

# NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR MEDISCHE MICROBIOLOGIE



## Thema: Epidemiologie en infectieziekten

Verslag 24<sup>ste</sup> NVAMM-symposium – Molecular Diagnostics: the Future of Clinical Microbiology?

Zikavirusdiagnostiek; de (on)zin van uitgebreide serologische algoritmes bij zwangere



## Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie

Het Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM). Het doel van het tijdschrift is de lezers te informeren over ontwikkelingen betreffende het vakgebied. In het tijdschrift worden zowel fundamentele als klinische aspecten van de medische microbiologie belicht. Daarnaast biedt het plaats voor promoties e.d., nieuws over evenementen en mededelingen uit de (werkgroepen van de) vereniging.

**NVMM-secretariaat**  
Postbus 21020, 8900 JA Leeuwarden  
Tel. (058) 293 94 95  
Fax (058) 293 92 00  
E-mail: nvmm@knmg.nl  
Internet: www.nvmm.nl

**Hoofredactie**  
Mw. dr. E. Heikens, dr. L. Mulder

**Redactie**  
Mw. dr. I.A.J.M. Bakker-Woudenberg, J.M. van Hattem, mw. N. Hanemaaijer, dr. J.J. van Hellemond, mw. M. Jager, J.A. Kaan, dr. J.S. Kalpoe, dr. B. Meek, dr. M. van Rijn, mw. A.T.R. Tholen, dr. H.F.L. Wertheim, dr. R. te Witt

**Redactiesecretariaat**  
Van Zuiden Communications B.V.  
mw. drs. R.B. Mouton-Verschoor  
Tel. (0172) 476191, e-mail:  
mouton@vanzuidencommunications.nl

**Advertentie-exploitatie**  
Van Zuiden Communications B.V.  
Dhr. D. Mackay  
Tel. (0172) 47 61 91

**Oplage en frequentie**  
900 exemplaren, 4 x per jaar

**Abonnementen**  
**Gratis** voor leden van de NVMM en leden van de VIZ.  
Niet-leden NVMM of VIZ in Nederland: € 70,- per jaar  
Buiten Nederland, in Europa: € 99,- per jaar  
Losse nummers: € 17,50  
Opgave abonnementen:  
Tel. (0172) 47 61 91



© 2016, Van Zuiden Communications B.V.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoerd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en redactie verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en redactie op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en redactie aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op hun professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

**Algemene voorwaarden**  
Op alle aanbiedingen, offertes en overeenkomsten van Van Zuiden Communications B.V. zijn van toepassing de voorwaarden die zijn gedeponneerd bij de Kamer van Koophandel te Leiden.

ISSN 0929-0176

# Inhoud

## Van de redactie

Epidemiologie en infectieziekten: "je gaat het pas zien als je het doorhebt" 58  
*S.C. de Greeff, S.J.M. Hahné en M.A.B. van der Sande*

## Thema: epidemiologie en infectieziekten

Epidemiologie van gastro-enteritis bij jonge kinderen op kinderdagverblijven 59  
*M. Heusinkveld, L. Mughini-Gras, T. Kortbeek, C.W. Ang, W. van Pelt*

Tularemie in Nederland, terug van weggeweest? 65  
*R. Pijnacker, M. Koene, J.M. Rijks, C. Swaan, M. Maas, M. De Rosa, E. Broens, E. Fanoy, M.C. de Vries, D.W. Notermans, P. van der Tas, A. Gröne, H.J. Roest, W. van Pelt, J. van der Giessen*

Trends en determinanten van resistentie van *Neisseria gonorrhoeae* in Nederland 69  
*S. Hofstraat, B. van Benthem, A. van Dam, I. Linde*

Postoperatieve wondinfecties: incidentie- of prevalentiesurveillance? 78  
*A.P. Meijs, S.C. de Greeff, T.E.M. Hopmans, M.C. Vos, S.E. Geerlings, M.B.G. Koek*

Rekenen aan infectieziekten: de empirische basis voor epidemiologische kengetallen 84  
*J. Wallinga*

Surveillance van resistentie; beschrijving van data uit het Infectieziekten Surveillance 90  
Informatie Systeem voor Antimicrobiële Resistentie (ISIS-AR)  
*W. Altorf-van der Kuil, S.C. de Greeff, S.F.T. Thijsen, T. Leenstra*

Signalering en surveillance, pijlers van de infectieziektebestrijding 97  
*S.J.M. Hahné, M.A.B. van der Sande*

## Samenvatting proefschrift

Matching intended use and type of HPV test in research and clinical practice 102  
*D.T. Geraets*

## Ingezonden

Verslag 24<sup>ste</sup> NVAMM-symposium – Molecular Diagnostics: the Future of Clinical 103  
Microbiology? 'Little things are infinitely the most important'- Sir Arthur Conan Doyle  
*R.G. Bentvelsen, C. Schneeberger, F.M.H.P.A. Koene, J. Beuving, M.P.A. van Meer*

Arjan Rauwers wint Dutch ECCMID Award 2016 107  
*J.W. Mouton, E. Kuijper, F. van Tiel, A. Voss*

## Column

Zikavirusdiagnostiek; de (on)zin van uitgebreide serologische algoritmes bij 108  
zwangeren  
*C. Reusken, B. Rockx, C. Geurts van Kessel, S. Pas, C. van Tienen, J. van Kampen, M. Koopmans, A. van der Eijk*

## Cursusaankondiging

Promoties 12

Toelichting bij coverbeeld: 'prevalentie van wond-/ziekenhuisinfecties'.

Cover: Hans den Boer en Loes van Damme, Erasmus MC, afdeling medische Microbiologie & Infectieziekten, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.

# Epidemiologie en infectieziekten: “je gaat het pas zien als je het doorhebt”

Epidemiologie is de wetenschappelijke discipline die het vóórkomen en de verspreiding van ziekten en gezondheidsindicatoren bestudeert in relatie met de factoren die daarop van invloed zijn en nagaat welke interventies effectief kunnen zijn om risico's te bestrijden. Het doel van epidemiologisch onderzoek is daarmee bij te dragen aan de bescherming en verbetering van de publieke gezondheid en de versterking van de gezondheidszorg. Om dit te bereiken is het essentieel dat de juiste methode wordt geselecteerd om data te verzamelen, te analyseren en te rapporteren. Daarmee is de epidemiologie in essentie een wetenschap van toegepaste methodologie. De infectieziekten-epidemiologie raakt daarbij nauw aan de microbiologie. Waar de infectieziekten-epidemioloog transmissie, risico's, verbanden en effecten onderzoekt en er tegelijkertijd op gericht is na te gaan of de nulhypothese verworpen kan worden, bestudeert de microbioloog de karakteristieken van potentieel pathogene micro-organismen om zo klinische beelden te verklaren en te kunnen bestrijden. Dat kan een zeer productieve samenwerking geven, maar leidt soms ook tot misverstanden. Een goede samenwerking waarbij beide vakgebieden elkaars expertises daadwerkelijk doorhebben, leidt tot betere resultaten.

In dit themanummer wordt de rol van de epidemiologie in relatie tot de microbiologie belicht. Hiermee wordt beoogd beter begrip en betere samenwerking tussen deze disciplines te stimuleren. Dit gebeurt aan de hand van artikelen die vrijwel de hele breedte van aandachtsvelden in de bestrijding van infectieziekten dekken. Deze aandachtsvelden worden zowel binnen het RIVM Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb) als ook binnen ECDC en CDC onderscheiden, namelijk: infecties die door vaccinaties te voorkomen zijn, respiratoire infecties, gastro-intestinale infecties, andere zoönoses, soa en antimicrobiële resistentie en zorg-gerelateerde infecties. *Emerging infections* binnen deze aandachtsvelden hebben

speciale aandacht nodig, omdat hier meestal snelheid geboden is om transmissie, risico en effectiviteit van mogelijke interventies in kaart te brengen. De keerzijde daarvan kan zijn dat door de tijdsdruk en doordat er vaak buitensporige aandacht van de media is voor incidenten (meer dan bij reguliere samenwerking) er spanning kan ontstaan tussen verschillende belangen rondom bijdrages aan beleid, wetenschap en publieke gezondheid. Kennis over en begrip voor (de complexiteit van) elkaars werk en met name goede communicatie hierover dragen bij aan een goede samenwerking.

In dit themanummer zullen alle hoofdthema's uit de infectieziekten-epidemiologie aan de orde komen.

Rode draad door alle stukken is dat het cruciaal is dat per probleem of vraag de optimale epidemiologische methode wordt gebruikt. Hoe minimaliseer je bias? Hoe ga je om met mogelijke confounding, missing values? Welke selectie van mensen of monsters levert de meest relevante inzichten? Welke *sample size* is nodig (zowel te groot als te klein is immers een verspilling van tijd en middelen), welke manier van analyse is aangewezen? Immers, als de methode niet robuust is, zijn de analyses niet valide.

Bij samenwerkingen tussen microbiologen en epidemiologen wordt soms ervaren dat de andere partij te 'moeilijk' of juist 'te kort door de bocht' doet. Deze misverstanden kunnen we voorkomen door het inzicht in elkaars vakgebied te vergroten, bij voorkeur te beginnen al tijdens de opleiding. Dit voorkomt wellicht ook dat de samenwerking blijft steken door oude clichés, dat bijvoorbeeld microbiologen zouden denken dat epidemiologen 'hun' (sic!) data stelen en dat epidemiologen zouden denken dat het microbiologen vooral om het geld gaat. We komen vanuit verschillende expertises met hun eigen merites, deze artikelen tonen aan dat samenwerking loont!

*S.C. de Greeff, S.J.M. Hahné en M.A.B. van der Sande*

# Epidemiologie van gastro-enteritis bij jonge kinderen op kinderdagverblijven

M. Heusinkveld, L. Mughini-Gras, T. Kortbeek, C.W. Ang, W. van Pelt

## Samenvatting

Acute infectieuze gastro-enteritis is een veelvoorkomend ziektebeeld dat met name onder jonge kinderen een hoge morbiditeit kent. In onze samenleving gaat de helft van de kinderen onder de vier jaar oud naar een kinderdagverblijf en deze vorm van kinderopvang is geassocieerd met een hogere incidentie van gastro-enteritis.

Een dwarsdoorsnedenonderzoek onder kinderdagverblijven naar het vóórkomen van gastro-enteritis en de risicofactoren daarvoor is recent uitgevoerd door het RIVM. In dit onderzoek zijn ook fecesmonsters van willekeurig gekozen kinderen op bacteriële, virale en parasitaire verwekkers van gastro-enteritis onderzocht.

In 78 procent van de monsters werd DNA/RNA aangetoond van een potentiële verwekker en dit was meestal niet geassocieerd met symptomen. Dit grote cohort kinderen levert informatie over de prevalentie van verwekkers die gedetecteerd kunnen worden in de feces van jonge kinderen, afhankelijk van de leeftijd en het seizoen. In dit artikel worden recente epidemiologische artikelen van het RIVM over dit onderzoek besproken.

## Abstract

Acute gastroenteritis (AGE) is a common disease and morbidity remains high amongst preschool children. In our society about half of all children aged 0-3 years visits a daycare center on regularly basis and this is a known risk factor for AGE.

Recently the RIVM performed a cross-sectional study in daycare centers about the prevalence of gastroenteritis symptoms and the associated risk factors. From randomly selected children fecal samples were obtained and analysed with molecular techniques for the presence of bacterial, viral and parasitic agents.

In 78 percent of all samples DNA/RNA of potential gastroenteritis-causing agents was detected and this was usually not associated with symptoms. The results of this large cohort of children gives us information on the presence of potential gastroenteritis causing agents dependent on the age of the child and the season. This article describes epidemiological articles based on this study.

## Inleiding

Acute infectieuze gastro-enteritis (IGE) is een veelvoorkomend ziektebeeld dat voorkomt onder alle leeftijden en een substantieel aandeel heeft in de mortaliteit in ontwikkelingslanden.<sup>1</sup> In westerse landen is de mortaliteit fors gereduceerd maar blijft de morbiditeit, ook in Nederland, hoog.<sup>2</sup>

Jonge leeftijd en de daarbij horende onrijpheid van het immuunsysteem, gebrek aan hygiëne, en het samenkomen van grote groepen mensen zijn bekende risicofactoren voor het oplopen en verspreiden van IGE-geassocieerde micro-organismen (verwekkers). De verschillende seizoenen kennen een eigen epidemiologie van IGE; bacteriële verwekkers komen vaker voor in de zomer en virale verwekkers worden vaker gezien in de winter (norovirus genogroep II) of juist in de lente (rotavirus).

In microbiologische laboratoria worden in toenemende mate bacteriële en virale kweek en microscopie vervangen door multiplex-PCR. Deze techniek is gevoeliger dan kweek en hiermee worden ook lage loads in de eindfase van een infectie en dode micro-organismen gedetecteerd. Voor validatie van een nieuwe microbiologische techniek in het laboratorium wordt vaak een patiënt-controleonderzoek uitgevoerd. Hiermee worden de sensitiviteit en de specificiteit van de onderzoek voor ziekte ingeschat. Een recent voorbeeld van een validatieonderzoek uit de Nederlandse praktijk is het patiënt-controleonderzoek door Bruijnestein van Coppenraet et al.<sup>3</sup> In dit onderzoek worden moleculaire technieken voor het detecteren van IGE-verwekkers gebruikt en monsters van patiënten en van personen zonder IGE-klachten systematisch vergeleken. Eerder werd in dit tijdschrift besproken dat

M. Heusinkveld, C.W. Ang, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, VUmc, Amsterdam, L. Mughini-Gras, W. van Pelt, Centrum voor Infectieziektenbestrijding, Epidemiologie en Surveillance, RIVM, Bilthoven, T. Kortbeek, Centrum voor Infectieziektenbestrijding, Centrum Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en Screening, RIVM, Bilthoven. Correspondentieadres: M. Heusinkveld, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, VUmc, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam, tel.: 020-4440488, e-mail: M.Heusinkveld@vumc.nl

de gebruikte techniek en de populatie die bekeken wordt grote verschillen in prevalentie van *Dientamoeba fragilis* opleveren en dat er zorgvuldig moet worden omgegaan met de interpretatie van een positieve moleculaire bepaling voor deze verwekker.<sup>4</sup>

Het RIVM heeft in de afgelopen jaren onderzoek gedaan naar het vóórkomen van IGE-klachten en -verwekkers op kinderdagverblijven (KDV's). Dit dwarsdoorsneden-cohortonderzoek kijkt naar het vóórkomen van IGE in relatie tot risicofactoren op KDV's en de detectie van verwekkers in fecesmonsters van de kinderen.<sup>5-8</sup> Het doel van dit onderzoek is het objectiveren en kwantificeren van KDV-gerelateerde gastro-intestinale infectieziekten. Ook is een schatting gemaakt van de maatschappelijke kosten die de extra ziektelast door KDV-gerelateerde IGE veroorzaakt. Naar aanleiding van de onderzoeksresultaten zijn er in de Tweede Kamer vragen gesteld over de infectie-gerelateerde lasten veroorzaakt door kinderdagverblijven. Dit zijn vragen op niveau van de samenleving en economie. Voor de klinisch werkende arts-microbioloog zijn deze data minstens even interessant. Dit epidemiologische onderzoek van een dwarsdoorsnedencohort kinderen uit de samenleving levert informatie over de prevalentie van verwekkers die gedetecteerd worden met moleculaire technieken. Dit is een aanvulling op de patiënt-controleonderzoeken die gangbaar zijn binnen het vakgebied. In dit artikel wordt een serie recente artikelen van het RIVM op basis van deze KDV-onderzoek besproken.

### Nederlandse gezinnen en kinderdagverblijven

Het gemiddelde gezin in Nederland krijgt twee kinderen en in 75% van de gezinnen werken beide ouders (bron: CBS). Jonge kinderen worden vaak opgevangen door familie, een gastouder of op een KDV. Ongeveer de helft van de 0-3-jarige Nederlandse kinderen (circa 350.000 in aantal) bezoekt een georganiseerd, door de overheid gereguleerd, betaald KDV. Hiermee is Nederland, na Denemarken, nummer 2 in Europa wat betreft het aantal kinderen in formele opvang (KDV).<sup>9</sup> In ons land start de opvang vaak op de leeftijd van 2 maanden en is georganiseerd in groepen van minstens 5 kinderen. KDV-bezoek is geassocieerd met een verhoogde incidentie van gastro-enteritis en luchtweginfecties.<sup>10,11</sup>

### Epidemiologisch onderzoek naar het vóórkomen van gastro-enteritis op KDV's

In 2010 is een landelijk cohortonderzoek opgezet naar het voorkomen van IGE bij kinderen met de leeftijd van nul tot drie jaar op een KDV.

Op basis van overheidsdatabases waarin elk KDV – dit zijn er in totaal circa 6000 – geregistreerd staat, is aan alle KDV's gevraagd om mee te doen aan syndroomsurveillance in hun centrum. Daarbij zijn ook de kenmerken van elk KDV uitgevraagd met als doel vermijdbare

risicofactoren voor de transmissie van infectieziekten in kaart te brengen.

Van 2010 tot 2013 zijn participerende kinderdagverblijven voor gemiddeld 11 (spreiding 6-23) maanden maandelijks gevolgd in het vóórkomen van symptomen die passen bij IGE bij de kinderen en het personeel.<sup>12</sup> Ziekte en hiermee verband houdende huisartsconsulten of ziekenhuisopnames werden gerapporteerd op dagelijkse basis. Deze gegevens samen met het aantal kinderen dat aanwezig zou zijn geweest per week leveren de ziekte-incidentie per tijdseenheid op. Door een deel van de KDV's werden fecesmonsters van 10 willekeurig gekozen kinderen aan het begin van elke maand verzameld tijdens de opvang. De leidsters mochten zelf kiezen van welke kinderen monsters werden ingestuurd en hierbij werd geen rekening gehouden met klachten of recente IGE. Als er IGE-klachten waren op moment van monsterafname, werd dat gerapporteerd.

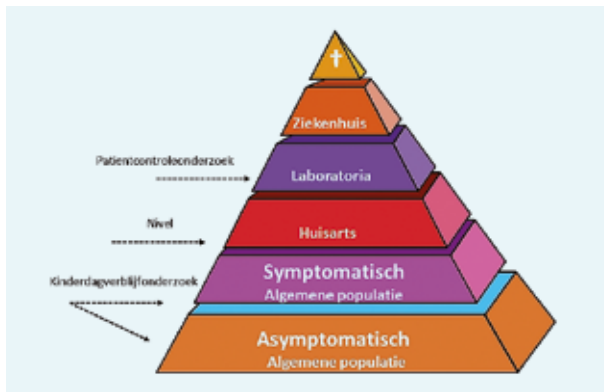
Deze epidemiologische onderzoeksopzet genereert een dwarsdoorsnede van de Nederlandse kinderen van nul tot en met drie jaar door het jaar heen die een KDV bezoeken. Dit onderzoek vormt hiermee een aanvulling op data uit microbiologische laboratoria omdat nu niet de patiënt maar de algemene populatie centraal staat en ook niet-klinische episodes van ziekte en asymptomatische infecties zichtbaar worden.

### Syndroomsurveillance

40 KDV's deden mee aan de syndroomsurveillance. In dit onderzoek werden 944 episodes van gastro-enteritis gerapporteerd wat neerkomt op een (gemiddelde) incidentie van 387 per 1000 kinderjaren. Hierbij waren jonge kinderen (0 of 1 jaar) vaker ziek dan oudere kinderen (2 of 3 jaar) en ook waren een duidelijke toename in de winter en enige fluctuatie tussen de jaren te zien. Van de IGE-episodes was 12,6 procent aanleiding voor het consulteren van de huisarts en 1,6 procent voor een opname in een ziekenhuis.<sup>7</sup> Deze getallen illustreren dat de microbiologische diagnostiek die voor huisartsen wordt verricht maximaal 12,6 procent van de ziekte-episodes beslaat die jonge kinderen doormaken. De laboratoria die normaliter alleen diagnostiek voor het ziekenhuis verrichten, zien alleen het topje van de piramide; 1,6 procent van de diarree-episodes bereikt hun ziekenhuis en de daarbij behorende diagnostische vraag (*figuur 1*).

Vergelijking van het aantal huisartsconsulten voor gastro-enteritis bij deze kinderen met de gegevens uit de Continue Morbiditeits Registratie Peilstations in Nederland ([www.nivel.nl](http://www.nivel.nl)) levert een incidentieratio van 1,7 op. Kinderen die een KDV bezoeken, komen dus vaker met een huisarts in aanraking dan kinderen die dat niet doen. Omdat in dit onderzoek alleen KDV-kinderen zijn geïnccludeerd in tegenstelling tot het sentinel huisartsensysteem dat anders van opzet is – hierin worden alle kinderen

**Figuur 1.** Grafische weergave van het vóórkomen van een infectieziekte in de bevolking in relatie tot huisarts, ziekenhuis en microbiologisch laboratorium.



Bron: Enserink et al.<sup>5</sup>

ongeacht KDV-bezoek meegenomen – is de conclusie dat KDV-bezoek 1,7 keer meer morbiditeit tot gevolg heeft, mogelijk zelfs een onderschatting.

Om dit verschil in ziekte door KDV-bezoek nader te onderzoeken heeft het RIVM samenwerking gezocht met Denemarken. Dit land is uniek door zijn registratie van zorg vanaf de geboorte tot overlijden aan de hand van een unieke identificatieburgercode die het mogelijk maakt om verschillende databases met gegevens te koppelen. Uit de gegevens van Denemarken blijkt dat in het eerste jaar van KDV-bezoek, ongeacht de leeftijd van het kind, de kans op ziekenhuisopname verhoogd is. Dit effect is het grootst kort na introductie op een KDV en neemt geleidelijk af na 1 jaar van blootstelling. De kinderen die vóór hun eerste verjaardag al naar een KDV gingen, hadden na 1 jaar KDV juist een verminderde kans op ziekenhuisopname door gastro-enteritis.<sup>13</sup> Deze verlaagde incidentie van ziekte-episodes kan verklaard worden door het al opgebouwde immunologisch geheugen van deze kinderen tijdens een nieuw seizoen met gastro-enteritisverwekkers. In sommige gevallen zou ook ‘reversed causality’ een rol kunnen spelen: de kinderen die snel ziek worden, gaan niet meer naar het KDV en alleen de gezonde kinderen blijven over waardoor een vertekend beeld kan ontstaan.

### Microbiologische methoden

Over een periode van 3 jaar hebben 29 KDV's voor gemiddeld 11 maanden achtereenvolgende maanden fecesmonsters verzameld van 10 willekeurig gekozen kinderen. De monsters zijn vervolgens opgestuurd naar een medisch microbiologisch laboratorium (Certe) voor verwerking en DNA-extractie, gevolgd door moleculaire analyse op bacteriële verwekkers. Hierbij zijn naast de bekende *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* en *Campylobacter* (SSYC) en toxinegenen van *C. difficile* ook genen voor virulentiefactoren als marker voor enteropathogene *E. coli* gebruikt

zoals STEC (STX<sub>1/2</sub>-genen), EPEC (escv-gen en bfpA-gen) en EAEC (aggR-gen). Parasitaire (*Cryptosporidium spp.*, *G. lamblia* en *D. fragilis*) en virale (norovirussen, sapovirus, astrovirus, rotavirus en adenovirussen) moleculaire detectie is uitgevoerd in het IDS-laboratorium van het RIVM.<sup>5</sup>

Moleculaire detectie door middel van RT-PCR-technieken is naast specifiek voor de verwekker ook erg gevoelig. Er zijn verschillende stadia van infectie, zoals kolonisatie – het micro-organisme heeft een vaste plaats ingenomen in de darmflora zonder het induceren van infectie –, acute infectie, asymptomatische infectie en symptomloze uitscheiding in de eindfase van een symptomatische infectie. De correlatie tussen de gevonden Ct- (Auteur: creatinine?)waarde en de status van ziekte bij de gastheer is niet onderzocht of in ogenschouw genomen in dit werk. In de rest van dit artikel wordt met verwekker en infectie dan ook de combinatie van bovengenoemde opties bedoeld omdat alle positieve PCR-resultaten zijn meegenomen.

### Microbiologische resultaten

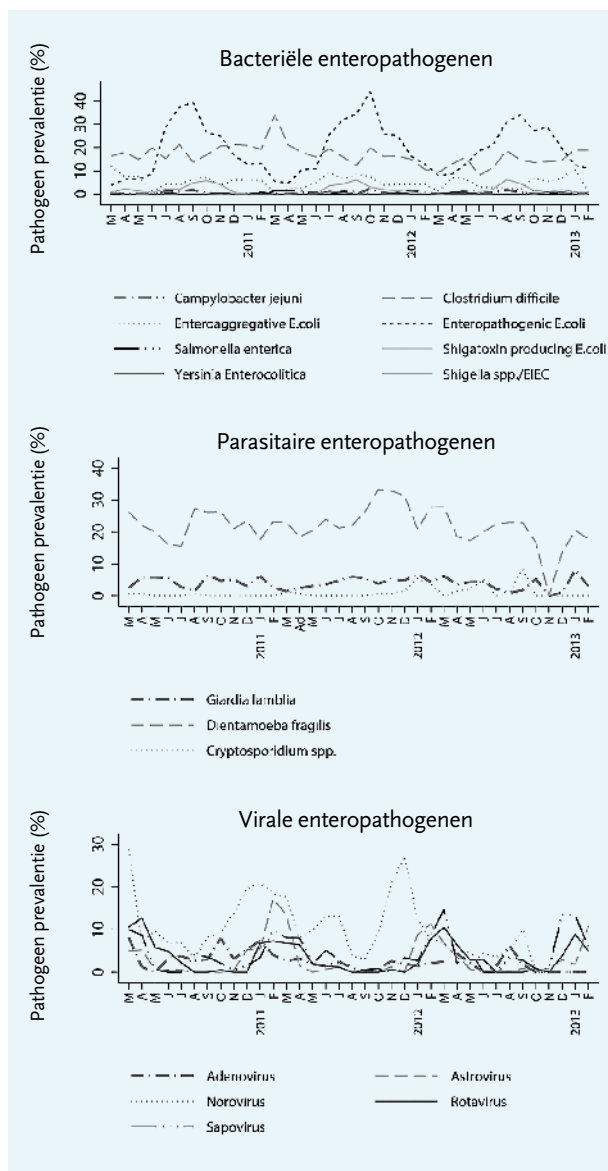
In 78 procent van de 5197 monsters werd DNA of RNA aangetoond van een IGE-verwekker. Er was een duidelijk seizoenseffect te zien bij alle virale infecties maar ook bij enkele bacteriële verwekkers (figuur 2).

### Bacteriële verwekkers

In de late zomermaanden draagt 20 procent van de kinderen potentieel pathogene *E. coli*-stammen met zich mee. Het escv-gen, dat codeert voor een type III-secretiesysteem dat gevonden wordt in enteropathogene *E. coli*'s (EPEC) wordt gevonden in 21 procent van de gevallen in de zomer.<sup>14,15</sup> Daarbij wordt, afhankelijk van het seizoen, 1,6 tot 2,3 procent van de jonge kinderen positief getest voor STX 1/2 (STEC) (figuur 2).<sup>5</sup>

Het seizoenseffect past bij het feit dat deze *E. coli* en de fagen behoren tot de zoönosen met runderen als reservoir. Een recent patiëntcontroleonderzoek uitgevoerd door het RIVM van alle gemelde patiënten met STEC-geassocieerde diarree en die met hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) in Nederland toont aan dat contact met landbouwhuisdieren voor kinderen een risicofactor is voor het ontstaan van ziekte naast het consumeren van producten met rauw vlees.<sup>16</sup> Een eerder onderzoek naar het vóórkomen van sporadische HUS-gevallen in Nederland liet een associatie zien met de densiteit van runderen in het woongebied.<sup>17</sup> Ook virulentiegenen van niet-typisch zoönotische *E. coli*-types werden gedetecteerd; gemiddeld 5,3 procent van de samples was positief voor EAEC. In tegenstelling tot de hoge percentages van potentieel pathogene *E. coli*-soorten zijn maar bij een klein aantal kinderen (0,3-0,5 procent) voedselgerelateerde

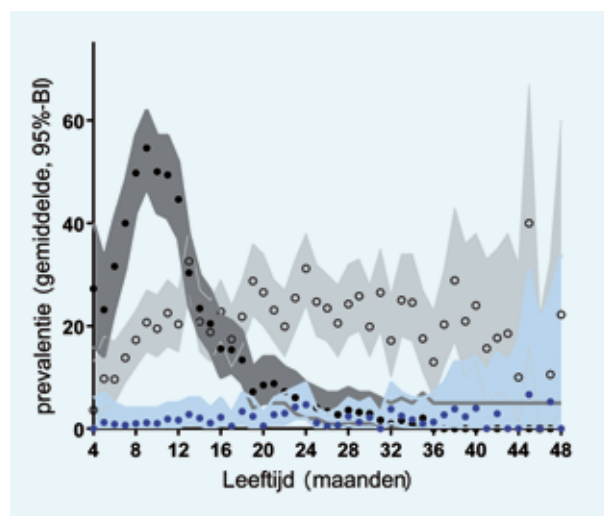
**Figuur 2.** 5 weeks-gewogen gemiddelde prevalentie van bacteriële (boven), parasitaire (midden) en virale (onder) verwekkers.



gastro-enteritisverwekkers zoals *Campylobacter*- of *Salmonella*-species aangetroffen.

In het panel van moleculaire analyse op de fecesmonsters uit de KDV is ook het gen voor *Clostridium difficile*-toxine A/B meegenomen. Hoewel we *C. difficile* in de zorg voornamelijk kennen van diarree na antibioticagebruik en uitbraken in ziekenhuizen onder (oudere) immuuncompromitteerde patiënten, illustreren deze data wederom het symptomeloos dragerschap bij kinderen. Van de monsters was 15,5 tot 17,5 procent positief voor het toxinegen A of B van *C. difficile* en dit was niet gerelateerd aan het jaargetijde maar wel aan de leeftijd van het kind. Meer van de helft van de monsters van 9 maanden oude baby's is positief voor *C. difficile* (figuur 3).

**Figuur 3.** Prevalentie van verschillende bacteriële genen in de feces van jonge kinderen gerangschikt naar leeftijd van het kind (in maanden). 5397 monsters zijn getest; weergegeven is het percentage positief geteste monsters per leeftijdsgroep (in maanden) waarbij het 95%-betrouwbaarheidsinterval als vlak ingekleurd is.



Donkergrijs: ● *C. difficile*-toxine, ○ lichtgrijs: EPEC/escv-gen, • blauw: STX-1/2 STEC

### Virale verwekkers

Virussen werden significant meer gevonden bij jongere kinderen (< 2 jaar) vergeleken met de oudere groep en komen vooral voor in de winter- en lentemaanden. Norovirus was aanwezig in 9,5 procent van de monsters, gevolgd door sapovirus (3,9 procent), rotavirus (3,3 procent) en astrovirus (2,8 procent).

### Parasitaire verwekkers

Naast al genoemde bacteriële en virale IGE-verwekkers zijn ook *Giardia lamblia*, *Dientamoeba fragilis* en *Cryptosporidium spp.* getest in dit cohort en de resultaten illustreren duidelijk de toename van aanwezigheid van parasieten met het vorderen van de leeftijd. *G. lamblia* werd aangetroffen in gemiddeld 4,2 procent van de monsters en *Cryptosporidium spp.* in 0,8 procent van de monsters met een verheffing in 2012. *D. fragilis* werd gedetecteerd bij meer dan 40 procent van de kinderen van 3 jaar oud die een KDV bezoeken.<sup>6</sup>

Kolonisatie of infectie met potentiële verwekkers wordt sterk bepaald door de leeftijd zoals geïllustreerd in figuur 3. Met inachtneming van het seizoen en de leeftijd van het kind bieden deze gegevens de mogelijkheid om een a-priorikans op het vinden van een positieve PCR te berekenen.

### Associatie tussen microbiologie en symptomen

Alle eerder beschreven data en de verschillende tijdsintervallen van meting zijn gebruikt om een model te maken dat de associatie van verwekkers en GE-klachten



voorspelt met inachtneming van het seizoen. In deze tijdserieanalyse blijken alleen rotavirus, norovirus en astrovirus naast *G. lamblia* en *Cryptosporidium* tot 39 procent van de IGE-gevallen op het kinderdagverblijf te verklaren. Virussen werden significant vaker gedetecteerd in monsters van KDV's waar veel gastro-enteritisklachten waren. Hoewel er grote fluctuaties per jaar waren, werd gemiddeld 11 procent van de gastro-enteritisepisodes op een kinderdagverblijf door rotavirus, 10 procent door norovirus en 7 procent door astrovirus veroorzaakt.<sup>6</sup> Uit deze onderzoeken kunnen we concluderen dat ongeveer 20 procent van de kinderen een infectie met verschillende *E. coli*-soorten oploopt en dat dit afhankelijk is van het seizoen en niet geassocieerd is met symptomen. De percentages van prevalentie van EAEC en EPEC zijn vergelijkbaar met de resultaten van het case-controlonderzoek van Bruijnestein van Coppenraet et al. voor de subgroep van kinderen onder de 5 jaar.<sup>3</sup> In het KDV-cohort werd een positieve STX-PCR gevonden bij meer dan 2 procent van de kinderen zonder dat dit gerelateerd was aan klachten. Dit is in tegenstelling tot het onderzoek van Bruijnestein van Coppenraet et al. waarin nauwelijks STEC werd gevonden in deze leeftijdsgroep.

