Olsen B, Vogel R, Osterhaus AD, et al. (2006) Towards improved influenza A virus surveillance in migrating birds. *Vaccine*.



Een peuter met hepatitis B ondanks perinatale profylaxe*

E. Reijn¹, M.M. Tabbers², H.L. Zaaijer³

¹ GGD Zaanstreek-Waterland, ² Emma Kinderziekenhuis - AMC, afdeling Kindergastroenterologie, ³ AMC, afdeling Klinische Virologie. E-mail: creijn@ggdzw.nl.

Samenvatting: Een kind blijkt chronisch geïnfecteerd te zijn met hepatitis B-virus (HBV), ondanks het toegepaste antenatale screenings- en postnatale vaccinatieprogramma voor hepatitis B. Het betrokken virus vertoont een klassieke maar in Nederland zeldzame G145R-mutatie in het manteleiwit (HBsAg), waarbij neutralisatie van HBV door anti-HBs-antistoffen kan falen. Het geïnfecteerde jongetje is hoogvireemisch. Bescherming van de contacten tegen het mutantvirus door vaccinatie is mogelijk niet effectief.

In Nederland bestaat sinds oktober 1989 een screeningsprogramma voor aanwezigheid van HBsAg bij zwangeren. Bij ongeveer 90% van de zwangere vrouwen vindt deze screening ook daadwerkelijk plaats.¹ Een eerste positieve uitslag dient gemeld te worden aan de GGD. Dragerschap van HBV is vaak een bevinding bij zwangeren die afkomstig zijn uit gebieden met een hoge prevalentie van hepatitis B. Zonder preventieve maatregelen is bij hoogvireemische zwangeren de kans ongeveer 90% dat het kind perinataal besmet raakt. De kans dat HBV-infectie chronisch wordt is vooral bij jonge kinderen groot (bij pasgeborenen ongeveer 90%). In Nederland worden jaarlijks 700-1000 kinderen van HBV-draagsters geboren. Van de HBsAg-positieve zwangeren is ongeveer 20% tevens HBeAg-positief, wat in de regel gepaard gaat met hoge viremie. Zonder screening en secundaire preventie zouden jaarlijks naar schatting (uitgaande van een perinataal transmissierisico van 15% bij de overige HBeAg-negatieve zwangeren) 300 kinderen geïnfecteerd raken via perinatale overdracht, waarvan 270 kinderen chronische HBV-infectie zouden ontwikkelen.² Na de bevalling blijkt intra-familialetransmissie van HBV een belangrijke oorzaak te zijn van chronische HBV-infectie bij kinderen.³ Bescherming van alle huisgenoten rond een HBV-dragers is daarom nodig.

Vaccinatieschema's

Vanaf 1989 werd direct na de geboorte aan pasgeborenen van HBV-draagsters hepatitis B-immunoglobuline (HBIG) toegediend, gevolgd door HBV-vaccinatie op de leeftijd van 2, 3, 4 en 11 maanden. Bij een kwart van deze doelgroep bleek de immunisatie echter onvolledig of ontijdig uitgevoerd te zijn.⁴ Vanaf maart 2003 verviel de vaccinatie op 3 maanden, omdat werd aangehaakt bij de invoering van HBV-vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) van kinderen, van wie tenminste 1 ouder afkomstig is uit een hepatitis B-endemisch gebied. Sinds januari 2006 is een nieuw schema voor de pasgeborenen van HBV-draagsters van kracht, waarbij HBV-vaccinatie ook direct na de geboorte plaats vindt.

De aanzet hiertoe vormt een advies van de Gezondheidsraad, die concludeerde dat er geen wetenschappelijke basis is voor een schema waarbij het eerste vaccin pas 2 maanden na de geboorte wordt gegeven. Ook het protocol van de World Health Organization schrijft toediening van zowel antistoffen als vaccin direct postpartum voor. In Amsterdam is steeds het WHO-protocol gevolgd.

Om na te gaan of de vaccinatie tegen hepatitis B inderdaad voldoende bescherming biedt, evalueert het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) sinds januari 2006 met behulp van serologie de hepatitis B-vaccinatie bij zuigelingen van HBsAg-positieve moeders.⁵ Zowel het schema van maart 2003 als het schema van 2006 (met een eerste vaccinatie direct postpartum) worden geëvalueerd. In juni 2006 werd gestart met vaccinatie tegen pneumokokken, sindsdien wordt op 2, 3, 4 en 11 maanden een combinatievaccin DKTP-Hib-HepB toegepast bij de kinderen die in aanmerking komen voor hepatitis B-vaccinatie.

Ziektegeschiedenis

GGD Zaanstreek-Waterland kreeg in 2006 een melding van HBV-dragerschap bij een bijna 2-jarig jongetje, geboren in 2004. Het patiëntje was het tweede kind in het gezin van een moeder die al tijdens haar beide zwangerschappen al bekend was met chronische HBV-infectie. Uit de serologische evaluatie door het RIVM bleek dat het jongetje geen antistoffen tegen HBV ontwikkelde na vaccinatie. Volgens het destijds geldende protocol was binnen 24 uur na de geboorte HBIG (300 IE) toegediend en was patiëntje op de leeftijd van 2, 4 en 11 maanden gevaccineerd tegen HBV. Er was geen sprake van ontijdige vaccinatie: de eerste vaccinosis was exact 2 maanden na de geboorte toegediend. De ouders zijn beiden in Turkije geboren en op jonge leeftijd naar Nederland gekomen. De peuter werd door de huisarts

* Zie ook commentaar: Hepatitis B-vaccinatie is óók effectief tegen de G145R-mutantop blz. 215.

verwezen naar de afdeling kindergastro-enterologie van het Emma Kinderziekenhuis-AMC te Amsterdam. De anamnese en het lichamelijk onderzoek leverden geen bijzonderheden op. Laboratoriumonderzoek liet zien: ASAT 90 U/l, ALAT 77 U/l, alfa1-foetoproteïne 6 microgram/l. Virologie (zie tabel 1): HBsAg positief, anti-HBs negatief, anti-HBc positief, HBeAg positief, anti-HBe negatief. Kwantitatief HBV-DNA: 2.6×10^7 kopieën/ml. Vanwege de aanwezigheid van HBV-infectie ondanks profylaxe werd nader virologisch onderzoek ingezet: sequentieanalyse van het HBV-surfacegen wees uit dat het kind drager is van de klassieke maar zeldzame G145R-HBV-mutant.

