



rivm

Rapport 210211002/2007

E.A. van Lier | J.C. Rahamat-Langendoen | J.A. van Vliet

Staat van Infectieziekten in Nederland 2006

Staat van infectieziekten in Nederland
2006

INHOUD

3	1. Inleiding Staat van Infectieziekten 2006
5	2. Veranderingen in epidemiologie van infectieziekten in Nederland en overige relevante ontwikkelingen, 2006
	2.1 Inleiding
	2.2 Relevante gebeurtenissen in Nederland in 2006
	2.3 Overige relevante gebeurtenissen in 2006
13	3. Vectorgebonden aandoeningen en klimaatverandering in Nederland
	3.1 Dynamiek van vectorgebonden aandoeningen
	3.2 Klimaatverandering in Nederland
	3.3 Effecten van klimaatverandering in Nederland
	3.4 Klimaat en vectorgebonden aandoeningen in Nederland
	3.5 Beschouwing
34	4. Infectieziekten in relatie tot chronische ziekten
	4.1 Inleiding
	4.2 Kanker
	4.3 Hart- en vaatziekten
	4.4 Astma en chronische longziekten
	4.5 Diabetes mellitus (suikerziekte)
	4.6 Psychische klachten
	4.7 Klachten aan het bewegingsapparaat
	4.8 Conclusie
41	5. Meldingsplichtige ziekten 2000-2006
	5.1 Groep A
	5.2 Groep B
	5.3 Groep C

COLOFON

Redactie	Alies van Lier (alies.van.liet@rivm.nl) Janette Rahamat-Langendoen (janette.rahamat@rivm.nl) Hans van Vliet (hans.van.vliet@rivm.nl)
Ontwerp en layout	Uitgeverij RIVM
Productie	Reprocentrum RIVM
Uitgave	juni 2007

1. Inleiding Staat van Infectieziekten 2006

Dit is de tweede maal dat de Staat van Infectieziekten verschijnt. Een jaarlijkse mogelijkheid tot reflectie op de veranderingen in de epidemiologie van infectieziekten. Deze Staat van Infectieziekten geeft een overzicht van belangrijke ontwikkelingen en gebeurtenissen in het afgelopen jaar. Primair is de inhoud gericht op beleidsmakers bij het Ministerie van VWS en bij het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). De onderwerpkeuze is in samenspraak met hen tot stand gekomen. Omdat de inhoud ook interessant is voor andere betrokkenen bij de infectieziektebestrijding, hebben we er net als vorig jaar voor gekozen om de Staat van Infectieziekten mee te sturen met het Infectieziekten Bulletin. De inhoud valt echter buiten de verantwoordelijkheid van de redactie van het tijdschrift.

Trends

Een belangrijk verschil met de vorige Staat van Infectieziekten is de periode die aan bod komt: 1 jaar (2006) in plaats van 6 jaar (2000-2005). De redelijk zekere trends zoals besproken in de vorige Staat van Infectieziekten zijn niet essentieel veranderd, daarom vatten we ze hier nog even samen en vullen ze aan met de gegevens over 2006:

1. De stijgende trend van seksueel overdraagbare aandoeningen lijkt in 2006 te stabiliseren. Het is de vraag of dit blijvend zal zijn.
2. Het risico op een epidemie van polio en/of mazelen binnen de groep van bevindelijk gereformeerden die vaccinatie afwijst, blijft bestaan.
3. De langzame stijging van antibioticaresistentie zal doorzetten. Hierin is het afgelopen jaar niets wezenlijks veranderd. Er is toenemende aandacht voor ESBL (Extended Spectrum Beta Lactamase).
4. De vergrijzing en de voortschrijdende technologie vergroten de kans op opportunistische infecties. Hierdoor is de opkomst van multiresistente schimmels (zie hoofdstuk 2) een zorgelijke ontwikkeling.
5. De globalisering maakt de kans op introductie van nieuwe ziekten groter, zie bijvoorbeeld het hoofdstuk over klimaat en vectoren.

Opbouw

Deze Staat van Infectieziekten begint met de belangrijkste gebeurtenissen uit 2006. Hier worden de grote uitbraken en verheffingen besproken die in 2006 optraden (legionellose, *Salmonella* Typhimurium ft 560, norovirus, Chikungunya en *Fusarium*-keratitis). Ook is er aandacht voor de blijvende dreiging van aviaire influenza A-H5N1, de ontwikkeling van meervoudige resistentie bij de schimmel *Aspergillus fumigatus* en bij *Mycobacterium tuberculosis*, en een bijzondere ontwik-

keling bij *Chlamydia trachomatis*, namelijk het ontstaan van een variant die ontsnapt aan bestaande diagnostiek. Tot slot is er aandacht voor twee positieve ontwikkelingen: herstel van gevoeligheid bij de malariaparasiët voor chloroquine en de ontwikkeling van een nieuwe klasse hiv-remmers.

Het meest uitgebreide hoofdstuk gaat over de effecten van klimaatverandering op het voorkomen van vectorgebonden aandoeningen in Nederland. Een reden om aandacht te besteden aan dit onderwerp is de import van de tijgermug met zgn. "Lucky bamboo" in 2005. Deze import bracht tot dan toe onbekende risico's met zich mee, zeker omdat door klimaatverandering deze mug meer mogelijkheden krijgt om zich in Nederland te handhaven. Uit de breed opgezette inventarisatie in dit rapport blijkt dat klimaatverandering mogelijk leidt tot een toename van de ziekte van Lyme en de introductie van rickettsiosen. Voor andere aandoeningen is of lijkt het risico erg klein, kanttekening hierbij is dat er onvoldoende kennis van de ecologie van vectoren en reservoirs is om goede voorspellingen te kunnen doen.

De ontwikkeling van een vaccin tegen kanker (het vaccin tegen humaan papillomavirus) deed de vraag ontstaan of er nog meer vaccins te verwachten zijn, gericht tegen kanker of andere chronische ziekten die veroorzaakt worden door micro-organismen. In hoofdstuk 4 wordt een overzicht gegeven van de huidige kennis over de bijdrage van infectieziekten aan chronische ziekten, en dan vooral kanker. Alleen bij maagkanker (*Helicobacter pylori*) en baarmoederhalskanker (humaan papillomavirus) is deze bijdrage, volgens de huidige stand van de wetenschap, substantieel. Vanwege de preventiemogelijkheden wordt ook aandacht besteed aan leverkanker (hepatitis B en C-virus).

Deze Staat van Infectieziekten sluit af met het overzicht van meldingsplichtige ziekten in 2006 (hoofdstuk 5). De tabel

wordt kort toegelicht. Opvallende toenames zijn er bij psittacose (onverklaard) en bij legionellose (deels verklaard, zie hoofdstuk 2). Dalers zijn rubella (de epidemie is beëindigd), malaria (betere profylaxe bij toeristen) en meningokokkose (onverklaard). Het aantal meldingen van hepatitis A lijkt zich te stabiliseren na de daling van de afgelopen jaren; het aantal meldingen van kinkhoest was lager dan de twee voorgaande jaren. Bij de overige ziekten waren geen belangrijke verschuivingen.

Verantwoording

Het overzicht van relevante gebeurtenissen in 2006 (hoofdstuk 2) is gebaseerd op het signaleringsoverleg en het bestuderen van 4 tijdschriften (New England Journal of Medicine, The Lancet, The Lancet Infectious Diseases en Current Opinions in Infectious Diseases). Dit hoofdstuk is geschreven door Janette Rahamat in samenwerking met Hans van Vliet en Alies van Lier. De teksten zijn voorgelegd aan de volgende deskundigen: Yvonne van Duynhoven, Marion Koopmans, Marianne van der Sande, Dick van Soelingen, Harry Vennema (allen RIVM) en Olaf Stenvers (VWA).

Het hoofdstuk over klimaat en vectorgebonden aandoeningen in Nederland (hoofdstuk 3) is gebaseerd op een literatuurstudie die speciaal voor deze Staat van Infectieziekten is uitgevoerd. Dit hoofdstuk is geschreven door Janette Rahamat in samenwerking met Hans van Vliet en Alies van Lier. Bijdragen werden geleverd door een werkgroep bestaande uit: Joke van der Giessen, Chantal Reusken, Katsuhisa Takumi (allen RIVM) en Leendert van Bree (MNP). Over dit hoofdstuk is een discussiebijeenkomst georganiseerd op 29 mei 2007 waarbij aanwezig waren: Marja Esveld, Joke van der Giessen, Sara Jansen, Alies van Lier, Janette Rahamat, Dieneke Schram, Hans van Vliet (allen RIVM), Wouter Dol (VWS), Hans Heesterbeek (Universiteit Utrecht), Ernst-Jan Scholte (Plantenziektenkundige Dienst) en Olaf Stenvers (VWA). De opmerkingen gemaakt op deze bijeenkomst en de opmerkingen van Titia Kortbeek (RIVM) en Pim Martens (ICIS Maastricht) zijn verwerkt in de tekst.

Het hoofdstuk over infectieziekten in relatie tot chronische ziekten (hoofdstuk 4) is ook gebaseerd op een literatuurstudie die speciaal voor deze Staat van Infectieziekten is uitgevoerd. Op basis van de literatuur is een schatting gemaakt van het aandeel van infectieziekten in de kankerincidentie in Nederland. Graag bedanken we de Vereniging van Integrale Kankercentra voor het beschikbaar stellen van kankerincidentie data afkomstig uit de Nederlandse Kankerregistratie. Dit hoofdstuk is geschreven door Alies van Lier in samenwerking met Hans van Vliet en Janette Rahamat. Bijdragen werden geleverd door Henk van Kranen en Hester de Melker (beiden RIVM). Over dit hoofdstuk is een

discussiebijeenkomst georganiseerd op 15 mei 2007 waarbij aanwezig waren: Annette de Boer, Roel Coutinho, Yvonne van Duynhoven, Alies van Lier, Arjan Lock, Daan Notermans, Nynke van der Veen, Hans van Vliet (allen RIVM), Saskia van de Schans (IKZ) en Nicole Willems (VWS). De opmerkingen gemaakt op deze bijeenkomst en de opmerkingen van Hein Boot en Marianne van der Sande (beiden RIVM) zijn verwerkt in de tekst.

Het overzicht van meldingsplichtige ziekten is gemaakt door Simone van der Plas en Alies van Lier in samenwerking met Hans van Vliet en Janette Rahamat. De aantallen in de tabel zijn gebaseerd op de gegevens in de database Osiris waarin GGD'en hun meldingen registreren en doorgeven aan CIB en IGZ. De teksten zijn voorgelegd aan de volgende deskundigen binnen het RIVM: Petra Brandsema, Eline op de Coul, Frederika Dijkstra, Yvonne Doorduyn, Sabine de Greeff, Susan Hahné, Carolien de Jager, Femke Koedijk, Hester de Melker, Wilfrid van Pelt, Simone van der Plas, Mirna du Ry, Marianne van der Sande, Barbara Schimmer en Yolanda van Weert.

De tekst als geheel is becommentarieerd door Roel Coutinho, Yvonne van Duynhoven (beiden RIVM) en Philip van Dalen (VWS). Tot slot bedanken we voor de lay-out en vormgeving Maaïke Mathu, Irene van Kuik en Marjan Kramer en voor de tekstuele correcties Anita Suijkerbuijk, Marion Bouwer en Paul Bijkerk (allen RIVM).

2. Veranderingen in epidemiologie van infectieziekten in Nederland en overige relevante ontwikkelingen, 2006

De epidemiologie van infectieziekten in Nederland is veranderlijk. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste veranderingen in 2006 belicht. Tevens worden de veelal buitenlandse ontwikkelingen in 2006 die relevant zijn voor Nederland besproken.

2.1 Inleiding

De epidemiologie van infectieziekten verandert voortdurend. Bestaande infectieziekten kunnen in incidentie toenemen, zoals geïllustreerd wordt door de *Legionella*-infecties in Nederland in 2006. Micro-organismen kunnen veranderen en daardoor leiden tot diagnostische problemen (de variant-*Chlamydia trachomatis*) of tot een toenemend aantal uitbraken (norovirusinfecties). Resistentievorming is een constante dreiging bij de preventie en bestrijding van infectieziekten en vraagt vaak om extra maatregelen. Hierbij is ook de ontwikkeling van nieuwe therapeutische middelen van belang.

Infectieziekten zijn daarnaast onvoorspelbaar: ongebruikelijke verwekkers (*Fusarium*-keratitis onder contactlensdragers) of een ongebruikelijke bron van infectie (*Salmonella* Typhimurium ft 560) kunnen voor verrassingen zorgen.

Toenemend wereldwijd verkeer van mensen en goederen maakt een snelle verspreiding van voorheen (sub)tropische aandoeningen als Chikungunya mogelijk. Globalisering speelt ook een rol bij de verspreiding van aviaire influenza A-H5N1, naast de verspreiding van het virus via trekvogels. Alertheid voor al deze ontwikkelingen is van belang om de preventie en bestrijding van infectieziekten adequaat te kunnen uitvoeren. In dit hoofdstuk worden daarom de relevante gebeurtenissen in het afgelopen jaar geschetst, zowel in Nederland als daarbuiten.