De hoge kolonisatiegraad bij kinderen van minder dan 1 jaar oud met *C. difficile* toont aan dat de infectiedruk uit de omgeving hoog is voor deze bacterie, ook buiten het ziekenhuis. In het onderzoek van Bruijnestein van Coppenraet et al. wordt een vergelijkbaar percentage bij jonge kinderen beschreven. Door het cohort uit te splitsen naar leeftijd in maanden wordt een duidelijke kolonisatiecurve zichtbaar met een piek rond de leeftijd van 9 maanden zoals geïllustreerd in *figuur 3*. Europees onderzoek onder kleine cohorten van jonge kinderen in Zweden en Frankrijk wijst uit dat ook virulente ribotypes langdurig aanwezig kunnen zijn bij zuigelingen en dit roept de vraag op of jonge kinderen in onze samenleving een reservoir kunnen zijn voor ziekte bij ouderen.<sup>18,19</sup>

*G. lamblia* en *Cryptosporidium spp.* waren significant gecorreleerd aan AGI-klachten. Daartegenover laat deze dwarsdoorsnede zien dat bij kinderen van 3-4 jaar die een KDV bezoeken de kans op detectie van *D. fragilis* ongeveer 40 procent is zonder een relatie met symptomen. Deze data bevestigen dat dragerschap van *D. fragilis* veelvuldig wordt gezien vanaf de leeftijd van 3 jaar.<sup>6</sup>

### Risicofactoren voor infectieoverdracht op KDV's

De gevonden risicofactoren voor infectieoverdracht komen deels overeen met risicofactoren in verpleeghuizen en ziekenhuizen. Herkenbaar is de toename van het risico op gastro-enteritis met het aantal kinderen dat aanwezig is per centrum. Tevens bleek het rouleren van staf tussen verschillende groepen een risicofactor voor norovirus-overdracht en het gebruiken van een apart toilet voor zieke kinderen bleek een beschermende factor te zijn.

Het hebben van een zandbak vergroot de overdracht op *G. lamblia* en norovirus met een extra risicotoename als er ook dieren aanwezig zijn in het KDV.<sup>20</sup> Inzicht in deze risicofactoren kan helpen bij het reduceren van transmissie van verwekkers. Hierbij kan over de wenselijkheid en haalbaarheid van strengere regulering op dit gebied bij kinderdagverblijven worden getwist.

### Slot

Het merendeel van de infecties verloopt subklinisch. Het seizoen, de leeftijd van het kind en de risicofactoren uit de omgeving bepalen de a-priorikans op een positieve bevinding voor een bepaalde test. Overheden en beleidsmakers in de publieke sector gebruiken deze KDV-onderzoeken om te kijken waar verbetering mogelijk is in het voorkomen van ziekte en ziekteverzuim bij jonge kinderen, hun ouders en medewerkers. Voor dat doel zijn veel mensen met een eenvoudige gastro-enteritis interessanter dan een enkele patiënt met een gecompliceerd beloop omdat de eerste groep door zijn omvang en specifieke setting grote maatschappelijke gevolgen en dus kosten met zich meebrengt. De kosten in 2012-2013 van productiviteitsverlies door het thuisblijven van werkende ouders en de zorg in verband met extra KDV-gerelateerde ziekte van hun kind werd op 25 miljoen euro geschat voor de Nederlandse economie.<sup>8</sup> Naar aanleiding van deze publicatie zijn in de Tweede Kamer vragen aan de minister gesteld over de ernst van deze infectieziektedruk op de samenleving.

De logische vervolgvraag uit deze resultaten bij jonge kinderen is of infecties ook worden overgedragen binnen het gezin en met welke factoren dit samenhangt. Onderzoek in westerse landen laat zien dat de infectie bij gemiddeld 1 op de 3 gastro-enteritisepisodes wordt overgedragen op, en symptomen veroorzaakt bij de ouder.<sup>21</sup> Om de ziektelast in jonge gezinnen in kaart te brengen is het Gezin en Gezondheid-onderzoek gehouden vanaf het najaar 2013 tot en met de winter van 2014. Hiervoor zijn willekeurig jonge gezinnen benaderd voor een online-vragenlijst op basis van de gemeentelijke basisadministratie van 70 procent van de Nederlandse gemeenten. Dit onderzoek bevestigt opnieuw dat het hebben van kinderen op een KDV een risicofactor vormt voor gastro-enteritisklachten bij ouders (Mughini-Gras et al. submitted). Met welke infecties dit samenhangt, wat de prevalentie is van verwekkers bij de ouders van geïnfecteerde kinderen en of er risicofactoren zijn die gemakkelijk aangepakt kunnen worden binnen de organisatie en cultuur van onze maatschappij, moet nog verder worden geanalyseerd. Vanuit economisch oogpunt lijkt het misschien een goede zaak om infectieoverdracht via KDV te voorkomen. Hiertegenover staan mogelijke voordelen van het oplopen van verschillende infecties op jonge leeftijd. Naast preventie van infecties tijdens de schoolperiode heeft het

doormaken van infecties effect op de vorming van het immuunsysteem en hiermee op modulatie van de kans op auto-immuunziekten en het voorkómen van leukemie.<sup>2,2-25</sup>

## Referenties

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117-71.
2. Doorduyn Y, van Pelt W, Havelaar AH. The burden of infectious intestinal disease (IID) in the community: a survey of self-reported IID in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2012;140:1185-92.
3. Bruijnesteijn van Coppenraet LE, Dullaert-de Boer M, Ruijs GJ, van der Reijden WA, van der Zanden AG, Weel JF, et al. Case-control comparison of bacterial and protozoan microorganisms associated with gastroenteritis: application of molecular detection. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:592.
4. Mulder B, Mank T. Diagnostiek van *Dientamoeba fragilis*: duidelijkheid of verwarring? *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2015;23:31-3.
5. Enserink R, Scholts R, Bruijning-Verhagen P, Duizer E, Vennema H, de Boer R, et al. High detection rates of enteropathogens in asymptomatic children attending day care. *PLoS One* 2014;9:e89496.
6. Enserink R, van den Wijngaard C, Bruijning-Verhagen P, van Asten L, Mughini-Gras L, Duizer E, et al. Gastroenteritis attributable to 16 enteropathogens in children attending day care: significant effects of rotavirus, norovirus, astrovirus, cryptosporidium and giardia. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:5-10.
7. Enserink R, Ypma R, Donker GA, Smit HA, van Pelt W. Infectious disease burden related to child day care in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:e334-40.
8. Enserink R, Lugnér A, Suijkerbuijk A, Bruijning-Verhagen P, Smit HA, van Pelt W. Gastrointestinal and respiratory illness in children that do and do not attend child day care centers: a cost-of-illness study. *PLoS One* 2014;9:e104940.
9. European Commission. The provision of childcare services: a comparative review of 30 European countries; 2009.
10. Kamper-Jørgensen M, Benn CS, Wohlfahrt J. Childcare and health: a review of using linked national registers. *Scand J Public Health* 2011;39:126-30.
11. Zutavern A, Rzehak P, Brockow I, Schaaf B, Bollrath C, von Berg A, et al. Day care in relation to respiratory-tract and gastrointestinal infections in a German birth cohort study. *Acta Paediatr* 2007;96:1494-9.
12. Enserink R, Noel H, Friesema IH, de Jager CM, Kooistra-Smid AM, Kortbeek LM, et al. The KlzSS network, a sentinel surveillance system for infectious diseases in day care centers: study protocol. *BMC Infect Dis* 2012;12:259.
13. Enserink R, Simonsen J, Mughini-Gras L, Ethelberg S, van Pelt W, Mølbak K. Transient and sustained effects of child-care attendance on hospital admission for gastroenteritis. *Int J Epidemiol* 2015;11:1-10.
14. Müller D, Hagedorn P, Brast S, Heusipp G, Bielaszewska M, Friedrich AW, et al. Rapid identification and differentiation of clinical isolates of enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC), atypical EPEC, and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* by a one-step multiplex PCR method. *J Clin Microbiol* 2006;44:2626-9.
15. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:123-40.
16. Friesema IH, Schotsborg M, Heck ME, van Pelt W. Risk factors for sporadic Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 and non-O157 illness in The Netherlands, 2008-2012, using periodically surveyed controls. *Epidemiol Infect* 2015;143:1360-7.
17. Friesema IH, van de Kasstelee J, de Jager CM, Heuvelink AE, van Pelt W. Geographical association between livestock density and human Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infections. *Epidemiol Infect* 2011;139:1081-7.
18. Rousseau C, Poilane I, De Pontual L, Maherault A-C, Le Monnier A, Collignon A. *Clostridium difficile* carriage in healthy infants in the community: a potential reservoir for pathogenic strains. *Clin Infect Dis* 2012;55:1209-15.
19. Adlerberth I, Huang H, Lindberg E, Hesselmar B, Saalman R, Nord CE, et al. Toxin-producing *Clostridium difficile* strains as long-term gut colonizers in healthy infants. *J Clin Microbiol* 2014;52:173-9.
20. Enserink R, Mughini-Gras L, Duizer E, Kortbeek T, van Pelt W. Risk factors for gastroenteritis in child day care. *Epidemiol Infect* 2015;16:1-14.
21. Transmission of acute gastroenteritis and respiratory illness from children to parents. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:583-8.
22. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014;69:3-16.
23. Wiemels J. Chemico-biological interactions perspectives on the causes of childhood leukemia. *Chem Biol Interact* 2012;196:59-67.
24. Nystad W, Skrondal A, Magnus P. Day care attendance, recurrent respiratory tract infections and asthma. *Int J Epidemiol* 1999;28:882-7.
25. Jackson DJ. Early-life viral infections and the development of asthma: a target for asthma prevention? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:131-6.

# Tularemie in Nederland, terug van weggeweest?

R. Pijnacker, M. Koene, J.M. Rijks, C. Swaan, M. Maas, M. De Rosa, E. Broens, E. Fanoy, M.C. de Vries, D.W. Notermans, P. van der Tas, A. Gröne, H.J. Roest, W. van Pelt, J. van der Giessen

## Samenvatting

Tularemie is een bacteriële zoönose veroorzaakt door *Francisella tularensis*. De ziekte kent verschillende verschijningsvormen, dierlijke reservoirs en transmissieroutes. De bacterie kan zich maandenlang handhaven buiten een dierlijke gastheer. Na decennialange afwezigheid in Nederland is tularemie vanaf 2011 incidenteel aangetoond bij zowel hazen als mensen. Begin 2015 was er een opvallend hoge sterfte onder hazen in de omgeving van Akkrum in Friesland. In dit gebied werd bij 11 hazen tularemie aangetoond. In dit artikel bespreken we de achtergrond en de huidige situatie van tularemie in Nederland.

## Abstract

Tularemia is a bacterial zoonosis caused by *Francisella tularensis*. It has many clinical manifestations, animal reservoirs and transmission routes. The bacteria can survive for months outside animal hosts. After decennia-long absence in the Netherlands, tularemia has since 2011 been identified in both hares and humans. At the beginning of 2015, a remarkable mortality among hares was observed in the surroundings of Akkrum, Friesland. Eleven hares were found positive for tularemia in this area. In this article we discuss the background and the current situation of tularemia in the Netherlands.

## Inleiding

Tularemie is een zoönose die voorkomt in de meeste landen op het noordelijk halfrond en in Europa van oudsher bekend is de Scandinavische landen. De ziekte wordt veroorzaakt door de gramnegatieve, intracellulaire bacterie *Francisella tularensis*. *F. tularensis* onderscheidt zich in vier verschillende subspecies. In Europa is het virulente *F. tularensis* subspecies *holarctica* (ook wel type B genoemd) het belangrijkste. In Noord-Amerika komt daarnaast het nog virulentere subspecies *tularensis* (type A) voor. De *F. tularensis* subspecies *novicida* en *mediasiatica* komen alleen lokaal voor in respectievelijk Noord-Amerika en Centraal-Azië en zijn minder virulent dan eerdergenoemde subspecies.<sup>1</sup> *F. tularensis* subspecies *holarctica* en *tularensis* worden beschouwd als belangrijke verwekkers van ziekte in mens en dier. De Centers for Disease Control and Prevention (CDC) heeft *F. tularensis* opgenomen in de

lijst met potentiële bioterroristische agentia. De epidemiologie van *F. tularensis* is complex en varieert per ecosysteem en geografische regio.<sup>2</sup> Tularemie kan het hele jaar door voorkomen, maar wordt bij de mens meestal gezien in de zomer en het najaar. Het aantal gevallen met tularemie kan echter sterk variëren per jaar.

## Besmettingsroutes

*F. tularensis* kan de mens infecteren via de huid, de slijmvliezen, het maag-darmkanaal en de luchtwegen.<sup>1,2</sup> Dit kan onder andere door het hanteren van besmette karkassen, ingestie van besmet water of vlees, of inhalatie van gecontamineerd stof tijdens bijvoorbeeld hooien. Ook kan overdracht plaatsvinden via steken of beten van muggen, dazen of teken. Door de lage infectieuze dosis en de mogelijkheid om door een intacte huid heen te dringen, is er een reëel risico op laboratoriumbesmettingen.<sup>3,4</sup> Infecties vinden bij de mens hoofdzakelijk incidenteel plaats, maar kunnen bij zowel mens als dier ook epidemisch voorkomen. Transmissie van mens op mens komt niet voor.

Naast de mens kunnen meer dan 300 diersoorten geïnfecteerd raken door *F. tularensis*, waaronder zoogdieren, vogels, amfibieën, reptielen, vissen en ongewervelden.<sup>5,7</sup> Er wordt aangenomen dat dieren op dezelfde manier geïnfecteerd raken als mensen.<sup>2</sup> Van *F. tularensis* is niet veel bekend over de rol van geleedpotige vectoren, wilde dieren en de omgeving in de overleving en transmissie. *F. tularensis* subspecies *holarctica* wordt, in tegenstelling

R. Pijnacker, M. Maas, M.C. de Vries, W. van Pelt, C. Swaan, D.W. Notermans, Centrum Infectieziektebestrijding (CIb), RIVM, Bilthoven, M. Koene, H.J. Roest, afdeling Bacteriologie en TSE's, Central Veterinary Institute of Wageningen University and Research Center (CVI), Lelystad, J.M. Rijks, A. Gröne, Dutch Wildlife Health Centre (DWHC), Utrecht, M. De Rosa, NVWA Incident en Crisiscentrum (NVIC), Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit, Utrecht, E. Broens, Veterinair Microbiologisch Diagnostisch Centrum (VMDC), Faculteit Diergeneeskunde, Utrecht, E. Fanoy, CIb, RIVM, Bilthoven, GGD regio Utrecht, Zeist, P. van der Tas, GGD Fryslân, Leeuwarden, J. van der Giessen, CIb, RIVM, Bilthoven, afdeling Bacteriologie en TSE's, Central Veterinary Institute of Wageningen University and Research Center (CVI), Lelystad. Correspondentieadres: R. Pijnacker, Centrum Infectieziektebestrijding (CIb), RIVM, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, e-mail: roan.pijnacker@rivm.nl

tot *F. tularensis* subspecies *tularensis*, vooral geassocieerd met een waterige omgeving (sloten, meren, rivieren). Van *F. tularensis* subspecies *holarctica* is aangetoond dat deze kan overleven en vermeerderen in protozoa.<sup>8</sup> De bacterie kan maandenlang overleven buiten een dierlijke gastheer, met name in een koel en vochtig klimaat.

### Klinische verschijnselen

Tularemie bij de mens kent gewoonlijk een acuut begin met koorts, vermoeidheid, spierpijn en hoofdpijn.<sup>1,9</sup> Na besmetting vermenigvuldigt *F. tularensis* zich gedurende de eerste drie tot vijf dagen (spreiding 1-21 dagen) ter plekke van de porte d'entrée, waarbij snel ulceratie kan optreden. De organismen kunnen zich vervolgens verspreiden via de lymfeklieren en vandaaruit naar de diverse orgaansystemen. Als organen zijn aangedaan kan uitgebreide necrose optreden alsook trombose in nabijgelegen vaten. De ernst van de ziekte is afhankelijk van het *F. tularensis*-subspecies, de dosis *F. tularensis*-bacteriën, de porte d'entrée en de immuunstatus van de patiënt. Het ziektebeloop kan zowel asymptomatisch zijn als zeer ernstig met sepsis en algeheel orgaanfalen. De meest voorkomende vorm is ulceroglandulaire tularemie, hetgeen meestal het gevolg is van contact met een besmet karkas of de beet of steek van een besmet insect. Orofaryngeale tularemie wordt veroorzaakt door inname van besmet voedsel of water. Pneumonie veroorzaakt door *F. tularensis* is het gevolg van directe inhalatie van besmette aerosolen of hematogene verspreiding vanuit een focus elders in het lichaam. De term tyfoïdale tularemie wordt gebruikt voor een ernstig ziektebeeld, waarbij de porte d'entrée en anatomische locatie onbekend zijn. Deze vorm wordt echter zelden gezien in Europa.<sup>1,3</sup>

De meeste gegevens van tularemie bij dieren in het wild zijn gebaseerd op postmortemonderzoek. De meest voorkomende afwijkingen zijn onder andere een grote milt en kleine necrotische haardjes in milt en lever.<sup>10</sup> Bij levende dieren is echter veel minder bekend over symptomen, al werd bij met tularemie besmette hazen in Nederland melding gemaakt van een abnormaal gedrag en een 'dronkenmangang'. Bij konijnen en knaagdieren treedt meestal acute dood op als gevolg van sepsis. Ook bij landbouwhuisdieren zoals schapen is incidenteel melding gemaakt van een antilichaamrespons, zonder dat sprake was van klinische verschijnselen van tularemie. Het is onduidelijk of landbouwhuisdieren besmet en ziek kunnen raken met het type *F. tularensis* subspecies *holarctica* dat in Europa voorkomt.

### Tularemiegevallen in Nederland

In Nederland werd tularemie tot voor kort beschouwd als een zeer zeldzame aandoening die uitsluitend in het buitenland opgelopen werd.<sup>11</sup> Lang was de enige bekende besmetting met *F. tularensis* opgelopen in Nederland een

cluster uit 1953. Zeven van 8 gezinsleden uit Limburg werden destijds ziek na het eten van een met *F. tularensis* besmette haas.<sup>12</sup> Sindsdien werd geen melding gemaakt van een in Nederland opgelopen tularemie bij mensen of dieren, tot in 2011 tularemie werd vastgesteld bij een 72-jarige man. Hij was mogelijk besmet geraakt via een insectenbeet tijdens een boottochtje in een Noord-Nederlands natuurgebied, of tijdens het hanteren van geïmporteerde bloemen.<sup>13</sup> In 2011 is een surveillance opgezet door het Dutch Wildlife Health Centre (DWHC) in samenwerking met het Centraal Veterinair Instituut (CVI) van Wageningen UR, waarbij alle ingestuurde hazen standaard werden onderzocht op *F. tularensis*. Bij deze surveillance van dode dieren werd in mei 2013 tularemie aangetoond bij een haas in Noord-Limburg.<sup>14</sup> In september 2013 werd bij een persoon *F. tularensis* aangetoond die waarschijnlijk besmet was geraakt in dezelfde regio door een beet van een daas (bijtend tweevleugelig insect) of een mug. Vervolgens werd begin 2014 in Zeeland een patiënt gediagnosticeerd met tularemie na contact met een haas. Bij de haas kon later alsnog *F. tularensis* worden aangetoond. In april dat jaar werd opnieuw bij twee patiënten (een vader en een zoon) in Groningen tularemie gediagnosticeerd. Zij hadden in januari contact gehad met een haas die vermoedelijk met *F. tularensis* besmet was. In april werd in de regio Utrecht *F. tularensis* aangetoond in een dode haas. In de eerste maanden van 2015 signaleerden veehouders, jagers en een dierenarts een opvallend hoge sterfte onder hazen in Friesland. Van begin tot juli 2015 is *F. tularensis* aangetoond bij 11 dood gevonden hazen uit de omgeving van Akkrum. Het totaal aantal waargenomen dode hazen was echter vele malen hoger. Behalve in Midden-Friesland is in 2015 ook tularemie vastgesteld bij een haas uit Zuid-Friesland (maart), een haas gevonden in het oosten van Overijssel (maart) en een haas gevonden in het oosten van Gelderland (juni). In september 2015 werd in de regio Utrecht een patiënt met tularemie gediagnosticeerd die de ziekte mogelijk had opgelopen via besmet oppervlaktewater of door een dazenbeet. In januari 2016 werd nabij Sneek een dode haas positief bevonden voor *F. tularensis*. In de regio Utrecht werd in april 2016 wederom een persoon gediagnosticeerd met tularemie. De patiënt had de infectie waarschijnlijk opgelopen tijdens het villen van een haas. Bij de haas werd *F. tularensis* aangetoond. In alle gevallen waarbij het subspecies bekend was ging het om *F. tularensis* subspecies *holarctica*. *F. tularensis* is inmiddels in grote delen van Nederland weer aangetoond, waarmee humane blootstelling mogelijk is.

### Diagnostiek van tularemie

Vroegtijdige diagnostiek bij mensen kan lastig zijn in gebieden waar tularemie weinig voorkomt, aangezien de verschijnselen lijken op die van veel andere acute

infectieziekten. Bij zowel mens als dier kan in het acute stadium van de ziekte *F. tularensis* aangetoond worden in ontstekingsmateriaal of lymfeknoopp materiaal met PCR of kweek. Voor een succesvolle kweek is het van belang dat monstermateriaal bij voorkeur binnen twee uur, maar in ieder geval nog dezelfde dag na afname, in het laboratorium wordt ingezet. Hoewel met *F. tularensis* subspecies *holarctica* onder BSL2-omstandigheden gewerkt mag worden (Directive 2000/54/EC), wordt aangeraden om onder BSL3-omstandigheden te werken tot *F. tularensis* subspecies *tularensis* is uitgesloten.

Antilichamen in bloed kunnen vanaf 10 tot 20 dagen na infectie worden aangetoond, waarbij een enkelvoudig hoge titer suggestief is voor tularemie. Bevestigend is een vier- of meervoudige stijging van gepaarde sera met een tussentijd van 1 tot 3 weken.

In Nederland heeft het RIVM een PCR beschikbaar voor humane diagnostiek bij een vermoeden van tularemie. Bij het CVI wordt humane serologie uitgevoerd en diagnostiek voor tularemie bij dieren. Zoals eerder aangegeven, zijn hazen die bij het DWHC zijn aangeboden voor onderzoek naar ziekte- en doodsoorzaak tussen juli 2011 en december 2015 bij het CVI routinematig getest op de aanwezigheid van *F. tularensis*.

### Meldingsplicht

In Nederland is tularemie bij mensen een meldingsplichtige ziekte geweest tussen 1975 en 1999. De tularemiegevallen van de afgelopen tijd zijn aanleiding geweest voor het CIb/RIVM om een meldingsplicht voor humane gevallen met tularemie te herinvoeren. De meldingsplicht voor tularemie bij mensen treedt in de loop van 2016 in werking. Vooruitlopend hierop raden we aan om vanwege het belang voor de volksgezondheid in overleg met de patiënt een eventuele casus te melden aan de regionale GGD.

Tularemie bij dieren is meldingsplichtig voor dierenartsen, laboratoria en dierhouders volgens de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren (GWWD, in de toekomst nieuwe Wet dieren). Wettelijk gezien moet alleen gemeld worden voor dieren 'niet zijnde vee en nertsen' (zoals gezelschapsdieren, paarden of wilde dieren). Verdenkingen en positieve laboratoriumuitslagen dienen bij de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) te worden gemeld.

### Terug van weggeweest?

Naar aanleiding van de gevallen in 2013 is een projectgroep tularemie opgericht waarin het CIb/RIVM, CVI, DWHC en NVWA vertegenwoordigd zijn, om nieuwe signalen op te volgen. De bevindingen van 11 hazen met tularemie in de omgeving van Akkrum in Friesland tussen februari en juli 2015, samen met de meldingen van een opvallend hoge sterfte onder hazen in deze omgeving was voor Nederland een nieuwe situatie.

Destijds zijn in eerste instantie de twee huisartsenpraktijken die in het gebied rondom Akkrum werkzaam zijn op de hoogte gebracht, en is in het Huisartsen Informatie Systeem (HIS) gezocht naar patiënten met lymfadenopathie. Ook heeft het microbiologisch laboratorium Izore in haar data van februari tot en met april 2015 gekeken naar patiënten met lymfadenopathie woonachtig rondom Akkrum.

Onderzoek met PCR op bewaarde materialen zoals klierpunctaten van 18 patiënten heeft geen humane ziektegevallen van tularemie aan het licht gebracht.

In tweede instantie zijn alle relevante medische disciplines in Friesland met een brief op de hoogte gesteld van het risico op tularemie en de bijbehorende differentiaaldiagnose.

Jagers en veeartsen zijn via hun eigen kanalen (DWHC en NVWA) geïnformeerd, met het verzoek ook veehouders in het centrum van Friesland te attenderen op de juiste wijze om met dode hazen om te gaan. De GGD heeft een voorlichtingsavond met de jagers en veeartsen uit centraal Friesland gehouden waar ook het DWHC en het RIVM aan hebben deelgenomen.

Er is geen algemene publieksboodschap uitgegaan. Wel is er aandacht aan besteed in de lokale media, maar dat heeft weinig publieksreacties (zoals telefoontjes met de GGD) opgeleverd. Aan huisartsen is gevraagd om alert te zijn op verdachte gevallen.

Nader onderzoek rond Akkrum in Friesland naar een eventuele relatie met de veldmuizenplaag die vanaf juni 2014 tot maart 2015 in Friesland heeft plaatsgevonden, heeft geen tularemiebesmettingen onder muizen aangetoond. Ook diverse vectoren zoals teken, muggen en dazen in dit gebied zijn onderzocht, maar er werd geen *F. tularensis* aangetoond. Wel werd *F. tularensis* aangetoond in oppervlaktewater. Momenteel wordt vervolgonderzoek gedaan naar de aanwezigheid van *F. tularensis* in oppervlaktewater in geheel Nederland.

In geval van een besmette patiënt of haas inventariseert de GGD of er gerelateerde ziektegevallen zijn en neemt hiertoe contact op met de lokale artsen-microbiologen.

### Referenties

1. Tärnvik A. WHO guidelines on tularaemia. Genève: WHO; 2007.
2. Hestvik G, Warns-Petit E, Smith LA, Fox NJ, Uhlhorn H, Artois M, et al. The status of tularemia in Europe in a one-health context: a review. *Epidemiol Inf* 2015;143:2137-60.
3. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001;285:2763-73.
4. Quan SF, McManus AG, Von Fintal H. Infectivity of tularemia applied to intact skin and ingested in drinking water. *Science* 1956;123:942-3.
5. Friend M. Tularemia. US Geological Survey, circular 1297. Reston, VA: U.S. Department of the Interior, U.S. Geological Survey; 2006. Beschikbaar via: <http://www.nwhc.usgs.gov/publications/documents/o6MF.T01.pdf>
6. Hopla CE. The ecology of tularemia. *Adv Vet. Sci Comp Med* 1974;18:25-53.

7. Keim P, Johansson A, Wagner DM. Molecular epidemiology, evolution, and ecology of Francisella. *Ann NY Acad Sci* 2007;1105:30-66.
8. Abd H, Johansson T, Golovliov I, Sandstrom G, Forsman M. Survival and growth of Francisella tularensis in Acanthamoeba castellanii. *Applied Environ Microb* 2003;69:600-6.
9. RIVM. LCI Richtlijn Tularemie, [http://www.rivm.nl/Documenten\\_en\\_publicaties/Professioneel\\_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI\\_richtlijnen/LCI\\_richtlijn\\_Tularemie](http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Tularemie).
10. M. Koene, J. Rijks, M. Maas, M. de Rosa, E. Broens, P. Vellema, et al. Tularemie in Nederland, terug van weggeweest? *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 2015;140:23-7.
11. Limper M, Roest H, Gorp E. Een patiënt met koorts en een eschar door tularemie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2009;153(B84).
12. Hemmes GD. Tularaemie te Horn. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1953;97:990-2.
13. Maraha B, Hajer G, Sjodin A, Forsman M, Paauw A, Roeselers G, et al. Indigenous Infection with Francisella tularensis holarctica in The Netherlands. *Case Rep Infect Dis* 2013;2013:916985.
14. Rijks JM, Kik M, Koene MG, Engelsma MY, van Tulden P, Montizaan MG, et al. Tularaemia in a brown hare (*Lepus europaeus*) in 2013: first case in the Netherlands in 60 years. *Eurosurveillance* 2013;18(49).

## PROMOTIES

8 december 2015

N.I. Maria

### **The Toll of too much Interferon: The systemic Interferon signature in the pathogenesis of Sjögren's Syndrome**

Promotores: prof. dr. H.A. Drexhage en

prof. dr. P.M. van Hagen

Co-promotor: dr. M.A. Versnel

Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie

15 januari 2016

S.H. Merkling

### **Analysis of resistance and tolerance to virus infection in *Drosophila***

Promotor: prof. dr. R.W. Sauerwein

Co-promotor: dr. ir. R.P. van Rij

Radboud UMC Nijmegen, afd. Medische Microbiologie

22 februari 2016

M.H.T. Stappers

### **Complicated skin and skin structure infections: from host to pathogen**

Promotores: prof. dr. I.C. Gyssens en prof. dr. M.G. Netea

Co-promotores: prof. dr. J.W. Mouton en

prof. dr. L.A.B. Joosten

Radboud UMC Nijmegen, afd. Interne Geneeskunde /

Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS)

31 maart 2016

D. Soonawala

### **Travel, Infection and Immunity**

Promotores: prof. dr. L.G. Visser en prof. dr. J.T. van Dissel

LUMC Leiden, afd. Infectieziekten. RIVM Bilthoven,

Centrum Infectieziektebestrijding (Cib)

26 mei 2016

J. Beuving

### **Rapid diagnosis of bloodstream infections – From theory to clinical practice**

Promotores: prof. dr. A. Verbon en

prof. dr. C.A.M.V.A. Bruggeman (emeritus)

Co-promotor: dr. P. Wolffs

Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie

& Infectieziekten en afd. Inwendige Geneeskunde

– Infectieziekten. UMC Maastricht, afd. Medische Microbiologie

7 juni 2016

L.A. Mekuria

### **Retention in care, viral suppression, treatment adherence and quality of life in a public antiretroviral therapy program in Addis Ababa, Ethiopia**

Promotores: prof. dr. M.A.G. Sprangers en

prof. dr. J.M. Prins

AMC Amsterdam, afd. Medische Psychologie en Sectie

Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en AIDS, afd.

Inwendige Geneeskunde

8 juni 2016

P.E.B. Verwer

### **Chitinases in invasive fungal infections**

Promotor: Prof. dr. H.A. Verbrugh (emeritus)

Co-promotores: dr. W.W.J. van de Sande en

dr. I.A.J.M. Bakker-Woudenberg

Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie &

Infectieziekten

## ORATIE

24 mei 2016

B.N.M. Sinha

### **Hoogleraar met leeropdracht Medische Microbiologie, in het bijzonder Microbiële Pathogenese en Therapie**

Titel oratie: "Focus by Diversification"

UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie

# Trends en determinanten van resistentie van *Neisseria gonorrhoeae* in Nederland

S. Hofstraat, B. van Benthem, A. van Dam, I. Linde

## Samenvatting

De Gonokokken Resistentie tegen Antibiotica Surveillance (GRAS) in Nederland werd geanalyseerd om trends en determinanten van verminderde ceftriaxon- en azitromycinegevoeligheid te identificeren. GRAS omvat bijna 80 procent van de Centra Seksuele Gezondheid in Nederland. Van elke patiënt met een positieve gonorroekweek werd de minimale remmende concentratie (MRC) voor antibiotica bepaald via E-test. Tijdtrends werden onderzocht met jaarlijkse geometrische gemiddelden. Determinanten voor verminderde ceftriaxon-gevoeligheid (MRC > 0,016 mg/l) en resistentie voor azitromycine (MRC > 0,5 mg/l) werden geïdentificeerd met gestratificeerde logistische regressieanalyse. Tussen 2007 en 2014 werden 10.321 isolaten getest voor *Neisseria gonorrhoeae*-gevoeligheid. Isolaten vertoonden een significante toename in MRC over de tijd voor azitromycine ( $p < 0,0001$ ). In het multivariabele logistische regressiemodel bleken een niet-Nederlandse etniciteit, cliënt zijn van een sekswerker en orale gonorroe-infecties geassocieerd met verminderde ceftriaxon-gevoeligheid bij mannen die seks hebben met mannen. Bij heteroseksuele mannen waren leeftijd ( $\geq 35$  jaar) en Nederlandse etniciteit geassocieerd met verminderde ceftriaxon-gevoeligheid, terwijl heteromannen met ceftriaxon-gevoelige gonorroe-infecties vaker een chlamydia co-infectie hadden. Voor vrouwen waren leeftijd ( $\geq 35$  jaar), werken als sekswerker, gewaarschuwd zijn en anale of orale gonorroe-infecties geassocieerd met verminderde ceftriaxon-gevoeligheid. Concluderend is er geen verminderde ceftriaxon-gevoeligheid over de tijd aangetoond in Nederland tussen 2007 en 2014. Echter, determinanten geassocieerd met een verminderde ceftriaxon-gevoeligheid zijn geïdentificeerd en kunnen worden gebruikt voor gerichte interventiestrategieën.

## Abstract

The Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance (GRAS) in the Netherlands was analysed to identify trends and determinants of decreased ceftriaxone and azithromycin susceptibility.

Currently, GRAS includes almost 80 per cent of STI centres in the Netherlands. From each patient with a positive

gonorrhoea culture, the minimum inhibitory concentration (MIC) was determined using E-tests. Time trends were assessed by geometric means. Determinants for decreased ceftriaxone susceptibility (MIC > 0.016 mg/L) and resistance for azithromycin (MIC > 0.5 mg/L) were assessed using stratified logistic regression. Between 2007 and 2014, 10,321 isolates were tested for *Neisseria gonorrhoeae* susceptibility. Isolates showed a significant increase in MIC over time for azithromycin ( $p < .0001$ ). The multivariable logistic regression model showed that non-Dutch ethnicity, clients of commercial sex workers (CSW) and oral gonorrhoea infections were associated with reduced ceftriaxone susceptibility in MSM. Among heterosexual males, age and Dutch ethnicity were associated with decreased ceftriaxone susceptibility whilst a chlamydia co-infection was a protective factor. In women, age ( $\geq 35$  years), being a CSW, notified and anorectal or oral gonorrhoea infections were associated with decreased ceftriaxone susceptibility. In conclusion, decreased ceftriaxone susceptibility over time was not found in the Netherlands between 2007 and 2014. However, determinants associated with reduced ceftriaxone susceptibility were detected and can be used for targeted intervention strategies.