Zeldzame G145R-HBV-mutant

Bij deze mutatie is op de 145^e aminozuurpositie van het HBV-manteliwit glycine vervangen door arginine. Hierdoor verandert de vorm van het belangrijkste epitoot van het HBsAg ingrijpend. Anti-HBs-antistoffen zoals aanwezig in HB-Ig, zoals opgewekt door vaccinatie en zoals gebruikt voor herkenning van HBsAg in serologische tests, binden verminderd of niet aan het gemuteerde HBsAg. Hierdoor kunnen oudere HBsAg-tests foutnegatief zijn en kan passieve en actieve immunisatie falen. Moderne HBsAg-tests moeten gevalideerd zijn op hun vermogen om de G145R-mutant aan te tonen. De G145R-HBV-mutant is beschreven bij HBV-geïnficeerden na toediening van HB-Ig bij levertransplantatie; maar ook na falende immunisatie van een pasgeborene.⁶

Het reguliere bron- en contactonderzoek van de GGD werd in samenwerking met de afdeling klinische virologie en de behandelende kindergastro-enteroloog uitgebreid om na te gaan of het mutantvirus bij de overige gezinsleden aanwezig is. Het eerste kind, een meisje geboren in 1999, bleek inmiddels door de huisarts getest te zijn. Ook aan dit zusje

was na de geboorte HBIg toegediend en zij ontving actieve vaccinaties volgens het protocol van voor 2003. Zij blijkt geen draagster te zijn van HBV, de anti-HB-coretest is negatief en anti-HBs-antistoffen zijn aantoonbaar (140 IE/l). Dit serologische profiel betekent dat zij geen HBV-infectie heeft doorgemaakt. De moeder blijkt een hoge virale load te hebben, maar bij haar is alleen ongemuteerd ('wild type') HBV aantoonbaar. De vader zou HBV-drager zijn, hij wil voornamelijk niet meewerken aan virologisch onderzoek. Bij controle een half jaar later bleek sprake van een vrijwel onveranderde status bij het jongetje; de HBV-load bedroeg $3,9 \times 10^7$ kopieën/ml. Sequentieanalyse van het S-gen liet opnieuw aanwezigheid van de G145R-mutant zien; in mindere mate was daarnaast ook wild type HBV aantoonbaar.

Beschouwing

Het ontstaan van HBV-mutanten, onder de selectiedruk van toegediende of opgewekte antistoffen, is niet nieuw. Dit fenomeen is gelukkig zeldzaam en vormt voornamelijk geen bedreiging voor de effectiviteit van HBV-vaccinatiecampagnes.^{7,8} Het ligt voor de hand om aan te nemen dat bij het HBV-geïnficeerde jongetje onder de selectiedruk van het toegediende HBIg door toeval een HBV-escape-mutant ontstond. De moeder lijkt niet de bron van de mutant te zijn, maar aanwezigheid van de mutant onder de detectiegrens, naast het normale virus, is bij haar niet uit te sluiten. Ook is het minder waarschijnlijk, maar niet uit te sluiten, dat de (ongeteste) vader de bron van de infectie is. Onbekend is of het nieuwe profylaxeschema, met actieve vaccinatie direct postpartum, de kans op escapemutanten verkleint. Hoogviremisches dragerschap met een G145R-mutant schept een probleem. Naar verwachting beschermt vaccinatie niet afdoende tegen infectie met mutantvirus. Intra-familiaire transmissie van G145R-HBV naar anti-HBs-positieven lijkt voor te komen.^{9,10,11} Uiteraard mag dat geen argument zijn om de contacten van het hoogviremisches kind niet te vac-

Tabel 1. Virologische uitslagen van familie X. (tussen haakjes: anamnestiche/mondelijke uitslagen, elders bepaald).

	Moeder	Zoon	Dochter	Vader
Geboortjaar	1977	2004	1999	-
Monsterdatum	juni 2006	maart 2006	maart 2006	-
HBsAg	pos	pos	(neg)	(pos)
Anti-HBs	neg	neg	(140 IE/L)	-
antiHBcore	pos	pos	neg	-
eAg	pos	pos	-	-
anti-e	neg	neg	-	-
HBV-DNA (cps/mL)	7.2×10^9	2.6×10^7	neg	-
HBV genotype	D	D	-	-
HBV S-gen; a-determinant	wild type	G145R	-	-

cineren. Het voorkomen van transmissie moet echter vooral gebaseerd zijn op het voorkomen van bloed- en mogelijk ook speekselcontact.^{12,13} Met de moeder van het jongetje zijn de maatregelen ten aanzien van het omgaan met lichaamsvloeistoffen en het gebruik van tandenborstels en scheermesjes besproken.

Tot nu toe bezocht het kind geen peuterspeelzaal of kinderdagverblijf, maar het is de bedoeling dat daar op korte termijn mee gestart wordt. Het huidige LCI-protocol¹⁴ geeft aan dat op reguliere scholen en kindercentra geen maatregelen nodig zijn; in specifieke situaties (bijvoorbeeld bij chronische dragers met een hoogrisico op transmissie) kan de GGD op basis van risicoanalyse toch adviseren om groepsgenoten op een kinderdagverblijf of school te vaccineren. Is dit bijvoorbeeld van toepassing als een kind hoogvireemisch is? In het geval van een G145R-mutant echter biedt vaccinatie waarschijnlijk geen afdoende profylaxe en moet preventie vooral gebaseerd zijn op het vermijden van contact met bloed en mogelijk ook speeksel. Het instellen van een dergelijk regime is wellicht stigmatiserend voor ouders en kind en schept een medisch en ethisch dilemma voor de GGD.

In de literatuur is niets bekend over de behandeling van kinderen met een mutant HBV. Bij kinderen kan behandeling van hepatitis B zeer belastend zijn. Het wel of niet behandelen van chronische HBV-infectie op de kinderleeftijd vormt een punt van discussie en valt buiten het bestek van dit artikel

Het belang van controle op de peri- en postnatale bescherming tegen HBV-infectie is evident. Het initiatief om de betrokken kinderen serologisch te vervolgen zal meer gegevens leveren over de effectiviteit van de verschillende vaccinatiestrategieën en over de rol van mutant-HBV bij doorbraakinfecties.

Voor ons patiëntje is het van belang om de HBV-infectie te vervolgen, zowel ten aanzien van het klinische beloop als de mate waarin de HBV-mutant persisteert.

Misschien is de zeldzame G145R-HBV-mutant minder 'fit' dan normaal HBV.¹⁵ Het is mogelijk dat in de loop van de tijd normaal HBV de mutant bij het jongetje verdringt, waardoor gevaccineerde contacten geen risico meer lopen.