2.2 Relevante gebeurtenissen in Nederland in 2006

Legionella

Uitbraak in Amsterdam

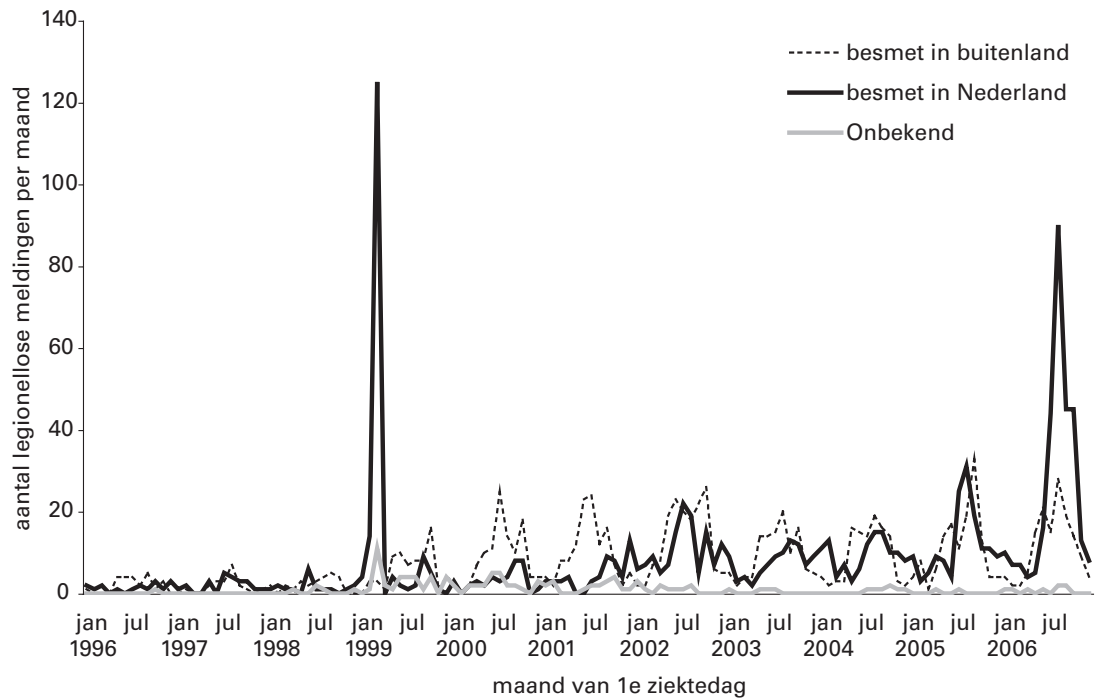
In juli 2006 was er een uitbraak van legionellose in Amsterdam. In totaal zijn 31 mensen gediagnosticeerd, waarvan er 3 aan de gevolgen van de infectie zijn overleden.¹ Met behulp van DNA-fingerprinting is aangetoond dat een in het centrum van de stad gelegen natte koeltoren de bron was van deze uitbraak. In natte koeltorens wordt ten behoeve van de temperatuurbeheersing warm koelwater dat uit een buizensysteem komt door middel van de buitenlucht teruggekoeld en weer opnieuw gebruikt. De kans op groei van de

Legionella-bacterie en de verspreiding daarvan via aerosolen is bij deze procedure groot. Koeltorens zijn in het buitenland al vaker aangemerkt als bron van soms grote uitbraken.^{2,3} Voor Nederland was deze uitbraak in Amsterdam de eerste waarbij een koeltoren als bron werd bevestigd. Omdat in Nederland een actuele en toegankelijke registratie van koeltorens ontbreekt, worden koeltorens niet standaard meegenomen in het bron- en contactonderzoek naar aanleiding van een *Legionella*-melding. Geografische clustering van patiënten met afwezigheid van andere blootstellingfactoren is vaak een reden te kijken naar koeltorens als mogelijke bron van infectie.⁴ Transmissie van besmette aerosolen vanuit een koeltoren is aangetoond tot 1,3 kilometer. Afhankelijk van de hoogte van de koeltoren, weers- en windomstandigheden kan transmissie tot over een afstand van meer dan 6 km plaatsvinden.⁵ Dit, naast een ontbrekend overzicht van de aanwezigheid van koeltorens in een bepaalde regio, maakt identificatie van koeltorens als mogelijke bron van infectie een tijdrovende en lastige aangelegenheid.

Vanuit het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) is in januari 2007 een notitie over "Koeltorens als bron voor *Legionella*-infecties in Nederland" aangeboden aan de betrokken ministeries, met als doel door gerichte interventies het risico op *Legionella*-transmissie door koeltorens te verminderen.

Landelijke verheffing legionellose meldingen in de zomermaanden

In de maanden augustus en september van 2006 werd een opvallend hoog aantal patiënten met legionellose gemeld waarbij de waarschijnlijke bron van besmetting in Nederland lag (figuur 2.1).⁶ In totaal werden 126 patiënten gemeld. Er was geen sprake van geografische clustering en uitgebreid bron- en contactonderzoek leverde geen aanknopingspunten op voor een gemeenschappelijke besmettingsbron. Bronbemonstering bij 51 van de 151 potentiële bronnen genoemd door patiënten leverde 17 *Legionella*-positieve kweken. Geen van deze kweken was identiek aan patiëntenisolaten, mede omdat er maar van een beperkt aantal patiënten isolaten beschikbaar waren (het merendeel van de patiënten is door middel van een urine antigeen test gediagnosticeerd). Ook in het Verenigd Koninkrijk werd in de zomer van 2006 een stijging in het aantal legionellose mel-



Figuur 2.1 Maandelijkse legionellose meldingen uitgesplitst naar meest waarschijnlijke bron (binnen-buitenland), 1996-2006 (bron: RIVM).

dingen met binnenlandse bron gemeld, zonder aanwijzingen voor een gemeenschappelijke bron.⁷

Mogelijk hebben klimatologische factoren een rol gespeeld bij de verheffing van legionellose: de verheffing trad 1-2 weken op na de weersomslag van heel warm weer in juli naar koud en zeer vochtig weer in augustus. Het CIB is gestart met nader onderzoek naar de klimatologische en omgevingsinvloeden op de seizoensgebonden legionelloseverheffing in de zomer van 2006.

Uitbraak *Salmonella* Typhimurium faagtype 560: langdurige uitbraak met bijzondere bron

In Nederland komt besmetting met *Salmonella* naar schatting 50.000 keer per jaar voor. Sinds het begin van 2006 werden vooral in Twente *Salmonella*-infecties gemeld van een tot nu toe zeer zeldzaam type: *Salmonella* Typhimurium faagtype 560. Van 1 januari tot en met 1 november 2006 zijn in Nederland 196 besmettingen van dit type gemeld, waarvan bijna 60% afkomstig uit Twente (zie figuur 2.2). Op basis van onderzoek uitgevoerd door onder andere de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA), de GGD Regio Twente en het CIB van het RIVM werd harde boerenkaas, gemaakt van rauwe melk en geproduceerd door een kaasboerderij in Twente, als bron van de besmetting aangemerkt. Besmette partijen boerenkaas zijn vernietigd en reeds uitgeleverde kazen zijn teruggehaald uit de handel.^{8 9} Op grond van een patiënt-controle onderzoek en de uitkomsten van moleculaire typering bleek dat een deel van de infecties, vooral in

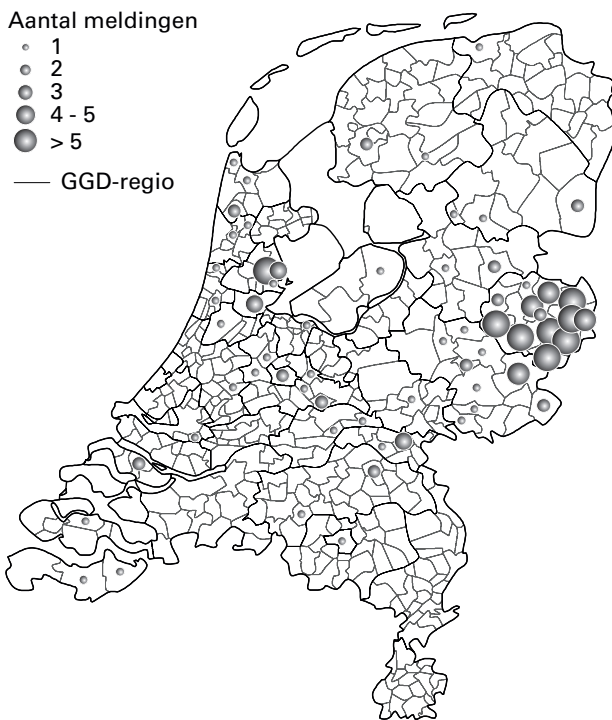
de kop van Noord-Holland, waarschijnlijk een andere bron kende dan de uitbraak in Twente.

Deze uitbraak was bijzonder vanwege het langdurige beloop. Bovendien werd de *Salmonella* niet op de buitenkant van de kaas gevonden, maar daadwerkelijk in de harde kaas. Retrospectief onderzoek naar eerdere *Salmonella*-isolaten aangeboden voor typering aan het CIB-LIS toonde aan dat het "uitbraaktype" *Salmonella* ook al in 2005 bij enkele patiënten is gevonden. Dit zou erop wijzen dat de uitbraak al voor 2006 een start had gemaakt.

Toename norovirusinfecties: nieuwe varianten

De meeste explosies van gastro-enteritis worden veroorzaakt door virussen behorend tot het genus norovirus van de familie *Caliciviridae*. Binnen het genustype norovirus wordt een grote verscheidenheid aan virustypen gevonden.¹⁰ Het grootste deel van de gastro-enteritisuitbraken in de laatste jaren wordt veroorzaakt door norovirussen behorend tot het genotype GGII4.^{11 12 13} Binnen dit genotype kunnen verschillende varianten onderscheiden worden. Elke keer als een nieuwe variant verschijnt gaat dit gepaard met extra veel uitbraken in het erop volgende winterseizoen. Dit was ook het geval in 2006: twee nieuwe varianten van het genotype GGII4 waren actief en veroorzaakten een groot aantal norovirusuitbraken, zowel in Nederland als in de rest van Europa en in de Verenigde Staten.^{14 15}

De vraag is hoe het komt dat verschillende varianten van hetzelfde norovirusgenotype elkaar kunnen verdringen. De hypothese is dat immuniteit in de populatie tegen de ene



Figuur 2.2 Aantal *Salmonella Typhimurium* ft 560 meldingen per gemeente, 1 januari tot en met 1 november 2006 (bron: Nationale Atlas Volksgezondheid, RIVM).

variant niet afdoende is voor de andere variant. Als iedereen immuun is voor de heersende variant, kan er een nieuwe variant ontstaan die zo afwijkend is, dat die kan ontsnappen aan de bestaande immuniteit. Deze nieuwe variant kan dan vervolgens een groot aantal infecties veroorzaken.^{10 15}

Resistente micro-organismen: *Aspergillus fumigatus*

Onderzoekers van het referentielaboratorium voor schimmels in Nijmegen hebben een *Aspergillus fumigatus* beschreven die resistent bleek voor meerdere soorten, veelgebruikte azolen.¹⁶ Sinds 2002 is deze schimmel bij 9 patiënten die op de IC van verschillende ziekenhuizen verbleven, aangetoond. Vóór 2002 was deze meervoudig resistente *A.fumigatus* nog niet gevonden. Deze bevinding onderstreept het belang van adequate diagnostiek inclusief resistentiebepaling bij klinisch relevante *A.fumigatus*-isolaten. Internationale surveillance is nodig om eventuele verdere verspreiding te kunnen volgen.

2.3 Overige relevante gebeurtenissen in 2006

Uitbraak Chikungunya: snelle verspreiding met risico op introductie in Zuid-Europa

Chikungunyavirus is een alfavirus behorend tot de familie van de Togaviridae. Het virus komt voor in Afrika, Zuidoost-Azië, India en de Filipijnen. Infectie wordt geken-

merkt door gewrichtspijnen, vooral in enkels en polsen.¹⁷ Het is in het algemeen een zelf limiterende ziekte, waarbij de gewrichtsklachten langer kunnen aanhouden. Het virus circuleert tussen mens en mug met als belangrijkste vector *Ae.aegypti*.