## Inleiding

Gonorroe, veroorzaakt door *Neisseria gonorrhoeae*, is de tweede meest voorkomende bacteriële seksueel overdraagbare aandoening (soa) in Nederland. In 2014 werden bij de Centra Seksuele Gezondheid (CSG's, onderdeel van de GGD) werden in 2014 4594 gevallen van gonorroe gemeld, waarvan de meeste gevallen voorkwamen bij mannen die seks hebben met mannen (MSM): 9,5 procent werd positief getest in vergelijking

S. Hofstraat, B. van Benthem, Centrum voor Epidemiologie en Surveillance, Centrum voor Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, A. van Dam, I. Linde, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid GGD Amsterdam. Correspondentieadres: S. Hofstraat, Centrum voor Epidemiologie en Surveillance, Centrum voor Infectieziektebestrijding, RIVM, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven. Tel. 030-2742864, e-mail: sanne.hofstraat@rivm.nl.

met 1,9 procent en 1,8 procent bij heteroseksuele mannen en vrouwen.<sup>1</sup>

Derde generatie cefalosporines zoals ceftriaxon en cefotaxim zijn de huidige eerstelijns geneesmiddelen voor gonorrhoe in de meeste landen. In Nederland is ceftriaxon de medicatie van eerste keus sinds 2006.<sup>2</sup> De Nederlandse richtlijnen bevelen aan om patiënten met symptomen van een gonorrhoe-infectie met ceftriaxon te behandelen en, indien een co-infectie met *Chlamydia* niet is uitgesloten, ook azitromycine te geven.<sup>3,4</sup> Symptomatische gonorrhoegevallen kunnen dus ook een dubbele behandeling met ceftriaxon en azitromycine krijgen. Daarnaast wordt aanbevolen om patiënten met symptomatische urethritis niet verdacht van gonorrhoe alleen te behandelen met azitromycine en alleen aanvullende behandeling te geven met ceftriaxon als de testresultaten voor gonorrhoe positief zijn.<sup>3,4</sup> De gevoeligheid van *N. gonorrhoeae* voor cefalosporines zoals ceftriaxon neemt af. Inmiddels is in Nederland een geval van falende therapie met cefotaxim bekend<sup>5</sup> en voor ceftriaxon is in sommige landen inmiddels ook resistentie vastgesteld.<sup>6-13</sup> Bovendien zijn de eerste multiresistente *N. gonorrhoeae*-mutanten waargenomen in Frankrijk<sup>14</sup> en Spanje<sup>15</sup>. Deze snelle ontwikkeling van antibioticumresistentie bedreigt de behandeling van gonorrhoe.

Om adequate behandeling en preventie van gonorrhoe te versterken, is de Gonokokken Resistentie tegen Antibiotica Surveillance (GRAS) opgezet. Deze surveillance is aan het Nederlandse soa-surveillancenetwerk toegevoegd in 2006. In dit artikel worden de resultaten besproken van een analyse van GRAS waarbij gericht gekeken is naar trends in resistentie en waarbij determinanten van verminderde gevoeligheid voor ceftriaxon en azitromycine zijn onderzocht.

## Methoden

GRAS wordt uitgevoerd door CSG's en laboratoria verspreid over Nederland die kosteloos soa-testen en -behandeling aanbieden aan mensen met een specifiek hoog risico. Op dit moment participeren 20 van de 26 CSG's in GRAS. De onderzochte populatie bestaat uit alle cliënten van de CSG's die zijn gediagnosticeerd met een gonorrhoe-infectie. Bij cliënten met een positieve gonorroetest (op basis van NAAT) werd voor de start van de behandeling een kweek afgenomen en een gevoeligheidsbepaling gedaan. De antimicrobiële gevoeligheid van de gonorrhoe-isolaten werd bepaald door verschillende laboratoria die samenwerken met de CSG's. De isolaten werden getest voor ceftriaxon, cefotaxim, azitromycine en ciprofloxacine, en optioneel penicilline, spectinomycine en tetracycline, met behulp van een E-test (bioMérieux) om de minimale remmende concentratie (MRC) te bepalen. Voor iedere cliënt werden epidemiologische en klinische data verzameld, evenals de verschillende

testuitslagen. Gegevens werden geregistreerd in de onlineapplicatie SOAP<sup>1</sup> van het RIVM als onderdeel van de nationale soa-surveillance van de CSG's, aangevuld met MRC-waarden voor iedere gonorrhoeepatiënt sinds 2006. Wanneer patiënten positief bevonden werden voor gonorrhoe op meer dan één anatomische afnameplaats, werd de ECDC-richtlijn gehanteerd.<sup>16</sup> Voor mannen werd de volgende volgorde van rapportage gehanteerd: oraal, rectaal, urethraal, anders. Voor vrouwen was de rapportagevolgorde als volgt: oraal, cervicaal, anders anogenitaal, anders.

Analyses in dit onderzoek zijn gebaseerd op GRAS-resultaten van 2007 tot en met 2014. Naast beschrijvende analyses van de onderzoekspopulatie zijn tijdtrends geanalyseerd. Deze trends over de tijd zijn onderzocht met behulp van een lineaire regressieanalyse van de logaritmische MRC voor ceftriaxon en azitromycine en op basis van jaarlijks berekende geometrische gemiddelden. Risicofactoren voor een verminderde gevoeligheid voor ceftriaxon en resistentie voor azitromycine zijn bepaald met logistische regressieanalyse. De gebruikte breekpunten zijn conform de EUCAST-richtlijnen.<sup>17</sup> Omdat bij zeer weinig isolaten het 0,125 mg/l-breekpunt voor ceftriaxonresistentie werd gevonden, werden isolaten met een MRC groter dan 0,016 mg/l voor ceftriaxon als verminderd gevoelig beschouwd.

In dit onderzoek zijn factoren onderzocht die zijn geassocieerd met een MRC van meer dan 0,5 mg/l voor azitromycine en een MRC van meer dan 0,016 mg/l voor ceftriaxon. Voor de multivariabele analyses zijn alle variabelen geïnccludeerd die klinisch relevant of statistisch significant ( $p < 0,2$ ) waren. De statistische analyses zijn uitgevoerd met behulp van SAS software, versie 9.3 (VMware, Inc).

## Resultaten

Tussen 2007 en 2014 werd voor 10.321 patiënten een gevoeligheidsbepaling gedaan voor *N. gonorrhoeae*. Dit is 49,7 procent van alle patiënten ( $n = 20.773$ ) die met een gonorrhoe-infectie zijn gediagnosticeerd bij de deelnemende CSG's gedurende die periode. De meeste patiënten met een kweek waren man (84,9 procent). 63 procent van de patiënten met gonorrhoe was afkomstig uit de groep MSM en 43 procent was van Nederlandse afkomst (zie tabel 1). Tabel 1 laat ook zien dat het merendeel van de MSM ouder was dan 35 jaar terwijl de meeste vrouwen (66,1 procent) jonger dan 25 jaar waren. 15 procent van de vrouwen werkt als sekswerker en 13 procent van de heteroseksuele mannen was cliënt van een sekswerker. De meeste nieuwe hiv-infecties werden gediagnosticeerd onder MSM (3,3 procent). Patiënten met een gonorrhoe-isolaat verschilden significant van patiënten zonder isolaat voor de belangrijkste demografische kenmerken. Patiënten met een isolaat waren vaker man, ouder, MSM, niet-Nederlands en



**Tabel 1.** Kenmerken van gonorroepatiënten (n = 10.321) in Centra Seksuele Gezondheid met een kweek beschikbaar voor een gevoeligheidsbepaling, 2007–2014.

	MSM (n = 6486)	Heteroseksuele mannen (n = 2297)	Vrouwen (n = 1538)	Totaal (n = 10.321)
Leeftijd (jaren)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
< 25	1026 (15,8)	922 (40,1)	1016 (66,1)	2964 (28,7)
25-35	2229 (34,4)	841 (36,6)	329 (21,4)	3399 (32,9)
≥ 35	3231 (49,8)	534 (23,3)	193 (12,5)	3958 (38,4)
Etniciteit				
Nederlands	2878 (44,4)	908 (39,5)	662 (43,0)	4448 (43,1)
Niet-Nederlands	3608 (55,6)	1389 (60,5)	876 (57,0)	5873 (56,9)
Sekswerker				
Nee	6311 (97,3)	2281 (99,5)	1311 (84,8)	9903 (96,0)
Ja, in laatste 6 maanden	175 (2,7)	16 (0,5)	227 (15,2)	418 (4,1)
Cliënt van sekswerker				
Nee	6377 (98,3)	2005 (87,3)	1521 (98,9)	9903 (96,0)
Ja, in laatste 6 maanden	109 (1,7)	292 (12,7)	17 (1,1)	418 (4,1)
Nieuwe hiv-infectie				
Nee	6270 (96,7)	2287 (99,6)	1536 (99,9)	10.093 (97,8)
Ja	216 (3,3)	10 (0,4)	2 (0,1)	228 (2,2)
Resistentie volgens EUCAST				
Ceftriaxon	-	-	-	-
Azitromycine	289 (4,5)	47 (2,1)	42 (2,7)	378 (3,7)

**Tabel 2.** Kenmerken van gonorroepatiënten (n = 20.773) van Nederlandse CSG met en zonder een kweek voor een gevoeligheidsbepaling, 2007-2014.

	Gonorroepatiënten met een kweek (n = 10.321)				Gonorroepatiënten zonder een kweek (n = 10.452)			
	MSM (n = 6486)	Hetero- seksuele mannen (n = 2297)	Vrouwen (n = 1538)	Totaal (n = 10.321)	MSM (n = 5832)	Hetero- seksuele mannen (n = 1497)	Vrouwen (n = 3123)	Totaal (n = 10.452)
Leeftijd (jaren)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<25	1026 (15,8)	922 (40,1)	1016 (66,1)	2964 (28,7)	1019 (17,5)	601 (40,2)	1862 (59,6)	3482 (33,3)
25-35	2229 (34,4)	841 (36,6)	329 (21,4)	3399 (32,9)	1962 (33,7)	484 (32,3)	737 (23,6)	3183 (30,5)
≥35	3231 (49,8)	534 (23,3)	193 (12,5)	3958 (38,4)	2851 (48,9)	412 (27,5)	524 (16,8)	3787 (36,2)
Etniciteit								
Nederlands	2878 (44,4)	908 (39,5)	662 (43,0)	4448 (43,1)	3253 (55,8)	818 (54,6)	1792 (57,4)	5863 (56,1)
Niet-Nederlands	3608 (55,6)	1389 (60,5)	876 (57,0)	5873 (56,9)	2579 (44,2)	679 (45,4)	1331 (42,6)	4589 (43,9)
Sekswerker								
Nee	6311 (97,3)	2281 (99,5)	1311 (84,8)	9903 (96,0)	5679 (97,4)	1474 (98,5)	2506 (80,2)	9659 (92,4)
Ja, in laatste 6 maanden	175 (2,7)	16 (0,5)	227 (15,2)	418 (4,1)	153 (2,6)	23 (1,5)	617 (19,8)	793 (7,6)
Cliënt sekswerker								
Nee	6377 (98,3)	2005 (87,3)	1521 (98,9)	9903 (96,0)	5710 (97,9)	1282 (85,6)	3077 (98,5)	10.069 (96,3)
Ja, in laatste 6 maanden	109 (1,7)	292 (12,7)	17 (1,1)	418 (4,1)	122 (2,1)	215 (14,4)	46 (1,5)	383 (3,7)
Nieuwe hiv-infectie								
Nee	6270 (96,7)	2287 (99,6)	1536 (99,9)	10.093 (97,8)	5661 (97,1)	1490 (99,5)	3120 (99,9)	10.271 (98,3)
Ja	216 (3,3)	10 (0,4)	2 (0,1)	228 (2,2)	171 (2,9)	7 (0,5)	3 (0,1)	181 (1,7)

**Tabel 3.** Kenmerken van gonorroepatiënten (n = 6134) in Centra Seksuele Gezondheid met een kweek beschikbaar voor een gevoeligheidsbepaling, 2011-2014.

	MSM (n = 3828)	Heteroseksuele mannen (n = 1338)	Vrouwen (n = 968)	Totaal (n = 6134)
Leeftijd (jaren)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
< 25	721 (18,8)	579 (43,3)	671 (69,3)	1971 (32,1)
25-35	1308 (34,2)	493 (36,8)	190 (19,6)	1991 (32,5)
≥ 35	1799 (47,0)	266 (19,9)	107 (11,1)	2172 (35,4)
Etniciteit				
Nederlands	923 (24,1)	431 (32,2)	321 (33,2)	1675 (27,3)
Niet-Nederlands	2905 (75,9)	907 (67,8)	647 (66,8)	4459 (72,7)
Sekswerker				
Nee	3710 (96,9)	1327 (99,2)	830 (85,7)	5867 (95,6)
Ja, in laatste 6 maanden	117 (3,1)	11 (0,8)	138 (14,3)	266 (4,3)
Cliënt van sekswerker				
Nee	3749 (97,9)	1160 (86,7)	959 (99,1)	5868 (95,7)
Ja, in laatste 6 maanden	79 (2,1)	178 (13,3)	8 (0,8)	265 (4,3)
Nieuwe hiv-infectie				
Nee	3722 (97,2)	1289 (96,3)	967 (99,9)	5987 (97,6)
Ja	106 (2,8)	4 (0,3)	1 (0,1)	111 (1,8)

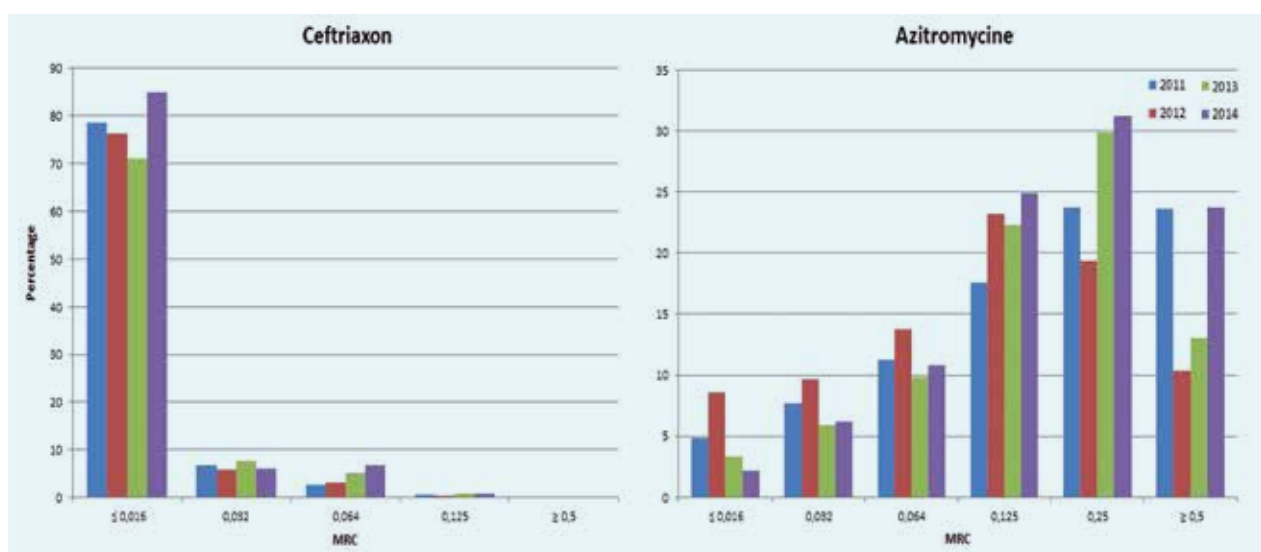
hiv-positief (zie tabel 2). Het totale percentage isolaten is gedaald van 60,7 procent van alle diagnoses in 2007 tot 41,6 procent in 2014. De meeste isolaten waren afkomstig uit stedelijke gebieden in Nederland; Amsterdam was verantwoordelijk voor 62,3 procent van alle isolaten tussen 2007 en 2014.

Azitromycine en ceftriaxon zijn in 2011 opgenomen in GRAS en in tabel 3 staan de kenmerken van gonorroepatiënten met een isolaat tussen 2011 en 2014.

Figuur 1 geeft de verdeling van MRC-waarden voor ceftriaxon en azitromycine over de tijd. Voor azitromycine had het grootste deel van de isolaten een MRC van 0,250 mg/l. Voor ceftriaxon hadden de meeste isolaten een MRC ≤ 0,016 mg/l. In 2014 hadden twee isolaten een MRC van 0,125 mg/l voor ceftriaxon.

Zestien cefotaximresistente isolaten hadden ook een verlaagde gevoeligheid voor azitromycine. Zesentwintig isolaten met een verminderde gevoeligheid voor ceftriaxon

**Figuur 1.** MRC-waarden van gevoeligheid voor ceftriaxon\* en azitromycine\* voor *N. gonorrhoeae* van patiënten van Centra Seksuele Gezondheid, 2011-2014.



\* Azitromycine en ceftriaxon zijn in GRAS geïncorporeerd sinds 2011.

**Tabel 4.** Geometrische gemiddelden van de MRC per jaar voor ceftriaxon en azitromycine, 2011-2014.

	Ceftriaxon	Azitromycine
Jaar	Geometrisch gemiddelde (95%-BI)	Geometrisch gemiddelde (95%-BI)
2011	0,0063 (0,0059-0,0066)	0,1595 (0,1492-0,1705)
2012	0,0043 (0,0041-0,0046)	0,1058 (0,0994-0,1125)
2013	0,0058 (0,0055-0,0062)	0,1518 (0,1430-0,1624)
2014	0,0056 (0,0053-0,0059)	0,1726 (0,1641-0,1816)

waren ook minder gevoelig voor azitromycine. In totaal hadden 1471 isolaten tussen 2007 en 2014 een verminderde gevoeligheid voor twee typen antibiotica (azitromycine, cefotaxim, ciprofloxacine of ceftriaxon) en 197 isolaten voor drie typen. 10 isolaten waren verminderd gevoelig voor alle vier geteste antibiotica in de afgelopen 8 jaar.

Tabel 4 toont de geometrische gemiddelden van de MRC per jaar per antibioticum. Rekenend met log-getransformeerde MRC-waarden in een lineair regressiemodel was er een significante toename in MRC over de tijd voor azitromycine ( $p < 0,0001$ ). Er werd geen trend gevonden voor ceftriaxon ( $p = 0,96$ ).

#### Determinanten voor gevoeligheid van ceftriaxon

Tabel 5 laat de resultaten van de uni- en multivariabele analyses voor ceftriaxon gevoeligheid zien.

**MSM.** In het multivariabele model bleken een niet-Nederlandse etniciteit, cliënt zijn van een sekswerker en een orale gonorrhoe-infectie geassocieerd met een verminderde ceftriaxon gevoeligheid bij MSM.

**Heteroseksuele mannen.** In het multivariabele model waren leeftijd (35 jaar en ouder) en een Nederlandse etniciteit geassocieerd met een verminderde ceftriaxon gevoeligheid, terwijl heteromannen met een ceftriaxon gevoelige gonorrhoe-infectie vaker een co-infectie met *Chlamydia* hadden.

**Vrouwen.** Vrouwen van 35 jaar en ouder, die sekswerker waren, een anale of orale gonorrhoe-infectie hadden en gewaarschuwd waren, hadden een significant verhoogd risico op een gonorrhoe-infectie met een verminderde gevoeligheid voor ceftriaxon in het multivariabele logistische regressiemodel.

#### Determinanten voor gevoeligheid van azitromycine

Tabel 6 laat de resultaten zien van de uni- en multivariabele analyses van azitromycine gevoeligheid onder MSM, heteroseksuele mannen en vrouwen.

**MSM.** Onder MSM was de verminderde gevoeligheid voor azitromycine hoger bij Nederlanders dan bij niet-Nederlanders en bij jongeren (jonger dan 25). Ook als men niet had aangegeven een vaste of losse partner te hebben, werd er vaker een verminderde gevoeligheid voor azitromycine geconstateerd.

**Heteroseksuele mannen.** Voor heteroseksuele mannen waren een leeftijd van 25 jaar en ouder en een Nederlandse nationaliteit significant geassocieerd met een verminderde gevoeligheid voor azitromycine.

**Vrouwen.** Voor vrouwen waren het hebben van een Nederlandse etniciteit en het werken als sekswerker significant geassocieerd met een verminderde gevoeligheid voor azitromycine in het multivariabele model, terwijl vrouwen met een azitromycine gevoelige gonorrhoe-infectie vaker een co-infectie met *Chlamydia* hadden.

Omdat het merendeel van de gegevens afkomstig was van de CSG in Amsterdam zijn de analyses herhaald zonder de Amsterdamse data. Er werden verschillen gevonden in determinanten voor gevoeligheid van beide antibiotica (data worden niet getoond). Bij de analyses naar gevoeligheid van ceftriaxon zonder gegevens uit Amsterdam bleek dat voor MSM de determinanten werken als sekswerker en een anorectale gonorrhoe-infectie ook nog relevant waren. Bij heteromannen was het hebben van een *Chlamydia* co-infectie ook significant geassocieerd met een verminderde gevoeligheid voor ceftriaxon en voor vrouwen was de determinant leeftijd ook nog relevant. Voor azitromycine veranderde het model zonder gegevens uit Amsterdam ook deels; voor MSM bleek condoomb gebruik ook nog een relevante determinant, evenals een *Chlamydia* co-infectie bij vrouwen, en leeftijd en soort partner bij heteroseksuele mannen.

#### Discussie

De data van de GRAS-surveillance over de gevoeligheid van *N. gonorrhoeae* toonden geen significante stijging in MRC voor ceftriaxon. Er werd wel een trend in de tijd gevonden van afgenomen gevoeligheid van azitromycine. Tot op heden is er geen resistentie voor ceftriaxon gerapporteerd. Voor azitromycine was het percentage isolaten dat resistent was volgens de EUCAST-norm de afgelopen jaren het hoogst onder MSM (4,5%). Tussen 2007 en 2014 kwam een verminderde gevoeligheid voor twee typen antibiotica in totaal bij 1471 gonorrhoe-isolaten voor. Honderdzevenennegentig isolaten waren verminderd gevoelig voor drie typen antibiotica en 10 isolaten waren verminderd gevoelig voor alle 4 geteste antibiotica in de laatste 8 jaar. Alle isolaten waren echter nog wel gevoelig voor ceftriaxon, omdat bij deze analyse de maat voor verminderde gevoeligheid voor ceftriaxon op een MRC groter dan 0,016 mg/l gesteld is.

De determinanten voor een verminderde gevoeligheid van gonorrhoe voor de onderzochte antibiotica

**Tabel 5.** Univariabele en multivariabele analyses voor verminderde gevoeligheid van *N. gonorrhoeae* voor ceftriaxon bij patiënten in Centra Seksuele Gezondheid, 2011-2014.

	Univariabele analyses OR (95%-BI)			Multivariabele analyses OR (95%-BI)		
	MSM (n = 3461)	Hetero- seksuele mannen (n = 1143)	Vrouwen (n = 869)	MSM (n = 3461)	Hetero- seksuele mannen (n = 1143)	Vrouwen (n = 869)
Jaar				-	-	-
2011	Ref	Ref	Ref			
2012	1,1 (0,8-1,5)	0,6 (0,3-1,1)	0,3 (0,1-0,8)			
2013	1,6 (1,2-2,1)	1,3 (0,7-2,5)	0,9 (0,5-1,7)			
2014	1,3 (1,0-1,6)	0,7 (0,4-1,4)	1,6 (0,9-2,7)			
Leeftijd (jaren)				-		
< 25	Ref	Ref	Ref		Ref	Ref
25-35	0,9 (0,7-1,2)	1,9 (1,0-3,5)	1,5 (0,9-2,7)		1,7 (0,9-3,3)	0,6-2,0
≥ 35	0,8 (0,6-1,0)	5,2 (2,8-9,6)	4,0 (2,3-7,0)		4,3 (2,3-7,9)	3,0 (1,6-5,4)
Niet-Nederlandse etniciteit	1,3 (1,0-1,7)	0,5 (0,3-0,8)	1,8 (1,0-3,0)	1,4 (1,1-1,8)	0,6 (0,4-0,9)	-
CSG-regio		*	*	-	-	-
Limburg	Ref					
Noord-Holland/Flevoland	1,3 (0,8-2,1)					
Noord-Nederland/Utrecht	0,6 (0,3-1,2)					
Zeeland/Brabant	1,6 (0,9-3,1)					
Zuid-Holland Noord	0,8 (0,4-1,7)					
Zuid-Holland Zuid	0,7 (0,4-1,2)					
Sekswerker (in laatste 6 maanden)	1,1 (0,6-1,8)	1,4 (0,2 - 11,3)	3,9 (2,4-6,5)	-	-	3,3 (1,8-6,0)
Cliënt van sekswerker (in laatste 6 maanden)	2,0 (1,2-3,4)	2,2 (1,2-4,0)	*	1,9 (1,1-3,3)	-	-
Gewaarschuwd	1,1 (0,9-1,3)	0,4 (0,2-0,8)	1,5 (1,0-2,4)	-	-	1,8 (1,1-3,0)
Geen condoomgebruik tijdens laatste sekscontact	0,7 (0,6-0,9)	0,5 (0,3-0,9)	0,8 (0,5-1,3)	0,7 (0,6-0,9)	-	-
Partner				-	-	-
Vast	Ref	Ref	Ref			
Los	1,1 (0,9-1,4)	1,8 (1,1-3,0)	1,0 (0,6-1,7)			
Onbekend	1,3 (0,8-2,1)	2,1 (0,6-7,4)	11,6 (4,5-29,8)			
Genitale/urethrale GO	0,9 (0,8-1,1)	> 999,999 (< 0,001-> 999,999)	0,4 (0,3-0,7)	-	-	-
Anorectale GO	0,8 (0,7-1,0)	*	2,2 (1,4-3,4)	0,8 (0,7-1,0)	-	1,6 (1,0-2,7)
Orale GO	1,2 (1,0 - 1,5)	2,4 (0,3-20,1)	3,6 (2,3-5,6)	1,2 (1,0-1,5)	-	2,3 (1,4-3,8)
Gelijktijdige Chlamydia-infectie	0,9 (0,7-1,1)	0,4 (0,2-0,7)	0,4 (0,3-0,7)	-	0,5 (0,3-0,9)	-

\*Aantal gevallen in de verschillende categorieën niet groot genoeg om analyse uit te voeren

verschillen per antibioticum en tussen patiënten met een verschillende seksuele voorkeur. Isolaten van MSM met een verminderde gevoeligheid of resistentie tegen azitromycine waren significant geassocieerd met een Nederlandse etniciteit. Het gebruik van een condoom tijdens het laatste seksuele contact was ook geassocieerd met een verminderde gevoeligheid voor ceftriaxon bij MSM. Een mogelijke verklaring hiervoor zou met het

moment van waarneming te maken kunnen hebben: personen brengen een bezoek aan een CSG wanneer er een indicatie is om dat te doen. Mogelijk vermoeden MSM die een CSG bezoeken een infectie met een soa en hebben zij prospectief condooms gebruikt onmiddellijk voorafgaand aan het CSG-bezoek. Dit omgekeerde effect werd eerder aangetoond in Nederland bij MSM die een gonorrhoe-infectie opdeden.<sup>18</sup>

**Tabel 6.** Univariabele en multivariabele analyses voor verminderde gevoeligheid van *N. gonorrhoeae* voor azitromycine bij patiënten in Centra Seksuele Gezondheid, 2011-2014.

	Univariabele analyses OR (95%BI)			Multivariabele analyses OR (95%BI)		
	MSM (n = 3454)	Hetero- seksuele mannen (n = 1147)	Vrouwen (n = 866)	MSM (n = 3454)	Hetero- seksuele mannen (n = 1147)	Vrouwen (n = 866)
Jaar						
2011	Ref	Ref	Ref	-	-	-
2012	0,6 (0,4-0,9)	2,3 (0,9-6,1)	0,9 (0,3-2,2)			
2013	0,7 (0,5-1,0)	2,6 (1,0-7,1)	1,1 (0,5-2,6)			
2014	0,9 (0,7-1,2)	2,4 (0,9-6,3)	1,0 (0,4-2,4)			
Leeftijd (jaren)						
< 25	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	-
25-35	0,7 (0,5-1,0)	3,3 (1,5-7,1)	1,6 (0,8-3,5)	0,8 (0,6-1,1)	3,5 (1,6-7,8)	
≥ 35	0,6 (0,4-0,8)	4,1 (1,8-9,6)	3,3 (1,5-7,1)	0,6 (0,4-0,9)	3,8 (1,6-8,8)	
Niet-Nederlandse etniciteit	0,2 (0,1-0,2)	0,3 (0,2-0,6)	0,5 (0,3-0,9)	0,2 (0,1-0,2)	0,3 (0,2-0,6)	0,4 (0,2-0,7)
CSG-regio		*	*			
Limburg	Ref			-	-	-
Noord-Holland/Flevoland	2,8 (0,7-11,6)					
Noord-Nederland/Utrecht	2,0 (0,4-10,6)					
Zeeland/Brabant	5,6 (1,2-26,1)					
Zuid-Holland Noord	4,5 (0,9-21,7)					
Zuid-Holland Zuid	48,5 (11,8-198,6)					
Sekswerker (in laatste 6 maanden)	0,2 (0,1-0,8)	2,4 (0,3 - 18,9)	2,4 (1,2-4,8)	0,2 (0,1-0,9)	-	2,5 (1,1-5,4)
Cliënt van sekswerker (in laatste 6 maanden)	0,3 (0,1-1,2)	1,7 (0,8-3,8)	*	-	-	-
Gewaarschuwd	0,8 (0,6-1,1)	0,4 (0,2-1,1)	0,9 (0,5-1,8)	-	-	-
Geen condoomgebruik tijdens laatste sekscontact	0,6 (0,5-0,8)	0,6 (0,3-2,1)	0,7 (0,3-1,4)	-	-	-
Partner						
Vast	Ref	Ref	Ref	Ref	-	-
Los	1,0 (0,8-1,3)	1,4 (0,7-2,6)	0,8 (0,4-1,5)	0,9 (0,7-1,2)		
Onbekend	2,6 (1,6-4,3)	3,0 (0,8-10,9)	1,0 (0,1-7,8)	3,0 (1,8-5,0)		
Urethrale/cervicale GO	1,3 (1,0-1,7)	> 999,999 (< 0,001 - > 999,999)	1,1 (0,5-2,8)	-	-	-
Anorectale GO	1,1 (0,9-1,5)	*	0,7 (0,3-1,5)	-	-	-
Orale GO	1,3 (1,0-1,6)	< 0,001 (< 0,001 - > 999,999)	2,2 (1,9-4,2)	-	-	-
Gelijktijdige Chlamydia-infectie	1,0 (0,8-1,4)	0,6 (0,3-1,2)	0,2 (0,1-0,5)	-	-	0,2 (0,1-0,6)

\* Aantal gevallen in de verschillende categorieën niet groot genoeg om analyse uit te voeren

Voor heteroseksuele mannen waren een oudere leeftijd (35 jaar of ouder) en een Nederlandse nationaliteit geassocieerd met een verminderde gevoeligheid voor ceftriaxon en azitromycine.

De belangrijkste determinant voor vrouwen met een verminderd gevoelige gonorrhoe-infectie was het beroep van

sekswerker. Het hebben van een orale of anorectale gonorrhoe-infectie was ook gerelateerd aan een verminderde gevoeligheid voor ceftriaxon. Orale gonorrhoe-infecties worden gezien als een potentieel reservoir voor resistentie. De huidige gedachte is dat *N. gonorrhoeae* resistent kan worden door DNA-acquisitie van commensale *Neisseria*-species die

kunnen overleven in de farynx vanwege een lagere effectiviteit van cefalosporines ter plaatse.<sup>19-21</sup> Omdat orale gonorroe-infecties veel lijken voor te komen onder sekswerkers dient toezicht te worden gehouden op opkomende resistentie. In een onderzoek naar soa bij sekswerkers in Nederland werden orale gonorroe-infecties het meest gediagnosticeerd (52,4 procent). Gezondheidsmedewerkers die betrokken waren bij dit onderzoek gaven aan dat vrouwelijke sekswerkers vaak geen condoom gebruiken tijdens orale seks, omdat zij zonder condoom een hogere vergoeding krijgen voor de seks.<sup>22</sup>

Isolaten van heteroseksuele mannen en vrouwen met een verminderde gevoeligheid voor ceftriaxon of azitromycine waren ook significant geassocieerd met de afwezigheid van een co-infectie met *Chlamydia*. Dit is eveneens gerapporteerd door Cole et al. bij isolaten van het European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (Euro-GASP) voor resistentie tegen cefixim en ciprofloxacine.<sup>23</sup> Er zijn eerder onderzoeken gedaan naar de interactie tussen gonorroe en *Chlamydia*,<sup>24-26</sup> maar een biologisch mechanisme voor deze wisselwerking is nog niet ontdekt. Een mogelijke verklaring voor de associatie tussen gonorroe-resistentie en een co-infectie met *Chlamydia* zou een verminderde fitheid van de resistente gonokok kunnen zijn. Bacteriën kunnen overleven in een bepaalde niche als zij zich kunnen aanpassen aan de lokale condities. Als de gonokok moet concurreren met *Chlamydia* voor eenzelfde niche, zal dit moeilijker gaan als het metabolisme van de bacterie negatief wordt beïnvloed door het in stand houden van de resistentie ten koste van de levensvatbaarheid. Dit mechanisme is bijvoorbeeld bekend bij meticillineresistente *Staphylococcus aureus* in competitie met niet-resistente *S. aureus*.<sup>27-29</sup>

Andere onderzoeken naar determinanten van resistentie bij *N. gonorrhoeae* laten wisselende resultaten zien. Een hogere leeftijd werd geassocieerd met verminderde gevoeligheid en resistentie voor ceftriaxon<sup>30</sup> en azitromycine<sup>31</sup>. Een associatie tussen heteromannen en een verhoogde MRC voor ceftriaxon is tevens eerder gerapporteerd.<sup>30</sup> Deze resultaten reflecteren waarschijnlijk de seksuele netwerken in verschillende landen, maar ook eventuele verschillen in richtlijnen voor antibiotica van eerste keuze die gebaseerd zijn op resistentie-surveillance.