Literatuur

1. Van der Ploeg en Amelink-Verburg. Bijlage 1 'Hepatitis B en zwangerschap', behorend bij het Draaiboek hepatitis B-immunisatie bij zuigelingen van hepatitis B-draagsters. Leiden: TNO Kwaliteit van leven, 2005.
2. Gezondheidsraad. Vaccinatie van kinderen tegen hepatitis. Den Haag Gezondheidsraad, 11 augustus 2003; publicatie nr. 2003/14B.
3. Euler GL. The epidemiology of hepatitis B vaccination catch-up among AAPI children in the United States. *Asian Am Pac Isl J Health* 2001; 9:145-161.
4. Ploeg CBP van der, Kateman H, Vermeer-de Bondt PE, Verkerk PH. Verhoogd risico op hepatitis B door onvolledige of ontijdige immunisatie bij een kwart van de zuigelingen van hepatitis B draagsters. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2004; 148:1820-4.
5. CIE juni 2005; Draaiboek "Evaluatie van hepatitis B vaccinatie bij zuigelingen van HBsAg positieve moeders" 2005-2008.
6. Carman WF, Zanetti AR, Karayannis P, Waters J, Manizillo G, Tanzi E, Zuckerman AJ, Thomas AC. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990; 336: 325-9.
7. Amele and others : Effectiveness of hepatitis B vaccination in Babies Born to Hepatitis B Surface Antigen-positive Mothers in Italy. *The journal of Infectious Diseases* 2001;184:905-8.
8. Taiwan: Survey of hepatitis B surface variant infection in children 15 years after a nationwide vaccination programme in Taiwan. *Gut.* 2004 Oct;53(10):1499-503.
9. Thakur V, Kazim SN, Guptan RC, Hasnain SE, Bartholomeusz A, Malhotra V, Sarin SK. Transmission of G145R mutant of HBV to an unrelated contact. *J Med Virol.* 2005 May;76(1): 40-6
10. Oon CJ, Chen WN, Goo KS, Goh KT. Intra-familial evidence of horizontal transmission of hepatitis B surface antigen mutant G145R. *J. Infect.* 2000 Nov; 41(3):260-4.
11. Chakravarty R, Neogi M, Roychowdhury S, Panda CK. Presence of hepatitis B surface antigen mutant G145R DNA in the peripheral blood leukocytes of the family members of an asymptomatic carrier and evidence of its horizontal transmission. *Virus Res.* 2002 Dec; 90(1-2):133-41.
12. van der Eijk AA, Niesters HG, Hansen BE, Pas SD, Richardus JH, Mostert M, Janssen HL, Schalm SW, de Man RA. Paired, quantitative measurements of hepatitis B virus DNA in saliva, urine and serum of chronic hepatitis patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Nov;17(11):1173-9.
13. Van der Eijk AA, Niesters HG, Gotz HM, Janssen HL, Schalm SW, Osterhaus AD, de Man RA. Paired measurements of quantitative hepatitis B virus in saliva and serum of chronic hepatitis B patients: implications for saliva as infectious agent. *J Clin Virol.* 2004 Feb;29(2):92-4.
14. LCI protocol hepatitis B, augustus 2002.
15. Kalinina T, Iwanski A, Will H, Sterneck M. Deficiency in virion secretion and decreased stability of the hepatitis B virus immune escape mutant G145R. *Hepatology.* 2003 Nov;38(5):1274-81.



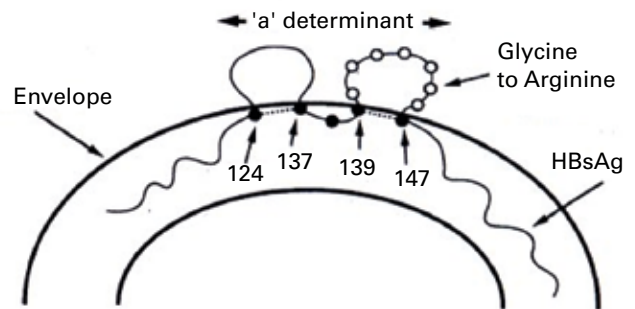
Commentaar:

Hepatitis B-vaccinatie is óók effectief tegen de G145R-mutant*

In het artikel “Een peuter met hepatitis B ondanks perinatale profylaxe” beschrijven van Reijn et al een mutant hepatitis B-virus (HBV) dat gevonden is bij een kind geboren uit een HBV-geïnfecteerde moeder. Dit kind was volledig en tijdig tegen HBV geïmmuniseerd volgens het toenmalige Nederlandse schema door toediening van immunoglobuline (HBIG) direct na de geboorte en drievoudige actieve vaccinatie op de leeftijd van 2, 4 en 11 maanden.

Het HBV dat geïsoleerd is uit dit kind blijkt een substitutie te hebben van glycine (G) naar arginine (R) op positie 145 (G145R) in de belangrijke a-determinant van het surface-eiwit (zie figuur). Deze specifieke G145R-mutatie is voor het eerst beschreven in 1990 en toen is al een relatie met falende vaccinatie gesuggereerd.¹ Sindsdien zijn er vele case reports verschenen over deze specifieke mutant. Het merendeel van deze rapporten betreft leverpatiënten die na transplantatie langdurig met HBIG behandeld zijn.²⁻³ Verder wordt deze mutant regelmatig gevonden bij kinderen die, ter voorkoming van verticale besmetting, zowel HBIG als het HB-vaccin hebben gekregen.^{4,5} Sporadisch wordt de G145R-mutant ook gevonden bij chronische geïnfecteerden die antilichamen hebben tegen het S-eiwit.⁶

Het ontstaan van vaccin-escapemutanten is altijd een bedreiging voor de effectiviteit van vaccinatie. Het is daarom belangrijk om te bepalen of de G145R-mutant inderdaad een infectie kan veroorzaken in kinderen/volwassenen die volgens de huidige maatstaven (> 10 IU/l anti-HBs) beschermd zijn tegen een infectie met een klassieke HBV. Het is ethisch onmogelijk om dit rechtstreeks te onderzoeken, vandaar dat men is uitgeweken naar dierproeven. Chimpansees die tweemaal gevaccineerd zijn met een standaard HB-vaccin blijken, zelfs bij een matige response (10 tot 100 IU/l anti-HBs), beschermd te zijn tegen de G145R HBV-mutant.⁴ Verder is te verwachten dat, wanneer de huidige HB-vaccins niet (of minder) goed beschermen tegen de G145R-variant, de prevalentie van deze mutant zou toenemen. Op incidentele waarnemingen na⁷ zijn er geen internationale studies gepubliceerd die melden dat de G145R-mutant ook