Nadat het virus in 2004 en begin 2005 uitbraken had veroorzaakt in Kenia en de Comores, heeft het zich vervolgens verspreid naar andere eilanden in de Indische Oceaan, waarbij vooral Réunion zwaar werd getroffen. Een derde van de inwoners van Réunion (totale populatie: 770.000 inwoners) is besmet geraakt met het Chikungunyavirus.¹⁸ Een piekincidentie werd bereikt in week 5 van 2006, met 40.000 patiënten in 1 week.¹⁹ Bijzonder aan deze uitbraak was enerzijds de uitgebreidheid ervan, anderzijds de ernst van het ziektebeeld. Verschillende gevallen van meningo-encefalitis zijn gemeld, ook moeder-op-kindoverdracht rondom de geboorte is beschreven. Daarnaast is het virus bij 237 sterfgevallen als (mede) oorzaak genoemd. Een ander bijzonderheid betrof de betrokken vector: de belangrijkste vector op de eilanden in de Indische Oceaan was *Ae.albopictus*.

Vanuit Réunion heeft het virus zich verder verspreid naar de Seychellen, Mauritius, Madagaskar, India en Sri Lanka. Ook in India is de uitbraak enorm geweest, meer dan een miljoen mensen zijn geïnfecteerd geraakt in vooral het midden en zuiden van India. Belangrijkste vector hier was *Ae.aegypti*.²⁰ Het virus was, in tegenstelling tot eerdere uitbraken in India, van een Centraal/Oost-Afrikaansgenotype, hetzelfde type dat de uitbraken op de eilanden in de Indische Oceaan heeft veroorzaakt.

Genetische analyse van het virus toonde aan dat een variant van het virus verantwoordelijk was voor de uitbraak.²¹ Dit kan mogelijk een verklaring zijn voor de ernst en de uitgebreidheid van de uitbraak. Bovendien betrof het een niet-immune populatie waardoor het virus zich snel kon verspreiden.

Vanwege de uitgebreidheid van de uitbraak en het frequente vliegverkeer tussen de betrokken gebieden en landen in Europa zijn er regelmatig importgevallen gemeld. Vooral Frankrijk heeft enkele honderden patiënten met Chikungunya gediagnosticeerd. Ook in Nederland zijn enkele patiënten gemeld.

De import van viremische patiënten kan bij aanwezigheid van de vector leiden tot lokale transmissie. *Ae.albopictus* is in verschillende landen in Europa geïntroduceerd (België, Bosnië-Herzegovina, Kroatië, Frankrijk, Griekenland, Slovenië, Spanje en Zwitserland).¹⁹ De mug is actief gedurende de zomermaanden, en overwintert in niet-actieve vorm. De vectorcompetentie van de mug voor transmissie van Chikungunyavirus in zuidelijk Europa is niet bekend, maar transmissie van het virus door lokale *Ae.albopictus* lijkt, gelet op ecologische en klimatologische omstandigheden, mogelijk.^{19 21} Dit is tijdens de uitbraak in 2006 niet beschreven. In hoeverre een persisterende transmissiecyclus mogelijk is, is voornamelijk onduidelijk.

De hoge viremie in patiënten maakt transmissie via direct contact met besmet bloed ook mogelijk, zoals geïllustreerd is door een gezondheidsmedewerker in Frankrijk die geïnfecteerd raakte bij het afnemen van bloed bij een patiënt met Chikungunya-infectie.²¹

Aviaire Influenza A-H5N1: nog steeds een dreiging

Het aviaire influenzavirus A-H5N1 heeft zich sinds 2003 in meer dan 50 landen verspreid onder vogels (pluimvee en wilde vogels). Vooral in Indonesië, Egypte en Nigeria komt het virus op grote schaal endemisch voor in pluimvee (<http://www.fao.org/newsroom/en/news/2007/1000534/index.html>). Europa heeft in het voorjaar van 2006 te maken gehad met infectie onder vooral wilde vogels in een groot aantal landen. In 2007 heeft het zich in Europa beperkt tot een uitbraak onder pluimvee in Hongarije, met uitbreiding (via transport van besmet pluimvee) naar een bedrijf in het Verenigd Koninkrijk.²²

Het aantal humane infecties vanaf 2003 is gestegen tot 310 waarvan 189 met fatale afloop (zie tabel 2.1). In augustus 2006 is retrospectief een humane infectie met aviaire influenza-H5N1 vastgesteld bij een patiënt in China, die in november 2003 onder klinische verdenking van SARS is overleden aan een respiratoir ziektebeeld (http://www.who.int/csr/don/2006_08_08/en/index.html). Heranalyse van monsters die bewaard zijn gebleven, toonde achteraf infectie met aviaire influenza A-H5N1 aan. De bron van besmetting is onbekend. Daarmee is deze patiënt de eerste persoon in China met een bevestigde aviaire influenza-infectie.

In 2007 zijn voor de eerste keer humane infecties gemeld in Laos en Nigeria. De meeste humane infecties treden op in de winter en lente (koele maanden op het noordelijk

halfmond), parallel aan de seizoensvariatie in infectie onder pluimvee.²³

Opvallend is dat een meerderheid van de humane infecties optreedt bij kinderen en jongvolwassenen, met een oververtegenwoordiging van vrouwen in de leeftijdsgroep van 10 tot 29 jaar.²² Dit is mogelijk gerelateerd aan een verhoogde kans op blootstelling aan besmet pluimvee voor deze leeftijdsgroepen: het zijn vooral jonge mensen/vrouwen die zorgen voor thuis gehouden pluimvee. Mens-op-mens-transmissie is nog uiterst inefficiënt, hoewel er wat bewijs is voor clustering van patiënten in families. Onduidelijk is of dit gerelateerd is aan een bepaalde genetische gevoeligheid voor het virus.

Het virus kent verschillende genetische varianten.^{23,24} Deze varianten lijken te ontstaan in Zuidoost-China om van daaruit verder te verspreiden.²⁵ Welke variant dominant aanwezig is, verschilt in de tijd en in geografische locatie. De genetische variatie bemoeilijkt de ontwikkeling van een pre-pandemisch vaccin: de varianten verschillen dusdanig van elkaar dat er geen of beperkte kruisimmunitet bestaat. Ondanks de genetische variabiliteit, is het effect van het virus op de mens niet wezenlijk veranderd.²²

Resistente micro-organismen: Extensively Drug-Resistant Tuberculosis (XDR-TB)

In het najaar van 2006 luidde de WHO de alarmklok over de toename in het voorkomen van extensively drugresistant tuberculose (XDR-TB). Directe aanleiding vormden de resultaten van een onderzoek in KwaZulu Natal in Zuid-Afrika, waar een hoge mortaliteit en een snelle verspreiding van XDR-TB onder hiv-positieve patiënten werd gevonden.²⁶ Onder 221 patiënten met multidrugresistente tuberculose (MDR-TB) werden er 53 gedefinieerd als XDR-TB (zie

Tabel 2.1. Aantal bevestigde humane infecties met aviaire influenza A-H5N1, inclusief sterfgevallen (bron: WHO, 6 juni 2007).

	aantal patiënten						overleden
	2003	2004	2005	2006	*2007	*totaal	*totaal
Azerbeidzjan	0	0	0	8	0	8	5
Cambodja	0	0	4	2	1	7	7
China	1	0	8	13	3	25	16
Djibouti	0	0	0	1	0	1	0
Egypte	0	0	0	18	16	34	14
Indonesië	0	0	20	55	24	99	79
Irak	0	0	0	3	0	3	2
Laos	0	0	0	0	2	2	2
Nigeria	0	0	0	0	1	1	1
Thailand	0	17	5	3	0	25	17
Turkije	0	0	0	12	0	12	4
Vietnam	3	29	61	0	0	93	42
Totaal	4	46	98	115	47	310	189

* situatie op 6 juni 2007

voor definities het tekstblok). Van deze 53 patiënten bleek het overgrote deel hiv-positief. In totaal zijn 52 patiënten overleden, waaronder ook patiënten die behandeld werden met antivirale middelen. Inmiddels zijn er in Zuid-Afrika al meer dan 300 patiënten met XDR-TB gerapporteerd.²⁷

Definities resistentie tuberculose (bron:WHO)

MDR-TB

resistentie tegen tenminste isoniazide en rifampicine

XDR-TB

MDR-TB + resistentie tegen een fluoroquinolon en tenminste één van de drie injecteerbare tweedelijns-tuberculostatika (capreomycine, kanamycine, amikacine)

Het niet goed of niet volledig behandelen van patiënten met gevoelige tuberculose kan leiden tot ontwikkeling van resistentie. Resistente vormen van tuberculose worden echter ook overgedragen. Bij resistente tuberculose is een nog langduriger behandeling nodig, met meer toxische middelen. De hiv-epidemie heeft geleid tot een toename van het aantal patiënten met tuberculose, vooral in de voormalige Sovjet-Unie, Afrika en Azië. Vanwege de zwakke infrastructuur van de gezondheidszorg en de beperkte middelen is behandeling vaak onvoldoende en neemt ook de resistentie tegen tuberculostatika toe. Institutionele transmissie (in bijvoorbeeld ziekenhuizen en gevangenissen) van resistente stammen zorgt ook voor verdere verspreiding.

MDR- en XDR-TB komen wereldwijd veel voor. Het aantal wereldwijd gediagnosticeerde gevallen van MDR-TB werd door de WHO in 2004 op 474.000 geschat. In Europa is MDR-TB en XDR-TB vooral een probleem in de voormalige Sovjet-Unie en de Baltische Staten.²⁸ Toch werden in de afgelopen periode ook nog aanzienlijk aantallen gevonden in Frankrijk en Duitsland.²⁹ Het voorkomen in Nederland is beperkt; in de periode 1997-2005 waren gemiddeld zo'n tien *M. tuberculosis*-isolaten per jaar aan te merken als MDR-TB, terwijl er maar één geval van XDR-TB (volgens de huidige definitie) werd gevonden.³⁰ (persoonlijke mededeling D. van Soolingen).

Variant-*Chlamydia trachomatis*: veranderd micro-organisme ontsnapt aan gebruikelijke diagnostiek

In de periode november 2005 tot augustus 2006 is het aantal nieuw opgespoorde *Chlamydia trachomatis*-infecties in Zuidwest-Zweden onverwacht met 25% afgenomen.³² Een variant van *C.trachomatis* bleek verantwoordelijk: deze variëte stam heeft een deletie van 377 bp in het zogenaamde 'cryptic-plasmid', de plaats waar de veel gebruikte NAAT-

methode (nucleid-acid-amplification test) van Roche en van Abbott op aangrijpt.³² Testuitslagen waren daardoor negatief terwijl er wel sprake was van een *C.trachomatis*-infectie. Door de foutnegatieve testuitslagen heeft deze variant zich ongemerkt kunnen verspreiden. Deze bevindingen in Zweden hebben geleid tot onderzoek in een aantal andere Europese landen naar het voorkomen van deze variant.³³⁻³⁵ Behalve in Noorwegen³⁴ en Finland³⁶ is voornamelijk in geen enkel ander land melding gemaakt van deze variant. In Zweden zelf is de variant-*C.trachomatis* in verschillende provincies gevonden, variërend van 10% tot 66% van het totaal aantal *C.trachomatis*-isolaten.³⁷ Inmiddels is ook een Europese survey opgezet naar de verschillende diagnostische methoden die door landen worden gebruikt en het voorkomen van de variant-*C.trachomatis* in Europa.³⁸ In Nederland hebben de gepubliceerde bevindingen geleid tot verder onderzoek naar het voorkomen van deze nieuwe variant en tot een verhoogde alertheid bij klinici. Ook is het testalgoritme voor *C.trachomatis* tijdelijk aangepast. Tot nu toe is niet aangetoond dat deze nieuwe variant in Nederland is geïntroduceerd.³⁵ De fabrikant is bezig de testmethodes aan te passen.

De afgelopen jaren is ook bij *Neisseria gonorrhoe* gewaarschuwd voor het ontsnappen van een variëte stam aan gebruikelijke diagnostische methoden.³⁹ Door het ontbreken van het enzym proline aminopeptidase in de variëte stam wordt de diagnose in sommige commerciële laboratoriumtesten (na kweek) mogelijk gemist omdat dit enzym juist een aangrijpingspunt is voor bepaalde testen. In geval van diagnostiek met PCR speelt dit probleem niet. Het is niet duidelijk of en in welke mate deze stam in Nederland circuleert.

Deze bevindingen bevestigen dat (kleine) veranderingen in micro-organismen grote gevolgen kunnen hebben. Mutaties die tot resistentie leiden, maken vaak een aanpassing van therapie noodzakelijk. Mutaties die tot verkeerde diagnostische interpretaties leiden, zoals in dit geval, kunnen ongemerkt verdere verspreiding van deze variëte stammen tot gevolg hebben.