In Nederland is een eenmalige injectie met ceftriaxon nog steeds de behandeling van eerste keuze voor ongecompliceerde gonorroe, maar onder andere het Amerikaanse en het Europese Centers for Disease Control and Prevention hebben het advies uitgevaardigd om gonorroe te behandelen met een combinatie van ceftriaxon en azitromycine. In Nederland is echter tot op heden geen klinisch falen bij ceftriaxon gerapporteerd. Daarnaast laten mathematische modellen zien dat wanneer azitromycine-resistentie in een populatie al vóórkomt, combinatietherapie resistentieontwikkeling niet langer vertraagt ten

opzichte van monotherapie met ceftriaxon.<sup>32</sup> Duo-therapie voor de behandeling van gonorroe wordt daarom vooralsnog in Nederland niet geadviseerd.

Dit onderzoek kent een aantal beperkingen. Ten eerste was er maar voor de helft van de gonorroediagnoses een isolaat beschikbaar voor een gevoeligheidsbepaling en dit percentage nam af van 60,7 procent in 2007 naar 41,6 procent in 2014. Hierdoor bleven er kleine aantallen over om analyses op uit te voeren. Reden voor de afname in isolaten is mogelijk dat de logistieke handelingen van het kweken voor sommige deelnemende CSG's moeilijk uit te voeren zijn. Ten tweede was 62,3 procent van alle isolaten afkomstig uit Amsterdam. Analyses zonder de gegevens van Amsterdam gaven deels andere resultaten; dit komt waarschijnlijk door de selectie van de populatie met een hoog risico die zich laat testen bij het CSG in Amsterdam. Ten derde is er geen moleculaire typering gedaan in dit onderzoek. Een mogelijke gonokokken-resistentie werd alleen geconfirmeerd met een E-test waardoor er niet kon worden gelinkt aan bekende clusters en er ook geen onderlinge moleculaire clustering konden worden onderzocht. Daarnaast is er over de resistentie van *N. gonorrhoeae* bij de huisarts niets bekend. Vanwege de logistieke handelingen die verbonden zijn aan GRAS, doen er geen huisartsen mee met deze surveillance.

Al met al wordt er geen duidelijke trend voor verminderde gevoeligheid voor ceftriaxon gevonden in Nederland bij bezoekers van CSG's met een gonorroe-infectie en wordt er wel een verminderde gevoeligheid aangetroffen voor azitromycine. Het huidige inzicht in mogelijke determinanten voor antimicrobiële resistentie van *N. gonorrhoeae* in Nederland is beperkt en het identificeren van risicofactoren kan bijdragen aan interventiestrategieën die per antibioticum specifiek zijn voor de doelgroep. Een mogelijke interventie op basis van de resultaten uit dit onderzoek zou zijn om condoomgebruik bij orale seks onder sekswerkers te bevorderen.

## Referenties

1. Van Oeffelen AAM, van Aar F, van den Broek IVF, Op de Coul ELM, Woestenberg PJ, Heijne JCM, et al. Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2014. Beschikbaar via: [http://www.rivm.nl/Documenten\\_en\\_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2015/juni/Sexually\\_transmitted\\_infections\\_including\\_HIV\\_in\\_the\\_Netherlands\\_in\\_2014](http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2015/juni/Sexually_transmitted_infections_including_HIV_in_the_Netherlands_in_2014).
2. Koedijk FD, van Veen MG, de Neeling AJ, et al. Increasing trend in gonococcal resistance to ciprofloxacin in The Netherlands, 2006-8. Sex Transm Infect. 2010; 86:41-5.
3. De Vries HJC, van Doornum GJJ, Bax CJ, et al. Multidisciplinaire Richtlijn Seksueel Overdraagbare Aandoeningen voor de 2e Lijn; 2012. p. 83-85. Beschikbaar via: <http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Multidisciplinaire-richtlijn-SOA-voor-de-2e-lijn-2012-13.pdf>.
4. Van Bergen J, Dekker J, Boeke J et al. NHG-Standaard Het soa-consult; 2013. Beschikbaar via: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-het-soa-consult>.
5. Van Dam AP, van Ogtrop ML, Golparian D, Mehrtens J, de Vries HJ, Unemo M. Verified clinical failure with cefotaxime 1g for treatment of gonorrhoea in the Netherlands: a case report. Sex Transm Infect 2014 Aug 11.

6. Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, et al. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:148-9.
7. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K et al. Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhoea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3538-45.
8. Tapsall J, Read P, Carmody C, et al. Two cases of failed ceftriaxone treatment in pharyngeal gonorrhoea verified by molecular microbiological methods. *J Med Microbiol* 2009; 58:683-7.
9. Chen MY, Stevens K, Tideman R, et al. Failure of 500mg of ceftriaxone to eradicate pharyngeal gonorrhoea, Australia. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1445-7.
10. Read PJ, Limnios EA, McNulty A, et al. One confirmed and one suspected case of pharyngeal gonorrhoea treatment failure following 500 mg ceftriaxone in Sydney, Australia. *Sex Health* 2013;10:460-2.
11. Unemo M, Golparian D, Hestner A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. *Euro Surveill* 2011;16: pii:19792.
12. Golparian D, et al. Four treatment failures of pharyngeal gonorrhoea with ceftriaxone (500 mg) or cefotaxime (500 mg), Sweden, 2013 and 2014. *Euro Surveill* 2014;19(30):pii=20862
13. Unemo M, Golparian D, Potocnik M et al. Treatment failure of pharyngeal gonorrhoea with internationally recommended first-line ceftriaxone verified in Slovenia, September 2011. *Euro Surveill* 2012 Jun 21;17(25): pii: 20200.
14. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Gallay A, Sednaoui P. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:1273-80.
15. Camara J, Serra J, Ayats J et al. Molecular characterization of two highlevel ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:1858-60.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe, 2012. Stockholm: ECDC; 2014.
17. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1, 2013. Växjö: EUCAST; 2013. Beschikbaar via: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/Breakpoint\\_table\\_v\\_3.1.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Breakpoint_table_v_3.1.pdf)
18. Den Daas et al. Comparing databases: determinants of sexually transmitted infections, HIV diagnoses, and lack of HIV testing among men who have sex with men. *BMC Public Health* 2015;15:1114.
19. Unemo M, Nicholas RA. Emergence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhoea. *Future Microbiol* 2012; 7:1401-22.
20. Weinstock H, Workowski KA. Pharyngeal gonorrhoea: an important reservoir of infection? *Clin Infect Dis* 2009;49:1798-800.
21. Moran JS. Treating uncomplicated *Neisseria gonorrhoeae* infections: is the anatomic site of infection important? *Sex Transm Dis* 1995;22:39-47.
22. Verscheijden MM, Woestenberg PJ, Götz HM, van Veen MG, Koedijk FD, van Benthem BH. Sexually transmitted infections among female sex workers tested at STI clinics in the Netherlands, 2006-2013. *Emerg Themes Epidemiol* 2015;12:12.
23. Cole MJ, Spiteri G, Town K, Unemo M, Hoffmann S, Chisholm SA, et al. Risk Factors for Antimicrobial-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Europe. *Sex Transm Dis* 2014;41:723-9.
24. McKenna JG, Young H, Moyes A, Smith IW. Is coexisting chlamydial infection more common in gonococcal infections with serogroup W1? *Int J STD AIDS* 1990;1:340-2.
25. Phillips DJ, Patrizio C, Moyes A, Young H. The sac-4 gene of *Neisseria gonorrhoeae* and co-existing chlamydial infection. *Sex Transm Infect* 2000;76:400-2.
26. Gretton S, Patrizio C, Young H. The sac-4 gene of *Neisseria gonorrhoeae* correlates with gonococcal subtype not co-existing chlamydial infection. *Int J STD AIDS* 2002;13:174-7.
27. Dengler V, McCallum N, et al. Mutation in the C-di-AMP cyclase dacA affects fitness and resistance of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* 2013;8:e73512.
28. Nielsen KL, Pedersen TM, et al. Fitness cost: a bacteriological explanation for the demise of the first international methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemic. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1325-32.
29. Horváth A, Dobay O, et al. Varying fitness cost associated with resistance to fluoroquinolones governs clonal dynamic of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:2029-36.
30. Trecker MA, Waldner C, Jolly A, et al. Behavioral and socioeconomic risk factors associated with probable resistance to ceftriaxone and resistance to penicillin and tetracycline in *Neisseria gonorrhoeae* in Shanghai. *PLoS One* 2014;9:e89458.
31. McLean CA, Wang SA, Hoff GL, et al. The emergence of *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to azithromycin in Kansas City, Missouri, 1999 to 2000. *Sex Transm Dis* 2004;31:73-8.
32. Xiridou M, Soetens LC, Koedijk FD, Van der Sande MA, Wallinga J. Public health measures to control the spread of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in men who have seks with men. *Epidemiol Infect* 2015;143:1575-84.

# Postoperatieve wondinfecties: incidentie- of prevalentiesurveillance?

A.P. Meijs, S.C. de Greeff, T.E.M. Hopmans, M.C. Vos, S.E. Geerlings, M.B.G. Koek

## Samenvatting

Het PREZIES-netwerk is het nationale surveillancenetwerk voor zorggerelateerde infecties (of 'zorginfecties') in Nederland. Het netwerk biedt zowel incidentie- als prevalentie-modules aan waarmee het vóórkomen van onder andere postoperatieve wondinfecties (POWI's) gemeten kan worden. Met behulp van de incidentiesurveillance kan het percentage POWI's bij een specifieke operatie nauwkeurig worden geschat. Patiënten worden gevolgd gedurende een vastgestelde periode, die doorloopt ook na ontslag uit de zorginstelling. De gemeten incidentie kan gebruikt worden om de resultaten van de eigen instelling te vergelijken met landelijk spiegelinformatie. De prevalentiesurveillance van zorginfecties bestaat uit een eenmalige meting waarbij alle zorginfecties worden geregistreerd bij patiënten die op dat moment opgenomen zijn in de instelling. Deze surveillance is bedoeld om aandachtsgebieden voor infectiepreventie binnen een zorginstelling te identificeren en om landelijke trends weer te geven. Bij de keuze voor deelname aan één of meerdere surveillances van PREZIES is het voor een zorginstelling belangrijk dat het doel dat men met de surveillance wil bereiken wordt meegewogen. Omdat de incidentie- en prevalentiesurveillance een verschillende rol hebben in het optimaliseren van het infectiepreventiebeleid van POWI's, zijn en blijven de uitkomsten van beide surveillancetypen van belang.

## Abstract

The PREZIES-network is the Dutch national surveillance network for healthcare associated infections. The network provides both incidence and prevalence modules for the surveillance of surgical site infections (SSI's). Incidence surveillance can be used to accurately estimate the incidence of SSI's for a specific surgery. Patients are followed for a fixed period of time, regardless of whether the patient is discharged from the hospital. The results can be used to compare the hospital incidence with national incidence. The prevalence surveillance of healthcare associated infections comprises a single measurement that includes all patients admitted to the hospital at the day of measurement. This surveillance is used to identify areas of interest for infection prevention in the hospital and to

analyse national trends. When choosing to participate in one or more PREZIES surveillances, it is important that the hospital considers the objectives it wants to achieve. The incidence and prevalence surveillance play different rolls in optimizing the infection prevention policy for SSI's. Therefore, the results of both types of surveillance are and continue to be important.

## Surveillance van zorggerelateerde infecties

Surveillance is een belangrijke pijler in de preventie van zorggerelateerde infecties. Het heeft als doel het vóórkomen van zorggerelateerde infecties in kaart te brengen, om zo gericht maatregelen te kunnen treffen ter verbetering van het infectiepreventiebeleid, en uiteindelijk infecties te voorkómen. In Nederland wordt de landelijke surveillance van zorggerelateerde infecties – of kortweg 'zorginfecties' – uitgevoerd binnen het PREZIES-netwerk (PREventie van ZIEkenhuisinfecties door Surveillance). Dit is een samenwerkingsverband tussen het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en deelnemende zorginstellingen. Naast het inzicht in het vóórkomen van zorginfecties op landelijk niveau, biedt het netwerk de mogelijkheid voor zorginstellingen om de eigen resultaten, gecorrigeerd voor de samenstelling van de patiëntenpopulatie ('case mix'), te spiegelen aan de landelijke resultaten.

## PREZIES: incidentie- en prevalentiesurveillance

Deelname aan het PREZIES-netwerk is vrijwillig en zorginstellingen kunnen jaarlijks besluiten te beginnen met een surveillance, of hun deelname te wijzigen of te

A.P. Meijs, epidemioloog, S.C. de Greeff, epidemioloog en afdelingshoofd zorggerelateerde infecties en antimicrobiële resistentie, T.E.M. Hopmans, senior adviseur, M.B.G. Koek, arts-epidemioloog, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, M.C. Vos, arts-microbioloog, Medische Microbiologie en Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam, S.E. Geerlings, internist-infectioloog, Divisie Interne Geneeskunde, Afdeling Infectieziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam. Correspondentieadres: A.P. Meijs, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, e-mail: anouk.meijs@rivm.nl.



stoppen. Momenteel neemt meer dan 90 procent van de Nederlandse zorginstellingen deel aan minstens één van de drie aangeboden surveillancemodules:

- incidentiesurveillance van postoperatieve wondinfecties;
- incidentiesurveillance van lijnsepsis (centraal-veneuzekathetergerelateerde sepsis);
- prevalentiesurveillance van alle soorten zorginfecties in ziekenhuizen.

Het PREZIES-netwerk biedt hiermee zowel incidentieals prevalentiesurveillance aan. Hoewel incidentie en prevalentie beide gebruikt worden om de ziektefrequentie in een populatie uit te drukken, zijn er ook belangrijke verschillen. Incidentie is een maat voor het ontstaan van nieuwe ziektegevallen en geeft het aantal personen weer dat ziek wordt gedurende een bepaalde periode. Omdat gegevens gedurende een langere periode worden verzameld, geeft een incidentiesurveillance betrouwbare schattingen van de ziektefrequentie. De gemeten incidentie kan na correctie voor de populatiesamenstelling door de deelnemende zorginstellingen gebruikt worden om de eigen resultaten te vergelijken met landelijke cijfers en geeft dus inzicht in de mate van voorkomen. In tegenstelling tot incidentie, is prevalentie het percentage personen dat een bepaalde ziekte heeft, gemeten op één specifiek moment.<sup>1</sup> Met behulp van de prevalentiesurveillance kan een instelling haar eigen prevalentiecijfers over de tijd vergelijken en aandachtsgebieden voor infectiepreventie identificeren. Daarnaast geeft het inzicht in de proportie patiënten met mogelijk te voorkomen zorginfecties ten opzichte van de gehele populatie patiënten die op dat moment aanwezig is. De methode is minder geschikt om instellingen onderling te vergelijken omdat het slechts een momentopname is en er geen correctie voor de patiëntenpopulatie wordt uitgevoerd. Een ander belangrijk verschil is dat het prevalentieonderzoek wordt uitgevoerd in de gehele patiëntenpopulatie en voor alle soorten infecties, terwijl incidentiesurveillance slechts een selectie van alle operaties of patiëntengroepen omvat en zich richt op één type infectie. De uitkomsten van een incidentiesurveillance zeggen niets of nauwelijks iets over de mogelijke uitkomsten van andere ingrepen of groepen. Vanwege de verschillen tussen de twee typen surveillance is het van belang om van tevoren vast te stellen welk doel men nastreeft met deelname en hier rekening mee te houden bij het kiezen van een surveillancemethode.

Incidentie wordt vaak gezien als de meest informatieve maat van de twee.<sup>2,3</sup> Echter, de opzet en uitvoering van een incidentiesurveillance vereisen vanwege de lange vervolgperiode een grotere tijdsinvestering in vergelijking met kortdurende prevalentie metingen. Door het incidentiecijfer te berekenen op basis van een prevalentie meting zou de registratielast verlicht kunnen worden. Theoretisch

is dit mogelijk, omdat incidentie en prevalentie van zorginfecties met elkaar verbonden zijn door middel van de infectieduur.<sup>4,5</sup> Dit is vooral interessant wanneer op basis van een kortdurende prevalentie meting een schatting gemaakt kan worden van de incidentie, bijvoorbeeld om te gebruiken voor nationale of internationale vergelijking. In dit artikel beperken we ons tot de incidentie- en prevalentiesurveillance van postoperatieve wondinfecties (POWI's) in Nederland en op de (on)mogelijkheden om de resultaten van chirurgische patiënten uit de prevalentiesurveillance te gebruiken om de incidentie van POWI's te kunnen berekenen of schatten.

### Surveillance van POWI's

Voor de evaluatie van het voorkomen van POWI's kan zowel van de incidentiesurveillance als de prevalentiesurveillance van PREZIES gebruikgemaakt worden. In beide surveillancemodules wordt een POWI volgens dezelfde gestandaardiseerde definities vastgesteld, welke zijn gebaseerd op internationale definities van de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en het European Center for Disease Control and Prevention (ECDC).<sup>6-8</sup> Deze definities zijn nadrukkelijk anders dan de definities voor infecties zoals gehanteerd door de behandelaar. Incidentie- of prevalentie-uitkomsten zijn nooit een instrument om de behandeling van de individuele patiënt te beïnvloeden. Een belangrijk verschil tussen de twee typen surveillance is de gedetailleerdheid van de gegevens die verzameld worden. In de incidentiesurveillance worden patiënten met een geselecteerd type ingreep gedurende een vaste periode gevolgd. Dit resulteert in een nauwkeurige schatting van de cumulatieve incidentie (*kader 1*) bij die specifieke ingreep. Daartegenover staat de prevalentiesurveillance, waarin alle zorginfecties worden geregistreerd bij de patiënten die op dat moment opgenomen zijn. Dit resulteert in een globaal overzicht van het aantal POWI's per operatiegroep (zoals botspierstelsel, verloskundige ingrepen en tractus digestivus), maar niet specifiek per ingreep zoals bij de incidentiesurveillance van POWI.

### Incidentiesurveillance POWI

De incidentiesurveillance van POWI is een doorlopende surveillance gericht op een selecte groep operaties – de zogeheten 'indicatoroperaties' – verdeeld over 7 operatiespecialismen. De lijst met indicatoroperaties is samengesteld op basis van advies van experts uit het veld, deels gegeven bij het tot stand komen van het VMS-veiligheidsprogramma, thema 'Voorkomen van wondinfecties na een operatie' (2008), deels gegeven voorafgaand aan het introduceren van de PREZIES-indicatoroperaties in 2012. Bij het opstellen van de lijst is gekozen voor operaties uit diverse vakgebieden welke in Nederland relatief frequent uitgevoerd worden, ook in de kleinere zorginstellingen, én waarbij variatie in

### Kader 1. POWI-cijfers

**Cumulatieve incidentie:** het aantal patiënten dat, gedurende een vooraf vastgestelde vervolgperiode, een POWI heeft ontwikkeld na een specifieke operatie, ten opzichte van het aantal patiënten dat die operatie onderging.

**Prevalentie:** het aantal patiënten dat op het tijdstip van de meting een POWI heeft (of hier nog voor behandeld wordt) ten gevolge van een operatie in de huidige opnameperiode, ten opzichte van het aantal patiënten dat geopereerd is in de opnameperiode waarin de meting plaatsvindt; voor het totaal van operaties of per operatiegroep.

incidentie van POWI tussen verschillende instellingen al was vastgesteld. Deelnemende instellingen kiezen zelf welke en hoeveel indicatoringrepen ze volgen. Voor alle operaties vallend onder de omschrijving van de indicatoringreep en uitgevoerd gedurende de periode van deelname, worden gegevens verzameld in het kader van de surveillance. Informatie over de patiënt en de operatie, de risicofactoren en de eventuele POWI's worden in de zorginstelling verzameld en verstuurd naar PREZIES.<sup>9</sup> Omdat veel POWI's pas na ontslag uit de zorginstelling ontstaan, geldt er een verplichte vervolgperiode van 30 dagen voor ingrepen waarbij geen implantaat van niet-humane oorsprong is

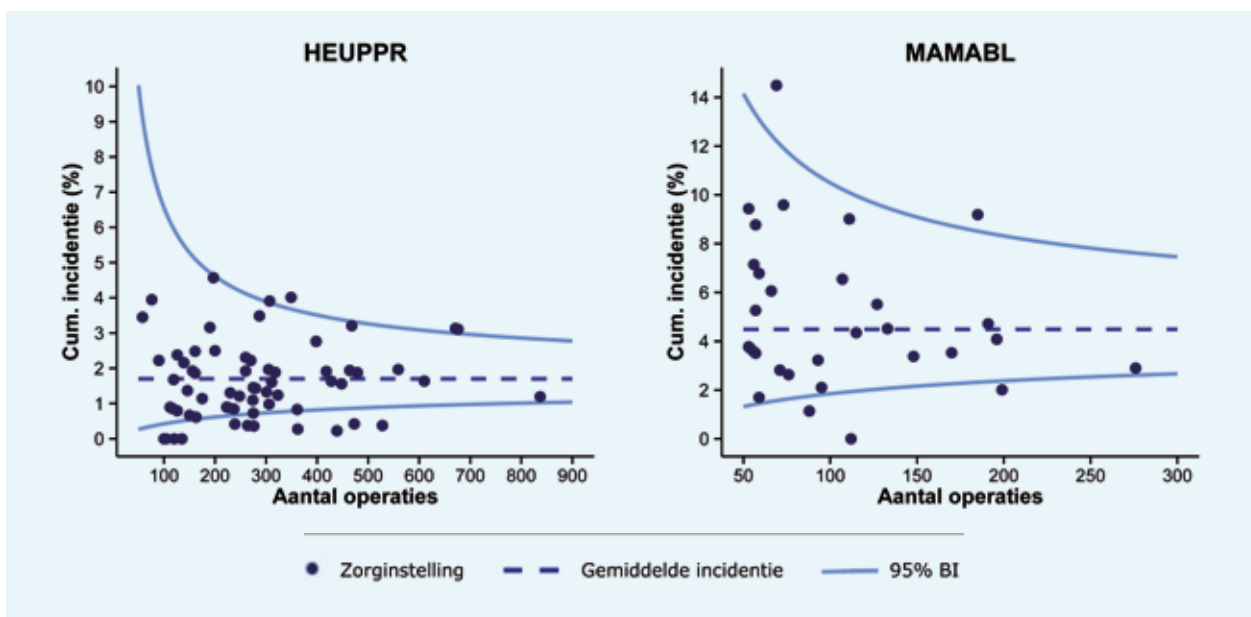
ingebracht. Voor operaties waarbij wel een implantaat van niet-humane oorsprong is ingebracht, is de duur van de vervolgperiode met ingang van 2015 verkort van één jaar naar 90 dagen. Dit is gedaan om een snellere terugkoppeling mogelijk te maken zonder dat het doel van de surveillance ondermijnd wordt, daar de verschillen in incidentie tussen een vervolgduur van 1 jaar of 90 dagen niet noemenswaardig groot zijn.<sup>10</sup>

Na het insturen van de gegevens kan de zorginstelling een digitaal overzicht van de eigen resultaten via een webapplicatie binnenhalen. Hierin worden onder andere het gemeten incidentiecijfer van de instelling, het verwachte incidentiecijfer na correctie voor de patiëntenpopulatie, en de landelijke spiegelinformatie weergegeven. Ook worden jaarlijks de landelijke cijfers geactualiseerd en gepubliceerd in een jaarrapport, waarbij de prestaties van de diverse zorginstellingen per ingreep worden gevisualiseerd in zogeheten funnelplots (zie *figuur 1*).<sup>11</sup> Iedere zorginstelling is met een stip weergegeven en de trechters (funnels) geven het 95-procentbetrouwbaarheidsinterval (95%-BI) behorende bij de gemiddelde incidentie weer. De spreiding van het 95%-BI is afhankelijk van het aantal ingrepen waarop het gemiddelde is gebaseerd en wordt kleiner naarmate het aantal ingrepen toeneemt. Zorginstellingen die buiten het 95%-BI vallen, scoren significant beter of slechter dan gemiddeld.

### Prevalentiesurveillance van zorginfecties

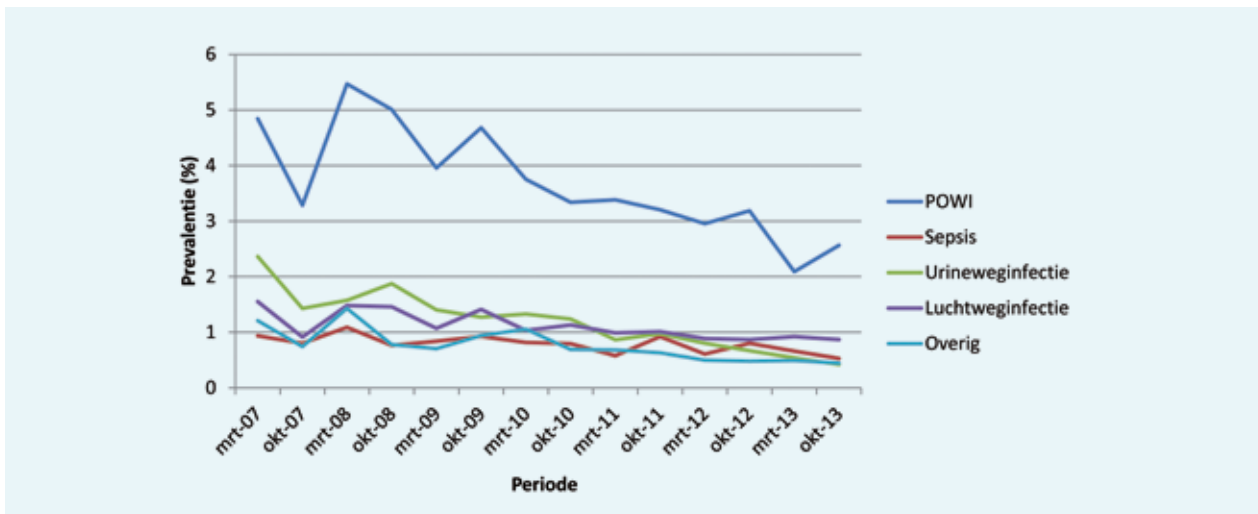
Tweemaal per jaar wordt een prevalentiesurveillance naar alle soorten zorginfecties uitgevoerd. Alle patiënten

Figuur 1. Funnelplots uit de POWI-referentiecijfers.

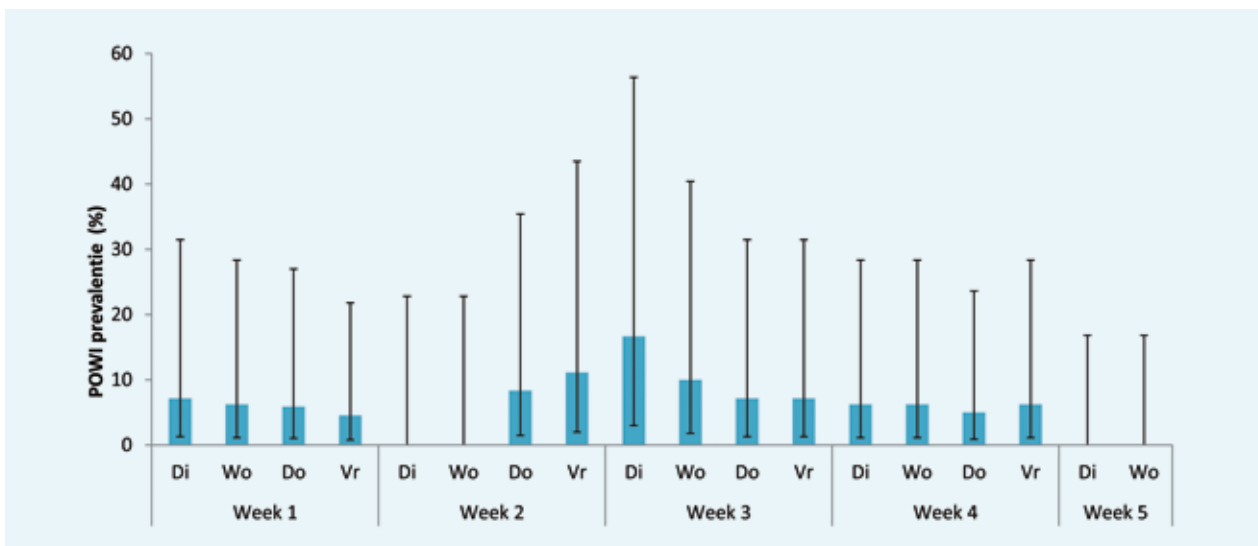


MAMABL = mamma-ablatie, HEUPPR = primaire totale heupprothese, BI = betrouwbaarheidsinterval

**Figuur 2.** Landelijke prevalentie van de meest voorkomende typen zorginfecties, per surveillancerperiode. De postoperatieve wondinfecties zijn uitgedrukt als percentage van het aantal geopereerde patiënten.



**Figuur 3.** Simulatie van de POWI-prevalentie per dag, gebaseerd op gegevens uit de incidentiesurveillance van een zorginstelling in 2010. De foutenbalken geven het 95%-BI weer behorende bij de POWI-prevalentie.



die op het moment van de meting in de instelling zijn opgenomen, worden geïncubeerd. De instelling mag zelf bepalen op welke dag of dagen gedurende de surveillancerperiode het onderzoek wordt uitgevoerd, zolang alle patiënten op één afdeling maar op dezelfde dag geïncubeerd worden. Gegevens die geregistreerd worden naast de eventuele aanwezigheid van een zorginfectie zijn onder andere patiëntkenmerken en eventuele operatiegegevens.<sup>12</sup> Een zorginfectie voldoet aan de gestelde definities indien er op de dag van de meting nog klinische symptomen zijn of als de infectie nog behandeld wordt. Na iedere surveillancerperiode ontvangen de deelnemende zorginstellingen hun persoonlijke rapportage gespiegeld aan de resultaten van alle deelnemers. In *figuur 2* wordt de landelijke

prevalentie van POWI van maart 2007 tot en met oktober 2013 weergegeven.<sup>13</sup>

### Incidentie of prevalentie van POWI

#### Berekenen van prevalentie uit incidentiegegevens

Omdat de prevalentie een eenmalige meting is, hangt de uitkomst van een prevalentiemeting sterk af van de dag waarop de meting is uitgevoerd. Om aan te geven hoe groot de invloed is van de dag van de meting, is in *figuur 3* met blauwe balken de prevalentie van POWI van een willekeurige zorginstelling weergegeven op verschillende opeenvolgende dagen binnen een maand. De verticale foutenbalken geven de 95%-BI weer. De resultaten zijn gebaseerd op het aantal chirurgische patiënten dat is

opgenomen in de zorginstelling, zoals gemeten in de incidentiesurveillance. De prevalentie schommelt in dit voorbeeld tussen de 0 en 17 procent.

#### Berekenen van incidentie uit prevalentiegegevens

Voor zorginfecties is de bekendste methode om prevalentie om te rekenen naar incidentie, de methode beschreven door Rhame en Sudderth in 1981.<sup>5</sup> De mathematische relatie tussen cumulatieve incidentie en prevalentie die zij beschrijven is:

$$\text{Cumulatieve incidentie} = \text{Prevalentie} * \frac{\text{LA}}{(\text{LN} - \text{INT})}$$

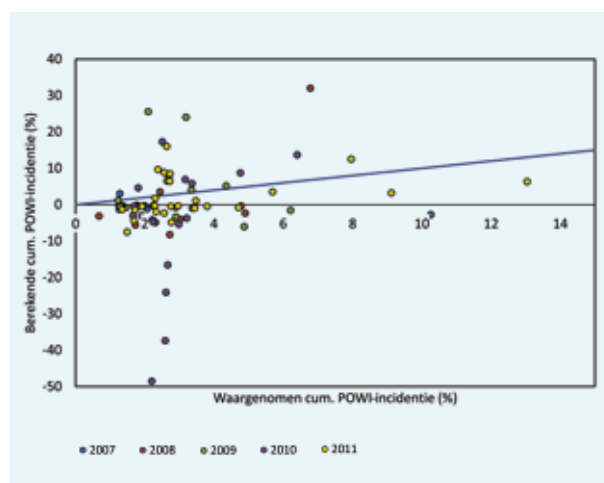
Hierbij staat LA voor de gemiddelde opnameduur van alle patiënten, LN de gemiddelde opnameduur van patiënten met een zorginfectie en INT het gemiddelde interval tussen opname en het ontstaan van de infectie. Deze methode wordt veelvuldig toegepast voor de berekening van de incidentie van zorginfecties, met overwegend goede resultaten.<sup>3,14,15</sup> Echter, wanneer we deze methode toepassen om de incidentie van POWI te berekenen, blijkt er weinig overeenstemming te zijn tussen de waargenomen en de berekende cumulatieve incidentie (zie *figuur 4*). Bovendien is het berekende incidentiecijfer vaak negatief, wat in de praktijk niet mogelijk is. Verder was het niet mogelijk om LA en LN te berekenen op basis van alleen de gegevens van de prevalentiesurveillance; het is op het moment van de meting immers nog niet bekend wanneer de patiënt ontslagen zal worden. Daarom zijn zowel deze twee maten als ook INT voor deze analyse berekend op basis van gegevens uit de incidentiesurveillance.