Figuur. De a-determinant van het HBV-surface-eiwit, waarin de mutatie van glycine naar arginine op aminozuurpositie 145 is aangegeven (overgenomen uit literatuurreferentie 1).

in de algemene (gevaccineerde) bevolking regelmatig voorkomt.⁵ Wanneer de G145R-mutant daadwerkelijk in staat is om gevaccineerden te infecteren mag verwacht worden dat deze mutant ook in acute (gevaccineerde) HBV-patiënten gevonden zou worden. Uit gegevens uit Taiwan - het eerste land waar universele HB-vaccinatie is ingevoerd in 1987 - blijkt dat er geen verdere toename is in de prevalentie van de G145R-mutant bij kinderen als gevolg van het stijgen van de vaccinatiegraad in de bevolking.⁸ Uit Nederlandse gegevens blijkt dat de G145R-mutant hier niet voorkomt bij acute en

* Zie ook artikel: Een peuter met hepatitis B ondanks perinatale profylaxe op blz. 212.

Tabel 1: Overzicht van karakterisering van HBV-isolaten in Nederland in 2004-2007¹

HBV-infecties	Osiris-aangiftes	Isolaten waarvan sequentie bekend is	G145R-mutant
Acute	~900	449	0
Chronische	~5000	138	0
Kinderen ²	9	9	2

1) Gebaseerd op de landelijke studie uitgevoerd door RIVM, GGD Amsterdam, GGD Rotterdam-Rijnmond en ErasmusMC.
 2) Kinderen geboren uit HBsAg-positieve moeders die ondanks passieve en actieve vaccinatie geïnfecteerd zijn met HBV.

chronisch geïnfecteerde HBV-patiënten (Tabel 1). Vanaf 1998 wordt HB-vaccinatie in Nederland al aangeboden aan de belangrijkste risicogroep: homoseksuele mannen met veel wisselende contacten.

De positieve selectie van de G145R-mutant is specifiek geassocieerd met het gebruik van HBIG. Toediening van HBIG geeft een selectiedruk waardoor de G145R-mutant een voordeel heeft ten opzichte van wild-type HBV. Wanneer vervolgens de actieve HB-vaccinatie niet aanslaat kan dit mutantvirus een chronische infectie veroorzaken. Echter, wanneer de HB-vaccinatie wel aanslaat is de actieve polyklonale immuunrespons ook in staat om deze G145R-mutant te neutraliseren. De casusbeschrijving van Reijn et al past in dit beeld aangezien dit kind niet gerepsondeerd heeft op de actieve HB-vaccinatie. De lage frequentie van de G145R-mutant zoals we die in Nederland vinden bij kinderen van HBsAg-positieve moeders die een doorbraak-

infectie hebben (tabel 1) komt overeen met die van andere landen.⁹⁻¹¹ Tot nu toe zijn geen casusbeschrijvingen gepubliceerd van overdracht van de G145R-mutant naar een kind/persoon waarvan vast staat dat deze goed (>10 IU/l anti-HBs) heeft gerepsondeerd op de actieve HB-vaccinatie. Er is dus geen reden om, zoals de auteurs aangeven, te verwachten dat HB-vaccinatie niet afdoende beschermt tegen een infectie met dit mutantvirus. Het vaccinatiedilemma dat ze schetsen wanneer een kind met een matig tot hoge HBV-load naar een kinderdagverblijf gaat is reëel. Het feit of een kind geïnfecteerd is met het klassieke HBV of met de G145R-mutant is echter geen argument in de discussie rond de te nemen maatregelen.

H.J. Boot, RVP-viroloog, Clb/RIVM, e-mail: hein.boot@rivm.nl.

Literatuur

1. Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990;336(8711):325-9.
2. Protzer-Knolle U, Naumann U, Bartenschlager R et al. Hepatitis B virus with antigenically altered hepatitis B surface antigen is selected by high-dose hepatitis B immune globulin after liver transplantation. *Hepatology* 1998;27(1):254-63.
3. Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. *Hepatology* 2000;32(6):1189-95.
4. Ogata N, Cote PJ, Zanetti AR et al. Licensed recombinant hepatitis B vaccines protect chimpanzees against infection with the prototype surface gene mutant of hepatitis B virus. *Hepatology* 1999;30(3):779-86.
5. Tabor E. Infections by hepatitis B surface antigen gene mutants in Europe and North America. *J Med Virol* 2006;78 Suppl 1:543-7.
6. Yamamoto K, Horikita M, Tsuda F et al. Naturally occurring escape mutants of hepatitis B virus with various mutations in the S gene in carriers seropositive for antibody to hepatitis B surface antigen. *J Virol* 1994;68(4):2671-6.
7. Huy TT, Ishikawa K, Ampofo W et al. Characteristics of hepatitis B virus in Ghana: full length genome sequences indicate the endemicity of genotype E in West Africa. *J Med Virol* 2006;78(2):178-84.
8. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chen HL. Survey of hepatitis B surface variant infection in children 15 years after a nationwide vaccination programme in Taiwan. *Gut* 2004;53(10):1499-503.
9. Ngu SL, O'Connell S, Eglin RP, Heptonstall J, Teo CG. Low detection rate and maternal provenance of hepatitis B virus S gene mutants in cases of failed postnatal immunoprophylaxis in England and Wales. *J Infect Dis* 1997; 176(5):1360-5.
10. Oon CJ, Lim GK, Ye Z et al. Molecular epidemiology of hepatitis B virus vaccine variants in Singapore. *Vaccine* 1995;13(8):699-702.
11. Lee PI, Chang LY, Lee CY, Huang LM, Chang MH. Detection of hepatitis B surface gene mutation in carrier children with or without immunoprophylaxis at birth. *J Infect Dis* 1997;176(2):427-30.