Van resistent naar gevoelig micro-organisme: malaria in Malawi

Jaarlijks sterven ongeveer 1 miljoen mensen, vooral kinderen, aan malaria veroorzaakt door *Plasmodium falciparum*.⁴⁰ Aan malariagerelateerde mortaliteit is de laatste jaren toegenomen vooral ten gevolge van het ontstaan van resistentie tegen veel gebruikte antimalaria-middelen.⁴¹ Chloroquine is de afgelopen decennia het middel van eerste keus geweest voor de behandeling van malaria: het kende weinig bijwerkingen, was goedkoop en makkelijk toe te dienen. Resistentie tegen dit middel is in toenemende mate opgetreden en komt nu wereldwijd in hoge mate voor.⁴² Ook tegen de op-

volger, sulfadoxine-pyrimethamine, is inmiddels frequent resistentie beschreven. Door de WHO wordt momenteel als eerste keus voor de behandeling van falciparummalaria een combinatietherapie met artemisinine geadviseerd. Deze behandeling is echter een stuk duurder dan behandeling met chloroquine.⁴⁰

De toegenomen resistentie tegen chloroquine heeft veel landen gedwongen hun behandelstrategie voor malaria aan te passen. Ook in Malawi is dit gebeurd: vanaf 1993 is het gebruik van chloroquine strikt ontraden. Door het ontbreken van selectiedruk lijkt *P.falciparum* zijn gevoeligheid voor chloroquine in dit land weer te hebben terug gekregen.⁴³ In een gerandomiseerd onderzoek bleek chloroquine effectief te zijn voor de behandeling van falciparummalaria. De betekenis van deze bevindingen is nog niet geheel duidelijk. Het lijkt erop dat chloroquine, mits langere tijd niet gebruikt, eventueel weer onderdeel zou kunnen gaan uitmaken van de behandelstrategie van falciparummalaria. Dit kan echter alleen in combinatie met andere middelen, om het opnieuw optreden van resistentie te voorkomen.^{42, 43} Deze ontwikkelingen zijn vooral van belang voor mensen woonachtig in landen waar malaria endemisch is, en waar de kosten van malariabehandeling een belangrijke rol spelen. Voor de Nederlandse reiziger zullen deze ontwikkelingen minder relevant zijn.

Deze bevindingen illustreren dat resistentie niet een onomkeerbaar proces hoeft te zijn. Het (strikt) naleven van beleidsmaatregelen die ingesteld zijn naar aanleiding van de resistentieontwikkeling is echter wel een vereiste.

Ongebruikelijke uitbraak van *Fusarium-keratitis* onder contactlensdragers

In februari 2006 werd in Singapore melding gemaakt van een meer dan verwacht aantal patiënten met een microbiële keratitis veroorzaakt door de schimmel *Fusarium*.⁴⁴ Het merendeel van de patiënten droeg contactlenzen. Microbiële keratitis is een ernstige infectie van de cornea dat veroorzaakt kan worden door bacteriën, virussen, schimmels en protozoa.⁴⁵ Risicofactoren voor het oplopen van infectie zijn onder meer trauma, chronische oogandoening, onderliggende immunodeficiënties en, zelden, het dragen van contactlenzen.⁴⁶ *Fusarium* is een ubiquitair voorkomende schimmel, die vooral in (sub)tropische gebieden keratitis kan veroorzaken. Retrospectief onderzoek in Singapore toonde aan dat er sinds maart 2005 sprake was van een toenemend aantal patiënten met *Fusarium-keratitis*, met een piek in februari 2006. Ook in Hong Kong werd melding gemaakt van patiënten met *Fusarium-keratitis*. In april 2006 werd alarm geslagen in de Verenigde Staten.⁴⁶ In totaal zijn daar 164 patiënten met *Fusarium-keratitis* gediagnosticeerd, verdeeld over 33 staten.⁴⁷ Ook hier bleek het vooral te gaan

om mensen die contactlenzen droegen. Nader epidemiologisch onderzoek zowel in Singapore als in de Verenigde Staten wees op een bepaald soort lenzenvloeistof van de fabrikant Bausch & Lomb als meest waarschijnlijke bron van infectie. Dit leidde tot het wereldwijd terughalen van het product. Een besmetting van de vloeistof zelf of in het productieproces is niet aangetoond.⁴⁷ Wel leek de specifieke samenstelling van de vloeistof uitgroei van de *Fusarium*-schimmel te bevorderen, vooral wanneer de lensdrager niet voldoende hygiënische maatregelen in acht nam bij het gebruik van de vloeistof en het hanteren van de lens. Ook in Nederland wordt dit specifieke product verkocht. Het Nederlands Oogheelkundig Genootschap is nagegaan of hier sprake was van een toename in het aantal (*Fusarium*) keratitis. Dit bleek niet het geval te zijn.

De combinatie van ongebruikelijke verwekker, ongebruikelijk ziektebeeld en ongebruikelijke transmissieroute maakte deze uitbraak van *Fusarium-keratitis* onder contactlensdragers bijzonder.

Nieuwe behandel mogelijkheden voor hiv-infectie

Met de huidige HAART-therapie wordt in veel gevallen langdurige onderdrukking van virusrePLICATIE bij een hiv-infectie bewerkstelligd. Een positief langetermijneffect wordt echter beperkt door het ontstaan van resistentie tijdens behandeling en door de toxiciteit van veel behandelstrategieën.⁴⁸ Het ontstaan van multidrugresistente hiv-infectie vraagt om nieuwe (klassen) van antiretrovirale middelen. Integraseremmers vormen zo'n nieuwe groep antiretrovirale middelen. Integrase is een enzym dat het hiv-virus nodig heeft om virus-DNA in het gastheergenoem te integreren. Integraseremmers voorkomen dit proces en remmen daarmee verdere virusrePLICATIE. In 2007 zijn de resultaten van een fase II-onderzoek naar de effecten van raltegravir, een integraseremmer, bekend geworden.⁴⁹ Bij patiënten met weinig andere therapeutische mogelijkheden gaf combinatietherapie met raltegravir een sterke afname van de viral load. Het middel bleek veilig en gaf weinig bijwerkingen bij een follow-up van 24 weken. Mits onverwachte langetermijnbijwerkingen uitblijven, lijkt raltegravir een belangrijke rol te gaan spelen in de behandeling van patiënten met moeilijk behandelbare hiv-infectie.

Literatuur

1. van den Hoek JA, IJzerman EP, Coutinho RA. Legionella-uitbraak in Amsterdam: koeltoren als bron. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150(33):1808-11.
2. Garcia-Fulgueiras A, Navarro C, Fenoll D, Garcia J, Gonzalez-Diego P, Jimenez-Bunuales T, et al. Legionnaires' disease outbreak in Murcia, Spain. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(8):915-21.
3. Rota MC, Pontrelli G, Scaturro M, Bella A, Bellomo AR, Trinito MO, et al. Legionnaires' disease outbreak in Rome, Italy. *Epidemiol Infect* 2005; 133(5):853-9.
4. Götz HM, Dirven M, Tjon A Tsien A, Wolter R, Vlaar R, Schop W. Een cluster van legionellapneumonie: bestrijdingsaspecten en knelpunten bij onderzoek naar koeltorens als mogelijke bron. *Infectieziekten Bulletin* 2007; 18(3):92-7.
5. Nguyen TM, Illef D, Jarraud S, Rouil L, Campese C, Che D, et al. A community-wide outbreak of legionnaires disease linked to industrial cooling towers--how far can contaminated aerosols spread? *J Infect Dis* 2006; 193(1):102-11.
6. Swaan CM, Dijkstra F, van der Sande MAB, Nijhof M, Brandsema PS, Timen A. Landelijke verheffing legionellosemeldingen in de maanden augustus-september 2006. *Infectieziekten Bulletin* 2007; 18(3):98-101.
7. Joseph CA, van der Sande M. Unexplained summer increase in non-travel-related legionellosis in the UK and Netherlands. *Euro Surveill* 2006; 11(10):E061018.1.
8. Isken LD, Kostalova B. Salmonella Typhimurium 560 1-1-2006 tot en met 1-11-2006. In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationale Atlas Volksgezondheid*. Bilthoven: RIVM [Web Page]. 2006; Available at http://www.rivm.nl/vtv/object_map/o1897n21466.html.
9. Voedsel en Waren Autoriteit (VWA). Persbericht: Oorzaak van salmonellabesmettingen in Twente bekend [Web Page]. 2006; Available at http://www.vwa.nl/portal/page?_pageid=119,1639824&_dad=portal&_schema=PORTAL&_news_item_id=10746.
10. Vennema H. Overzicht van onderzoek aan virale gastro-enteritis in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 2007; 18(3):87.
11. Lopman B, Vennema H, Kohli E, Pothier P, Sanchez A, Negredo A, et al. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant. *Lancet* 2004; 363(9410):682-8.
12. Kroneman A, Vennema H, van Duynhoven Y, Duizer E, Koopmans M. High number of norovirus outbreaks associated with a GGII.4 variant in the Netherlands and elsewhere: does this herald a worldwide increase? *Euro Surveill Weekly* 2004; 8(52):041223.
13. Bull RA, Tu ET, McIver CJ, Rawlinson WD, White PA. Emergence of a new norovirus genotype II.4 variant associated with global outbreaks of gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 2006; 44(2):327-33.
14. Kroneman A, Vennema H, Harris J, Reuter G, von Bonsdorff CH, Hedlund KO, et al. Increase in norovirus activity reported in Europe. *Euro Surveill* 2006; 11(12):E061214.1.
15. Siebenga JJ, Vennema H, Duizer E, Koopmans MP. Gastroenteritis caused by norovirus GGII.4, The Netherlands, 1994-2005. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(1):144-6.
16. Verweij PE, Mellado E, Melchers WJ. Multiple-triazole-resistant aspergillosis. *N Engl J Med* 2007; 356(14):1481-3.
17. Heymann DL, (ed.). *Control of Communicable Diseases Manual*. Washington: American Public Health Association, 2004.
18. Charrel RN, de Lamballerie X, Raoult D. Chikungunya outbreaks - the globalization of vectorborne diseases. *N Engl J Med* 2007; 356(8):769-71.
19. Depoortere E, Coulombier D, ECDC Chikungunya risk assessment group. Chikungunya risk assessment for Europe: recommendations for action. *Euro Surveill* 2006; 11(5):E060511.2.
20. Yergolkar PN, Tandale BV, Arankalle VA, Sathe PS, Sudeep AB, Gandhe SS, et al. Chikungunya outbreaks caused by African genotype, India. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(10):1580-3.
21. Parola P, de Lamballerie X, Jourdan J, Rovey C, Vaillant V, Minodier P, et al. Novel chikungunya virus variant in travelers returning from Indian Ocean islands. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(10):1493-9.
22. Anonymus. Highly pathogenic avian influenza A/H5N1-update and overview of 2006. *Euro Surveill* 2006; 11(12):E061221.1.
23. Peiris JS, de Jong MD, Guan Y. Avian Influenza Virus (H5N1): a Threat to Human Health. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(2):243-67.
24. Webster RG, Govorkova EA. H5N1 influenza - continuing evolution and spread. *N Engl J Med* 2006; 355(21):2174-7.
25. Smith GJ, Fan XH, Wang J, Li KS, Qin K, Zhang JX, et al. Emergence and predominance of an H5N1 influenza variant in China. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(45):16936-41.
26. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Laloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368(9547):1575-80.
27. Singh JA, Upshur R, Padayatchi N. XDR-TB in South Africa: No Time for Denial or Complacency. *PLoS Med* 2007; 4(1):e50.
28. Falzon D, Belghiti F, on behalf of EuroTB. Tuberculosis: still a concern for all countries in Europe. *Euro Surveill* 2007; 12(3):E070322.1.
29. MDR-TB project. Report No.6 March 2007: Molecular surveillance of multi-drug resistant tuberculosis in Europe. 2007.
30. van Soolingen D, Kremer K, Erkens CGM, Borgdorff MW, van Deutekom H, Sebek MMGG, et al. Surveillance van tuberculose-transmissie en resistentie in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 2007; 18(1):12-8.
31. Suijkerbuijk AWM. Gesignaleerd: wereldwijde toename van XDR-tuberculose. *Infectieziekten Bulletin* 2006; 17(9):304-5.
32. Ripa T, Nilsson P. A variant of Chlamydia trachomatis with deletion in cryptic plasmid: implications for use of PCR diagnostic tests. *Euro Surveill* 2006; 11(11):E061109.2.