#### Beschouwing

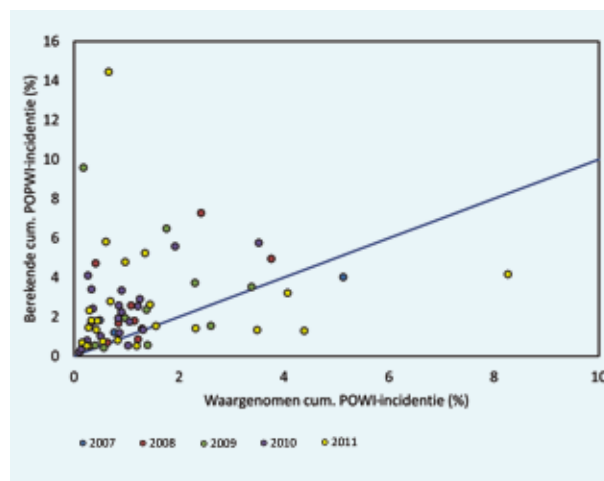
Uit de gevonden resultaten blijkt dat het berekenen van een cumulatieve incidentie van POWI op basis van een prevalentiemeting geen betrouwbare resultaten oplevert. Hier zijn verschillende redenen voor aan te wijzen. Ten eerste is er in Nederland sprake van een teruglopende opnameduur,<sup>16</sup> waardoor een steeds groter percentage POWI's pas na ontslag uit de zorginstelling of bij heropname manifest worden. Uit de meest recente incidentiecijfers blijkt zelfs dat twee op de drie POWI's worden vastgesteld nadat de patiënt is ontslagen.<sup>11</sup> Sinds 2014 worden daarom zorginfecties die al bij opname aanwezig waren en gerelateerd zijn aan een eerdere ziekenhuisopname ook meegerekend in het prevalentiecijfer. Het is echter niet bekend welk deel van de POWI's poliklinisch of door de huisarts behandeld wordt en dus niet door de prevalentiesurveillance gedetecteerd kan worden. Het grote aantal infecties na ontslag is ook de reden dat de formule van Rhame en Sudderth niet goed

toegepast kan worden om de incidentie van POWI te berekenen. De term 'LN - INT' in de formule omschrijft de periode dat patiënten met een infectie in de zorginstelling zijn opgenomen. Er wordt dus verondersteld dat de infectie optreedt voordat de patiënt is ontslagen. Aangezien de meeste patiënten pas na ontslag een POWI ontwikkelen, waardoor 'LN-INT' een negatief getal wordt, leidt deze formule vaak tot negatieve (en dus onmogelijke) incidenties. Echter, analyses gebaseerd op

**Figuur 4.** Vergelijking van de waargenomen en berekende cumulatieve POWI-incidentie, per instelling en jaar. Voor de berekende cumulatieve POWI-incidentie is gebruikgemaakt van de methode van Rhame en Sudderth. De blauwe diagonale lijn geeft de situatie weer waarin waargenomen en berekende cumulatieve incidentie exact overeenkomen.



**Figuur 5.** Vergelijking van de waargenomen en berekende cumulatieve POWI-incidentie, per instelling en jaar. Incidentiegegevens zijn alleen gebaseerd op POWI's ontstaan tijdens opname. Voor de berekende cumulatieve POWI-incidentie is gebruikgemaakt van de methode van Rhame en Sudderth. De blauwe diagonale lijn geeft de situatie weer waarin waargenomen en berekende cumulatieve incidentie exact overeenkomen.



incidentiegegevens van alleen de patiënten die tijdens opname een POWI ontwikkelden, gaven ondanks het ontbreken van negatieve incidenties, nog steeds een slechte voorspelling van de incidentie (*figuur 5*).

Een andere reden waarom het omrekenen van een prevalentie van POWI naar een incidentiecijfer onbetrouwbaar is, is dat het prevalentiecijfer gebaseerd is op een eenmalige meting van een instelling. Hierdoor is het prevalentiecijfer vaak gebaseerd op relatief kleine aantallen – immers alleen de patiënten die op dat moment in de instelling verblijven – en daardoor is er een grote variatie in prevalentie afhankelijk van de dag waarop de meting is uitgevoerd (zie *figuur 3*). Bovendien kunnen er ten gevolge van de kleine aantallen geen aparte resultaten per operatie worden weergegeven. Desondanks is een preventiesurveillance een efficiënte ‘thermometer’ waarmee snel een algemeen beeld verkregen kan worden van de stand van zaken op het gebied van infectiepreventie. Vervolgens kan met behulp van de incidentiesurveillance op operatieniveau ingezoomd worden, om zo een probleemgebied gericht te bekijken.

## Conclusie

Het PREZIES-netwerk biedt een uitgebreid systeem voor de surveillance van zorginfecties en omvat zowel incidentie- als preventiesurveillance. Wij hebben in dit artikel laten zien dat het berekenen of schatten van een incidentiecijfer op basis van een preventiesurveillance geen betrouwbare uitkomsten oplevert. Dit komt enerzijds door het grote aantal POWI's dat zich pas na ontslag openbaart, anderzijds doordat de prevalentie sterk kan variëren afhankelijk van de dag van de meting, en ten derde doordat de aantallen in de preventiesurveillance te laag zijn om te specificeren naar type ingreep.

Echter, zowel incidentie- als preventiesurveillance spelen een belangrijke rol in het optimaliseren van het infectiepreventiebeleid in een zorginstelling. Ze zijn daarnaast tevens beide van wezenlijk belang voor het opstellen van wetenschappelijke richtlijnen voor infectiepreventie, en voor het vaststellen van landelijk beleid. Het is voor een zorginstelling van belang dat het doel dat men met de surveillance wil bereiken helder wordt meegewogen in de keuze voor deelname aan een of meerdere surveillance van PREZIES. De incidentiesurveillance van POWI levert een nauwkeurige schatting op van het vóórkomen van POWI's per operatietype, welke men na correctie voor de patiëntenpopulatie kan gebruiken om zichzelf te vergelijken met de landelijke resultaten. De preventiesurveillance is een momentopname van het vóórkomen van alle type zorginfecties. Het geeft zowel een indicatie

van de aandachtsgebieden voor infectiepreventie binnen zorginstellingen als inzicht in de landelijk trends. Echter, wil een instelling gedetailleerdere informatie, dan is een incidentiesurveillance daarvoor beter toegerust.

Wij concluderen dat beide typen surveillance zich richten op afzonderlijke doelen en elkaar daarmee aanvullen. Voor de bestrijding van zorginfecties en voor het opstellen van het landelijk beleid zijn en blijven de uitkomsten van beide surveillancetypen van belang.

## Referenties

1. Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. Philadelphia: Lippincott, Raven; 1998.
2. Gravel D, Taylor G, Ofner M, Johnston L, Loeb M, et al. Point prevalence survey for healthcare-associated infections within Canadian adult acute-care hospitals. *J Hosp Infect* 2007;66:243-8.
3. Ustun C, Hosoglu S, Geyik MF, Parlak Z, Ayaz C. The accuracy and validity of a weekly point-prevalence survey for evaluating the trend of hospital-acquired infections in a university hospital in Turkey. *Int J Infect Dis* 2011;15:e684-7.
4. Freeman J, Hutchison GB. Prevalence, incidence and duration. *Am J Epidemiol* 1980;112:707-23.
5. Rhame FS, Sudderth WD. Incidence and prevalence as used in the analysis of the occurrence of nosocomial infections. *Am J Epidemiol* 1981;113:1-11.
6. RIVM. Definities ziekenhuisinfecties in PREZIES, versie 2015. [www.rivm.nl/Onderwerpen/P/PREZIES/Prevalentieonderzoek\\_Ziekenhuizen/Definities](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/P/PREZIES/Prevalentieonderzoek_Ziekenhuizen/Definities), geraadpleegd op 8 mei 2015.
7. ECDC. [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu), geraadpleegd op 8 mei 2015.
8. Horan TC, Andrus A, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-32.
9. RIVM. Protocol module Postoperatieve wondinfecties. PREZIES. [www.rivm.nl/Onderwerpen/P/PREZIES/Incidentieonderzoek\\_POWI/Protocol\\_module\\_Postoperatieve\\_wondinfecties](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/P/PREZIES/Incidentieonderzoek_POWI/Protocol_module_Postoperatieve_wondinfecties), geraadpleegd op 8 mei 2015.
10. Koek MBG, Wille JC, Isken MR, Voss A, van Benthem BH. Post-discharge surveillance (PDS) for surgical site infections: a good method is more important than a long duration. *Euro Surveill* 2015;20:pii=21042.
11. RIVM. Referentiecijfers Postoperatieve wondinfecties 2012-2014. PREZIES. [www.rivm.nl/Onderwerpen/P/PREZIES/Incidentieonderzoek\\_POWI/Referentiecijfers\\_POWI](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/P/PREZIES/Incidentieonderzoek_POWI/Referentiecijfers_POWI), geraadpleegd op 15 januari 2016.
12. RIVM. Protocol module Prevalentieonderzoek ziekenhuizen. PREZIES. [www.rivm.nl/Onderwerpen/P/PREZIES/Prevalentieonderzoek\\_Ziekenhuizen/Protocol\\_Prevalentieonderzoek\\_Ziekenhuizen](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/P/PREZIES/Prevalentieonderzoek_Ziekenhuizen/Protocol_Prevalentieonderzoek_Ziekenhuizen), geraadpleegd op 8 mei 2015.
13. RIVM. Referentiecijfers Prevalentieonderzoek ziekenhuizen. PREZIES. [www.rivm.nl/Onderwerpen/P/PREZIES/Prevalentieonderzoek\\_Ziekenhuizen/Referentiecijfers\\_Prevalentieonderzoek\\_ziekenhuizen](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/P/PREZIES/Prevalentieonderzoek_Ziekenhuizen/Referentiecijfers_Prevalentieonderzoek_ziekenhuizen), geraadpleegd op 19 mei 2015.
14. Delgado-Rodriguez M, Cueto Espinar A, Rodriguez-Contreras Pelayo R, Galvez Vargas R. A practical application of Rhame and Sudderth's formula on nosocomial infection surveillance. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1987;35:428-7.
15. Gastmeier P, Bräuer H, Sohr D, Geffers C, Forster DH, et al. Converting incidence and prevalence data of nosocomial infections: results from eight hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:31-4.
16. Smid EA, Hopmans TEM, de Greeff SC, Koek MBG. Daling van de prevalentie van zorginfecties in ziekenhuizen. *Infectieziekten Bulletin* 2013;24:251-2.

# Rekenen aan infectieziekten: de empirische basis voor epidemiologische kengetallen

J. Wallinga

## Samenvatting

In de afgelopen tientallen jaren heeft het rekenen aan infectieziekten een vaste plaats gekregen bij het bestrijden van uitbraken en het plannen van vaccinatiestrategieën in Nederland. Het soort van berekening verschilt naar gelang het specifieke bestrijdingsprobleem, de specifieke vraagstelling van beleidsmakers, en de specifieke infectie in kwestie. Bij de meeste berekeningen staan enkele epidemiologische kengetallen centraal die het beloop van een epidemie kenmerken. Hier geven we aan hoe deze kengetallen kunnen worden verkregen uit epidemiologische waarnemingen, tegenwoordig aangevuld met moleculair-epidemiologische waarnemingen, om het verspreidingspotentieel van besmettelijke ziekten te karakteriseren.

## Summary

In recent decades, mathematical epidemic models of infectious disease transmission have been increasingly used to help control outbreaks and plan vaccination strategies in the Netherlands. The calculations that are performed may differ, depending on the specific control problem at hand, the needs of policy makers, and the particular disease. The calculations are built upon a few key epidemiological variables that characterize the time course of an epidemic and the impact of interventions. Here we specify how these key variables can be obtained from epidemiological observations, now often supplemented with molecular epidemiological observations, to characterize the transmission potential of contagious diseases.

## Inleiding

In de afgelopen tientallen jaren is de dreiging van nieuwe, opkomende infectieziekten duidelijk geworden. Voorbeelden zijn de opkomst en de ontdekking van hiv in de jaren 80 van de vorige eeuw, de plotselinge opkomst en wereldwijde verspreiding van het SARS-coronavirus in 2003, de impact van de pandemie met het influenza AH1N1-virus in 2009, de uitbraak van het ebolavirus in West-Afrika in 2014, en meer recentelijk de verspreiding van het zikavirus in Zuid-Amerika. Bij de bestrijding van

dergelijke infectieziekten wordt wereldwijd steeds vaker gebruikgemaakt van berekeningen om de effectiviteit van verschillende bestrijdingsstrategieën te toetsen. Het doel van de berekeningen kan enerzijds zijn het verkennen van hoe het beloop van de epidemie zou zijn geweest indien helemaal geen interventies plaats zouden vinden, anderzijds het schatten welke intensiteit van bestrijding nodig is om de uitbraak in te dammen. Bij het schatten van de benodigde bestrijdingsintensiteit kan worden nagegaan welke bestrijdingsoptie het beste is, in welke mate interventie bijdraagt aan reductie in ziektelast, en of de verwachte reductie in ziektelast in verhouding staat tot de te maken kosten en te leveren inspanning.

Er is een toename in het gebruik van berekeningen bij het aanpassen van bestaande vaccinatieprogramma's en bij het invoeren van nieuwe vaccinaties in Nederland. Recente voorbeelden zijn de aanbidding van een extra mazelenvaccinatie op jonge leeftijd ten tijde van de mazelenuitbraak in 2013 in gemeenten met een lage vaccinatiegraad,<sup>1</sup> de invoering van de HPV-vaccinatie tegen baarmoederhalskanker voor jonge meisjes in 2011,<sup>2</sup> de invoering van hepatitis B-vaccinatie in 2009.<sup>3</sup> Omdat in Nederland wordt gestreefd naar een degelijke empirische onderbouwing voor beleidsadviezen, dient zich de vraag aan hoe voorspellingen van dergelijke rekenmodellen zich verhouden tot empirisch verkregen kennis over besmettelijke ziekten. In de meeste voorliggende gevallen waar empirische kennis, liefst op basis van klinisch onderzoek, ruim voorhanden is, zal men niet snel kijken naar uitkomsten van rekenmodellen. Maar juist in gevallen waar de empirische uitkomsten niet voorhanden zijn, omdat empirisch onderzoek te tijdrovend, te kostbaar of onethisch is, verlaat men zich op rekenmodellen. Maar waar moeten we dan de empirische basis van deze rekenmodellen zoeken?

J. Wallinga, populatiebioloog, afdeling Modelling van Infectieziekten, Epidemiologie en Surveillance, Centrum voor Infectieziektenbestrijding RIVM, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, afdeling Medische Statistiek en Bio-informatica, LUMC, Leiden, tel.: 030-2742553, e-mail: jacco.wallinga@rivm.nl.

Bij de berekeningen staan enkele epidemiologische kengetallen centraal, en de bepaling van de relevante waarden voor deze kengetallen geeft de empirische onderbouwing van de berekening. Voor het maken van gedetailleerde langetermijnprojecties zijn natuurlijk veel meer kengetallen nodig, waaronder de demografische gegevens van de populatie, de verdeling van immuniteit onder de bevolking en de effectiviteit van al genomen preventie-maatregelen. Hier beperken we ons tot de belangrijkste drie kengetallen: reproductiegetal, generatie-interval en het aandeel mensen dat bevattelijk is voor infectie.<sup>4,5</sup>

- Een eerste kengetal is het reproductiegetal, dat wordt gedefinieerd als het aantal secundaire besmettingen veroorzaakt door een primaire besmetting; het reproductiegetal is een maat voor zowel de intensiteit van transmissie als van de inspanning die geleverd moet worden om een epidemie te beteugelen.
- Een tweede kengetal is het generatie-interval, gedefinieerd als de tijdsduur tussen het tijdstip van primaire besmetting en het tijdstip van een resulterende secundaire besmetting in de transmissieketen. Het generatie-interval dicteert de tijdschaal waarop een epidemie zich ontvouwt. (Het generatie-interval wordt vaak verward met de incubatietijd, gedefinieerd als de tijdsduur tussen het tijdstip van besmetting en het tijdstip van eerste symptomen. Deze verwarring ontstaat omdat het generatie-interval en incubatietijd ongeveer gelijke waarden aannemen bij infecties waarbij de besmettelijkheid het grootst is bij het verschijnen van de eerste symptomen.)
- Voor het maken van projecties van de totale omvang van een epidemie is een derde kengetal nodig, en dat is het aandeel mensen dat bevattelijk is voor infectie in de populatie. Dat aandeel geeft een natuurlijke begrenzing aan het deel van de bevolking dat maximaal besmet kan worden indien de infectie uiterst besmettelijk is.

Er zijn meer epidemiologische kengetallen zoals de groeisnelheid van een epidemie, de verdubbelingstijd, de minimaal benodigde vaccinatiegraad voor eliminatie, de 'infection attack rate', en de verwachte leeftijd bij infectie. Deze kengetallen worden bepaald door de genoemde drie kengetallen. We behandelen dergelijke kengetallen verderop in dit artikel. Weer andere kengetallen, zoals de incubatietijd, zijn minder relevant voor het beloop van een epidemie, en we zullen niet verder op deze kengetallen ingaan in dit artikel.

## Empirische bepaling van deze epidemiologische kengetallen

### Bij een volledig waargenomen epidemie

De bepaling van deze epidemiologische kengetallen illustreren we met een concreet voorbeeld van een epidemie waarbij bijna alle gebeurtenissen zijn

waargenomen: de verspreiding van longpest in Madagaskar.<sup>6</sup> Iedereen die besmet is met longpest komt te overlijden tenzij hij of zij op tijd antibiotica krijgt. Daardoor weten we precies wie in de bevolking besmet zijn. Bij de bestrijding worden alle bekende contacten van gevallen met longpest nagegaan, zodat we weten wie wanneer door wie werd besmet.

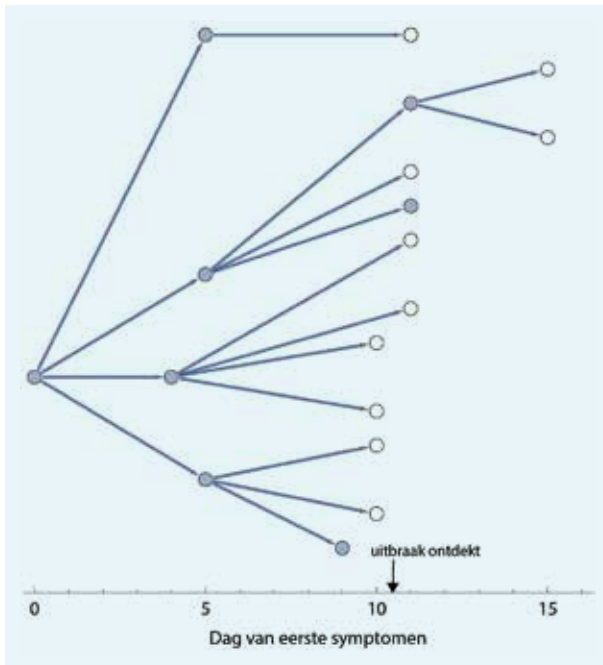
We kunnen een volledig waargenomen epidemie samenvatten in een diagram waarbij elk geval wordt weergegeven door een punt, en waarbij elke transmissie van infectie tussen twee gevallen wordt weergegeven door een lijn tussen de betreffende punten. In *figuur 1* verbeeldt de horizontale as het tijdsverloop en het moment van infectie van een geval wordt weergegeven door de horizontale positie van het betreffende punt. Het resulterende diagram wordt de transmissieboom genoemd. Aan de transmissieboom zijn de kengetallen direct af te lezen.

- Bij de transmissieboom is het individueel reproductiegetal van een geval direct af te lezen als het aantal uitgaande lijnen van het bijbehorende punt in het diagram.
- Het individueel generatie-interval van een geval is af te lezen als de lengte van de inkomende lijn naar het bijbehorende punt in het diagram.
- Van deze bevolking weten we dat longpest in de afgelopen 50 jaar niet is voorgekomen; iedereen die blootgesteld is aan infectie is ook bevattelijk. Deze kengetallen zijn dan bepaald voor elk geval in de epidemie.

Om tot bepaling van typerende waarden voor deze drie kengetallen te komen moeten we de kengetallen middelen over een groep gevallen die typerend worden geacht voor de verspreiding van infectie. Dat betekent dat we de allereerste en allerlaatste gevallen buiten beschouwing laten, omdat deze atypisch zijn (in de zin dat we bij voorbaat al weten dat een eerste geval van een epidemie minimaal één ander geval moet hebben besmet; bij voorbaat weten we over het allerlaatste geval van een epidemie dat dit geen andere gevallen kan hebben besmet). In dit voorbeeld nemen we de gevallen in de tweede generatie van infectie. Dit geeft een waarde van 2,75 voor het reproductiegetal van longpest in Madagaskar, een waarde van 4,75 dag voor het generatie-interval, en een aandeel van bevattelijken van 1 (of, als we dit als percentage willen uitdrukken: 100 procent).

Om de kengetallen vergelijkbaar te maken tussen verschillende epidemieën in verschillende populaties worden de gemiddelde waarden van kengetallen vaak vertaald naar een referentiepopulatie (een basispopulatie) waar iedereen volkomen bevattelijk is voor de infectie en waar geen preventie-maatregelen tegen infectie zijn getroffen. Dergelijke kengetallen noemen we dan het basisreproductiegetal, het basisgeneratie-interval, en het aandeel bevattelijken is dan per definitie gelijk aan 1. Voor deze vertaling

**Figuur 1.** Transmissieboom, hier als voorbeeld de verspreiding van longpest in een uitbraak in Madagaskar in 1997. Elke stip geeft een geïnfecteerd geval weer; de horizontale positie van de stip geeft het tijdstip van eerste symptomen van het geval, gemeten in dagen na begin van de uitbraak; de lijnen geven besmetting weer. Gevulde stippen geven aan dat de betreffende persoon aan de infectie is overleden, open stippen geven aan dat de betreffende persoon met antibiotica is behandeld en de infectie heeft overleefd.



Bron: Rasitorahina et al. 2000<sup>6</sup>

is het essentieel om te weten wat het aandeel bevattelijken is in de populatie die we bestuderen. In het geval van longpest is de volledige populatie bevattelijk, en daarom is de gevonden typerende waarde voor reproductiegetal van 2,75 gelijk aan de waarde van het basisreproductiegetal. Als we zouden weten dat maar de helft van de bevolking bevattelijk zou zijn voor longpest, dan vermoeden we dat de waarde voor het basisreproductiegetal ongeveer twee keer zo groot is als het gevonden reproductiegetal. We gebruiken deze uitbraak van longpest in Madagaskar als concreet voorbeeld van een uitbraak waarbij bijna alles kan worden waargenomen. Deze uitbraak werd ontdekt 11 dagen nadat het allereerste geval symptomatisch werd. Vanaf dat moment werden alle bekende besmette personen behandeld met antibiotica. Omdat bijna alle besmette personen op tijd werden gevonden en behandeld (figuur 1, open punten) vinden we voor de derde generatie van besmettingen een gemiddeld reproductiegetal van 0,18 secundaire besmetting per geval. De uitbraak dooft dus heel snel uit zodra antibiotische therapie wordt toegediend aan besmette personen en hun contacten. Contactopsporing en behandeling met antibiotica vormen een uiterst effectieve bestrijding van longpest.

### Bij onvolledig waargenomen uitbraken

Bij bijna alle uitbraken zijn de gegevens niet compleet. Hoe groter de epidemie, hoe groter de kans dat er een meting ontbreekt. En voor veel infectieziekten leiden niet alle besmettingen tot duidelijke symptomen, zodat deze besmettingen vaak niet bekend zijn bij de onderzoekers. De manier waarop we in deze situaties de epidemiologische kengetallen boven water kunnen halen, heeft veel weg van een statistische analyse van een experiment met ontbrekende waarden (een 'missing data'-analyse). Soms kan gebruikgemaakt worden van andere informatie, zoals de sociale contacten, een risico voor overdracht van infecties. Een dergelijke aanpak is toegepast op een van de eerste uitbraken van het influenza A(H1N1)dm09-virus in Europa, een uitbraak in een kostschool in Engeland. Er was uitgebreide achtergrondinformatie over de mensen op deze school en hun onderlinge contacten. Van de mensen op deze school die symptomen ontwikkelden, kennen we de eerste ziektedag. Op basis hiervan kunnen we reconstrueren hoe de epidemie verlopen kan zijn. Dat wil zeggen: we bepalen welke mogelijke transmissiebomen de waarnemingen verklaren en leiden hier weer de kengetallen uit af.<sup>7</sup> Soms hebben we alleen informatie over het tijdstip van eerste symptomen voor een kleine populatie waarbij iedereen contact heeft met elkaar zoals in een huishouden, in een schoolklas of in een klein dorp. Dan kunnen we nog wel het generatie-interval bepalen, maar er is te weinig informatie om iets te zeggen over het reproductiegetal of over het aandeel bevattelijken in de populatie. We kunnen dan voor een dergelijke dataset alle mogelijke besmettingsroutes in een huishouden één voor één aflopen. Op deze manier vinden we de verdeling van het generatie-interval, en daarmee het gemiddelde generatie-interval.<sup>8</sup> Deze methode is gebruikt om het generatie-interval voor een reeks infectieziekten te bepalen (tabel 1). Meestal is alleen informatie beschikbaar over het tijdstip van eerste symptomen in een grote populatie en weten we uit andere studies hoe het generatie-interval verdeeld is. Dat was het geval bij de uitbraak van het SARS-coronavirus in 2003. Dan kunnen we het reproductiegetal bepalen door alle mogelijke transmissiebomen langs te gaan, en de aannemelijkheid van alle transmissiebomen te bepalen. Deze methode wordt vaak gebruikt bij nieuwe, opkomende infecties om de epidemische curve te vertalen in een curve van reproductiegetal. We kunnen dan aflezen of het reproductiegetal boven 1 ligt (de uitbraak is dan niet onder controle en er is meer inzet van bestrijding nodig), of het reproductiegetal in de buurt van 1 ligt (de uitbraak is vrijwel onder controle maar de incidentie van infectie daalt nog niet), of dat het reproductiegetal kleiner dan 1 is (de uitbraak wordt beteugeld en de incidentie van infectie daalt).<sup>9</sup>



**Tabel 1.** Karakteristieke generatie-intervallen, de tijdsduur tussen opeenvolgende infecties in een transmissieketen.

Ziekteverwekker	Generatie-interval (dagen)
Norovirus	1,9
Influenza AH <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	2,2
Influenza AH <sub>1</sub> N <sub>1</sub> pdm09	2,8
RSV	7,5
SARS	8,4
Mazelen	11,7
Waterpokken	14,0
Pokken	17,7
Bof	18,0
Rodehond	18,3
Kinkhoest	22,8
Hepatitis A	26,9

Bron: Vink et al. 2014<sup>8</sup>

### Hoe de groeisnelheid en verdubbelingstijd van een epidemie bepaald worden door de epidemiologische kengetallen

Het reproductiegetal en het generatie-interval tezamen bepalen hoe snel de epidemie groeit en wat de karakteristieke verdubbelingstijd is. (De verdubbelingstijd is de tijdsduur waarin het aantal gevallen verdubbelt.) Als we de verdeling weten van de individuele generatie-intervallen, dan kunnen we de verdubbelingstijd van de epidemie precies bepalen, als we alleen het gemiddelde generatie-interval kennen, dan kunnen we de werkelijke waarde redelijk nauwkeurig benaderen. Omgekeerd betekent dit dat we ook het reproductiegetal terug kunnen schatten uit de waargenomen verdubbelingstijd. Om het reproductiegetal te schatten verheffen we 2 tot de macht van de verhouding tussen het generatie-interval en de verdubbelingstijd.<sup>10</sup> Dit geeft een eenvoudige vuistregel om de orde van grootte van reproductiegetallen te bepalen bij een groeiende epidemie: als de verdubbelingstijd in de buurt ligt van het generatie-interval, zal het reproductiegetal ongeveer 2 zijn; als de verdubbelingstijd korter duurt dan het generatie-interval zal het reproductiegetal groter dan 2 zijn; als de verdubbelingstijd langer duurt dan het generatie-interval zal het reproductiegetal kleiner dan 2 zijn. Met gelijksoortige berekeningen zijn karakteristieke waarden voor reproductiegetallen gevonden. Een indruk van dergelijke waarden wordt gegeven in *tabel 2*.

De specifieke waarde kan verschillen tussen verschillende populaties en tussen verschillende types van de ziekteverwekker, maar de orde van grootte lijkt vast te liggen. We hebben daarmee een indruk van de orde van grootte van het reproductiegetal voor een aantal infecties.

### Hoe de omvang van een epidemie en het effect van interventies bepaald worden door de epidemiologische kengetallen

Een maat voor de omvang van een epidemie is de 'infection attack rate'. Deze variabele wordt gemeten als het aandeel van de populatie dat uiteindelijk besmet raakt gedurende de epidemie, en geeft dus de kans dat een willekeurig gekozen persoon in de populatie tijdens de epidemie besmet raakt. Deze kans kunnen we ontleden in twee componenten: de kans dat iemand voorafgaand aan de epidemie bevattelijk was, en de kans dat een bevattelijk persoon tijdens de epidemie wordt besmet. De eerste component is gelijk aan het aandeel mensen dat bevattelijk is in de populatie, één van de epidemiologische kengetallen die we al noemden. De tweede component hangt af van het aandeel besmette individuen in de populatie (de infection attack rate) en het gemiddeld aantal besmettelijke contacten dat zo'n individu maakt (het basisreproductiegetal, een ander epidemiologisch kengetal dat we noemden). Als we de twee componenten bij elkaar leggen, krijgen we een vergelijking waarmee we de infection attack rate met een computer kunnen berekenen.<sup>5</sup> Enkele

**Tabel 2.** Karakteristieke reproductiegetallen, gedefinieerd als het aantal secundaire besmettingen per primaire infectie, in een bevolking geheel uit bevattelijke individuen bestaat.

Ziekte of ziekteverwekker	Reproductiegetal (secundaire gevallen per primair geval)
Influenza AH <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	1,5
Influenza AH <sub>1</sub> N <sub>1</sub> pdm09	1,5
RSV	2
SARS	3
Mazelen	15
Waterpokken	7
Pokken	5
Bof	7
Rodehond	7
Kinkhoest	17

Gebaseerd op: Vynnycky et al. 2010<sup>5</sup>

voorbeelden van de uitkomsten van dergelijke berekeningen: als we weten dat iedereen bevattelijk is en dat het reproductiegetal gelijk is aan 2, dan kunnen we berekenen dat de infection attack rate hooguit 0,8 kan zijn; als we weten dat de helft van de populatie bevattelijk is en dat het reproductiegetal gelijk is aan 4, dan kunnen we berekenen dat de infection attack rate hooguit 0,4 kan zijn. Dergelijke berekeningen geven vooraf een indruk welke omvang van een epidemie we mogen verwachten indien we niet ingrijpen.

Met dergelijke berekeningen kan voor een gegeven populatie berekend worden hoeveel minder bevattelijken er zouden moeten zijn om een epidemie in omvang af te laten nemen. Daaruit valt af te leiden hoeveel vaccinaties nodig zijn om die epidemie te beteugelen. Als we vinden dat het reproductiegetal groter is dan 2, dan zouden we naar verwachting meer dan de helft van de bevolking moeten vaccineren met een effectief vaccin om de epidemie te beteugelen. En als het reproductiegetal kleiner is dan 2, dan zouden we naar verwachting minder dan de helft van de bevolking hoeven te vaccineren met een effectief vaccin. Dergelijke berekeningen geven een indruk wat men mag verwachten van een vaccinatiecampagne indien we vooraf weten dat niet iedereen gevaccineerd kan of wil worden. Als vuistregel geldt dat om de epidemie te beteugelen we een aandeel van de bevolking moeten vaccineren van ongeveer  $1 - 1/\text{basisreproductiegetal}$ .<sup>3</sup> Het basisreproductiegetal is een belangrijk epidemiologisch kengetal voor een goede planning van de bestrijding.

### Hoe de leeftijd bij infectie afhangt van de epidemiologische kengetallen

De eerste keer dat rekenmodellen werden gebruikt bij advisering over infectieziektenbestrijding in Nederland was bij de invoering van de gecombineerde vaccinatie van kinderen tegen bof, mazelen en rodehond in 1986.<sup>11</sup> Deze berekeningen waren essentieel omdat de invoering van massavaccinatie op jonge leeftijd tegen rodehond zou kunnen leiden tot een zogeheten perverse uitkomst waarbij vaccinatie met een effectief vaccin zonder bijwerkingen leidt tot juist meer in plaats van minder gevallen van het congenitale rubellasyndroom. De perverse uitkomst ontstaat doordat bij grootschalige vaccinatie de gevaccineerden goed zijn beschermd tegen de rodehond, zodat de circulatie van het virus onder ongevaccineerden afneemt. Sommige ongevaccineerde volwassen vrouwen komen pas tijdens de zwangerschap met het virus in aanraking, hetgeen leidt tot de ernstige complicaties van rodehond (het congenitaal rubellasyndroom). Daardoor kan grootschalige vaccinatie leiden tot meer ernstige gevallen onder ongevaccineerden, en bij een matige dekkingsgraad kan dit negatieve effect voor de ongevaccineerden groter zijn dan het positieve effect bij de gevaccineerden, zodat we over de hele bevolking een stijging zien van complicaties van

infectie met rodehond. De berekeningen van Van Druten et al. toonden aan dat in Nederland de dekkingsgraad hoog genoeg zou zijn en dat deze paradoxale perverse uitkomst zich niet voor zou doen. De vrees voor een perverse uitkomst bleek achteraf terecht te zijn: in sommige andere landen is vaccinatie tegen rodehond ingevoerd bij een veel lagere vaccinatiegraad en dit leidde inderdaad tot meer ernstige gevallen van congenitaal rubellasyndroom.<sup>12</sup>

De verwachte leeftijd bij infectie, de cruciale uitkomst bij deze berekeningen voor vaccinatie tegen rodehond, wordt bepaald door het reproductiegetal: hoe lager het reproductiegetal, hoe hoger de verwachte leeftijd bij infectie.