A B S T R A C T S



Undesirable viral consequences of a summer treat: analysis and control of 3 concurrent outbreaks with norovirus from a single source

In the summer of 2006 3 virtually concurrent outbreaks involving 47 patients with diarrhoea and vomiting were reported by 3 companies to a regional public health department in the South-West of the Netherlands. The clinical signs and symptoms of the outbreaks were suspect for norovirus infection. An analysis of the food items consumed during the preceding days pointed towards products prepared by a local confectioner. The Dutch Food and Consumer Product Safety Authority inspected the premises of the confectionery and a local restaurant whose personnel had fallen ill and took specimens from food and environment. Faecal samples were routinely investigated in the regional microbiological laboratory, and sent for testing on norovirus to the national public health laboratory (RIVM/LIS). Food and environmental samples were tested for norovirus at the laboratory of the Dutch Food and Consumer Product Safety Authority. Norovirus was isolated from 10 out of 12 faecal samples, from 2 out of 3 types of cake and from all 8 environmental samples taken at the confectionery. An identical and unique noroviral sequence was demonstrated in patient-, food- and environmental specimens. The multidisciplinary approach whereby test results were made available at short notice to all organisations involved was effective in analysing this outbreak and interrupting transmission through sanitary advises.

Avian influenza viruses in wild birds

While there is extensive knowledge about the prevalence of influenza A viruses in wild birds in North America, limited data are available for Europe. Molecular diagnostic tools were employed for surveillance of the presence of influenza A viruses in migratory birds in Europe from 1998-2006. This study included over 36000 samples from a large variety of bird species. Species belonging to the Anseriformes and more specifically the dabbling ducks were the species with the highest influenza A virus prevalence. Seven previously unknown host species were identified and a new in-

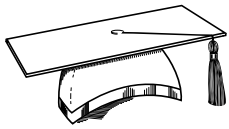
fluenza A virus subtype was detected in black-headed gulls: H16. Serologic and phylogenetic analysis revealed a close relationship between low pathogenic H5 and H7 influenza A viruses isolated from mallards and recent outbreaks of highly pathogenic avian influenza (HPAI) in poultry in Europe. Influenza A virus surveillance provides important information about the ecology of avian influenza A viruses in their natural host. Moreover, our influenza A virus surveillance network in wild birds is currently used as an "early warning" system for the potential spread of HPAI H5N1 by wild birds.

A child with hepatitis B despite perinatal prophylaxis

A child was found to carry hepatitis B virus (HBV), despite application of antenatal screening and perinatal prophylaxis for hepatitis B. The virus involved shows the classical G145R escape mutation in the HBV surface protein (HBsAg), which renders the virus less sensitive to neutralisation by anti-HBs antibodies. HBV vaccination of the household contacts of the highly viremic child may not offer protection against infection.

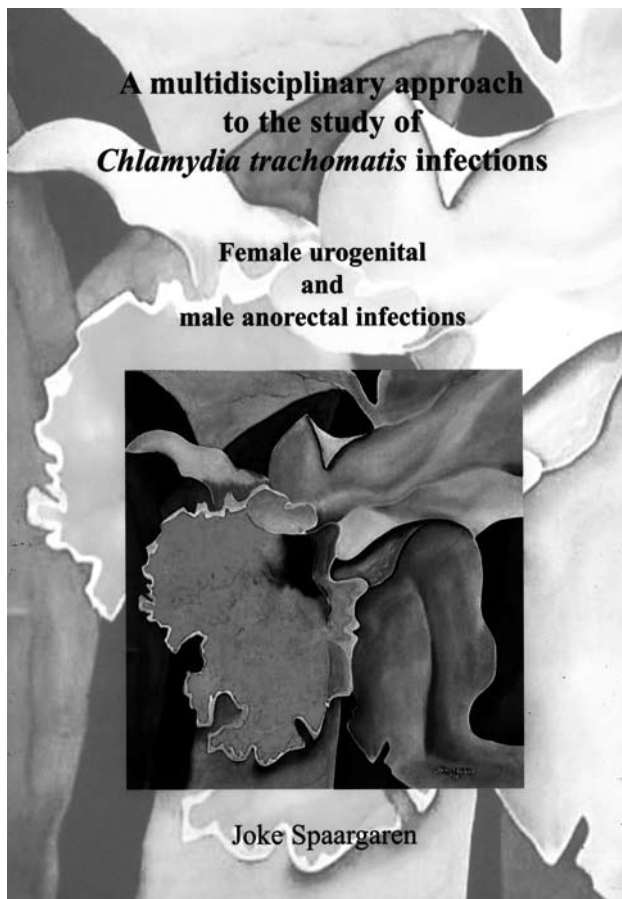
Hepatitis B vaccination also protects against the G145R mutant of hepatitis B virus

The appearance of the G145R immune escape mutant of hepatitis B virus (HBV) is associated with the administration of HB-specific immunoglobulin in children born to HBV infected mothers and liver transplant patients. Active vaccination of chimpanzees with the current HB vaccines protects them against challenge with the G145R mutant. Furthermore, no increase in the prevalence of this mutant is found after the introduction of (universal) HB-vaccination in many countries, including the Netherlands. Intervention actions to prevent the transmission of HBV are independent of the fact whether the index case is infected with wild-type HBV or with the G145R mutant.



Onderzoek naar factoren die het verloop van *Chlamydia trachomatis*-infecties beïnvloeden

De meest voorkomende seksueel overdraagbare aandoening is de *Chlamydia trachomatis*-infectie. In het proefschrift 'A multidisciplinary approach to the study of *Chlamydia trachomatis* infections - female urogenital and male anorectal infections' worden factoren in kaart gebracht die het verloop van een infectie kunnen voorspellen. Daarnaast wordt de uitbraak van lymphogranuloma venereum (LGV) onder homoseksuele mannen onderzocht.



A multidisciplinary approach to the study of *Chlamydia trachomatis* infections. Female urogenital and male anorectal infections.

J. Spaargaren

Universiteit van Amsterdam

ISBN-nummer: 90-9021217-5, 978-90-9021217-3

Link: <http://dare.uva.nl/document/37782>

Bekend is dat *Chlamydia trachomatis*-infecties wereldwijd tot grote morbiditeit leiden. Het is de meest voorkomende seksueel overdraagbare aandoening die, indien er geen behandeling met antibiotica plaatsvindt, bij vrouwen kan leiden tot ernstige complicaties zoals 'pelvic inflammatory disease', buitenbaarmoederlijke zwangerschap, onvruchtbaarheid bij vrouwen en pneumoniecën bij neonaten.

Het doel van het onderzoek in dit proefschrift was tweeledig. Omdat er duidelijk verschillen zijn in het klinische verloop van *C. trachomatis*-infecties tussen verschillende individuen vroegen wij ons af wat de rol is van bacteriële factoren, zoals genotypen en serovars, wat het belang is van omgevingsfactoren en epidemiologische variabelen en daarnaast wat de invloed is van gastheerfactoren, zoals serologische en immunogenetische responsen. Het doel van het onderzoek was om vrouwen die risico lopen op ernstige complicaties te kunnen identificeren door bacteriële factoren, omgevingsfactoren en gastheerfactoren in kaart te brengen, zodat het verloop van een infectie voorspeld zou kunnen worden. Dit onderzoek wordt beschreven in het eerste deel van het proefschrift.