33. Lynagh Y, Crowley B, Walsh A. Investigation to determine if newly-discovered variant of *Chlamydia trachomatis* is present in Ireland. *Euro Surveill* 2007; 12(2):E070201.2.
34. Moghaddam A, Reinton N. Identification of the Swedish *Chlamydia trachomatis* variant among patients attending a STI clinic in Oslo, Norway. *Euro Surveill* 2007; 12(3):E070301.3.
35. de Vries HJ, Catsburg A, van der Helm JJ, Beukelaar EC, Morre SA, Fennema JS, et al. No indication of Swedish *Chlamydia trachomatis* variant among STI clinic visitors in Amsterdam. *Euro Surveill* 2007; 12(2):E070208.3.
36. ESSTI newsletter. March 2007; Available at http://www.essti.org/docs/ESSTI_Newsletter_issue_4.pdf.
37. Unemo M, Olcen P, Agné-Stadling I, Feldt A, Herrmann B, Perrson K, et al. Experiences with the new genetic variant of *Chlamydia trachomatis* in Örebro county, Sweden- proportion, characteristics and effective diagnostic solution in an emergent situation. *Euro Surveill* 2007; 12(4).
38. van de Laar M, Ison C. Europe-wide investigation to assess the presence of new variant of *Chlamydia trachomatis* in Europe. *Euro Surveill* 2007; 12(2):E070208.4.
39. Unemo M, Palmer HM, Blackmore T, Herrera G, Fredlund H, Limnios A, et al. Global transmission of prolyliminopeptidase-negative *Neisseria gonorrhoeae* strains: implications for changes in diagnostic strategies. *Sex Transm Infect* 2007; 83(1):47-51.
40. Maitland K, Makanga M, Williams TN. Falciparum malaria: current therapeutic challenges. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17(5):405-12.
41. White NJ. Malaria - time to act. *N Engl J Med* 2006; 355(19):1956-7.
42. Talisuna AO, Boland P, D'Alessandro U. History, dynamics, and public health importance of malaria parasite resistance. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17(1):235-54.
43. Laufer MK, Thesing PC, Eddington ND, Masonga R, Dzinjalimala FK, Takala SL, et al. Return of chloroquine antimalarial efficacy in Malawi. *N Engl J Med* 2006; 355(19):1959-66.
44. Khor WB, Aung T, Saw SM, Wong TY, Tambyah PA, Tan AL, et al. An outbreak of *Fusarium* keratitis associated with contact lens wear in Singapore. *JAMA* 2006; 295(24):2867-73.
45. Margolis TP, Whitcher JP. *Fusarium*--A new culprit in the contact lens case. *JAMA* 2006; 296(8):985-7.
46. *Fusarium* keratitis--multiple states, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55(14):400-1.
47. Chang DC, Grant GB, O'Donnell K, Wannemuehler KA, Noble-Wang J, Rao CY, et al. Multistate outbreak of *Fusarium* keratitis associated with use of a contact lens solution. *JAMA* 2006; 296(8):953-63.
48. Geretti AM. Epidemiology of antiretroviral drug resistance in drug-naive persons. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20(1):22-32.
49. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9569):1261-9.

3. Vectorgebonden aandoeningen en klimaatverandering in Nederland

Veranderingen in het klimaat kunnen indirect effect hebben op aandoeningen gerelateerd aan luchtkwaliteit (ozon, fijn stof), allergieën (veranderingen in voorkomen pollen en mijten), water- en voedselgerelateerde ziekten en vectorgebonden aandoeningen. Vooral veranderingen in het voorkomen van vectorgebonden aandoeningen lijken geassocieerd te zijn met klimaatveranderingen.

3.1 Dynamiek van vectorgebonden aandoeningen

Een vectorgebonden aandoening wordt veroorzaakt door een micro-organisme (virus, bacterie, parasiet) dat door middel van geleedpotigen (mug, teek, zandvlieg, knut) wordt overgebracht van de ene gastheer naar de andere. Vectorgebonden pathogenen brengen een deel van hun levenscyclus door in koudbloedige vectoren, en worden op die manier beïnvloed door het klimaat.¹ Vectoren zelf zijn vooral gevoelig voor temperatuur en vochtigheid. De competentie van een vector met betrekking tot een bepaald pathogeen is de efficiëntie waarmee het proces van infectie, replicatie en transmissie plaatsvindt. Deze wordt bepaald door genetische factoren die per muggen- of tekensoort en zelfs binnen een soort kunnen verschillen.²

De periode tussen de infectieuze maaltijd en het moment waarop de mug of teek zelf infectieus wordt, wordt de “extrinsieke incubatieperiode” (EI) genoemd. De EI-periode is afhankelijk van een aantal factoren, waaronder temperatuur. Ook vochtigheid beïnvloedt de levensduur van de vector en zijn activiteit. Klimaat of klimaatverandering is één van de factoren die het voorkomen van vector en vectorgebonden aandoeningen beïnvloedt.³ Ook andere factoren zoals landgebruik, reisgedrag en urbanisatie spelen een rol. De relatieve bijdrage van elk van deze factoren is lang niet altijd duidelijk en is afhankelijk van bijvoorbeeld socio-economische omstandigheden. In tabel 3.1 zijn de mogelijke effecten van de verschillende factoren op het voorkomen van vectorgebonden aandoeningen beknopt weergegeven.

Tabel 3.1. Potentiële effecten op omgeving, gastheer, vector en pathogeen van verschillende omgevingsfactoren (bron: Sutherst 2004).

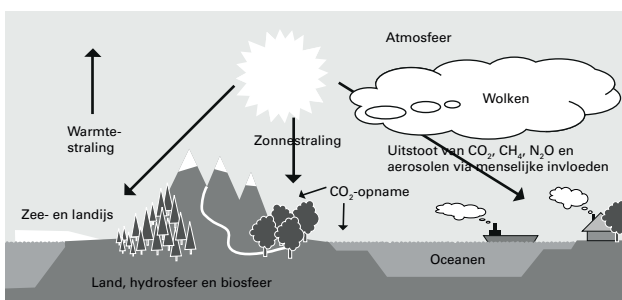
Factor van invloed	Potentieel effect op omgeving	Potentieel effect op vector, pathogeen en gastheer
Stijging CO ₂ -concentratie in atmosfeer	Bevordert groei planten, plantenbedekking zorgt voor gunstig microklimaat vectoren, verlengt groei seizoen	Levensduur vectoren verlengd door gunstig microklimaat
Stijging temperatuur	Toename warme klimaatregio's, langer groeiseizoen, minder koude dagen, meer extreem hoge temperaturen	Snellere ontwikkeling vector en pathogeen, meer generaties per jaar, uitbreiding leefgebied. Te hoge temperatuur negatief effect op overleving vector en pathogeen
Neerslag	Toename in neerslag extremen	Beïnvloedt patroon voortplanting muggen
Urbanisatie	Ontwikkelingslanden: mensen opeen onder slechte hygiënische omstandigheden Geïndustrialiseerde landen: stedelijke ontwikkeling in of nabij bosgebied	Meer transmissie van ziekte, meer broedplaatsen vectoren Meer contact tussen mens en vector
Ontbossing	Oppervlaktewater neemt toe, mens verdringt bos	Meer broedplaatsen vectoren, meer contact tussen mens en vector
Irrigatie en wateropslag	Oppervlaktewater neemt toe	Meer broedplaatsen vectoren
Intensivering landbouw	Verstoring land en vegetatie, verminderde biodiversiteit, meer oppervlaktewater	Verhoogde diversiteit broedplaatsen vectoren, verminderde sterfte onder vectoren door natuurlijke vijanden
Toename internationale handel	Toename verscheepte goederen	Verhoogd transport vectoren
Toename reisgedrag	Toename verplaatsing van mensen	Toename verplaatsing van pathogenen tussen endemische en niet-endemische regio's, verhoogde blootstelling van reizigers in endemische gebieden

Voor dit overzicht kijken we specifiek naar de invloed van klimaatveranderingen op het voorkomen van vectorgebonden aandoeningen. Dat kan directe invloed zijn op vector, pathogeen of reservoir (daar waar replicatie van het pathogeen plaatsvindt), maar klimaat kan ook op indirecte wijze het voorkomen van vectorgebonden aandoeningen beïnvloeden, bijvoorbeeld door de invloed van klimaat op biodiversiteit. Door de stijging in temperatuur verhuizen planten en dieren noordwaarts en komen er zuidelijke soorten bij.⁴ Algemeen voorkomende soorten breiden zich uit, gevoelige soorten sterven uit. Ecosystemen raken uit evenwicht: het voorjaar begint steeds vroeger en omdat niet alle planten en dieren zich in eenzelfde tempo aanpassen lopen relaties in de voedselketen niet meer in de pas. Vooral niet-mobiele soorten met versnipperde leefgebieden zijn kwetsbaar. Als het tempo van temperatuurstijging hoog is, neemt het risico op verlies van biodiversiteit toe.^{4 5} Een hoge mate van biodiversiteit kan het risico op transmissie van vectorgebonden aandoeningen voor de mens verlagen. De aanwezigheid van andere, voor pathogeenreplicatie minder competente diersoorten verdunt als het ware het aanbod voor de vector en vermindert de kans op effectieve transmissie.⁶ Voldoende biodiversiteit levert ook voldoende natuurlijke vijanden op voor vector en reservoir, waardoor explosieve toename van beide voorkomen wordt. Verlies aan biodiversiteit kan daarmee een voor de mens nadelige invloed hebben op het voorkomen van vectorgebonden aandoeningen.

3.2 Klimaatverandering in Nederland

Klimaatstelsel

Het weer, zoals we dat dagelijks ervaren, wordt veroorzaakt door snel ontwikkelende bewegingen in de atmosfeer, en wordt gekarakteriseerd door wind, temperatuur, neerslag, etc. Klimaat slaat op het gemiddelde weer en de variabiliteit ervan gedurende een langere tijdsperiode in een bepaald gebied. Wanneer het klimaat significant gaat afwijken van de normale variabiliteit spreken we van klimaatverandering.⁴



Figuur 3.1 Klimaatstelsel (www.klimaatportaal.nl).

Figuur 3.1 geeft een vereenvoudigde weergave van het klimaatstelsel. Het klimaatstelsel heeft vijf belangrijke componenten: de atmosfeer, de hydrosfeer (oceanen), de cryosfeer (ijsbedekking), de biosfeer en het landoppervlak. Er is veel interactie tussen de componenten wat het klimaatstelsel een zeer complex en “chaotisch” systeem maakt.^{4 5} De energie in het klimaatstelsel is afkomstig van de zon. Een deel van de inkomende straling wordt vóórdat het de aarde bereikt, teruggekaatst door wolken, aerosolen en gassen. De resterende straling wordt deels geabsorbeerd door het aardoppervlak en deels door de atmosfeer. Hierdoor warmt de aarde op en straalt ook weer warmte uit. Het grootste deel van de warmtestraling door de aarde wordt geabsorbeerd door broeikasgassen in de atmosfeer en vervolgens voor een deel weer teruggekaatst. Dit zorgt voor verder opwarming van het aardoppervlak (natuurlijke broeikas effect) en is van groot belang voor het leven op aarde (zonder dit effect zou de oppervlaktetemperatuur op aarde -18°C zijn).^{7 4}

De complexiteit van het klimaatstelsel zorgt voor een natuurlijke variabiliteit in klimaat. Ook menselijke activiteiten kunnen zorgen voor variabiliteit in het klimaat. Menselijke activiteiten, vooral verbranding van fossiele brandstoffen, produceren broeikasgassen. Daarnaast kunnen veranderingen in landgebruik door urbanisatie, landbouw, irrigatie, ont- en bebossing in belangrijke mate bijdragen aan veranderingen in het klimaat.

Klimaatveranderingen

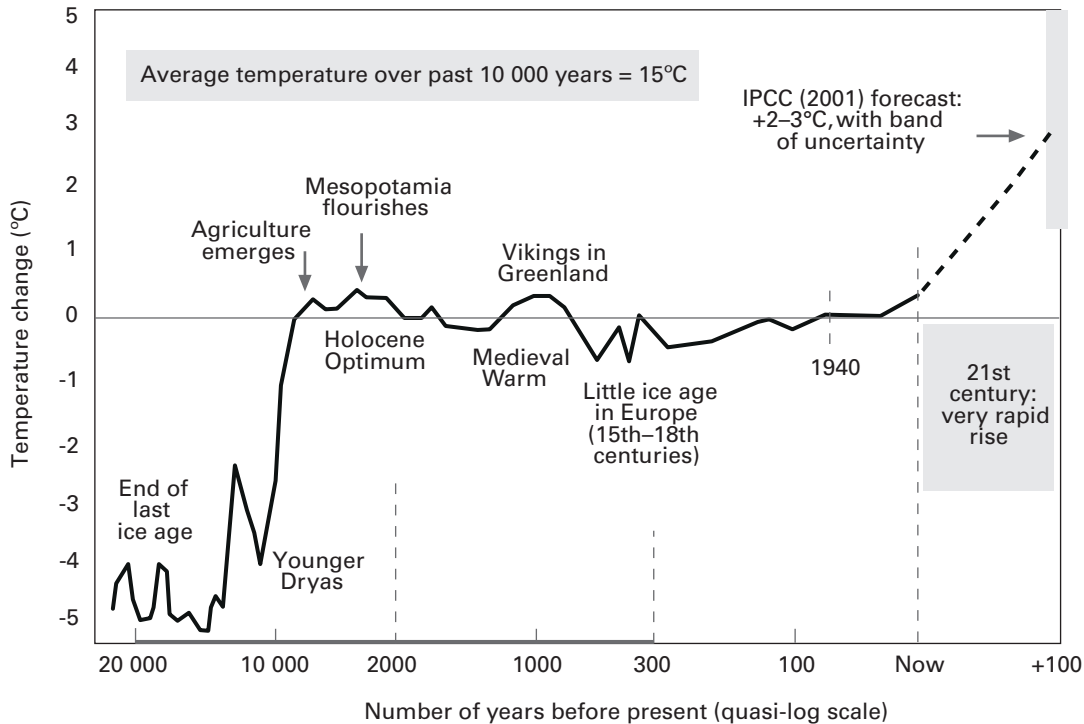
Sinds het ontstaan van de aarde, ca. 5 miljard jaar geleden, zijn klimaatstommelingen een normaal verschijnsel. Een bekend voorbeeld is het optreden van de ijstijden, met tussenpozen van ongeveer 100.000 jaar. Na de laatste ijstijd ca. 12.000 jaar geleden is het klimaat redelijk stabiel geworden en bood deze stabiliteit mogelijkheden voor landbouw en permanente huisvesting (figuur 3.2).^{4 8} In de twintigste eeuw is de gemiddelde wereldtemperatuur aan het aardoppervlak met ongeveer 0,7°C toegenomen.⁴ Een combinatie van natuurlijke en menselijke factoren verklaren de waargenomen klimaatstommelingen.