### Naar betere empirische onderbouwing van epidemiologische kengetallen

Voor relatief weinig infectieziekten hebben we genoeg gegevens om een goed beeld te krijgen van de mogelijke waarden van epidemiologische kengetallen. De gegevens die nodig zijn voor de bepaling van de epidemiologische kengetallen worden vaak verzameld tijdens een uitbraak (zoals bij *figuur 1*). Soms worden die gegevens wel verzameld maar niet gerapporteerd. Specialistische (gratis) software<sup>13</sup> maakt het mogelijk om dergelijke gegevens te visualiseren, te analyseren en te rapporteren. Dit biedt de mogelijkheid om te komen tot een sterkere empirische onderbouwing van infectieziektenbestrijding.

Tegenwoordig bepaalt men bij uitbraken de epidemiologische gegevens van alle gevallen (zoals patiëntgegevens, plaats, tijd van eerste symptomen). Steeds vaker typeert men de ziekteverwekker bij bijna alle gevallen, tot op het niveau van de genetische sequentie. Deze sequentiegegevens kunnen worden geïnterpreteerd in een fylogenetische boom, waarbij de afstammingslijnen zijn weergegeven van een laatst levende gemeenschappelijke voorouder van de ziekteverwekker tot de sequentie uit de monsters die genomen zijn bij de patiënten. De vraag dringt zich op hoe zo'n fylogenetische boom zich verhoudt tot een transmissieboom die we eerder zagen (*figuur 1*). We weten dat de beide bomen weliswaar sterk op elkaar lijken, maar niet identiek zijn. Vooral bij infecties waarbij de verwekker lange tijd in een gastheer doorbrengt, zoals hiv of hepatitis C, verwachten we verschillen te zien tussen de fylogenetische boom en de transmissieboom. Om de precieze relatie te kennen, moeten we meer weten over het beloop van infectie binnen de gastheer.<sup>14</sup> Het gebruik van moleculaire sequentiegegevens biedt de mogelijkheid de klassieke epidemiologische gegevens aan te vullen en tot betere reconstructie van transmissieboomen te komen, en daarmee tot betere schattingen van epidemiologische kengetallen. De extra informatiewinst door het gebruik van sequenties is aanzienlijk, maar ze kunnen de klassieke epidemiologische gegevens niet geheel vervangen als bron van empirische bewijskracht voor onze kennis van de epidemiologische kengetallen.

## Conclusies

De besproken drie kengetallen (reproductiegetal, generatie-interval, en het aandeel mensen dat bevattelijk is voor infectie) kunnen worden gebruikt om rekenmodellen mee te voeden zodat we het verdere beloop van een epidemie kunnen voorspellen. Deze modeluitkomsten worden weer gebruikt in verkenningen en kosteneffectiviteitsanalyses. De uitkomsten van dergelijke analyses hangen natuurlijk niet uitsluitend af van de kengetallen – er zijn veel verschillende modellen en modelstructuren en er moeten nogal wat extra parameters geschat worden – maar de kengetallen leggen het verdere beloop in grote trekken vast, en ze bepalen hoe de epidemie zich ontwikkelt als we niet ingrijpen, en hoe de epidemie zich ontwikkelt als we wél ingrijpen. Hoe beter de kengetallen zijn geworteld in gegevens, hoe groter de empirische bewijskracht en hoe geloofwaardiger de uitkomsten zijn voor het vormen van beleid. Er is een wereld te winnen bij het beter gebruiken van modelberekeningen om de bewijskracht uit beschikbare gegevens te vertalen in de uiteindelijke consequenties van beleidsopties. Dit geeft houvast bij beleidsbeslissingen over te nemen interventies in de infectieziektenbestrijding.

## Verder lezen

Een goede introductie tot het vakgebied van modellering van infectieziekten en de rol die epidemiologische kengetallen spelen in berekeningen, wordt gegeven in een overzichtsartikel<sup>4</sup> en in een leerboek<sup>5</sup>. Extra informatie is beschikbaar op Wikipedia (Engelstalig), onder de onderwerpen 'Mathematical modelling of infectious disease', 'Basic reproduction number', 'Generation time', en 'Susceptible individual'.

## Referenties

1. Van den Hof S, Wallinga J, Widdowson MA, Conyn-van Spaendonck MA. Protecting the vaccinating population in the face of a measles epidemic: assessing the impact of adjusted vaccination schedules. *Epidemiol Infect* 2002;128:47-57.
2. Bogaards JA, Kretzschmar M, Xiridou M, Meijer CJ, Berkhof J, Wallinga J. Sex-specific immunization for sexually transmitted infections such as human papillomavirus: insights from mathematical models. *PLoS Med* 2011; 8:e1001147.
3. Kretzschmar M, Mangen MJ, van de Laar M, de Wit A. Model based analysis of hepatitis B vaccination strategies in the Netherlands. *Vaccine* 2009;27:1254-60.
4. Grassly NC, Fraser C. Mathematical models of infectious disease transmission. *Nat Rev Microbiol* 2008;6:477-87.
5. Vynnycky E, White R. *An Introduction to infectious disease modelling*. Oxford University Press; 2010.
6. Ratsitorahina M, Chanteau S, Rahalison L, Ratsifasoamanana L, Boisier P. Epidemiological and diagnostic aspects of the outbreak of pneumonic plague in Madagascar. *Lancet* 2000;355:111-3.
7. Hens N, Calatayud L, Kurkela S, Tamme T, Wallinga J. Robust reconstruction and analysis of outbreak data: influenza A(H1N1)v transmission in a school-based population. *Am J Epidemiol* 2012;176:196-203.
8. Vink MA, Bootsma MC, Wallinga J. Serial intervals of respiratory infectious diseases: a systematic review and analysis. *Am J Epidemiol* 2014;180:865-75.
9. Wallinga J, Teunis P. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am J Epidemiol* 2004;160:509-16.
10. Wallinga J, Lipsitch M. How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers. *Proc Biol Sci* 2007;274:599-604.
11. Van Druen JA, de Boo T, Plantinga AD. Measles, mumps and rubella: control by vaccination. *Dev Biol Stand* 1986; 65:53-63.
12. Panagiotopoulos T, Antoniadou I, Valassi-Adam E. Increase in congenital rubella occurrence after immunisation in Greece: retrospective survey and systematic review. *BMJ* 1999;319:1462-7.
13. Jombart T, Aanensen DM, Baguelin M, Birrell P, Cauchemez S, Camacho A, et al. OutbreakTools: a new platform for disease outbreak analysis using the R software. *Epidemics* 2014;7:28-34.
14. Ypma RJ, van Ballegooijen WM, Wallinga J. Relating phylogenetic trees to transmission trees of infectious disease outbreaks. *Genetics* 2013;195:1055-62.

# Surveillance van resistentie; beschrijving van data uit het Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem voor Antimicrobiële Resistentie (ISIS-AR)

W. Altorf-van der Kuil, S.C. de Greeff, S.F.T. Thijsen, T. Leenstra

## Samenvatting

Een goed opgezette surveillance die inzicht geeft in de stand van zaken en de trends op het gebied van antimicrobiële resistentie is essentieel voor een goed beleid en gerichte interventies. Daarnaast geeft een nationale surveillance, mits de data zijn gestandaardiseerd, de mogelijkheid om de lokale resistentiegegevens te spiegelen aan de landelijke situatie. In 2008 is in Nederland het Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem voor Antimicrobiële Resistentie (ISIS-AR) gestart. Naast het antibiogram worden van de patiënten van wie de isolaten afkomstig zijn epidemiologische gegevens verzameld die inzicht geven in type instelling, type infectie, persoon en de periode waarin het isolaat afgenomen is. In dit artikel tonen we dat de verdeling van deze kenmerken binnen de verschillende laboratoria grotendeels vergelijkbaar is, maar dat er wel verschillen zijn in de instellingstypen en de typen ziekenhuizen die bediend worden. Bij vergelijking van resistentiegegevens tussen Nederlandse laboratoria moet hiermee rekening gehouden worden.

## Trefwoorden

Antimicrobiële resistentie, surveillance, ISIS-AR

## Abstract

A well designed surveillance that gives insight into the situation and trends of antimicrobial resistance is necessary to guide control efforts. Furthermore, if data are standardized, a national surveillance system offers the possibility to laboratories to compare their own resistance data to resistances in the rest of the country. In 2008 the Dutch national surveillance of antimicrobial resistance started. Apart from the antibiogram we collect from the patients from whom the isolates were taken several epidemiological characteristics that give insight in type of institution, type of infection, person, and period in which the sample was taken. In the current paper we show that the characteristics of isolates from the different

laboratories are largely comparable, except for the distribution of the type of institution, and the distribution of the type of hospital. When comparing resistance data between laboratories this should be kept in mind.

## Antimicrobiële resistentie en surveillance

Wereldwijd is er een stijgende trend te zien in het aantal infecties dat wordt veroorzaakt door bacteriën die resistent zijn tegen een groot aantal veelgebruikte antibiotica.<sup>1,2</sup> Dit heeft niet alleen gevolgen voor de behandeling van infecties en infectieziekten, maar ook voor profylactisch gebruik van antibiotica, zoals bij chirurgische ingrepen. Infecties met resistente bacteriën zijn geassocieerd met slechtere klinische uitkomsten voor de patiënten en hogere kosten in de gezondheidszorg.<sup>1,2</sup>

Surveillance is een belangrijke pijler bij de bestrijding van antimicrobiële resistentie. Surveillance van antimicrobiële resistentie is eerder omschreven als “een systematisch voortgaand proces van verzameling van data, analyse en rapportage waarbij trends in het voorkomen en de distributie van gevoeligheid en resistentie tegen antimicrobiële middelen kwantitatief gevolgd worden en wat bruikbare informatie verstrekt voor de planning, implementatie en evaluatie van volksgezondheidsbeleid en de medische praktijk”.<sup>3</sup> De uitvoering van surveillance is dus niet een doel op zich, maar is bedoeld om informatie te genereren als basis voor actie zoals onderbouwing van gerichte ziektepreventie en -bestrijding (lokaal, regionaal en landelijk), tijdige detectie van uitbraken, detectie van

W. Altorf-van der Kuil, S.C. de Greeff, epidemioloog, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, S.F.T. Thijsen, arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, Diaconessenhuis, Utrecht, T. Leenstra, arts-epidemioloog, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven. Correspondentieadres: W. Altorf-van der Kuil, RIVM, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, e-mail: Wieke.Altorf@rivm.nl

opkomende problemen, identificeren van hoogrisicogroepen, ondersteuning bij prioritering en evaluatie van effectiviteit van genomen maatregelen. Daarnaast helpen gegevens uit surveillance om (politieke) bewustwording en (financiële) steun te genereren voor de bestrijding van antimicrobiële resistentie. In een nationale surveillance is het daarnaast mogelijk, mits codering van belangrijke gegevens zoals materiaal en instellingstypen wordt gestandaardiseerd, om de lokale resistentieniveaus te spiegelen aan die van de overige laboratoria in het land. Dit kan onder andere ondersteunend zijn bij de uitvoer van het lokale 'antibiotic stewardship'-beleid. Ook bieden de grotere aantallen isolaten in een nationale surveillance een meer robuuste schatting van resistentieniveaus. Ten slotte levert een nationale surveillance een netwerk op waarbinnen kwaliteitsverbeterende activiteiten, zoals standaardisatie en verbetering van testmethoden, en verdiepend onderzoek uitgevoerd kunnen worden.

### Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem – Antibiotica Resistentie (ISIS-AR)

Om voor Nederland inzicht te genereren in de huidige situatie en veranderende trends in antimicrobiële resistentie is in 2008 het nationale Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem – Antibiotica Resistentie (ISIS-AR) opgericht. ISIS-AR is opgezet in nauwe samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM), en wordt gecoördineerd en beheerd door het Centrum Infectieziektenbestrijding (Cib) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) in Bilthoven.

De opzet en methoden van ISIS-AR zijn in eerdere artikelen beschreven.<sup>4-6</sup> In het kort: resultaten van fenotypische gevoeligheidsbepalingen voor antimicrobiële middelen worden maandelijks uit de routine-microbiologische diagnostiek van Nederlandse medische microbiologische laboratoria verzameld, inclusief de onderliggende minimale inhiberende concentratie (MIC)-waarden van geautomatiseerde systemen, microdilutie, gradiëntstrips en zonediameters van diskdiffusietests. Daarnaast worden enkele, niet op de patiënt of het ziekenhuis herleidbare, beschrijvende gegevens verzameld zoals geboortemaand en geboortejahr, geslacht, de vier cijfers van de postcode van de patiënt, het type zorginstelling (huisarts, polikliniek, ziekenhuis, verpleeghuis) en, indien van toepassing, de afdeling en het type ziekenhuis (algemeen, topklinisch of academisch).

ISIS-AR levert jaarlijks een bijdrage aan NethMap, het nationale rapport over consumptie van antimicrobiële middelen en antimicrobiële resistentie in een aantal klinisch relevante pathogenen.<sup>7</sup> Hierbij worden voor de patiënten uit de huisartsenpraktijken, de poliklinieken, niet-IC-afdelingen, IC-afdelingen en urologieafdelingen apart de resistentiepercentages en tijdstrends weergegeven

voor *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *S. aureus*, *E. faecium*, *E. faecalis* en worden voor alle instellingstypen samen de resistentiepercentages voor *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, en *M. catarrhalis* getoond. Ook is het mogelijk om via interactieve rapporten resistentiepercentages en tijdstrends te berekenen op ISISweb ([www.isisweb.nl](http://www.isisweb.nl)). ISISweb is een website die gebaseerd is op de data uit ISIS-AR waarbij het publieke deel van de website alleen data op geaggregeerd niveau laat zien terwijl er voor de deelnemende laboratoria de mogelijkheid is om op een besloten deel van de site de eigen gegevens meer in detail te bekijken en te spiegelen met landelijke geaggregeerde data. Ten slotte worden data uit de database van ISIS-AR gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek.<sup>8-11</sup> In het huidige artikel geven we, mede als achtergrondinformatie bij eerdergenoemde documenten, een overzicht van de kenmerken voor de patiënten van wie in 2014 isolaten in ISIS-AR verzameld zijn. Tenzij anders aangegeven werd hiervoor steeds het eerste klinische isolaat per patiënt per organisme geselecteerd, ongeacht instellingstype of materiaal.

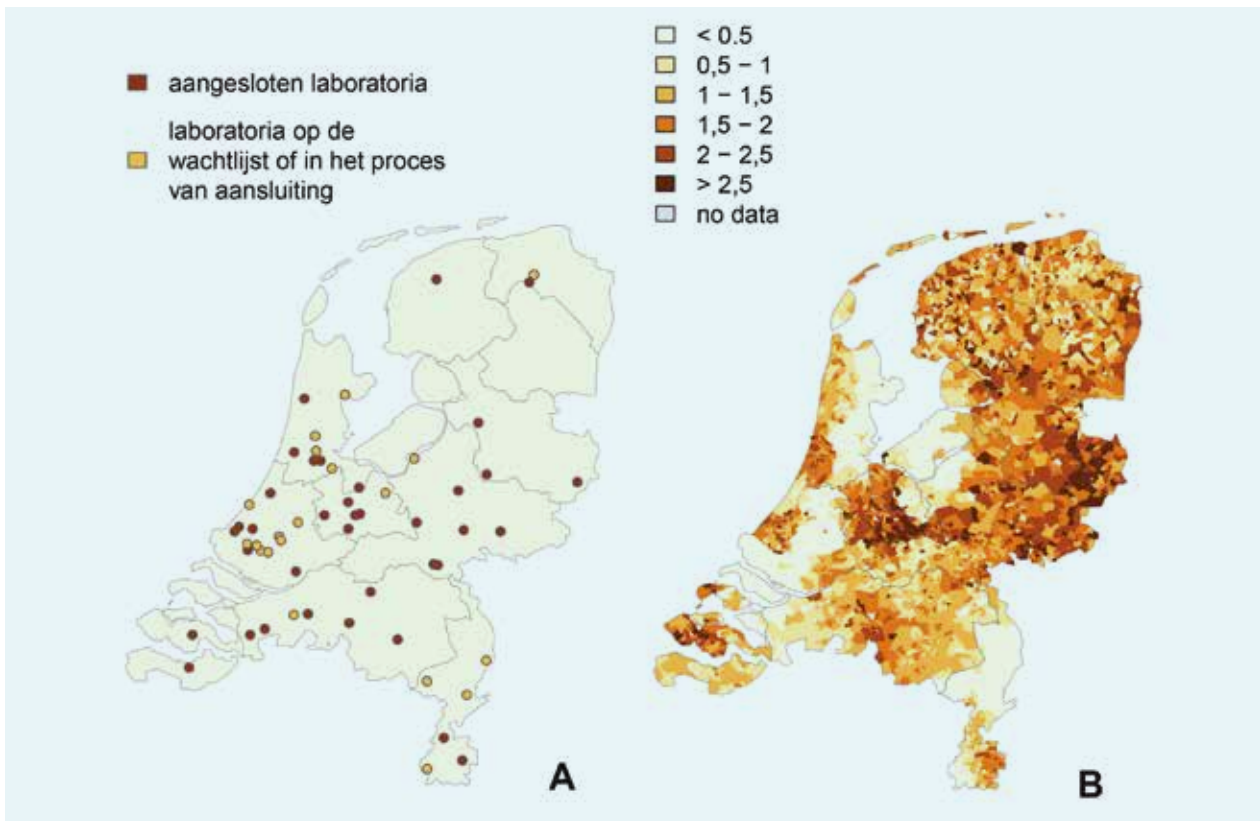
### Dekkingsgraad van ISIS-AR

Eind 2014 waren 36 van de 58 Nederlandse microbiologische laboratoria aangesloten op ISIS-AR. Samen bedienen die laboratoria 70 procent van de ziekenhuizen. *Figuur 1A* toont de verdeling van de laboratoria over Nederland in 2014, met de status van aansluiting in verschillende kleuren weergegeven. De laboratoria die gegevens instuurden naar ISIS-AR waren goed verdeeld over het land, hoewel vooral in Limburg en de Randstad het aantal aangesloten laboratoria nog ondervertegenwoordigd is.

De dekkingsgraad van ISIS-AR werd vervolgens berekend per postcode-4-gebied als het percentage van de inwoners van dat gebied waarvan ten minste één klinisch isolaat in de database aanwezig was dat afgenomen was voor klinische diagnose, ongeacht het organisme. In *figuur 1B* is deze dekkingsgraad weergegeven in zes categorieën met steeds een half procent verschil. De dekkingsgraad in dit figuur is vergelijkbaar met de verdeling van de aangesloten laboratoria over het land; de isolaatgegevens in de database van ISIS-AR zijn afkomstig van patiënten verspreid over heel Nederland hoewel de dekkingsgraad in Limburg, Flevoland en de gebieden rond Rotterdam en Amsterdam nog relatief laag is.

Eerder is berekend dat de huidige dekking van ISIS-AR voldoende is om betrouwbare (trends in) resistentiepercentages op nationaal niveau weer te geven (ongepubliceerde data). Maar aansluiting van alle overige Nederlandse laboratoria bij het systeem zal het mogelijk maken om een beter beeld te krijgen van mogelijke multi-institutionele verheffingen en om breder ondersteuning te bieden bij lokaal antibiotic stewardship-beleid. Ook de minister van

**Figuur 1.** Verdeling van medisch microbiologische laboratoria over Nederland naar status van aansluiting aan het eind van 2014 (A), en percentage inwoners per postcode-4-gebied van wie in 2014 minimaal één isolaat ingestuurd was naar ISIS-AR (B)



Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) gaf in een brief aan de Tweede Kamer aan dat zij het om deze redenen van groot belang achtte dat alle laboratoria zich zouden aansluiten bij ISIS-AR. Daarom is in 2014 een proces in gang gezet om aansluiting te realiseren van alle nog niet aangesloten laboratoria in Nederland.

#### Variatie tussen laboratoria met betrekking tot een selectie van patiëntkenmerken

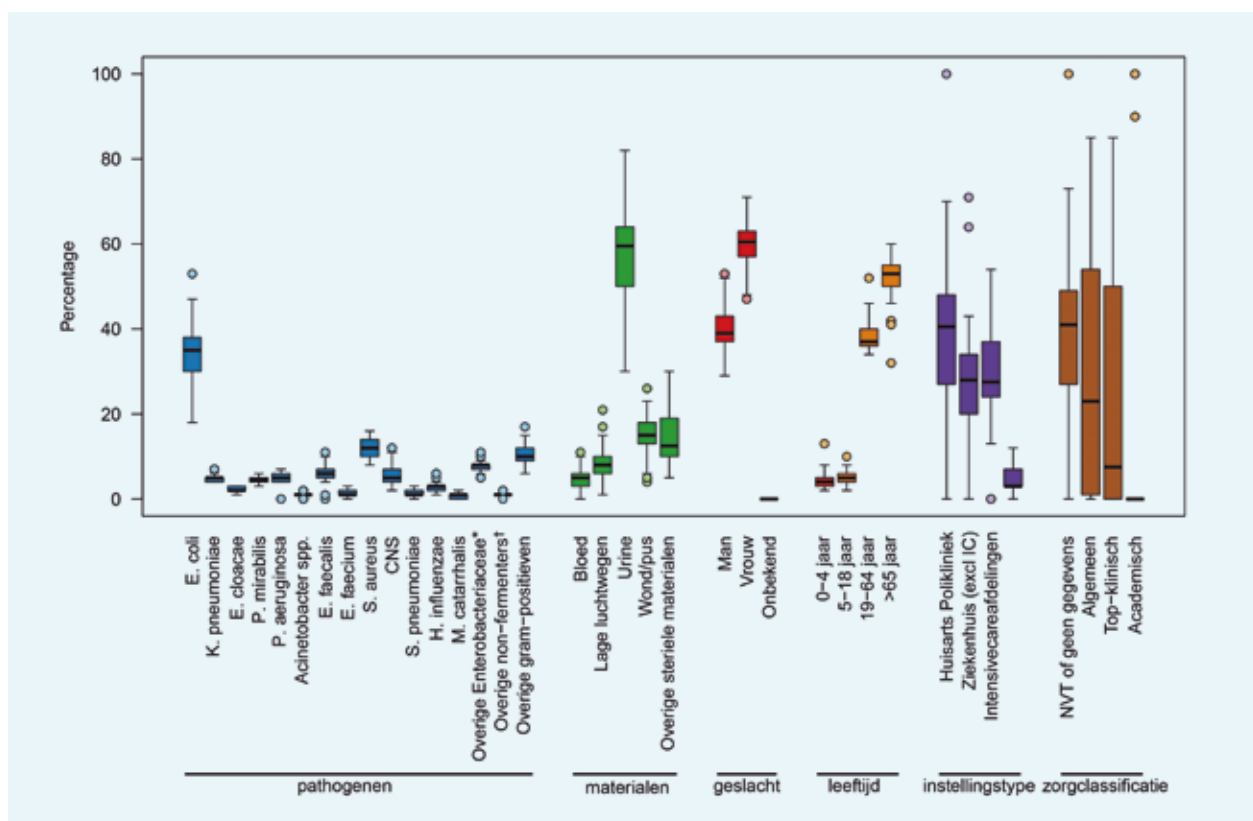
In *figuur 2* is de variatie tussen laboratoria met betrekking tot patiëntkenmerken weergegeven door middel van boxplots. Een boxplot is een grafische weergave van de verdeling van gegevens in kwartielen; de gegevensreeks wordt van laag naar hoog verdeeld in vier groepen met elk 25 procent van de gegevensreeks. De kwartielafstand (de afstand tussen de (de bovengrens van) het eerste en de (de bovengrens van) het derde kwartiel) bevat de middelste 50 procent van de gegevensreeks, terwijl de spreidingsbreedte de afstand tussen de minimum- en de maximum-waarneming weergeeft. Hoe groter deze kwartielafstand en spreidingsbreedte, hoe groter de verschillen tussen laboratoria, ofwel de variatie.

Laboratoria varieerden sterk in het percentage isolaten dat afkomstig was uit de huisartsenpraktijk (27 procent in het eerste kwartiel tot 48 procent in het derde kwartiel). Deze variatie was minder groot voor isolaten afkomstig

van poliklinieken en niet-intensive care (IC) ziekenhuisafdelingen (1<sup>e</sup> tot 3<sup>e</sup> kwartiel = 20 tot 34 procent voor poliklinieken en 24 tot 37 procent ziekenhuisafdelingen). Het percentage isolaten uit de IC-afdeling was vergelijkbaar tussen laboratoria (3 tot 7 procent). De grote variatie in het aantal isolaten vanuit huisartsenpraktijken verklaart de variatie tussen laboratoria (1<sup>e</sup> tot 3<sup>e</sup> kwartiel = 50 tot 64 procent) in het percentage isolaten dat afkomstig is uit urine (correlatiecoëfficiënt = 0,88,  $p < 0,001$ ). Ook de variatie tussen laboratoria in het percentage *E. coli*-isolaten (30 tot 38 procent) hangt samen met de relatief grote variatie in kweken uit de huisartsenpraktijk (correlatiecoëfficiënt = 0,91,  $p < 0,001$ ).

De variatie tussen laboratoria in het type ziekenhuis dat bediend wordt, was ook groot (1<sup>e</sup> tot 3<sup>e</sup> kwartiel = 1 tot 54 procent voor algemene ziekenhuizen en 0 tot 50 procent voor topklinische ziekenhuizen). Drie van de laboratoria bedienden exclusief academische ziekenhuizen. Bij dit type ziekenhuizen is voor veel 'bug-drug'-combinaties het resistentiepercentage hoger. Dit is bijvoorbeeld zichtbaar in het hogere percentage resistentie voor derdegeneratiecefalosporines in *Enterobacteriaceae* in academische ziekenhuizen (11 procent) ten opzichte van de overige typen ziekenhuizen (7 procent). Bij vergelijking van resistentiecijfers tussen laboratoria is het daarom van belang om te stratificeren naar het type ziekenhuis dat bediend

**Figuur 2.** Boxplots van de variatie tussen laboratoria in de verdeling van type pathogenen, materialen, geslacht, leeftijd, instellingstype en, indien van toepassing, type ziekenhuis.



Percentages zijn weergegeven per categorie.

Een boxplot is een grafische weergave van vijf getallen die de verdeling van gegevens samenvatten; Om deze vijf getallen te genereren wordt de gegevensreeks van laag naar hoog verdeeld in vier groepen met elk 25 procent van de getallen. Deze groepen worden kwartielen genoemd. In de grafiek wordt de middelste 50 procent van de gegevensreeks die tussen de bovengrens van het eerste en de bovengrens van het derde kwartiel valt (de kwartielafstand) weergegeven door middel van de box. In die box staat de mediaan weergegeven met een horizontale lijn. De verticale lijnen geven de minimum- en maximumwaarneming weer die minder dan 1,5 keer de kwartielafstand buiten de boxplot vallen. De punten staan voor de uitschieters.

\**Morganella* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Enterobacter* spp. (non-cloacae), *Proteus* spp. (non-mirabilis), *Klebsiella* spp. (non-pneumoniae)

†*Pseudomonas* spp. (non-aeruginosa) en *Stenotrophomonas* spp.

wordt. In ISISweb is de mogelijkheid ingebouwd om een selectie te maken van het type ziekenhuis waarvoor men de landelijke resistentiepercentages wil berekenen, en ook in de standaardrapportages die per ziekenhuis via ISISweb worden aangeboden, is een vergelijking ingebouwd met landelijke data uit ziekenhuizen van hetzelfde type.

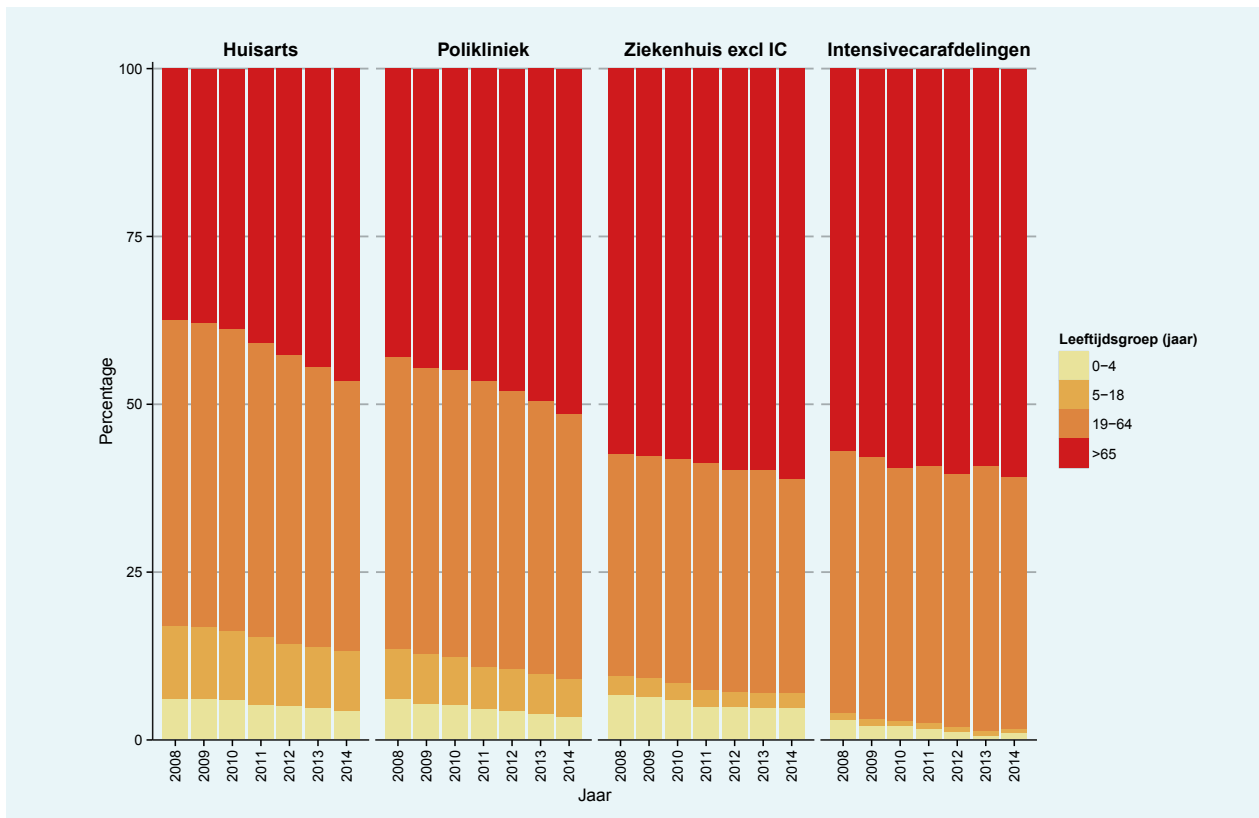
### Leeftijd en geslacht door de jaren heen

In de ISIS-AR-database is de gemiddelde leeftijd van patiënten uit huisartsenpraktijken en poliklinieken iets lager dan voor patiënten uit de ziekenhuizen (figuur 3). In alle instellingen vormen de volwassenen (87 tot 91 procent), en in het bijzonder de patiënten die ouder zijn dan 65 jaar (47 tot 61 procent), de grootste groep. Er is eerder aangetoond dat het aantal verschillende resistentiegenen in de microbiotia van de darm oploopt met de leeftijd.<sup>12</sup> Dit kan onder andere worden verklaard

doordat ouderen vaker gehospitaliseerd zijn, verminderde weerstand hebben, en doordat ze vaak al meerdere antibioticakuren hebben gehad. Dit verschil is onder andere zichtbaar in de resistentiepercentages voor de huisartsenpraktijk die voor Nethmap op basis van data uit ISIS-AR berekend zijn, welke bij de patiënten van 12 jaar en ouder (waarvan 46 procent ouder dan 65) hoger zijn dan bij de jonge kinderen.<sup>7</sup>

In de huisartsenpraktijken en de poliklinieken is het aandeel van patiënten dat ouder is dan 65 jaar door de jaren heen gestegen (van 37 procent in 2008 naar 46 procent in 2014 voor de huisartsen en van 43 procent naar 51 procent in de poliklinieken). Deze stijging is in de ziekenhuizen minder duidelijk aanwezig: van 57 procent naar 61 procent in niet-IC-afdelingen, en van 57 procent naar 60 procent in IC-afdelingen. Mogelijk is dit verschil te verklaren doordat de toenemende vergrijzing in Nederland<sup>13</sup> wordt

**Figuur 3.** Verdeling van leeftijdscategorieën per jaar en per instellingstype.



gereflecteerd in de leeftijd in de eerstelijnszorg, terwijl door de verschuiving van veel zorg van het ziekenhuis naar de eerste lijn deze trend minder duidelijk zichtbaar is in de ziekenhuizen. In Nederland zijn eerder stijgende trends gevonden in huisartsenpraktijken en poliklinieken voor norfloxacin- en fosfomycineresistentie in *E. coli* en *K. pneumoniae*.<sup>7</sup> Toch lijkt de stijgende leeftijd niet de belangrijkste oorzaak te zijn voor deze trends, aangezien correctie voor de leeftijd resulteerde in iets afgevlakte, maar niet significant andere trends (data niet getoond). Het percentage vrouwen was door de jaren heen relatief groot in de patiënten uit de huisartsenpraktijken (ieder jaar circa 74 procent), terwijl op de IC-afdeling meer dan de helft van de isolaten bij mannen werden geïsoleerd (ieder jaar circa 59 procent). Deze verhoudingen zijn steeds stabiel gebleven over de tijd (data niet getoond).