De recent ontdekte en de nog steeds voortdurende uitbraak van LGV onder homoseksuele mannen in Amsterdam en daarbuiten wordt in het tweede gedeelte van het proefschrift beschreven. Om dit klinisch relevante thema nader te onderzoeken en in kaart te brengen is er gebruik gemaakt van retrospectieve epidemiologische onderzoeken en zijn er diverse benaderingswijzen toegepast om de diagnose LGV-infectie te stellen. Daarnaast is de in Amsterdam circulerende LGV-stam gekarakteriseerd en is er gezocht naar diagnostische algoritmes om LGV-positieve patiënten te identificeren.

Factoren die het beloop van de infectie beïnvloeden

De rol van verschillende factoren die van invloed kunnen zijn op het klinische beloop van urogenitale *C. trachomatis*-infecties werden onderzocht.

Bacteriële factoren

De rol van 2 bacteriële factoren die potentieel van belang zouden kunnen zijn in het klinisch beloop is nagegaan. Er werden 2 genen bestudeerd: het *ompA*-gen en het *incA*-gen. Het *ompA*-gen codeert voor een *Chlamydia*-membraaneiwit en bepaalt de diverse genotypen (ook wel serovars genoemd) van *Chlamydia*. Het *incA*-gen codeert voor het *Chlamydia*-inclusie-eiwit A, dat een rol speelt bij de vorming en inclusie van de bacterie in de intracellulaire vacuole binnen de geïnfecteerde cel. De resultaten hebben aangetoond dat de prevalentie van urogenitale serovars, die geïsoleerd zijn uit de tractus urogenitalis bij vrouwen, stabiel is in de tijd (1986-2002). Er konden in serovardistributies verschillen worden aangetoond tussen Amsterdam en Rotterdam. Uit de studie naar de variatie in het *incA*-gen blijkt dat slechts 2% van de isolaten niet-fusogeen (zie kader) is en dat deze isolaten geïsoleerd zijn bij vrouwen met een symptomatische presentatie van de urogenitale *C. trachomatis*-infectie. Onder de fusogene types werden multiple sequentietypes gevonden die willekeurig verdeeld waren onder de symptomatische en asymptomatische patiënten.

C. trachomatis is een obligaat intracellulaire bacterie met een opvallende ontwikkelingscyclus; de zogenaamde infectieuze 'elementary bodies' (EB) van *C. trachomatis* zijn in staat om gastheercellen binnen te dringen; meestal gebeurt dat via membraaneiwitten zoals het *OmpA*-eiwit van de bacterie. Intracellulair kunnen de EB zich handhaven in een van de gastheercel afgeronde vacuole. Tegelijkertijd veranderen de EB zich dan in niet-infectieuze 'reticulate bodies' (RB), die zich in die vacuole gaan delen. In deze overgang spelen fusie-eiwitten, zoals inclusie-eiwit A, een belangrijke rol. Juist voordat de cel openbarst en andere cellen kunnen worden geïnfecteerd vindt er weer een overgang plaats van RB naar EB. Deze hele cyclus neemt ongeveer 48 tot 72 uur in beslag.

Omgevingsfactoren

Door Nakabe is in een muismodel aangetoond dat het mogelijk is dat verschillende species van het genus *Chlamydiae* een rol kunnen spelen bij ontstekingen.¹ Met name na intranasaal geïnoculeerde *C. pneumoniae* wordt er op afstand, in de eileiders, een ontstekingsproces versterkt nadat deze muizen een urogenitale 'challenge' krijgen met *C. trachoma-*

tis. Met andere woorden er zijn aanwijzingen dat *C. pneumoniae* kan dissemineren naar andere weefsels of organen. Gijsen heeft aangetoond dat tubapathologie vaker voorkomt bij patiënten met IgG-antistoffen tegen zowel *C. pneumoniae* als tegen *C. trachomatis*.² Wanneer de resultaten van Nakabe en Gijsen gecombineerd worden zou de conclusie getrokken kunnen worden dat *C. pneumoniae* belangrijk is in het beloop en de symptomatologie van een urogenitale *C. trachomatis*-infectie en/of de CT-gerelateerde complicaties. Voor wat betreft de omgevingsfactoren is er onder andere gekeken naar de prevalentie van *Chlamydia pneumoniae*-IgG-antistoffen bij vrouwen die zelf met buikpijnklachten op de soapklinik komen en bij wie door middel van laboratoriumonderzoek een urogenitale *C. trachomatis*-infectie is aangetoond. We konden verschillen laten zien tussen vrouwen met en vrouwen zonder *C. pneumoniae*-IgG-antistoffen: van de 170 *C. trachomatis*-DNA-positieve vrouwen hadden er 152 IgG-antistoffen tegen *C. pneumoniae*. Van deze groep vrouwen had 22% pijn in de onderbuik, terwijl van de 18 vrouwen zonder antistoffen tegen *C. pneumoniae* niemand aangaf pijn in de onderbuik te hebben ($p=0,025$).

Wellicht kunnen deze resultaten wat toevoegen aan de visie op immunopathogenetische mechanismen van urogenitale *C. trachomatis*-infecties en de daaraan gerelateerde symptomatologie.

Gastheerfactoren

Het waarnemen van een pathogeen, in dit geval *C. trachomatis*, door de gastheer is de eerste stap bij het elimineren van de bacterie. Variatie in 1 van de signaleringssystemen, de zogenaamde Toll-likereceptoren, is in het kader van de gastheerproblematiek nader onderzocht. Daarnaast is gekeken naar de genetische variatie in de interleukine 1-receptorantagonist, die een anti-inflammatoire werking heeft, in relatie tot de vatbaarheid voor een urogenitale *C. trachomatis*-infectie.

De resultaten van dit deel van het proefschrift laten zien dat de genetische variatie in de LPS-onderscheidende Toll-likereceptor 4 co-receptor CD 14 in vrouwen, die de soapklinik bezoeken (groep 1), in vrouwen met subfertiliteit (groep 2) en in een controlegroep vrouwen (groep 3) niet aantoonbaar verschillend is. Met andere woorden dit polymorfisme lijkt in de vatbaarheid voor of de ernst van een *C. trachomatis*-infectie geen grote rol te spelen.