De temperatuurstijging in Nederland loopt grotendeels parallel met de gemiddelde wereldtemperatuur (1,0°C in de twintigste eeuw) (figuur 3.3).

Het aantal warme dagen is toegenomen, terwijl het aantal koude dagen juist een dalende trend laat zien. Ondanks de variabiliteit is er een opgaande trend te zien in de jaarlijkse neerslaghoeveelheid, vooral door een toename van de gemiddelde neerslag in de winter.⁴

Klimaatverwachting

De complexiteit van het klimaatstelsel maakt de onzekerheid over de te verwachten koers van het klimaat groot. Voor relatief kleinschalige regio's, zoals West-Europa of, nog kleiner, Nederland, is de onzekerheid nog groter.⁹

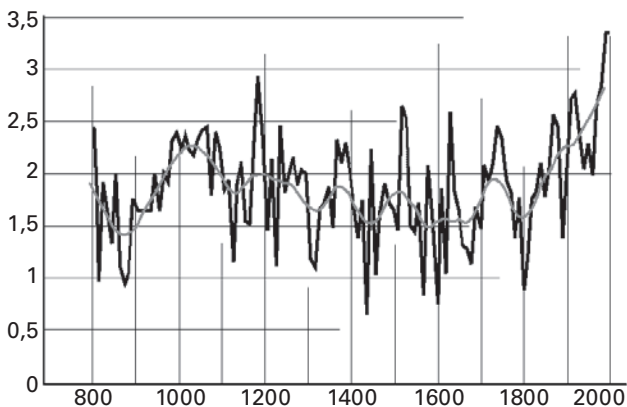


Figuur 3.2 Variatie in gemiddelde oppervlaktetemperatuur van de aarde gedurende de laatste 20.000 jaar (bron: WHO, 2003).

Toch is een aantal ontwikkelingen te noemen. De wereldgemiddelde temperatuur stijgt tot 2100 tussen de 1,1 en 6,4°C ten opzichte van 1990.⁵ De opwarming van de aarde intensiveert de waterkringloop waardoor mondiaal gemiddeld meer en heviger neerslag wordt voorzien. De verwachte toename zal waarschijnlijk vooral plaatsvinden op gematigde breedten terwijl in de subtropen juist een afname van de neerslag wordt verwacht. Voor Europa zal de kans op verdroging (Zuid-Europa) toenemen, terwijl Noord-Europa milder en natter wordt. Ook weersextremen zullen

veranderen; perioden van extreme hitte zullen elkaar sneller opvolgen en het aantal dagen met extreme hoeveelheden neerslag neemt toe.¹⁰

In Nederland zal de gemiddelde temperatuur in de pas lopen met de stijging van het wereldgemiddelde. Zachte winters en warme zomers komen vaker voor. De winters worden gemiddeld natter en ook de extreme neerslaghoeveelheden nemen toe. De hevigheid van extreme regenbuien in de zomer neemt toe, maar het aantal zomerse regendagen wordt juist minder. De gemiddelde hoeveelheid neerslag in de winter zal toenemen, en waarschijnlijk in de zomer juist afnemen.⁴ De mondiale temperatuurstijging leidt tot een stijging van de zeespiegel. Ook de afvoeren van de rivieren nemen toe, met toenemende kans op overstromingen.⁹



Figuur 3.3 Tien jaar gemiddelde wintertemperatuur 800-2000 voor de Lage Landen (de lichtgrijze lijn is het lopend gemiddelde over 150 jaar) gereconstrueerd door Buisman, IJnsen en Van Engelen (bron: de toestand van het klimaat in Nederland 1999, KNMI, 1999, data).

3.3 Effecten van klimaatverandering in Nederland

Klimaatveranderingen kunnen directe en indirecte gezondheidseffecten hebben. Directe effecten zijn bijvoorbeeld de effecten van temperatuur op sterfte (meer sterfte door hittegolven, minder sterfte gedurende zachte winters) en de gevolgen van extreme weersomstandigheden (overstromingen). Indirect kan klimaatverandering effect hebben op aandoeningen gerelateerd aan luchtkwaliteit (ozon, fijn stof), allergieën (veranderingen in voorkomen van pollen en mijten), water- en voedselgerelateerde ziekten en vectorgebonden aandoeningen. Vooral veranderingen in het voorkomen van vectorgebonden aandoeningen lijken geassocieerd te

zijn met veranderingen in klimaat.¹¹ Hierbij speelt ook mee dat wanneer de transmissiecyclus van een vectorgebonden pathogeen en zijn gastheer zich eenmaal heeft ontwikkeld onder de dan voorkomende geschikte omstandigheden, het praktisch onmogelijk is deze transmissie weer te onderbreken (“alles of niets”). De gevolgen van introductie en vestiging van vectoren kunnen daarmee groot zijn.

In dit overzicht beperken we ons daarom tot de (te verwachten) effecten van klimaatverandering op vectorgebonden aandoeningen.

3.4 Klimaat en vectorgebonden aandoeningen in Nederland

Vooraf veranderingen in temperatuur en neerslag hebben effect op de verspreiding van vector en gastheer, en op de transmissie van het pathogeen. Een hogere temperatuur verkort in het algemeen de extrinsieke incubatieperiode, verlengt de levensduur van de vector en versnelt de voortplantingscyclus. Hogere temperatuur leidt in het algemeen ook tot een verhoogde activiteit van de vector. Te hoge temperatuur leidt echter tot vroegtijdig afsterven van de vector.² Een toegenomen hoeveelheid neerslag kan broedplaatsen voor vectoren creëren, maar teveel regen (overstromingen) kan de habitat van vector en gastheer juist doen verdwijnen.¹² In veel gevallen weten we nog te weinig van de epidemiologie van vectorgebonden aandoeningen om adequate voorspellingen te doen over de invloed van klimaatverandering op de verspreiding ervan. De introductie en snelle verspreiding van West-Nilevirus (WNV) in de Verenigde Staten is een voorbeeld van hoe, onverwacht, een nieuwe cyclus van vectorgebonden aandoeningen kan ontstaan.

Vectoren en/of hun pathogeen kunnen op verschillende manieren geïntroduceerd worden in nieuwe geografische gebieden. Met het wereldwijd toenemende handel- en reizigersverkeer kan een vector of pathogeen over grote afstanden verplaatst worden en min of meer onverwacht in een nieuwe omgeving terecht komen. Permanente vestiging in die nieuwe omgeving is onder meer afhankelijk van klimatologische omstandigheden. Dit mechanisme speelde een rol bij de introductie van WNV in de Verenigde Staten.¹³ Dit is ook van belang bij (sub)tropische aandoeningen als Chikungunya, dengue en malaria. Introductie van het pathogeen door besmette reizigers kan bij aanwezigheid van lokale vectoren theoretisch leiden tot verdere lokale transmissie. Niet alleen pathogenen maar ook vectoren kunnen op deze manier over grote afstanden verplaatst worden, met als bekend voorbeeld de wereldwijde verspreiding van de mug *Aedes albopictus* door handel in autobanden.¹⁴

Het verspreidingsgebied van vectoren en/of pathogenen kan ook langzaam verschuiven onder invloed van onder meer

klimatologische omstandigheden. Zo kunnen vectorgebonden aandoeningen die nu in Zuid-Europa voorkomen, langzaam opschuiven naar meer noordelijke streken. Dit kan bijvoorbeeld een rol spelen bij leishmaniasis en Mediterranean spotted fever. Vectorgebonden zoönosen worden daarom ook als een van de belangrijkste opkomende infectieziekten beschouwd in Europa.¹⁵

Vectorgebonden aandoeningen kunnen ook toenemen zonder dat de geografische verspreiding ervan veel verandert, zoals bijvoorbeeld bij de ziekte van Lyme. Dat klimaatveranderingen hierbij een rol spelen is duidelijk, maar ook andere factoren zijn van belang door de complexiteit van de vector-gastheer-pathogeenrelatie.

Deze complexiteit maakt het noodzakelijk niet alleen naar vector en pathogeen te kijken, maar ook aandacht te hebben voor veranderingen in dierreservoirs, bijvoorbeeld een toename in het aantal kleine knaagdieren. Een toename van het aantal gastheren voor een vector leidt in het algemeen tot een toename van het aantal vectoren. Inzicht in de veranderingen in dierreservoirs is daarom van belang.

In dit overzicht zijn voor Nederland relevante vectorgebonden aandoeningen beschreven. Het belangrijkste criterium hierbij was de aanwezigheid van de vector in Nederland, of de kans dat de vector met veranderingen in het klimaat zich hier zou kunnen gaan vestigen. Daarbij is ook rekening gehouden met de uitkomst van eerdere studies.^{15 16}

Dengue (dit hoofdstuk) en Chikungunya (hoofdstuk 2) worden besproken vanwege de introductie van de vector *Ae. albopictus* in Nederland, dit keer niet via autobanden maar via de import van *Dracaena*'s (Lucky bamboo). Import van het pathogeen via reizigersverkeer is voor beide aandoeningen een reële mogelijkheid. Hoewel *Ae. albopictus* ook vector zou kunnen zijn van het Japanse Encefalitisvirus (JE), wordt deze vectorgebonden aandoening niet verder besproken. De transmissiecyclus van JE verloopt tussen mug en varken, waarbij de mens, als hij in nauw contact leeft met het varken, “per ongeluk” gestoken kan worden door een geïnfecteerde mug. De cyclus treedt vooral op in rurale gebieden in Zuidoost-Azië, veelal rijstvelden.¹⁷ Deze omstandigheden zijn in Nederland niet aanwezig, waardoor de kans op voortgaande transmissie van JE zelfs bij aanwezigheid van een vector onwaarschijnlijk is. Bovendien is de import van patiënten met JE afkomstig uit endemische gebieden beperkt. Voor malaria, een andere (sub)tropische vectorgebonden aandoening, is dit anders: elk jaar wordt bij een paar honderd mensen afkomstig uit voor malaria endemische gebieden deze ziekte gediagnosticeerd (zie hoofdstuk 5). Er zal uiteen worden gezet dat malaria geen reële bedreiging voor Nederland lijkt te zijn, ondanks de aanwezigheid van lokale vectoren.

De recente snelle opmars van WNV in de Verenigde Staten onderstreept de mogelijke risico's op dit virus voor gematigde klimaatzones. Ook in Europa hebben diverse uitbraken van WNV plaatsgevonden. Met de veranderingen in het klimaat kan de vector mug zich geografisch verder verspreiden en in aantal toenemen. Het is echter niet duidelijk of de verspreiding van WNV dan in hetzelfde tempo zal verlopen als in de VS is gebeurd, omdat Europese vogelsoorten wel eens een andere infectiedynamiek zouden kunnen vertonen. Het Usutuvirus, ook behorend tot de flavivirussen, heeft in 2001 in Oostenrijk voor sterfte gezorgd onder vogels (merels).¹⁸ Tot op heden zijn er echter geen aanwijzingen dat het virus pathogeen is voor zoogdieren, waaronder de mens.¹⁹ Daarom zal dit virus hier niet verder worden behandeld. Twee andere in Europa voorkomende arbovirussen zijn Tahyna- en Sindbisvirus. Milde humane infecties door het Sindbisvirus zijn vooral in Scandinavië beschreven.¹⁹ Het lijkt niet waarschijnlijk dat door klimaatveranderingen een vector of pathogeen van noord naar zuid zal opschuiven. Daarom is het niet aannemelijk dat dit virus voor Nederland van belang wordt. Voor Tahynavirus is niet bekend hoe de epidemiologie verloopt en ook de effecten van infectie bij de mens zijn niet duidelijk. Daarom zal ook dit virus niet verder besproken worden.