### Kenmerken per pathogeen

In tabel 1 staan voor een aantal klinisch relevante pathogenen (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *S. aureus*, coagulase-negatieve stafylokokken, *E. faecium*, *E. faecalis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, en *M. catarrhalis*) de patiëntkenmerken weergegeven, uitgesplitst naar pathogeen. Enterobacteriaceae werden relatief vaak geïsoleerd bij vrouwelijke patiënten (bijvoorbeeld 73 procent voor

*E. coli* en 67 procent voor *K. pneumoniae*) waarbij het voornaamste materiaal urine was (51 tot 87 procent, afhankelijk van het pathogeen).

### Conclusie

Naast het antibiogram worden in ISIS-AR van de patiënten van wie de isolaten afkomstig zijn een selectie van epidemiologische gegevens verzameld. De verdeling van deze kenmerken binnen de verschillende laboratoria is grotendeels vergelijkbaar, maar er zijn wel verschillen in de instellingstypes en de typen ziekenhuizen die bediend worden. In het bijzonder wanneer resistentiegegevens van laboratoria onderling vergeleken worden, is het van belang om te stratificeren voor deze twee factoren. In ISISweb is daarom de mogelijkheid ingebouwd om het instellingstype en het type ziekenhuis te kiezen waar men in geïnteresseerd is. Ook in de standaardrapportages in ISISweb worden altijd landelijke gegevens weergegeven voor dezelfde typen ziekenhuizen als het ziekenhuis dat het onderwerp is van de rapportage.

### Ten slotte

Op basis van ISIS-AR is het mogelijk om een goed beeld te krijgen van de stand van zaken en trends van de antimicrobiële resistentie in Nederland. Dankzij het verzamelen van extra gegevens over de patiënten van wie de isolaten



Tabel 1. Distributie van kenmerken van de patiënten van wie de gegevens van 210.052 klinische isolaten uit 2014 in ISIS-AR aanwezig zijn, per pathogeen.

	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>S. aureus</i>	CNS	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
Totaal aantal isolaten	94.042	13.012	5672	12.000	12.043	2964	13.391	3013	29.565	13.623	3385	5723	1619
<b>Geslacht van de patiënt</b>													
Man	27	33	51	40	53	47	50	51	51	49	54	53	53
Vrouw	73	67	49	60	47	53	50	49	49	51	46	47	47
<b>Leeftijdscategorie van de patiënt (in jaren)</b>													
0-4	4	2	5	4	3	6	5	1	6	5	9	10	9
5-18	7	2	3	2	7	6	3	1	8	6	4	5	3
19-64	38	30	31	24	31	34	30	33	45	42	37	37	33
≥ 65	51	67	61	70	59	53	62	65	41	46	50	49	55
<b>Materiaal</b>													
Bloed	2	3	2	1	2	1	3	12	4	36	19	1	0
Lage luchtwegen	2	5	11	3	17	8	0	3	9	0	59	80	86
Urine	87	79	51	78	38	57	81	47	11	33	1	0	0
Wond/Pus	4	6	21	11	18	17	12	30	40	21	7	5	5
Andere steriele materialen	6	7	14	8	25	17	4	9	36	10	13	14	9
<b>Zorgclassificatie</b>													
Huisarts	61	50	33	50	33	53	37	8	26	21	10	13	12
Algemeen ziekenhuis	16	19	25	20	23	15	22	30	27	28	40	34	31
Top-klinisch ziekenhuis	17	23	28	22	30	21	29	41	32	33	37	36	43
Academisch ziekenhuis	6	9	14	7	13	11	12	21	14	18	12	17	14
Onbekend	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0

Waarden zijn percentages van het totaal aantal isolaten, tenzij anders aangegeven. CNS = coagulansenegatieve stafylokokken

afkomstig zijn, is het mogelijk om deze resistentiegegevens te plaatsen in het kader van het type instelling, het type infectie, de persoon bij wie en de periode waarin het isolaat afgenomen is. Op dit moment is in de ISIS-AR-data niet herkenbaar of een patiënt verwezen is van huisarts naar ziekenhuis, na ontslag uit het ene ziekenhuis later is opgenomen in het andere, of verwezen is tussen ziekenhuizen. Hierdoor kan geen zorgvuldig onderscheid gemaakt worden tussen 'community acquired'-infecties, zorggerelateerde infecties en nosocomiale infecties, een onderscheid dat in het kader van antibiotic stewardship steeds belangrijker wordt. Daarnaast kan bij detectie van multi-institutionele verheffingen niet vastgesteld worden wat de (vermoedelijke) transmissieroute is geweest. Voor een betere bestrijding van antimicrobiële resistentie is het wenselijk om ook deze transmissieroutes inzichtelijk te hebben en te beschikken over resistentiegegevens op patiëntniveau gekoppeld aan type infectie, typering van pathogenen, antibioticagebruik, comorbiditeit, mortaliteit en risicofactoren.

### Dankbetuiging

Met dank aan de laboratoria die deelnemen aan ISIS-AR en het ISIS-AR-team..

### Referenties

1. WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance Geneva: WHO; 2014.
2. The bacterial challenge: Time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. EMEA/576176/2009. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2009.
3. Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V, Kahlmeter G, Mittermayer H, Stratchounski L, et al. European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:349-83.
4. Leverstein-van Hall MA, van de Sande-Bruinsma N. ISIS-AR: een nieuw systeem voor surveillance van antimicrobiële resistentie. *Ned. Tijdschr. Med. Microbiol* 2008;16:10-6.
5. Van de Sande-Bruinsma N, Thijsen S, Leverstein-van Hall MA. Antibioticaresistentiesurveillance in Nederland: ISIS-AR en ISISweb. *Ned. Tijdschr. Med. Microbiol* 2010;18:10-8.
6. Leenstra T, Thijsen SFT, van der Bij AK. ISIS-AR – inzicht in 7 jaar lokale en nationale antibioticaresistentietrends. *Ned. Tijdschr. Med. Microbiol* 2015;23:22-8.
7. Nethmap 2015; consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands in 2014. Bilthoven: RIVM/SWAB; 2015.
8. Leverstein-van Hall MA, Waar K, Muilwijk J, Cohen Stuart J. Consequences of switching from a fixed 2 : 1 ratio of amoxicillin/clavulanate (CLSI) to a fixed concentration of clavulanate (EUCAST) for susceptibility testing of *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2636-40.
9. Van der Bij AK, van Dijk K, Muilwijk J, Thijsen SF, Notermans DW, de Greeff S, et al. Clinical breakpoint changes and their impact on surveillance of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* causing bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:E466-E72.
10. Koningstein M, van der Bij AK, de Kraker MEA, Monen JC, Muilwijk J, De Greeff SC, et al. Recommendations for the empirical treatment of complicated urinary tract infections using surveillance data on antimicrobial resistance in the Netherlands. *PLoS One* 2014;9(1).
11. Houben AJM, Oostdijk EAN, van der Voort PHJ, Monen JCM, Bonten MJM, van der Bij AK, et al. Selective decontamination of the oropharynx and the digestive tract, and antimicrobial resistance: A 4 year ecological study in 38 intensive care units in the Netherlands. *J. Antimicrob. Chemother* 2014;69:797-804.
12. Lu N, Hu Y, Zhu L, Yang X, Yin Y, Lei F, et al. DNA microarray analysis reveals that antibiotic resistance-gene diversity in human gut microbiota is age related. *Sci Rep* 2014;4:4302.
13. Bevolkingspiramide, leeftijdsopbouw Nederland 2014, <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/bevolking/cijfers/extra/piramide-fx.htm>.

## CURSUSAANKONDIGING

### Globalisering van de infectieziektebestrijding

Infectieziekten kennen geen grenzen. Daarom is infectieziektebestrijding een internationale aangelegenheid. Wat is het effect daarvan op de Nederlandse aanpak?

Voor wie: professionals werkzaam in infectieziektebestrijding zoals artsen Maatschappij & Gezondheid, jeugdartsen, bedrijfsartsen, huisartsen, medisch microbiologen en sociaal verpleegkundigen.

Data: 8 en 15 november 2016

Kosten: € 790

Locatie: Utrecht

Link: [https://www.nspoh.nl/scholing.php?t=globalisering-van-de-infectieziektebestrijding&action=view&Scholing\\_Id=826&Uitvoering\\_Id=5710&Module\\_Id=653&Opleiding\\_Id=64&highlight=medische%2Cmicrobio](https://www.nspoh.nl/scholing.php?t=globalisering-van-de-infectieziektebestrijding&action=view&Scholing_Id=826&Uitvoering_Id=5710&Module_Id=653&Opleiding_Id=64&highlight=medische%2Cmicrobio)

Inlichtingen: tel.: 030 – 810 05 00, e-mail: [info@nspoh.nl](mailto:info@nspoh.nl)

# Signalering en surveillance, pijlers van de infectieziektebestrijding

S.J.M. Hahné, M.A.B. van der Sande

## Samenvatting

Surveillance is één van de pijlers van de infectieziektenepidemiologie, die de infectieziektebestrijding ondersteunt. Surveillance van infectieziekten identificeert trends en verheffingen, helpt prioriteiten vast te stellen en interventies te evalueren, en kan hypothesen voor wetenschappelijk onderzoek toetsen en genereren.

Infectieziekten waarvan bekend is dat ze een bedreiging vormen voor de publieke gezondheid worden in Nederland gesurveilleerd door het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Met verschillende gegevensbronnen worden ziekten, pathogenen en determinanten in kaart gebracht. Het is een uitdaging de toegevoegde waarde van nieuwe databronnen te wegen, en surveillancegegevens op een goede manier te gebruiken in ziektelast- en kostenschattingen. Complexiteit van gegevens maakt nieuwe visualisatie- en analysemethoden noodzakelijk. Ontsluiting van gegevens is een essentieel onderdeel van surveillance. Hierbij moeten het belang van 'open data' en privacy zorgvuldig worden afgewogen.

Signalering van nieuwe infectieziektedreigingen is in vergelijking met surveillance een minder gedefinieerd proces. Nieuwe dreigingen zijn in meer of mindere mate voorspelbaar. Cruciaal hierbij is dat gezondheidszorgprofessionals zich bewust zijn van mogelijke implicaties voor de publieke gezondheid van (clusters) van bijzondere infectieziekten, en deze rapporteren aan de GGD. Vice versa moeten gezondheidszorgprofessionals tijdig op de hoogte worden gebracht van nieuwe infectieziektedreigingen, zoals MERS-CoV. In Nederland zijn hiervoor verschillende informatiediensten beschikbaar.

Om signalen te beoordelen en communiceren zijn er in Nederland één algemene en twee specifieke signaleringsoverleg bijeenkomsten operationeel: Het Signaleringsoverleg (SO), het SO Zoonosen en het SO Ziekthuisinfecties en Antimicrobiële resistentie. Het verslag van deze SO's wordt per e-mail verstuurd aan professionals in de (publieke) gezondheidszorg.

Surveillance en signalering zijn essentiële schakels in de bestrijding van infectieziekten, waarbij alertheid en medewerking van professionals in de gezondheidszorg essentieel zijn.

## Abstract

Surveillance is one of the corner stones of infectious diseases epidemiology, supporting the control of infectious diseases. It can identify trends and outbreaks, aid prioritization and the evaluation of interventions, and can generate and test hypotheses for scientific research.

The Centre for Infectious Disease Control (CIb) of the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) performs surveillance for infectious diseases known to be a threat for public health. Using different data sources, diseases, pathogens and determinants are monitored. Challenges include the assessment of the added value of new data sources, and the use of surveillance data in burden of disease and costing studies. Data complexity necessitates development of new methods for visualization and analyses. Feedback of results is an important component of surveillance, in which the role of open data and privacy has to be balanced.

Early warning of new threats for public health is a less well defined process compared to surveillance. New threats can be more or less predictable. It is essential that health professionals are aware of possible implications for public health of (clusters of) infectious diseases and report these to public health services. It is equally important that health professionals are informed in a timely manner of new threats to public health, e.g. due to MERS-CoV. In the Netherlands, several information services for this are available.

To assess public health relevance of new information on infectious disease threats, three early warning meetings are operational: one general meeting, and two specialized meetings (zoonoses and nosocomial infections and

S.J.M. Hahné, hoofd afdeling Signalering en Surveillance, Centrum Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten (EPI), Centrum Infectieziektebestrijding (CIb), RIVM, Bilthoven, M.A.B. van der Sande, hoofd Centrum Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten (EPI), Centrum Infectieziektebestrijding (CIb), RIVM, Bilthoven en Julius Centrum, Universiteit Utrecht. Correspondentieadres: mw. S.J.M. Hahné, RIVM-CIb-EPI, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven. E-mail:susan.hahne@rivm.nl

antimicrobial resistance). Reports of these meetings are disseminated to (public) health professionals by e-mail. Surveillance and early warning are essential components in the control of infectious diseases, whereby health professionals play a key role.

### Historische context en huidige definitie van surveillance

De oorspronkelijke betekenis van de term surveillance binnen de publieke gezondheid, afkomstig uit de 14<sup>e</sup> eeuw, had betrekking op individuen die in quarantaine waren geplaatst. Het ging er hierbij om de eerste symptomen van een infectieziekte bij een blootgesteld persoon op te sporen, met als doel tijdige behandeling en isolatie van de patiënt om verdere verspreiding van de infectieziekte te voorkomen. Bij uitbraken van infectieziekten waarbij geen alternatieve effectieve bestrijdingsmaatregelen voorhanden zijn, zoals bij de recente ebola-epidemie, vormen deze maatregelen nog steeds de kern van de bestrijding.

Surveillance van ziekten in plaats van individuen werd voor het eerst systematisch uitgevoerd door William Farr (1807-1883), een Engelse statisticus die sterftcijfers gebruikte om het verloop van epidemieën van infectieziekten te volgen. Hij was ervan overtuigd dat de inzichten die hierdoor verkregen werden, essentieel waren om de epidemieën te begrijpen en vervolgens te bestrijden.<sup>1</sup> In de jaren 60 van de vorige eeuw werd deze vorm van ziektesurveillance voor het eerst gedefinieerd door A. Langmuir (1910-1993) als “the continued watchfulness over the distribution and trends of incidence through the systematic collection, consolidation and evaluation of morbidity and mortality reports and other relevant data together with the timely and regular dissemination to those who need to know”.<sup>2</sup> In 1968 vatte de World Health Assembly van de WHO deze definitie samen als “information for action”. Beide definities zijn ook nu nog bruikbaar om ziektesurveillance te definiëren. In deze huidige definitie is surveillance niet een onderdeel van de bestrijding van infectieziekten, maar is het een middel om deze te optimaliseren. Of, zoals Langmuir het formuleerde: “Good surveillance does not necessarily ensure the making of good decisions, but it reduces the chances of wrong ones”.<sup>2</sup> Surveillance als vakgebied is een van de drie methodologische pijlers van de infectieziektenepidemiologie, naast uitbraakonderzoek en epidemiologisch/methodologisch onderzoek. Deze pijlers vormen de basis voor de EPIET (European Programme for Intervention Epidemiology Training), een opleiding in interventie-epidemiologie, ook wel ‘field epidemiology’ of ‘applied epidemiology’ genoemd. Deze wordt verzorgd door het ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), en is vergelijkbaar met de Epidemic Intelligence Service (EIS)-training door het Centres for Disease Control and Prevention (CDC) in de Verenigde Staten.

Doelen van infectieziektesurveillance zijn vierledig:

- het in kaart brengen van het vóórkomen van ziekten in de bevolking om (veranderingen in) trends en plotselinge verheffingen in tijd, plaats, persoon en pathogeen te detecteren;
- het ondersteunen van het vaststellen van prioriteiten en mogelijke interventies binnen de publieke gezondheid en infectieziektebestrijding;
- het bijdragen aan evalueren van interventies en programma’s voor infectieziektepreventie en -bestrijding;
- het stimuleren, genereren en voeden van wetenschappelijk onderzoek.

Een bijzonder surveillancedoel kan zijn het certificeren van de eliminatie of eradicatie van een bepaalde infectieziekte – het ultieme doel van de bestrijding dat voor pokken behaald is en voor poliomyelitis binnen bereik lijkt. In deze context worden specifieke eisen aan de surveillance gesteld: het is niet alleen van belang om het vóórkomen van de ziekte te monitoren, maar ook om de sensitiviteit van het surveillancesysteem te monitoren zodat data over de afwezigheid van de ziekte ook daadwerkelijk geïnterpreteerd kunnen worden als indicatie voor eliminatie/eradicatie van de ziekte. Zo wordt bij poliomyelitis naast de meldingsplicht voor gevallen van deze infectieziekte door de WHO erop aangedrongen ook gegevens over het optreden van, en diagnostiek bij acute slappe verlamming te verzamelen (de AFP (‘acute flaccid paralysis’)-surveillance).

Afhankelijk van karakteristieken van de ziekte, de epidemiologische situatie en de bestrijdingsmogelijkheden is het belangrijk dat de doelen van de surveillance specifiek (SMART) worden gedefinieerd. Dit maakt het ook mogelijk de surveillance gericht te evalueren.<sup>3</sup>

### Surveillance van bekende infectieziektedreigingen

Surveillance is relevant voor infecties waarvan bekend is dat ze een bedreiging vormen voor de publieke gezondheid, wanneer er vanuit dat perspectief iets aan te doen is (primaire of secundaire preventie) en waarvan het redelijkerwijs mogelijk is data te verzamelen. Een bedreiging voor de publieke gezondheid kan gevormd worden door bijvoorbeeld een grote ziektelast, een toenemende trend in de incidentie, of een hoge mate van risicoperceptie door de bevolking. Op Europees niveau is een lijst van infectieziekten vastgesteld waarvoor landelijke en Europese surveillance relevant is.<sup>4</sup>

Het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) heeft als een van zijn taken surveillance uit te voeren voor in principe alle infectieziekten die van belang zijn voor de publieke gezondheid en gebruikt hiervoor verscheidene gegevensbronnen. Omdat iedere bron van gegevens

specifieke voordelen maar ook beperkingen heeft ten aanzien van bijvoorbeeld volledigheid, betrouwbaarheid, representativiteit, snelheid, en beschikbaarheid van data, worden idealiter meerdere bronnen gebruikt en gecombineerd om de stand van zaken met betrekking tot het voorkomen van de infectie(ziekte) en de risicofactoren in kaart te brengen. Wanneer determinanten van de verspreiding van een infectieziekte goed bekend zijn (zoals de vaccinatiegraad voor ziekten waartegen in het rijksvaccinatieprogramma gevaccineerd wordt), voert het RIVM/CiB ook daar vaak surveillance naar uit.<sup>5</sup>

Een belangrijk vereiste van data die voor surveillance gebruikt worden, is dat deze over langere tijd min of meer constant verzameld worden en beschikbaar zijn, zodat trends (en afwijkingen daarin) goed beoordeeld kunnen worden. Een basisprincipe voor surveillance is verder dat data die al elektronisch beschikbaar zijn, niet nogmaals voor surveillancedoeleinden zouden moeten worden ingevoerd. Op dit moment is dit doel nog niet altijd bereikt, maar wel iets om naar te streven in de toekomst. Een ander streven is om naast de primaire epidemiologische indicatoren die inzicht genereren in het voorkomen van een infectie(ziekte) en de risicofactoren naar tijd, plaats, persoon en pathogeentype, ook input te leveren om de ziektelast, de kosten van een infectieziekte en/of (kosten)effectiviteit van specifieke interventies te kwantificeren en te kunnen vervolgen in de tijd. In Nederland is al veel werk verricht op dit vlak.<sup>6-8</sup> Andere uitdagingen binnen de surveillance betreffen het op een optimale manier combineren van data van verschillende dimensies (tijd, plaats, persoon, pathoog). Met het beschikbaar komen van velerlei soorten data vanuit bijvoorbeeld laboratoria, verzekeraars, sociale media en genomanalyse van micro-organismen, ligt de uitdaging erin voortdurend de toegevoegde waarde en mogelijkheden van bestaande en aanvullende databronnen te wegen. De complexiteit van de data maken nieuwe visualisatie- en analysemethoden noodzakelijk.

Het ontsluiten en terugkoppelen aan degenen die de data genereren en het verder dissemineren van gegevens zijn een essentiële onderdelen van surveillance dat van oudsher via papieren rapportages verlopen en nu meer en meer via internet. Vanuit de overheid en het RIVM wordt het principe van 'open data' onderschreven,<sup>9</sup> waarbij tegelijkertijd privacy van burgers en andere partijen (zoals zorgverleners) niet geschaad mag worden. Hoe meer verschillende databronnen worden benut in een surveillancesysteem, hoe lastiger het is om de privacy goed te borgen.

### Signalering van nieuwe infectieziektedreigingen: '(rather) predictable, unpredictable, surprising and surreal'

In tegenstelling tot de bekende bedreigingen is het signaleren van nieuwe bedreigingen minder gedefinieerd. De nieuwe bedreigingen die zich in het verleden

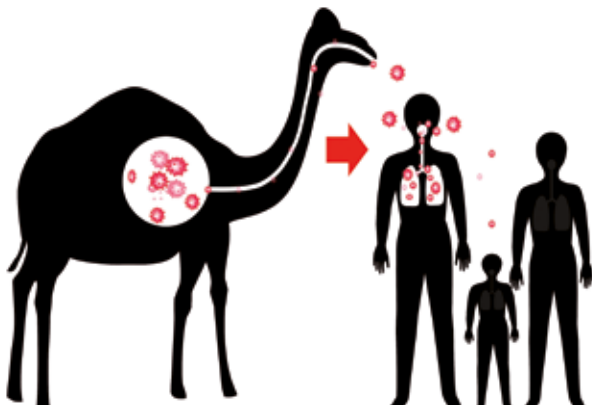
voordeden, waren soms (enigszins) voorspelbaar, soms onvoorspelbaar, en soms zelfs 'surrealistisch'.<sup>10</sup> Een voorbeeld van een enigszins voorspelbare, nieuwe dreiging was het optreden van anaerobe wondinfecties bij injecterende druggebruikers, een probleem dat in Europa vanaf de jaren 2000 opgetreden is.<sup>11</sup> In de Verenigde Staten had dit probleem zich al in de jaren 60 voorgedaan.<sup>12</sup> Vanuit het perspectief van de infectieziektebestrijding is vroege signalering van dit probleem van belang om maatregelen voor primaire en secundaire preventie te kunnen treffen. Om anaerobe infecties bij druggebruikers te voorkomen wordt er bijvoorbeeld advies over injectietechnieken, tetanusvaccinatie en wondbehandeling gegeven. Secundaire preventie door tijdige behandeling met antitoxine is mogelijk wanneer klinici op de hoogte zijn van het probleem en de verschijnselen van tetanus niet per abuis als drugonthoudingsverschijnselen interpreteren.<sup>13</sup> Vanuit surveillancespectief is het ook belangrijk een dergelijk probleem tijdig te signaleren zodat direct relevante gegevens verzameld kunnen worden, bijvoorbeeld om bij gevallen van tetanus na te gaan of er sprake is (geweest) van injecterend druggebruik.

Een ander voorbeeld van een enigszins voorspelbare dreiging is een griepandemie: het mechanisme voor het ontstaan hiervan is bekend ('reassortment' van verschillende griepvirussen uit dier- en mensreservoirs), en bestaande surveillancesystemen zijn erop gericht een nieuwe pandemie snel te detecteren.

Een voorbeeld van een dreiging die niet goed te voorspellen was, was het opduiken van 'Middle Eastern respiratory syndrome (MERS) in het Midden-Oosten, veroorzaakt door een coronavirus (MERS-CoV) dat afkomstig lijkt te zijn van dromedarissen en kamelen (figuur 1).<sup>14</sup> Signalering van een dergelijke onverwachte dreiging is lastig vorm te geven, met name als het een specifiek ziektebeeld betreft zoals bij MERS. Omdat de bron van deze nieuwe infectieziektenproblemen zich vaak buiten Nederland bevindt, zijn internationale samenwerking en uitwisseling van data noodzakelijk. Verder kan hierbij onderzoek of surveillance onder reizigers ook nuttige informatie opleveren.<sup>15</sup>

Een cruciale factor bij de bestrijding van deze (volledig) onvoorspelbare dreigingen is dat professionals in de gezondheidszorg zich ervan bewust moeten zijn dat bijzondere clusters van ziekten implicaties voor de publieke gezondheid en infectieziektebestrijding kunnen hebben, en dat overleg met de GGD en het RIVM/CiB belangrijk is. Het is van belang dat gezondheidszorgprofessionals zich realiseren dat bij veel infectieziekten primaire en secundaire preventie, naast curatie, mogelijk is mits de uitbraak snel onderkend en gerapporteerd wordt aan de GGD en het RIVM/CiB. Zo waren het in het voorbeeld van de tetanusuitbraak onder druggebruikers een aantal medische microbiologen op een congres die na uitwisseling van ervaringen alarm sloegen. De Q-koortsepandemie

**Figuur 1.** Dromedarissen worden vermoed als bron voor het Middle Eastern respiratory syndrome-coronavirus (MERS-CoV)



in Nederland werd voor het eerst gesignaleerd, in mei 2007, door een alerte microbioloog en huisarts.<sup>16</sup> Meer aandacht voor publieke gezondheid en infectieziekdynamiek, -surveillance en -bestrijding in de opleiding van medisch professionals is belangrijk om deze rol te verstevigen. Daarnaast is het hierbij van belang om professionals in de gezondheidszorg alert en op de hoogte te houden van nieuwe signalen. Zo was de belangrijkste reden dat de recente introductie van MERS-CoV in Zuid-Korea kon leiden tot een grote uitbraak met, tot aan 29 juli 2015, 186 gevallen (waaronder 36 sterfgevallen), is dat de indexpatiënt, die het virus opgelopen had in het Midden Oosten, gedurende 10 dagen meerdere malen verschillende ziekenhuizen bezocht voordat zijn diagnose, uiteindelijk na ontslag, werd gesteld en adequate behandeling en isolatie werden ingesteld.<sup>17,18</sup> De uitbraak had waarschijnlijk beperkt kunnen blijven als de behandelaren het risico op MERS-CoV op basis van zijn reis-anamnese en symptomen eerder onderkend hadden, er direct adequaat laboratoriumonderzoek was ingezet, de patiënt was geïsoleerd en contacten waren beschermd. Een vereiste hiervoor is natuurlijk de beschikbaarheid van deze diagnostiek, en adequate berichtgeving over signalen van nieuwe dreigingen aan professionals in de gezondheidszorg. In Nederland zijn voor dit laatste verschillende diensten beschikbaar: het signaleringsoverlegverslag (zie hierna), en verschillende e-maildiensten (de zogeheten inf@ctberichten: inf@ct (algemene infectieziekten), labinf@ct (gericht op medisch microbiologische laboratoria) en vetinf@ct (voor de veterinaire sector)).

### Signaleringsoverleggen infectieziekten

In Nederland zijn voor het bij elkaar brengen, beoordelen en communiceren op basis van actuele signalen uit binnen- en buitenland drie signaleringsoverleggen operationeel: het Signaleringsoverleg

(SO), het Signaleringsoverleg Zoönosen (SOZ) en het Signaleringsoverleg Ziekenhuisinfecties en Antimicrobiële resistentie (SO-ZI/AMR) (tabel 1). Het SO gaat over algemene infectieziekten, het SOZ en SO-ZI/AMR over specifieke signalen op deze terreinen. Doelstelling van deze overleggen is het genereren en beoordelen van signalen op het gebied van infectieziekten om pro- en reactief gerichte bestrijdingsmaatregelen mogelijk te maken om (verdere) verspreiding in Nederland (en elders) te voorkomen. Er zijn verscheidene redenen om een signaal te bespreken tijdens een SO. Het signaal kan een mogelijke dreiging voor de publieke gezondheid in Nederland betekenen; er is veel media-aandacht voor het onderwerp of die aandacht is te verwachten; het signaal komt voort uit bestaande surveillance en/of onderzoek of vraagt om nader onderzoek; het signaal kan leiden tot kennisvermeerdering of kan dienen als informatieverstrekking. Relevante signalen kunnen bijvoorbeeld zijn: een toename in de incidentie van een bepaalde infectieziekte; een epidemie in het buitenland die mogelijk gevolgen heeft voor de Nederlandse volksgezondheid of een onverwachte verandering in de epidemiologie, preventie, therapie of diagnostiek van een infectieziekte. Informatie voor het SO wordt verzameld vanuit reguliere nationale en internationale surveillance en signaleringssystemen, maar bijvoorbeeld ook uit contacten met het eigen werkveld van de deelnemers, van artsen-microbiologen en artsen infectieziekten bij GGD'en. Het SO resulteert in een overzicht van infectieziektesignalen dat diezelfde dag per e-mail verzonden wordt naar de Inspectie voor de Gezondheidszorg, de afdeling Publieke Gezondheid van VWS en professionals in de gezondheidszorg die werkzaam zijn op het terrein van de infectieziekten. Voor het algemene Signaleringsoverleg geldt dat iedereen die beroepsmatig voor toezending van het wekelijks overzicht in aanmerking denkt te komen, zich kan aanmelden door een mail te sturen naar [signaleringsoverleg@rivm.nl](mailto:signaleringsoverleg@rivm.nl). Het SOZ en SO-ZI/AMR zijn opgericht om zo de samenwerking met de specifieke expertises uit respectievelijk veterinaire en curatieve sector goed vorm te kunnen geven. Deze SO's komen maandelijks bij elkaar. De werkwijze en resultaten van het SO-ZI/AMR zijn recent beschreven door Van der Bij et al.<sup>19</sup>

### Conclusies

Surveillance en signalering vormen essentiële schakels in de bestrijding van infectieziekten: door tijdig problemen te signaleren kunnen primaire en secundaire preventie en gerichte curatie snel ingezet worden en dus effectiever zijn, kan gerichte feedback gegeven worden aan professionals over (nieuwe) bedreigingen, kunnen beleid en richtlijnen zo evidence based mogelijk worden geactualiseerd, en kan er snel informatie worden verstrekt aan en gecommuniceerd naar geïnteresseerden of de bevolking. Het

**Tabel 1.** Signaleringsoverleggen infectieziekten, Nederland

	Signaleringsoverleg (SO)	SO Zoönosen (SOZ)	SO Ziekenhuisinfecties en antimicrobiële resistentie (SO-ZI/AMR) <sup>19</sup>
Deelnemers	NVWA RIVM-CIb	CVI FD van de UU GD GGD NVWA RIVM-CIb DWHC	NVMM RIVM-CIb VHIG VERENSO
Frequentie	1/week (op donderdag)	1/maand (op maandag)	1/maand (op dinsdag)
Plaats	RIVM, Bilthoven	Nijkerk	RIVM, Bilthoven
Output	SO-verslag (wekelijks)	SOZ-verslag (maandelijks)	SO-ZI/AMR-verslag (maandelijks in SO-verslag)
Voorzitter	Vanuit RIVM-CIb-EPI	Vanuit RIVM-CIb-Z&O	Vanuit NVMM
e-mail	signaleringsoverleg@rivm.nl	zoonose@rivm.nl	uitbraaksignalering@rivm.nl

CIb: Centrum Infectieziektebestrijding, CVI: Centraal Veterinair Instituut, DWHC: Dutch Wildlife Health Center, EPI: Centrum Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten, FD: Faculteit Diergeneeskunde, GD: Gezondheidsdienst voor Dieren, GGD: Gemeentelijke Gezondheidsdienst, NVMM: Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, NVWA: Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit, RIVM: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, SO: Signaleringsoverleg, SOZ: Signaleringsoverleg Zoönosen, SO-ZI/AMR: Signaleringsoverleg Ziekenhuisinfecties en antimicrobiële resistentie, UU: Universiteit Utrecht, VHIG: Vereniging voor Hygiëne & Infectiepreventie in de Gezondheidszorg, Verenso: Vereniging voor Specialisten Ouderengeneeskunde, Z&O: Centrum Zoönosen en Omgevingsmicrobiologie.

RIVM-CIb heeft de taak surveillance van infectieziekten in Nederland te coördineren. Voor bekende bedreigingen van de publieke gezondheid zijn hiervoor surveillancesystemen ingericht, waarbij uitdagingen liggen op bijvoorbeeld het vlak van de privacy van burgers en instellingen, methoden om efficiënt met ‘big data’ om te gaan en het optimaal en tijdig combineren en ontsluiten van gegevens voor maximaal inzicht. Voor nog onbekende dreigingen liggen er uitdagingen om signalen snel te identificeren en verifiëren, professionals in de gezondheidszorg van adequate informatie te voorzien, en de alertheid en kennis over hun rol in de publieke gezondheid te vergroten. Bij alle vormen van surveillance en signalering zijn alertheid en input van professionals in de gezondheidszorg essentieel.