Het *IL-1RN* +2018 T>C-polymorfisme van de interleukine 1-receptorantagonist lijkt geassocieerd te zijn met de vatbaarheid voor een urogenitale *C. trachomatis*-infectie bij jonge Nederlandse vrouwen. Verder is er aangetoond dat, na correctie voor andere micro-organismen en etnische achtergrond, dragerschap van het *IL-1RN* 2-allel significant minder voorkomt bij *C. trachomatis*-DNA-positieve vrouwen (39%) in vergelijking met *C. trachomatis*-DNA-negatieve vrouwen (50%; $p=0,0005$).

De resultaten hebben aangetoond dat bacteriële factoren, omgevingsfactoren en gastheerfactoren, individueel of gecombineerd, onderling samenhangen met de vatbaarheid voor en de ernst van urogenitale *C. trachomatis*-infecties in een soa- en/of een subfertiliteitspopulatie. Deze multidisciplinaire benadering kan een basis vormen voor toekomstig onderzoek om de kennis en het begrip rondom de pathogenese van *C. trachomatis*-infecties uit te breiden. Het zal dan uiteindelijk mogelijk kunnen worden om bij iedere individuele patiënt met een *C. trachomatis*-infectie te kunnen voorspellen hoe het klinische beloop zal zijn.

Lymphogranuloma venereum

LGV is in de westerse wereld een zeldzame seksueel overdraagbare aandoening, die veroorzaakt wordt door een bepaald aantal typen *C. trachomatis*, namelijk de typen L1 - L3. In 2003 is een uitbraak beschreven in Rotterdam, uitsluitend onder homoseksuele mannen die hivpositief waren en verschillend seksueel risicogedrag vertoonden.

Retrospectieve studie

Om deze bevinding beter te kunnen begrijpen is er gestart met een retrospectieve studie in Amsterdam. Deze studie heeft laten zien dat LGV-infecties ook aangetoond kunnen worden in deze regio en dat zowel homoseksuele mannen met (groep 1) als homoseksuele mannen zonder (groep 2) rectale (proctoscopisch waarneembare) slijmvliesafwijkingen LGV konden hebben. Sequentieanalyse van het *ompA*-gen van deze patiëntenmaterialen toonde aan dat deze mannen allen geïnfecteerd waren met een nieuwe LGV-genovariant die als L2b-Amsterdam in GenBank (accession number: 153611 AY586530) geregistreerd staat.

Realtime PCR

We hebben we een sensitieve en specifieke realtime-PCR voor LGV ontwikkeld, waarmee het mogelijk is om binnen 2 uur de diagnose LGV te kunnen stellen, zodat patiënten binnen aanzienlijk kortere tijd het juiste antibioticaregime voorgeschreven kunnen krijgen en er met contactonderzoek gestart kan worden.

Casecontrolestudie

Met behulp van een retrospectieve casecontrolestudie over 2 jaar is nagegaan wat de risicofactoren en klinische en di-

agnostische aanwijzingen zijn voor een rectale LGV-infectie bij homoseksuele mannen. Hivpositiviteit is de sterkste risicofactor op LGV. De proctoscopische bevindingen en het tellen van het aantal leukocyten in het grampreparaat van het anorectaal verkregen slijm blijken de enige klinisch relevante voorspellende factoren van een LGV-infectie te zijn. Praktisch lijkt dit in te houden dat wanneer LGV-serovartypering niet voorhanden is op het laboratorium, een blinde LGV-behandeling geoorloofd is wanneer additioneel het beeld van een proctitis bij proctoscopisch onderzoek wordt gevonden of wanneer er meer dan 10 leukocyten per gezichtsveld worden waargenomen of wanneer de patiënt hivpositief is.

LGV-uitbraak of niet?

Door gebruik te maken van bewaarde rectumuitstrijken en deze te analyseren was het mogelijk om terug te gaan tot 2000 en bleek dat de L2b-genovariant al voorkwam in 2000 in Amsterdam. Door samenwerking met prof. dr. J. Schachter (SF, USA) was het mogelijk om de beschikking te krijgen over een aantal rectumuitstrijken uit San Francisco uit de jaren 80 (1979-1985). Aangetoond is dat de genovariant-L2b, de huidige in Amsterdam circulerende stam, al veel eerder circuleerde onder homoseksuele mannen. Met andere woorden op grond van deze resultaten lijkt het niet waarschijnlijk dat er sprake is van een echte uitbraak maar eerder van een circuleren van deze stam onder bepaalde risicogroepen op een laagendemisch niveau zonder dat het ziektebeeld als zodanig herkend is.

In 2005 is door het European Surveillance of Sexual Transmitted Infection-netwerk (ESSTI) het initiatief genomen om aan de hand van publicaties en voorlopige data, waaronder ook de resultaten van het werk uit dit proefschrift, gelegenheid te bieden om informatie uit te wisselen en te komen tot richtlijnen ten aanzien van preventie en het voorkomen van verdere verspreiding. Het verbeteren van het herkennen van de diverse klinische beelden zal daarbij een belangrijke rol spelen.

J. Spaargaren, arts-microbioloog, Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek, E-mailadres: j.spaargaren@labmicta.nl.

Literatuur

1. Nakabe, K. Hojo, T., Noguchi, Y. Immunohistologic disorder, damage to the fallopian tubes due to infection by *Chlamydia pneumoniae* following genital infection by *Chlamydia trachomatis*. XIIIth Meeting of the International Society for Sexually Transmitted Diseases Research (ISSTD). Denver, 1999; July 11-14; Abstract #177: page 112.
2. Gijsen, AP. Land, JA, Goossens, VJ. *Chlamydia pneumoniae* and screening for tubal factor subfertility. Hum Reprod 2001; 16:487-91.

A A N K O N D I G I N G E N


Eurosurveillance
www.eurosurveillance.org


Eurosurveillance, volume 12, nr. 5, mei 2007

- New eyes: improving Europe's infectious disease surveillance
- Outbreaks of influenza and influenza-like illness in schools in England and Wales, 2005/06
- Characterisation of swabbing for virological analysis in the Spanish Influenza Sentinel Surveillance System during four influenza seasons in the period 2002-2006
- Epidemiology of meningococcal meningitis and changes in the surveillance system in Poland, 1970-2006
- Is STI surveillance in England meeting the requirements of the 21st century? An evaluation of data from the South West Region
- Pertussis outbreak detected by active surveillance in Cyprus in 2003
- Cryptosporidiosis surveillance and water-borne outbreaks in Europe
- Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome: an analysis of the outbreaks in Belgium, France, Germany, the Netherlands and Luxembourg in 2005
- Incidence of Beijing genotype of Mycobacterium tuberculosis in Elche, Spain: A 13-year surveillance study

Cursussen Avans Hogeschool

Vanaf 20 september 2007. Utrecht

Medische Immunologie.