De geografische verspreiding van teken, een andere groep belangrijke vectoren, wordt onder meer beïnvloed door het klimaat. Teken kunnen zich onder invloed van klimatologische veranderingen verder verspreiden over Europa, waarbij met name tekensorten die nu alleen nog in Zuid-Europa voorkomen, verder naar het noorden kunnen opschuiven. Met de introductie van zuidelijke soorten kunnen ook voor de volksgezondheid relevante pathogenen worden geïntroduceerd, die nu alleen nog problemen geven in Zuid-Europa. Dit is de reden dat aandacht wordt besteed aan diverse rickettsiosen, aan Krim-Congo hemorrhagische koortsvirus en aan tick-borne encefalitisvirus.

Klimaatveranderingen kunnen ook leiden tot veranderingen in tekendichtheid. Of de toename van de ziekte van Lyme in Nederland te wijten is aan een toename van teken is echter nog lang niet zeker. Gezien de sterk toegenomen morbiditeit van de ziekte van Lyme is het van belang aandacht te besteden aan deze ziekte. Vanwege de overeenkomsten met de transmissiecyclus van de ziekte van Lyme worden ook de gevolgen van klimaatverandering op het voorkomen van ehrlichiose besproken.

Een andere vector die vanuit Zuid-Europa onder invloed van klimaatverandering zou kunnen opschuiven richting ons land is de zandvlieg, vector van onder andere de *Leishmania*-parasiet en het toscanavirus. Import van de *Leishmania*-parasiet door honden die in voor *Leishmania* endemische gebieden hebben vertoefd, is ook voor Nederland een bekend, zij het niet frequent voorkomend, verschijnsel.^{20 21} Introductie, persistentie en zo mogelijk verspreiding van de

vector in Nederland kan de kans op lokale transmissie vergroten. Toscanavirus is vooral in landen rond de Middellandse Zee een belangrijke oorzaak van virale meningitis in de zomermaanden.²² Met introductie van de vector kan ook dit virus mogelijk relevant worden voor Nederland.

In eerste instantie zullen tekenoverdraagbare aandoeningen zoals de ziekte van Lyme, TBE, rickettsiosen, ehrlichiose en Krim-Congo hemorrhagische koorts worden behandeld. Vervolgens zullen zandvlieg overdraagbare aandoeningen als leishmaniasis en toscana-encefalitis worden beschreven. Als laatste zullen de door muggen overdraagbare aandoeningen zoals WNV, dengue en malaria worden beschreven. Chikungunya is in hoofdstuk 2, paragraaf 2.3, al besproken.

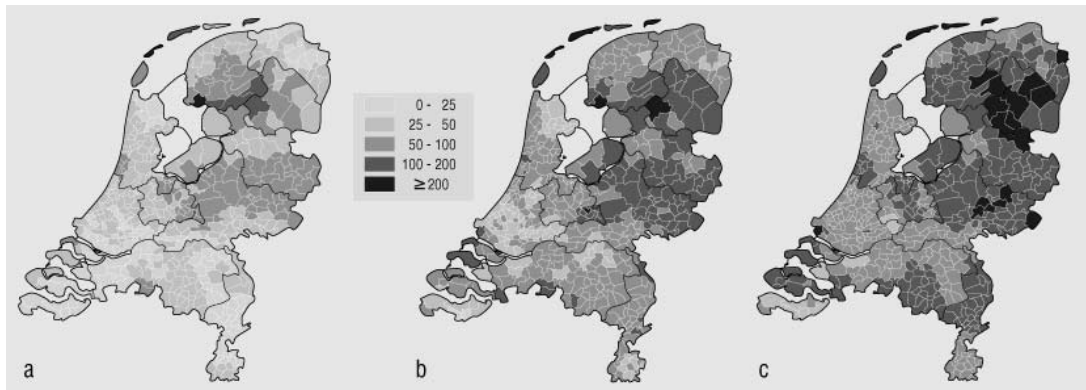
Ziekte van Lyme

De ziekte van Lyme en haar voorkomen

Lyme borreliose is de meest voorkomende vectorgebonden aandoening in gematigde klimaatzones. Het is een bacteriële infectieziekte veroorzaakt door de spirocheet *Borrelia burgdorferi*. In Nederland komt *Borrelia burgdorferi sensu stricto* voor, maar daarnaast ook *B.burgdorferi garini* en *afzelii*. Alle zijn in staat om de ziekte van Lyme te veroorzaken. De ziekte wordt op de mens overgedragen door een beet van een geïnfecteerde harde teek van het geslacht Ixodes, in Europa vooral *Ixodes ricinus* en in mindere mate *Ixodes persulcatus*.²³ Mogelijk dat ook andere soorten teken als vector kunnen dienen. Kenmerkend voor het eerste stadium van Lyme borreliose is het erythema migrans, een typische huiduitslag op de plaats waar de teek gebeten heeft.²⁴ Wanneer niet tijdig behandeld wordt met een antibioticum, kan Lyme borreliose leiden tot chronische aandoeningen van het zenuwstelsel, de huid, de gewrichten en het hart.

De afgelopen jaren is in grote delen van Europa een toename gemeld van patiënten met de ziekte van Lyme.²⁵ Ook de geografische distributie van de patiënten is uitgebreid. De precieze oorzaak van deze veranderingen in het voorkomen van de ziekte van Lyme is niet duidelijk. Klimaatveranderingen, ander landgebruik en de toename in het voorkomen van groot wild en grazers in natuurgebieden kunnen het aantal teken en de verspreiding ervan beïnvloeden. Ook veranderingen in menselijk gedrag kunnen de kans op contact met een (besmette) teek doen toenemen.

In Nederland is er sprake van een toename van de ziekte van Lyme. Zowel het aantal huisartsconsulten voor tekenbeten en erythema migrans als het aantal ziekenhuisopnames voor de ziekte van Lyme vertonen de afgelopen jaren een stijging (figuur 3.4).²⁶ De belangrijkste risicogebieden waren in het noorden en oosten van het land, en in een strook langs de kust. De toename in dit onderzoek werd geassocieerd met een toename van toerisme en recreatie in tekenrijke gebieden en met nieuw bos in stedelijke gebieden.



Figuur 3.4 Geografische verspreiding van erythema migrans in Nederland in 1994, 2001 en 2005 (bron:Hofhuis, 2006).

Cyclus in het kort

Teken hebben drie levensstadia: larve, nimf en volwassen stadium. Elk stadium van de teek voedt op een enkele gastheer (figuur 3.5).²⁷ Ze blijven gedurende een langere periode op de gastheer zitten: de eerste 24-36 uur vindt vrijwel geen ingestie van bloed plaats. Twee tot 15 dagen zijn nodig om een compleet bloedmaal op te nemen. Daarna valt de teek van de gastheer af, en ontwikkelt zich in het volgende stadium. Nadat het volwassen vrouwtje eitjes heeft gelegd, sterft de teek af. Gemiddeld duurt de levenscyclus van de teek 2-3 jaar, maar dat kan afhankelijk van de omstandigheden variëren van 6 maanden tot 6 jaar. Tijdens een bloedmaal kan de teek besmet raken met een bacterie. Deze bacterie kan pas aan een volgende gastheer worden overgedragen als de teek in een volgend ontwikkelingsstadium is beland.

Voorkomen van vector en reservoir

In Europa zijn vooral *I. ricinus* en *I. persulcatus* van belang voor de transmissie van *B. burgdorferi*. *I. ricinus* kan naast *B. burgdorferi* nog een groot aantal andere pathogenen overdragen, soms zelfs tegelijk met de transmissie van *B. burgdorferi*. Het gaat onder andere om *Babesia divergens* en *microti*, *Anaplasma* spp., *Rickettsia* spp. en tick-borne encefalitisvirus.²³

De belangrijkste factor in het ontstaan van een omvangrijke populatie (besmette) teken is de aanwezigheid van gastheren voor de teek. Het dierreservoir voor *B. burgdorferi* bestaat vooral uit kleine knaagdieren, insectivoren, hazen en (trek-) vogels. Grotere zoogdieren zijn belangrijk in de transmissie omdat ze dienen als voedselbron voor volwassen teken. In het algemeen zal een toename van het aantal gastheren voor de teek leiden tot een toename van het aantal teken.

Eenmaal geïnfecteerd blijft de teek de rest van zijn leven besmet met *B. burgdorferi*.²³ Ook kleinere knaagdieren kunnen tijdens de winter besmet blijven met de spirocheet. Omdat de teek zich gedurende enkele dagen voedt op competente dierreservoirs, kan de teek zo op passieve wijze naar ande-

re gebieden verplaatst worden. Vooral teken op trekvogels kunnen zo grote afstanden afleggen.

Onderzoek in Nederland naar de tekendichtheid en het besmettingspercentage van teken in de periode 2000-2005 laat een grote variatie zien in de prevalentie van geïnfecteerde teken per jaar en per geografisch gebied.²⁸ Het percentage met *B. burgdorferi* geïnfecteerde teken varieerde tussen 0,8% en 11%. De hoogste prevalenties werden gevonden in duingebied, de laagste in heidegebied. Eerste resultaten van recent onderzoek door de Wageningen Universiteit naar de besmettingsgraad van teken in gebieden waar veel melding wordt gemaakt van erythema migrans blijken uit het huisartsenonderzoek²⁹, laat een veel hoger gemiddeld besmettingspercentage zien van ca. 23% (http://www.wur.nl/NL/nieuwsagenda/dossiers/Teken_in_Nederland.htm).

Gevolgen van klimaatveranderingen

De overleving, activiteit en ontwikkeling van de teek wordt beïnvloed door temperatuur en vochtigheid, en door de lengte van het seizoen. De activiteiten van een teek zijn sterk seizoensgebonden, en beginnen in de lente. Sommige teken laten in de herfst een tweede piek in activiteit zien. De meeste tijd brengt de teek niet door op een dierreservoir, maar op de grond. De omstandigheden moeten daar zo zijn, dat de teek kan overleven. Met name luchtvochtigheid is een belangrijke factor, en moet tenminste 80-85% bedragen. De teek houdt zich daarom vooral op in vegetatie waar een hoge luchtvochtigheid kan worden gehandhaafd: bosrijke gebieden met een dichte ondergrond die beschermt tegen kou en droogte.²³ Vanaf ongeveer 5°C begint de activiteit van de teek toe te nemen, en bereikt een maximum bij 18-25°C.²³ Er zijn aanwijzingen dat de afgelopen jaren het voorkomen en de verspreiding van teken in Europa beïnvloed is door klimaatveranderingen.²⁵ De gemiddelde nachttemperatuur is gestegen, net als de gemiddelde temperatuur in de winter. De lente begint eerder dan gebruikelijk en de herfst loopt langer door. Al deze veranderingen

hebben een gunstig effect gehad op de verspreiding en de dichtheid van teken. Activiteiten van teken beginnen eerder in het jaar, en lopen langer door. Teken worden steeds noordelijker en op grotere hoogten aangetroffen. Doordat het seizoen langer doorloopt, kunnen teken in een verder ontwikkeld stadium overwinteren, met meer kans op overleving. Teken zijn daarnaast bestand tegen redelijke kou (-5°C, mits niet te lang aaneengesloten). Daarentegen kan de verwachte droogte in de zomer juist een negatief effect hebben op de activiteit en overleving van de teek.

Gelet op de geschetste ontwikkelingen is het waarschijnlijk dat toekomstige klimaatveranderingen een rol spelen bij een verhoogd risico op de ziekte van Lyme. Wat het relatieve aandeel is van klimaatveranderingen in de toename van de ziekte van Lyme ten opzichte van andere factoren zoals veranderingen in de knaagdier- en grote grazers/reeënpopulatie, veranderd menselijk gedrag (recreatie) en veranderingen in landgebruik is niet duidelijk. In gebieden in Europa waar het door veranderingen in het klimaat te heet en/of te droog wordt, is te verwachten dat het risico op Lyme borreliose juist afneemt of misschien wel zal verdwijnen.