## Referenties

- Declich S, Carter AO. Public health surveillance: historical origins, methods and evaluation. *Bull World Health Organ* 1994;72:285-304.
- Langmuir AD. The surveillance of communicable diseases of national importance. *New Engl J Med* 1963;268:182-92.
- M'iknatha NM, Lynfield R, Van Beneden CA, de Valk H, editors. *Infectious Disease Surveillance*. Oxford, UK: Blackwell; 2007.
- ECDC. Annual Epidemiological report 2013. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013.
- Van Lier A, Oomen P, de Hoogh P, Drijfhout I, Elsinghorst B, Kemmeren J, et al. Praeventis, the immunisation register of the Netherlands: a tool to evaluate the National Immunisation Programme. *Euro Surveill* 2012;17(17).
- Kretzschmar M, Mangen MJ, Pinheiro P, Jahn B, Fèvre EM, Longhi S, et al. New methodology for estimating the burden of infectious diseases in Europe. *PLoS Med* 2012;9:e1001205.
- Van den Wijngaard CC, Hofhuis A, Harms MG, Haagsma JA, Wong A, de Wit GA, et al. The burden of Lyme borreliosis expressed in disability-adjusted life years. *Eur J Public Health* 2015;25:1071-8.
- Mangen MJ, Bouwknegt M, Friesema IH, Haagsma JA, Kortbeek LM, Tariq L, et al. Cost-of-illness and disease burden of food-related pathogens in the Netherlands, 2011. *Int J Food Microbiol* 2015;196:84-93.
- Rijksoverheid. Open data en open standaarden. <http://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/digitale-overheid/open-data-en-open-standaarden>.
- Capua I. Close encounters of the third kind. Stockholm, Sweden: ESCAIDE; 2014.
- Brett MM, Hood J, Brazier JS, Duerden BI, Hahne SJ. Soft tissue infections caused by spore-forming bacteria in injecting drug users in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2005;133:575-82.
- Cherubin CE. Urban tetanus. The epidemiologic aspects of tetanus in narcotic addicts in New York City. *Arch Environ Health* 1967;14:802-8.
- Hahné SJ, White JM, Crowcroft NS, Brett MM, George RC, Beeching NJ, et al. Tetanus in injecting drug users, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2006;12:709-10.
- Zumla A, Rustomjee R, Ntoumi F, Mwaba P, Bates M, Maeurer M, et al. Middle East Respiratory Syndrome – need for increased vigilance and watchful surveillance for MERS-CoV in sub-Saharan African Africa. *Int J Infect Dis* 2015;37:77-9.
- Mollers M, Jonges M, Pas SD, et al. Follow-up of Contacts of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus-Infected Returning Travelers, the Netherlands, 2014 *Emerging infectious diseases*. 2015;21(9). Beschikbaar via: [http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/9/15-0560\\_article](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/9/15-0560_article).
- Van Steenberghe JE, Morroy G, Groot CA, Ruikes FG, Marcelis JH, Speelman P. Een uitbraak van Q-koorts in Nederland – mogelijk verband met geiten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:1998-2003.
- WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). MERS-CoV in Republic of Korea at a glance. Disease outbreak news; 29 juli 2015. Beschikbaar via: [http://www.wpro.who.int/outbreaks\\_emergencies/wpro\\_coronavirus/en/](http://www.wpro.who.int/outbreaks_emergencies/wpro_coronavirus/en/). Geraadpleegd 11-8-2015.
- WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – Republic of Korea. Disease outbreak news; 24 mei 2015. Beschikbaar via: <http://www.who.int/csr/don/24-may-2015-mers-korea/en/>. Geraadpleegd 12-8-2015.
- Van der Bij AK, Kardamanidis K, Frakking FN, Bonten MJ, Timen A, Notermans DW, et al. Ziekenhuisuitbraken en resistente micro-organismen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015;159:A8585.

# Matching intended use and type of HPV test in research and clinical practice

D.T. Geraets

Baarmoederhalskanker (BMHK) is wereldwijd de vierde meest voorkomende soort kanker bij vrouwen. Infectie van het cervicale epitheel met een humaan papillomavirus (HPV) kan leiden tot de ontwikkeling van cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) en uiteindelijk BMHK. Deze ontdekking heeft geleid tot de ontwikkeling van meer dan 125 verschillende, commerciële HPV-testen die het virus kunnen opsporen.

In het eerste deel van het proefschrift is de analytische nauwkeurigheid van een aantal bestaande en recent ontwikkelde HPV-testen geëvalueerd. Vastgesteld is dat de keuze voor een test afgestemd moet worden op het doel waarvoor deze gebruikt gaat worden, namelijk voor epidemiologisch onderzoek of voor bevolkingsonderzoek (BVO) en diagnostiek. HPV-testen in epidemiologische onderzoeken vereisen een hoge analytische gevoeligheid en specificiteit en het vermogen om verschillende HPV's individueel te identificeren (genotypering). Voor BVO en diagnostiek moeten HPV-testen HPV-infecties opsporen die voornamelijk geassocieerd zijn met hoog-gradige afwijkingen, oftewel CIN<sub>2</sub>+laesies (klinische gevoeligheid), terwijl de detectie van voorbijgaande HPV-infecties die niet geassocieerd zijn met ontwikkeling van CIN<sub>2</sub>+ (klinische specificiteit) wordt beperkt. Deze testen richten zich op de gezamenlijke detectie (gepoolde detectie) van zogenaamde hoog-risico (hr)HPV's, oftewel de HPV's die de hoogste associatie met BMHK hebben en daarom door de WHO geclassificeerd zijn als carcinogeen (Klasse 1/2A). Het nut van hrHPV-genotypering in de klinische praktijk kan zinvol zijn voor HPV16 en HPV18; de typen die het hoogste risico op BMHK geven.

Vervolgens is in het tweede deel van het proefschrift de analytisch meest gevoelige HPV-test (SPF<sub>10</sub> LiPA<sub>25</sub> [versie 1]) toegepast in een onderzoek naar de HPV-genotype distributie in de grootste wereldwijde collectie van biopten van invasieve BMHK (n = 10.575) tot dusver. Ondanks de geografische verschillen, hadden HPV-typen 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, en 58 de hoogste prevalentie in BMHK en dienen daarom prioriteit te krijgen in de beoordeling van de (kruis-)beschermende effecten van profylactische HPV-vaccins. BMHKs gerelateerd aan HPV-typen 16, 18, of 45 presenteerden zich op een jongere gemiddelde leeftijd dan die gerelateerd aan andere

HPV-typen. Dit onderstreept hun relevantie als doelwit in BMHK-screening gebaseerd op hrHPV-detectie.

Opvallend genoeg bleek uit ons onderzoek dat een deel van de onderzochte baarmoederhalskankersoorten gerelateerd was aan zeldzame HPV-types, die werden aangetoond via een nieuw ontwikkelde sequentiemethode. Deze zeldzame HPV's zijn fylogenetisch verwant aan de bevestigde hrHPV's (Klasse 1/2A), maar aangezien hun rol in het ontstaan van kanker nog onduidelijk is, zijn ze door de WHO geclassificeerd als mogelijk carcinogeen (Klasse 2B). Deze mogelijk carcinogene HPV-typen kwamen echter maar in een zeer klein deel van de geanalyseerde baarmoederhalskankersoorten voor (2,3 procent) ten opzichte van de bevestigde hrHPV's (97,5 procent) en zijn daarom vanuit klinisch oogpunt veel minder belangrijk. Desondanks versterkt hun aanwezigheid als enkelvoudige infectie in BMHK het indirecte bewijs voor een kankerverwekkende rol.

In het laatste deel van het proefschrift is een andere, recent ontwikkelde HPV-test onderzocht: GP5+/6+ LMNX. Deze test is specifiek ontwikkeld voor het opsporen van BMHK-voorstadia, zoals gedaan wordt in het BVO. Het huidige BVO is gebaseerd op cytologisch onderzoek van uitstrijkjes, maar zal in Nederland vanaf 2017 gebaseerd zijn op detectie van de Klasse 1/2A hoog-risico HPV's (hrHPV-test). De GP5+/6+ LMNX onderscheidt zich van veel andere hrHPV-testen door de 'high throughput'-capaciteit, de interne controle op een goede kwaliteit van het monster en de individuele identificatie van alle hrHPV-typen. We hebben aangetoond dat de klinische waarde van de GP5+/6+ LMNX niet-inferieur was aan die van de gebruikte, klinisch gevalideerde referentietest op een validatiepanel samengesteld door een internationaal consortium. Op basis van deze bevindingen is de GP5+/6+ LMNX een geschikte 'stand-alone' hrHPV-test voor primaire screening op BMHK.

Daan Geraets promoveerde op 3 september 2015 aan de Vrije Universiteit Amsterdam op zijn proefschrift getiteld *Matching intended use and type of HPV test in research and clinical practice*. Promotor was prof. dr. C.J.L.M. Meijer, copromotor was dr. W.G.V. Quint. Correspondentieadres: D.T. Geraets, e-mail: Daan.Geraets@ddl.nl.



# Verlag 24<sup>ste</sup> NVAMM-symposium – Molecular Diagnostics: the Future of Clinical Microbiology?

Little things are infinitely the most important<sup>1</sup> - Sir Arthur Conan Doyle  
R.G. Bentvelsen, C. Schneeberger, F.M.H.P.A. Koene, J. Beuving, M.P.A. van Meer

Op 11 februari jongstleden organiseerde de wetenschapscommissie van de Nederlandse Vereniging voor AIOS Medische Microbiologie (NVAMM) voor de 24ste keer haar jaarlijkse symposium. Het vond voor de tweede keer plaats in het voormalige pesthuis, de Leeuwenbergh, in Utrecht. Dit jaar stond het symposium in het teken van de moleculaire diagnostiek. Niet alleen de huidige stand van zaken rondom Whole Genome Sequencing (WGS) en de nieuwste toepassingen ervan kwamen aan bod, maar er werd ook ingegaan op de klinische relevantie en de betekenis van deze nieuwe DNA-detectietechnieken voor de toekomst van het vak medische microbiologie.

## Whole genome sequencing

### Next-Generation Sequencing in microbial epidemiology

De eerste spreker was dr. Birgitta Duim, onderzoeker aan de faculteit diergeneeskunde. Zij gaf uitleg over de toepassing van Next-Generation Sequencing (NGS) in microbiologische epidemiologie. Ze leidde de dag in met uitleg over de geschiedenis en ontwikkeling van verschillende sequentieanalysemethoden en vergeleek hierna Single Nucleotide Polymorphism (SNP) fylogenie met Gene-by-Gene analyse. Verschillende pipelines, nodig voor de analyse van de enorme hoeveelheid data en de werkwijze van NGS werden besproken. Bacteriële resistentiedetectie via NGS werd geïllustreerd, waarbij databases met bekende resistentiepatronen binnen WGS een hoge mate van sensitiviteit in resistentiedetectie opleveren. Ze illustreerde dit met enkele voorbeelden van uitbraken met resistente stammen waarbij met NGS snelle detectie plaatsvond.



Dr. Birgitta Duim

### Klinische toepassingen van Whole Genome Sequencing in de virologie

Infectieziekten worden door een breed scala van pathogenen veroorzaakt. Dr. Sander van Boheemen verwoordde dat het in het geval van een infectie zaak is zo snel mogelijk de verantwoordelijke pathogeen te detecteren. Zo werden nieuwe virussen als het MERS-CoV ontdekt. Technische facetten, de kosten en de tijd tot resultaat zullen nog moeten verbeteren. Door met WGS alle micro-organismen te detecteren, ook de vooraf nog niet geïdentificeerde, zorgen we voor een brede diagnostische scope.



Dr. Sander van Boheemen

### Microbioom, virus discovery and clinical relevance

#### Microbioom analyse: 'guts & glory'

Het menselijk microbioom is vrijwel even uniek per persoon als de vingerafdruk. Het meest gecompliceerde microbioom is het gastro-intestinale microbioom waarvan

C. Schneeberger, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, F.M.H.P.A. Koene, Maastricht Universitair Medisch Centrum, J. Beuving, St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg, M.P.A. van der Meer, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam. Correspondentieadres: R.G. Bentvelsen, Leids Universitair Medisch Centrum, e-mail: R.G.Bentvelsen@lumc.nl

de precieze samenstelling en invloed op onze gezondheid nog niet bekend is. Prof. dr. Paul Savelkoul liet zien dat de nieuwste moleculaire detectietechnieken een tipje van de sluier van deze gecompliceerde samenstelling aan commensale flora doen oplichten en dat analyse van deze data inzicht geeft in chronische inflammatoire ziekten en het effect van therapeutische interventies, zoals fecestransplantatie, kan vervolgen.



Prof. dr. Paul Savelkoul

#### Moleculaire diagnostiek in de medische microbiologie: 'sense and sensitivity'

De huidige ontwikkelingen binnen de moleculaire diagnostiek gaan snel, mogelijk te snel. De klinische relevantie van de geproduceerde uitslagen is nog niet altijd duidelijk. Hoe zit het nu met de 'sense and sensitivity' van de moleculaire diagnostiek. Prof. dr. Menno de Jong uit het AMC blikte vooruit en beschreef hoe een microbiologische uitslag er in 2020 uit zou kunnen zien. Door nieuwe technieken kunnen we hopelijk niet alleen een compleet overzicht van de aanwezige micro-organismen rapporteren, maar ook welke micro-organismen relevant zijn omdat ze daadwerkelijk tot ziekte hebben geleid op basis van de gastheer response. De uitslag van de toekomst is compleet met een gepersonaliseerd behandeladvies.



Prof. dr. Menno de Jong

#### 'Virus discovery, how to make sense'

Hoe ontdek je virussen waar je het bestaan niet van weet? Dr. Lia van der Hoek uit het AMC nam ons mee op een 'virus discovery'. Het draait om een mix van de juiste methode om alles, inclusief het onbekende, te sequensen in combinatie met een rationele keuze voor het te onderzoeken klinische materiaal van patiënten en de kunst om uit het geheel aan verkregen sequenties de onbekende virussen te filteren. Bewijzen dat een nieuw ontdekt virus ook daadwerkelijk de onderzochte ziekte veroorzaakt, is daarna de grootste uitdaging.



Dr. Lia van der Hoek

#### Molecular diagnostics in practice

##### Organisatie en logistiek van moleculaire diagnostiek in de praktijk

Dr. Kate Templeton, werkzaam in de Universiteit van Edinburgh, opende het middagprogramma met een mooi overzicht van de organisatorische structuur en logistiek binnen haar laboratorium. Ze liet onder andere zien dat een andere indeling van de laboratoriumdiensten en daarmee samenwerking met de klinische chemie, haematologie en genetica kan leiden tot goedkopere en snellere diagnostiek en daarnaast een beter continu aanbod aan externen kan bieden.



Dr. Kate Templeton

### Transitiefase naar nieuwe genotyperingsmethoden

Het unieke voordeel van WGS-technieken als primaire diagnostische benadering is het schrappen van de eis om vooraf de moleculaire targets te kiezen. Zonder deze selectie biedt sequentie-analyse voordeel door een brede scoop en het kwantificeren van de data. Prof. dr. Louis Kroes gaf de verwachting aan dat NGS diepgaande effecten zal hebben op de organisatie van de medische microbiologie en andere medische takken (genetica, pathologie en oncologie). Enkele grote uitdagingen zijn het snel en gebruiksvriendelijk verwerken van de sequentiedata en de relatief grote tijdsdruk voor het stellen van een microbiologische diagnose, vergeleken met andere vakgebieden. De variatie in pathogenen en ziektebeelden zal een interpretatie vergen en hiervoor zijn microbiologen essentieel. Deze taak zal blijven hoewel er grote veranderingen in de logistiek en infrastructuur, regionale organisatie en vergoedingstelsel zullen plaatsvinden.



Prof. dr. Louis Kroes

### Moleculaire typering: casus uit de praktijk

Dr. Lieke van Alphen gaf een mooi voorbeeld van het nut van typeren en de mogelijkheden en beperkingen hiervan vanuit een klinische casus waarbij er mogelijk overdracht had plaatsgevonden van *Staphylococcus aureus*. Haar presentatie leidde tot veel discussie met betrekking tot het gebruik en de interpretatie van de informatie die wordt verkregen door de nieuwere moleculaire typeringsmethoden zoals WGS.



Dr. Lieke van Alphen

### Het gebruik van WGS in de dagelijkse diagnostiek en nationale surveillance

Dr. Henrik Hasman van het Statens Serum Institut in Kopenhagen liet de klinische mogelijkheden zien van WGS in de bacteriologie. WGS-data bevat alle klinisch relevante informatie die nodig is voor diagnostiek en typering van bacteriën. Hiervoor is het van belang om betaalbare, gebruiksvriendelijke en geüniformeerde software beschikbaar te hebben. In Denemarken heeft men een gratis web-service opgezet waarmee volledige genomen doorzocht kunnen worden op diverse gebieden, zoals resistentiegenen, virulentiefactoren et cetera. Ter illustratie voor de kliniek werd getoond hoe WGS gebruikt kan worden voor resistentiebepaling en vergeleken met het fenotypisch resistentiepatroon met zeer hoge concordantie (99,74 procent). Daarnaast werd het nut van een grote database van bacteriële genomen getoond: zodra in de literatuur melding werd gemaakt van het bestaan van het mcr-1-gen, dat codeert voor colistineresistentie, heeft men de eigen database doorzocht op de aanwezigheid van dit gen. Andersom is het mogelijk om de database te gebruiken voor het snel detecteren van nog onbekende resistentiegenen, door de sequenties van resistente en gevoelige stammen te vergelijken. Tot slot werd het aantonen van infecties met moeilijk kweekbare micro-organismen getoond.



Dr. Henrik Hasman

### Moleculaire diagnostiek in de parasitologie

Steeds meer parasieten kunnen middels PCR worden aangetoond. Echter, er heerst nog steeds onzekerheid over wat de rol van PCR is ten opzichte van microscopie. Dr. Jaco Verweij (Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis Tilburg) liet zien dat PCR-detectie gevoeliger is dan microscopie, terwijl het risico op een foutpositieve uitslag als gevolg van contaminatie of 'dood' DNA klein blijkt te zijn in een laag-endemische setting. Microscopie heeft als voordeel dat ook parasieten kunnen worden gevonden waar men niet bewust naar op zoek was, al blijkt dat

bijvoorbeeld *Strongyloides* ook met microscopie regelmatig gemist wordt. Bovendien komen in een laag-endemische setting als Nederland zeer weinig parasieten voor die niet standaard in het PCR-panel zitten. Het potentieel missen van deze parasieten door het achterwege laten van microscopie kan worden ondervangen door in risicopopulaties alsnog microscopie te verrichten, of aanvullende PCR's (zoals een helminth-PCR).



**Dr. Jaco Verweij**

#### **'Culture is not dead'**

Als laatste spreker van de dag schudde prof. dr. Alex van Belkum iedereen wakker door vanaf één blaadje het publiek een aantal discussiepunten rondom en de keerzijden van de op handen zijnde spectaculaire NGS en transcriptomics technieken voor te leggen en zijn presentatie achterwege te laten. Allereerst werd er gespeculeerd of het realistisch en wenselijk is dat in de toekomst huisartsen zelf met een eigen MinION USB-stick (NGS met behulp van de Nanopore-technologie) de verwekkers van urineweginfecties en hun resistentiegenen identificeren. Als tweede punt kwam de betaalbaarheid van deze moderne moleculaire technieken in de derde wereld aan bod. De meeste laboratoria op de wereld zijn te klein, te slecht uitgerust en gewoonweg te arm om deze technieken te kunnen implementeren. Daarnaast werden de klinische relevantie van genetische informatie zonder bekend fenotype, verschillen in de soorten bacteriën die je vindt met uitgebreide kweekmethoden (culturomics) en NGS (genomics) en het gevaar van te hoge complexiteit van bijvoorbeeld een 20-plex-PCR voor een goede terugkoppeling naar de kliniek besproken.



**Prof. dr. Alex van Belkum**

Dr. Lesla Bruijnesteijn van Copenraet leidde als eerste dagvoorzitter op bekwame en gedecideerde wijze de sprekers in. 's Middags was dr. Willem Melchers de aanjager van positief opbouwende reuring en discussie. Er was veel interesse voor het onderwerp. Bijna 180 mensen namen deel aan het symposium. Het publiek bestond met name uit AIOS medische microbiologie en arts-microbiologen, maar er waren ook veel medisch moleculair microbiologen al dan niet in opleiding aanwezig. Gezien de grote opkomst en de enthousiaste reacties van de deelnemers en de sprekers kan er absoluut gesproken worden van een zeer geslaagde en inspiratieve dag.



**Dr. Lesla Bruijnesteijn van Copenraet dag.**



**Dr. Willem Melchers**

# Arjan Rauwers wint Dutch ECCMID Award 2016

J.W. Mouton, E. Kuijper, F. van Tiel, A. Voss

Ook dit jaar werden de ECCMID-prijzen voor de beste Nederlandse inzendingen uitgereikt tijdens de inmiddels traditionele 'Hollandse Avond' op de ECCMID 2016 in Amsterdam. Na een wetenschappelijk programma waarbij de nieuwste ontwikkelingen van de ECCMID werden samengevat door prof. dr. Johan Mouton (Emergence of resistance, ontwikkelingen van EUCAST) en prof. dr. Jan Prins (Therapeutic challenges & antibiotic stewardship) werd de spanning weer langzaam opgevoerd. Het was dit jaar een moeilijke klus voor de jury, bestaande uit Mouton (voorzitter), dr. Frank van Tiel, prof. dr. Andreas Voss en prof. dr. Ed Kuijper. Er waren maar liefst 286 Nederlandse bijdragen waarbij invited speakers niet zijn meegeteld. Het congres was sowieso druk bezocht: er waren 11.640 deelnemers uit 123 landen – een record. Het bleek al snel dat de wijze waarop de jurering normaal gesproken werd gebaseerd dit jaar ondoenlijk waren. Niet alleen de vele Nederlandse bijdragen, maar ook de vele sessies tegelijkertijd – er waren momenten dat op zes verschillende plekken e-posters gepresenteerd werden – noopten tot enige voorselectie. De scores van de ECCMID-reviewers op basis van de abstracts boden hierbij meer dan andere jaren hulp en hieruit werd een ruime voorselectie gemaakt. Een tweede aanwijzing bestond uit een eigen selectie op basis van de abstracts. Gedurende het gehele congres werden posters bezichtigd en presentaties beluisterd, terwijl de e-posters tussendoor allemaal bekeken werden. Vervolgens werden er twee scores toegekend van één tot zes; één voor inhoud en één voor presentatie. De hoogste gemiddelde scores werden vervolgens uitgebreid geëvalueerd, waarbij de oordelen van de verschillende juryleden goed overeenkwamen.

Inzendingen kwamen uit het hele land met net als vorig jaar ongeveer 75 procent afkomstig uit academische centra, waarbij dit jaar vooral Rotterdam opviel door het grote aantal inzendingen. Tijdens de uitreiking voor de ruim 170 aanwezigen werd eerst kort het werk van de presentaties van de 6 'runner-ups' in willekeurige volgorde besproken. Hieronder vielen onder andere een van de presentaties op van Valentijn Schweitzer over een nieuwe methode voor de opzet c.q. analyse van klinische studies en de vier presentaties van Wouter van den Bijllaardt uit Tilburg omtrent verkorting van de doorlooptijd van gevoeligheidsbepalingen door het eerder aflezen. Prijswinnaars van vorige jaren waren ook weer sterk vertegenwoordigd. Marjolein



**Arjan Rauwers (links) krijgt uit handen van juryvoorzitter Johan Mouton de ECCMID Award uitgereikt.**

Kluytmans-van den Bergh bijvoorbeeld had weer een aantal mooie bijdragen.

De derde prijs was voor Bart Pijls, orthopeed i.o. in het LUMC, met zijn onderzoek naar infecties bij protheses, waarbij hij onderzocht of infecties bestreden konden worden middels het door inductie verhitten van prothesemateriaal. De tweede prijs was voor Liz Terveer (LUMC), die naast een aantal andere presentaties, onderzoek verrichtte naar het voor colistine-resistentie coderende MCR1-gen, dat inmiddels verschillende malen in Nederland werd aangetoond. De eerste prijs werd gewonnen door Arjan Rauwers. Hij deed onderzoek naar verontreinigde endoscopen naar aanleiding van een uitbraak in 2012 waarbij een gecontamineerde endoscoop uiteindelijk de oorzaak bleek te zijn. Uit verder onderzoek bleek van alle onderzocht duodenoscopen ongeveer een vijfde gecontamineerd te zijn. De avond werd afgesloten met een hapje en een drankje inclusief veel discussies over de presentaties van de avond en de vele Nederlandse inzendingen. Het was weer een geslaagde avond.

De ECCMID prijsuitreiking en de Hollandse avond werden georganiseerd onder auspiciën van de NVMM door Congress Care en werd mede mogelijk gemaakt door bijdragen van AstraZeneca, Astellas, Beckton-Dickinson, Gilead, Nordic Pharma en Magnaview.

Correspondentieadres: prof. dr. J.W. Mouton, arts-microbioloog, Erasmus MC, Rotterdam, e-mail: j.mouton@erasmusmc.nl.

# Zikavirusdiagnostiek; de (on)zin van uitgebreide serologische algoritmes bij zwangeren†

C. Reusken, B. Rockx, C. Geurts van Kessel, S. Pas, C. van Tienen, J. van Kampen, M. Koopmans, A. van der Eijk

Op 1 februari 2016 verklaarde de Wereld Gezondheidsorganisatie het cluster van microcefaliecasussen en andere neurologische afwijkingen dat gemeld wordt in Zuid-Amerika, tot een 'public health emergency of international concern'. In Zuid- en Midden-Amerika en het Caribisch gebied is momenteel een uitbraak met zikavirus (ZIKV) gaande die gelinkt wordt aan een toegenomen incidentie van microcefalie en Guillain-Barré-syndroom. De huidige epidemie heeft geresulteerd in een enorme toename in ZIKV-diagnostieaanvragen onder reizigers die terugkeren uit de aangedane gebieden. In Europa is Nederland, na Frankrijk, het land met de meeste diagnostische aanvragen voor ZIKV hetgeen een reflectie is van intensief reizigersverkeer mede door de historisch nauwe banden van Nederland met het uitbraakgebied.

Een ZIKV-infectie verloopt in circa 80 procent van de gevallen asymptomatisch en in circa 20 procent van de gevallen met een ongecompliceerde symptomatologie van huiduitslag, koorts, gewrichtsklachten en algehele malaise. De beschreven teratogene effecten van een ZIKV-infectie gedurende de zwangerschap brengen echter een specifieke groep van patiënten naar voren voor wie het van groot belang is dat het al dan niet hebben (doorgemaakt) van een ZIKV-infectie onomstotelijk vastgesteld wordt: zwangeren met of zonder klinische symptomen die passen bij een ZIKV-infectie. Waar het vaststellen van een ZIKV-infectie in de acute fase en voor zwangeren zelfs in de eerste weken van de convalescente fase, op basis van PCR op een combinatie van serum en urine een goede sensitiviteit en specificiteit lijkt te geven, ligt dit voor het vaststellen van een subklinische of doorgemaakte ZIKV-infectie anders en is men daarvoor aangewezen op serologie.

ZIKV-serologie wordt gecompliceerd door de aanwezigheid van uitgebreide kruisreactiviteit met andere virussen die behoren tot het genus flavivirus (familie *Flaviviridae*), zoals denguevirus, Westnijlvirus, gelekoortsvirus en St. Louis-encefalitisvirus. Serologie-interpretatie wordt dan ook bemoeilijkt door eerder doorgemaakte infecties met dergelijke flavivirussen dan wel de endemische

aanwezigheid hiervan in de uitbraakregio's. Zo kent Brazilië op dit moment een piek in zowel denguevirus als ZIKV-circulatie. Daarnaast is voor een juiste interpretatie de flavivirusvaccinatiehistorie van de patiënt van belang, te weten voor gelekoortsvirus, tekenencefalitisvirus en Japanse encefalitisvirus (tabel 1). Een acute ZIKV-infectie kan bovendien de antistofrespons tegen een eerder doorgemaakte andere flavivirusinfectie heractiveren waardoor de acute ZIKV-infectie verbloedend wordt in serologische testen ('antigenic sin'). Virusneutralisatietesten bieden weliswaar de hoogste specificiteit maar ook dan zijn kruisreacties ten gevolge van een acute infectie of vaccinatie met een ander flavivirus dan wel antigenic sin niet geheel uitgesloten waardoor vergelijkende neutralisaties aangewezen zijn.

De grote mate van complexiteit van flavivirusserologie, het feit dat in het algemeen de immuunrespons bij zwangeren anders kan verlopen dan bij niet-zwangeren, samen met het gegeven dat zowel een fout-negatieve als een fout-positieve diagnose (ongerustheid, onnodige follow-up van patiënte, overweging abortus), grote consequenties kunnen hebben voor moeder en kind, vragen uiteindelijk om een testalgoritme bij zwangeren waarmee de grootst mogelijke sensitiviteit en specificiteit verkregen worden. Dit heeft met de huidige stand van kennis omtrent beschikbare commerciële testen en de kinetiek van ZIKV-infecties in Nederland geleid tot de implementatie van een uitgebreid testalgoritme waarbij het voor zwangeren van groot belang is dat dit in zijn geheel doorlopen wordt. In het algemeen wordt de sensitiviteit van serologie verhoogd door gecombineerd testen van IgM en IgG met EIA. De specificiteit van de positieve responsen wordt beoordeeld door

C. Reusken, C. Geurts van Kessel, S. Pas, C. van Tienen, J. van Kampen, M. Koopmans, A. van der Eijk, afdeling Viroscience, Unit Klinische Virologie en WHO Collaborating Centre for Arboviruses and Viral Hemorrhagic fever Reference and Research, ErasmusMC, Rotterdam. B. Rockx, Centrum Infectieziektenbestrijding, RIVM, Bilthoven. Correspondentieadres: mw. C. Reusken, c.reusken@erasmusmc.nl en B. Rockx, barry.rockx@rivm.nl.

**Tabel 1.** Overzicht van mogelijke endemisch circulerende of vaccingelerelateerde kruisreagerende infecties met flavivirussen anders dan zikavirus.

	(Europese) reizigers	Europa	Zuid- Amerika	Populatie Centraal Amerika en de Caraïben	Noord- Amerika	Afrika	Azië	Oceanië
<b>Vaccin</b>								
YFV	x		x			x		
JEV	x						x	x
TBEV	x	x						
DENV				x*				
<b>Endemische circulatie</b>								
YFV			x†			x		
DENV			x†	x†		x	x†	x
WNV		x	x	x	x	x	x†	x
JEV							x†	x
TBEV		x					x	
USUV		x				x		
SLEV			x	x	x			
ROCV			x					
ILHV			x					
MVEV								x†
KFDV							x	
AHFV							x‡	
WSLV						x		

Aangepast naar Charrel et al.<sup>1</sup>

\* Uitsluitend goedgekeurd en dus legaal verkrijgbaar in Mexico

† Hoogste prioriteit gebaseerd op Cleton et al.<sup>2</sup>

‡ Uitsluitend in Midden-Oosten

YFV = gelekoortsvirus, JEV = Japanse encefalitisvirus, TBEV = tekenencefalitisvirus, DENV = denguevirus, WNV = Westnijlvirus, USUV = Usutuvirus, SLEV = St. louis-encefalitisvirus, ROCV = Rociovirus, ILHV = Ilheusvirus, MVEV = Murray valley-encefalitisvirus, KFDV = Kyasanurwoudvirus, AHFV = Alkhumbra hemorrhagischekoortsvirus, WSLV = Wesselsbronvirus.

parallele serologie voor denguevirus, het flavivirus dat momenteel ook circuleert in de huidige uitbraakregio. Dit alles op gepaarde sera (minimaal twee weken na elkaar genomen) en uiteindelijk bevestigd door vergelijkende neutralisatietesten waarbij al naar gelang de vaccinatie en infectiehistorie, naast ZIKV ook denguevirus, gelekoortsvirus, tekenencefalitisvirus en Japanse encefalitisvirus meegenomen dienen te worden.

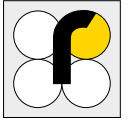
Bij interpretatie dient rekening gehouden te worden met een typische incubatietijd van 3-12 dagen na de laatste blootstelling. Indien de mogelijke blootstelling heeft plaatsgevonden via seksuele overdracht van een partner die blootgesteld is geweest, dient ook met de incubatietijd voor de partner rekening gehouden te worden. Hierbij dient opgemerkt te worden dat infectieus ZIKV nog geïsoleerd is uit sperma op dag 24 na de eerste ziekte dag.

Zoals gebruikelijk in situaties met opkomende infectieziekten waarbij onvoldoende bekend is over pathogenese, immuunrespons- en viruskinetiek en specifieke kenmerken van diagnostische testen, zullen

testalgoritmes worden aangepast naarmate er meer kennis beschikbaar komt. Zo is onlangs gebleken dat bij zwangeren moleculaire diagnostiek op serum/plasma nog een meerwaarde kan hebben tot 70 dagen na de eerste ziekte dag, hetgeen wordt meegenomen bij de aanvraag van ZIKV diagnostiek bij zwangeren. Voor een juiste interpretatie is het opgeven van reishistorie, eerste ziekte dag, vaccinatiehistorie en zwangerschapsstatus (vrouwen) van groot belang. Voor patiënten bij wie een ZIKV-infectie wordt vermoed, die niet zwanger zijn of geen gecompliceerd klinisch verloop kennen, is het niet strikt noodzakelijk om de etiologie onomstotelijk vast te stellen. Dit geldt echter niet voor zwangeren bij wie het vroegtijdig en accuraat vaststellen van de ZIKV-status cruciaal is voor een correct vervolg van de patiënt.

## Referenties

1. Charrel RN, Leparac-Goffart I, Pas S, de Lamballerie X, Koopmans M, Reusken C. State of knowledge on Zika virus for an adequate laboratory response. Bull World Health Organ E-pub: 10 Feb 2016. In press. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.171207>.
2. Cleton N, Koopmans M, Reimerink J, Godeke GJ, Reusken C. Come fly with me: review of clinically important arboviruses for global travelers. J Clin Virol 2012;55:191-203.



# RIDA<sup>®</sup> GENE – Meer dan een PCR test

## Flexibel:

gevalideerd voor een breed scala aan manuele en geautomatiseerde extractiemethoden; kan uitgevoerd worden op meest gebruikelijke real-time PCR instrumenten – vele studies beschikbaar

## Compleet:

bevat alle benodigde componenten – geen extra kosten

## Validated:

CE gemarkeerd en QCMD (externe kwaliteitsevaluatie) deelname

## Specifiek en gevoelig:

real-time PCR met 'Taqman Hydrolysis Probe Technology'

## Betrouwbaar:

- inclusief extractiecontrole (Internal Control RNA/Internal Control DNA) voor de detectie
- van PCR remming en/of monitoren van kwaliteit
- reagentia en efficiëntie van DNA/RNA extractie

## Efficiënt:

- Identiek PCR profiel voor
- alle DNA en RNA analyses