Vanaf 1 november 2007. Utrecht

Flowcytometrie.

Vanaf 22 januari 2008. Breda

Advanced multiple staining in immunoenzyme histochemistry.

8 april 2008. Breda

Principles, parameters and applications of PCR.

Vanaf 9 april 2008. Breda

Quantitative PCR techniques.

Meer informatie over bovenstaande cursussen van internet: www.expertiseteam-separationsciences.nl, telefoonnummer: 065-1743172 of e-mail: fpm.vanineveld@avans.nl.

REGISTRATIE INFECTIEZIEKTEN

Meldingen Infectieziektenwet

	Week 09-12 totaal	Week 13-16 totaal	Week 17-20 totaal	Totaal t/m week 20 2007	Totaal t/m week 20 2006
Groep A					
Kinderverlamming	-	-	-	-	-
SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)	-	-	-	-	-
Groep B					
Bacillaire dysenterie	17	19	17	83	74
Botulisme	-	1	-	1	-
Buiktyphus	2	1	-	6	5
Cholera	-	-	-	-	-
Creutzfeldt-Jakob's Disease - Klassiek	1	5	2	11	8
Creutzfeldt-Jakob's Disease - Variant	-	-	-	1	-
Difterie	-	-	-	-	-
Febris recurrens	-	-	-	-	-
Hepatitis A	9	16	11	67	75
Hepatitis B	129	125	144	676	728
Hepatitis C Acuut	4	2	2	12	9
Hepatitis C Acuut en Drager	-	-	-	-	-
Hondsdoelheid	-	-	-	-	-
Kinkhoest	395	288	297	1170	1594
Legionellose	12	8	18	73	64
Mazelen	-	2	-	2	-
Meningokokkose	15	24	10	83	94
Paratyphus A	1	-	-	2	5
Paratyphus B	2	1	-	3	2
Paratyphus C	-	-	-	-	-
Pest	-	-	-	-	-
Tuberculose *	-	-	-	-	-
Virale hemorrhagische koorts	-	-	-	-	-
Vlektyphus	-	1	-	-	-
Voedselvergiftiging of voedselinfectie *	-	-	-	-	-
Groep C					
Brucellose	1	-	-	2	2
Enterohemorragische E.coli	-	-	1	7	11
Gele koorts	-	-	-	-	-
Leptospirose	2	-	1	9	4
Malaria	10	19	11	74	104
Miltvuur	-	-	-	-	-
Ornithose/psittacose	5	-	1	14	36
Q-koorts	-	2	2	4	3
Rodehond	-	-	-	-	5
Trichinose	-	-	-	-	-

* Zie periodiek overzicht.

Contactpersoon: S.M. van der Plas, RIVM, CIb, Epidemiologie en Surveillance, tel: 030-2743180.

Meldingen virologische ziekteverwekkers

	Week 09-12 totaal	Week 13-16 totaal	Week 17-20 totaal	Totaal t/m week 20 2007	Totaal t/m week 20 2006
Enterovirus	40	49	78	255	154
Adenovirus	99	94	75	516	477
Parechovirus	6	6	7	36	14
Rotavirus	148	241	276	805	1459
Noro/SRV	56	41	35	284	64
Influenza A virus	181	98	16	383	276
Influenza B virus	-	3	-	7	136
Influenza C virus	-	-	-	-	5
Parainfluenza	31	47	47	157	98
RS-virus	76	51	14	879	1160
Rhinovirus	62	54	55	317	247
Mycopl.pneumoniae	66	38	41	286	308
hMPV	17	7	4	69	66
Coronavirus	15	12	4	77	70
Chlamydia psittaci	-	-	2	4	17
Chlamydia pneumoniae	10	-	3	19	12
Chlamydia trachomatis	967	988	935	4843	4382
HIV 1	77	78	51	347	261
HIV 2	-	2	-	2	4
Htlv	-	-	-	-	-
Hepatitis A virus	5	5	9	29	30
Hepatitis B virus	140	122	105	618	541
Hepatitis C virus	66	93	54	332	301
Hepatitis D virus	-	2	-	3	4
Hepatitis E virus	-	1	-	1	3
Bofvirus	-	2	-	3	3
Mazelenvirus	1	-	-	2	-
Rubellavirus	-	3	-	8	9
Parvovirus	21	27	27	105	160
Coxiella burnetti	2	1	3	6	12
Rickettsiae	1	-	1	6	6
Dengue virus	4	1	2	13	21
Hantavirus	-	3	2	7	2
West-Nile Virus	1	-	-	2	-

De weergegeven getallen zijn gebaseerd op de aantallen positieve resultaten zoals gemeld door de leden van de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie. Zonder toestemming van deze werkgroep mogen deze gegevens niet voor andere doeleinden worden gebruikt. Contactpersoon enterovirussen: H. v.d. Avoort, RIVM, Clb, Laboratorium voor Infectieziekten en Screening, 030-2742059. Contactpersoon overige virussen: M.J. Veldman, RIVM, Clb, Epidemiologie en Surveillance, 030-2742233.

INHOUD

191	Gesignaleerd
194	Berichten <ul style="list-style-type: none">• Staat van Infectieziekten in Nederland• Uitgebreide congresdata beschikbaar op de site van het Centrum Infectieziektebestrijding• Eerste Europese rapportage over infectieziekten• Evaluatie van het infectieziektesurveillance informatiesysteem ISIS
198	Uit het veld <ul style="list-style-type: none">• Hepatitis A-uitbraak op en rond een kinderdagverblijf
201	Artikelen <ul style="list-style-type: none">• Wederom een lekker taartje met een ongewenst staartje• Aviaire influenzavirussen in wilde vogels• Een peuter met hepatitis B ondanks perinatale profylaxe• Commentaar: Hepatitis B-vaccinatie is óók effectief tegen de G145R-mutant
217	Abstracts
218	Proefschriftbespreking <ul style="list-style-type: none">• Onderzoek naar factoren die het verloop van <i>Chlamydia trachomatis</i>-infecties beïnvloeden
221	Aankondigingen
222	Registraties Infectieziekten <ul style="list-style-type: none">• Meldingen Infectieziektenwet• Meldingen virologische ziekteverwekkers

Nieuwe abonnementen of adreswijzigingen graag doorgeven aan:

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

Inzending van kopij

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