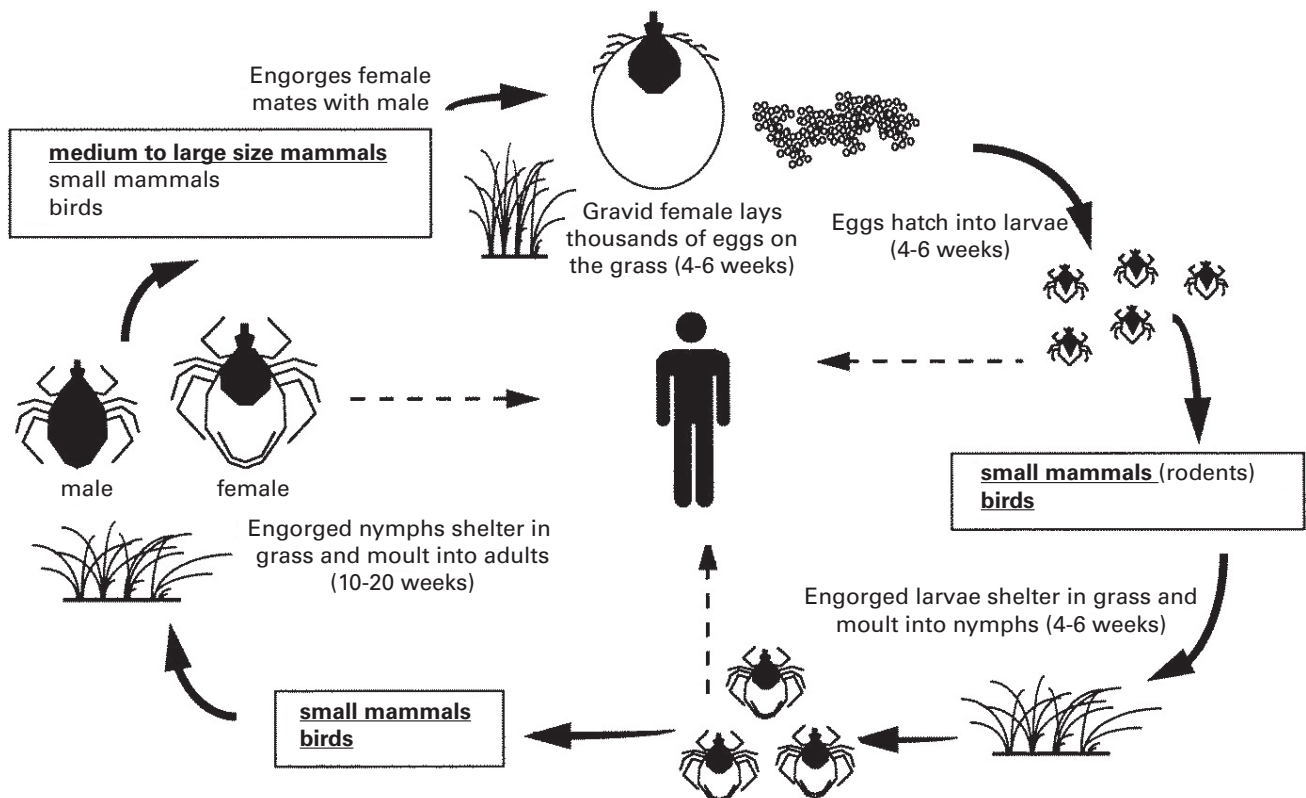
Tick-borne encefalitis (TBE)

De ziekte TBE en haar voorkomen

TBE-virus is een flavivirus, dat kan worden overgebracht op de mens door een tekenbeet.³⁰ Er bestaan 2 subtypen van TBE: een Europees en een Aziatisch type. Het Europese type, Central European Encefalitisvirus (CEE), veroorzaakt een minder ernstige infectie dan het Aziatische type, Russian-Spring-Summer Encefalitisvirus (RSSE).

Flavivirusinfecties verlopen in het merendeel van de gevallen asymptomatisch, of met milde klinische verschijnselen (influenza-achtige klachten). In een klein percentage van de symptomatische patiënten worden neurologische klachten gezien ten gevolge van meningitis en encefalomyelitis, die kunnen leiden tot chronische neurologische klachten of sterfte. Mortaliteit bij neurologische klachten door TBE is hoog, maar varieert per subtype (5-25%). Naast overdracht via teken kan TBE in zeldzame gevallen overgedragen worden door het drinken van ongepasteuriseerde melk van besmet melkvee.³¹

TBE is endemisch in vrijwel alle landen in Centraal- en Oost-Europa.^{32 33} De meest westelijke grens van endemi-



Figuur 3.5 Levenscyclus van *I. ricinus*. In de vierkanten zijn gastheren genoemd, de mens is een potentiële gastheer (bron: Parola, 2001).

sche TBE-gebieden in Europa ligt momenteel in Midden-Duitsland, voor zover surveillancedata beschikbaar zijn. In Nederland komt TBE niet voor, behalve als importziekte bij mensen die voor TBE endemische gebieden hebben bezocht.

Sinds 1980 wordt er een significante toename in TBE-incidentie waargenomen in Centraal-Europa, die niet evenredig over het verspreidingsgebied verdeeld is. Als oorzaak hiervan worden zowel verandering van menselijk gedrag, waardoor blootstelling aan teken toeneemt, verandering in rapportage methoden en klimaatveranderingen genoemd.^{25 34}

Cyclus in het kort

De belangrijkste vector van TBE in Europa is de teek *Ixodes ricinus*. Voor RSSE is dit *Ixodes persulcatus*.³⁵ Het dierlijk reservoir voor TBE wordt voornamelijk gevormd door kleine knaagdieren (*Apodemus* en *Clethrionomys*-species) maar ook andere zoogdieren kunnen als reservoir dienen.³⁶ Door de korte viremische fase van het virus in de knaagdierpopulatie lijkt TBE alleen endemisch te worden in gebieden waar co-infectie van knaagdieren door tekenlarven en –nimfen mogelijk is. Doordat geïnfecteerde larven en nimfen tegelijk op een knaagdier voeden, kan het virus zonder systemische infectie in de gastheer van de ene teek op de ander worden overgedragen (“co-feeding”).^{33 37}

Het voorkomen van vector en reservoir

De verspreiding van de twee subtypen virussen is gecorreleerd aan de verspreiding van hun vectoren: *I. ricinus* voor CEE en *I. persulcatus* voor RSSE.³⁵ *I. ricinus* komt algemeen voor in Nederland, en is onder meer ook vector voor de spirocheet *B. burgdorferi* (ziekte van Lyme).

In Nederland is onderzoek gedaan naar besmetting van vectoren en dierreservoirs. Het RIVM/CIB heeft over een periode van 2000-2003 geen TBE gevonden in teken en mogelijke dierreservoirs als het wildzwijn, het hert, kleine knaagdieren en de vos.³⁸

Gevolgen van klimaatveranderingen

De gevolgen van klimaatverandering op de overleving, activiteit en ontwikkeling van de teek zijn beschreven bij de ziekte van Lyme. Belangrijk verschil is dat de infectieprevalentie voor TBE in een teek afhankelijk is van de mogelijkheid tot “co-feeding” van geïnfecteerde nimfen met larven. Dit betekent dat nimfen en larven tegelijkertijd actief moeten zijn. Dit vindt alleen plaats onder de juiste klimatologische omstandigheden.³³

Via modelstudies is op basis van de huidige verspreiding van TBE in Europa en klimatologische gegevens de toekomstige verspreiding van TBE in Europa geschat tot omstreeks 2080. Deze studies voorspellen een verschuiving van TBE richting Scandinavië, maar niet naar Nederland.²⁵ De zuidelijke

grens van voorkomen van TBE zal waarschijnlijk ook mee opschuiven naar het noorden: de klimatologische omstandigheden zullen in het zuiden ongunstig worden om overleven van de teek mogelijk te maken (te warm, te droog).

De uitkomsten van modelstudies zijn schattingen, bovendien zijn deze modelstudies al weer enkele jaren geleden uitgevoerd. De uitkomsten geven dan ook geen garantie. Hoewel een aantal stappen nodig zijn voordat vestiging en verspreiding van TBE-virus plaatsvindt (met name door de noodzaak van co-feeding van nimfen en larven), blijft alertheid op mogelijke introductie van TBE in Nederland geboden.

Conclusie is dat de dichtheid en verspreiding van de vector *I. ricinus* en daarmee ook het voorkomen van TBE onder andere beïnvloed worden door klimatologische factoren. Op basis van modelstudies lijkt het minder waarschijnlijk dat TBE-virus zich vanuit Centraal-Europa naar Nederland zal verspreiden. Ondanks de uitkomsten van deze modelstudies blijft alertheid geboden.

Rickettsiosen

De ziekte en haar voorkomen

Door teken overgedragen rickettsiosen behoren tot de spotted fever groep van het genus *Rickettsiae*.³⁹ Lange tijd was Mediterranean spotted fever (MSF) de enige in Europa bekende rickettsiose. MSF wordt overgebracht door de bruine hondenteek *Rhipicephalus sanguineus* en wordt veroorzaakt door *Rickettsia conorii*. Deze in het Middellandse Zeegebied endemisch voorkomende infectie gaat gepaard met een griepachtig ziektebeeld met kenmerkend een eschar (zwarte korst) op de plaats van de tekenbeet.³⁹ In ongeveer 5% van de gevallen verloopt de ziekte ernstig met neurologische verschijnselen en multiorgaanfalen. Mortaliteit bedraagt ongeveer 2,5%. Oudere leeftijd, onderliggende immunestoornis en chronisch alcoholisme zijn risicofactoren voor een ernstiger beloop. Het merendeel van de infecties geneest echter restloos.

Introductie van moleculair diagnostische methoden hebben ertoe geleid dat de afgelopen 20 jaar het aantal nieuw ontdekte *Rickettsia* spp. flink is toegenomen.⁴⁰ Deze nieuw ontdekte *Rickettsiae*-soorten lijken relevantie voor de mens te hebben, maar op welke wijze is nog onduidelijk. In veel gevallen blijft het vooralsnog bij het aantonen van de *Rickettsiae* in een teek.

In 1991 werd *Rickettsia sibirica* subsp. *mongolitimonae* geïsoleerd in een *Hyalomma*-teek in Mongolië. Enkele jaren later werd dezelfde *Rickettsia* gevonden in een patiënt in Marseille zonder reisanamnese buiten Frankrijk.³⁹ Meerdere patiënten werden nadien gevonden, niet alleen in Frankrijk maar ook in Afrika. De precieze vector is niet altijd duidelijk, maar in veel gevallen *Hyalomma* spp.⁴¹ Deze teek komt in Nederland

nog niet voor. De klinisch verschijnselen verschillen van die van MSF in die zin dat een patiënt meerdere eschars kan hebben (dus door meerdere teken geïnfecteerd is). *Hyalomma*-teken bijten graag mensen (in tegenstelling tot *Rhipicephalus sanguineus*, die een voorliefde voor honden heeft) waardoor humane infectie vaak gepaard gaat met meerdere eschars. Lymfangitis is een veel voorkomend verschijnsel.³⁹

Een andere door *Hyalomma* spp. overgedragen rickettsiose is *Rickettsia aeschlimannii*. Deze rickettsiose is gevonden in teken in Kroatië, Spanje en Griekenland. In 2002 werd voor het eerst humane infectie vastgesteld.³⁹ De precieze klinische uitingen van infectie zijn vooralsnog niet geheel duidelijk.

Een in grote delen van Noord- en Centraal-Europa voorkomende rickettsiose is *Rickettsia slovaca*, met als vector *Dermacentor* teken.³⁹ Humane infecties zijn gevonden in Bulgarije, Spanje, Frankrijk, Slowakije en Hongarije, en gaan gepaard met een eschar op de plaats van de tekenbeet en regionale lymfadenopathie.³⁹ Verder kan op de plaats van de tekenbeet (meestal op de hoofdhuid) lokaal kaalheid ontstaan, en kan chronische vermoeidheid optreden na infectie.⁴¹

Tenslotte is de afgelopen jaren in veel landen in Europa *Rickettsia helvetica* in *Ixodes*-teken gevonden, waaronder ook in Nederland. De betekenis voor de mens van deze rickettsiose is nog niet geheel opgehelderd. In 1999 is deze rickettsiose geassocieerd met fatale pericarditis bij patiënten in Zweden.⁴² Daarna is bij enkele andere patiënten met een mild, zelflimiterend ziektebeeld de diagnose door middel van serologie gesteld.³⁹

Cyclus in het kort

Voor veel rickettsiosen is de transmissiecyclus nog niet geheel opgehelderd. Transmissie kan transovarieel, transstadieel en door voeden van de teek op een bacteriële gastheer optreden.³⁹ *Rhipicephalus sanguineus* voedt vooral op honden; honden spelen daarom een belangrijke rol in epidemiologie van MSF. De aanwezigheid van honden zorgt ervoor dat de populatie teken in stand wordt gehouden.³² De mens is geen onderdeel van de transmissiecyclus, en is een dead end host.

De genoemde teken zijn in het algemeen actief in het (vroeg) voorjaar en de zomer. De *Dermacentor*-teek, vector van onder andere *R.slovaca*, is in Zuid-Europa ook actief gedurende de wintermaanden.³⁹

Voorkomen reservoir en vectoren

De geografische verspreiding van rickettsiosen wordt bepaald door de verspreiding van de vectortek. MSF is endemisch in het Middellandse Zeegebied. Honden die vanuit endemische gebieden terug keren naar landen in Noord-Europa vormen een belangrijke bron voor import van de teek *Rhipicephalus sanguineus* in noordelijker streken.³⁹ Als de lokale condities vervolgens goed zijn, zoals bijvoorbeeld in woonhuizen of kennels, kan de teek overleven. Locale

transmissie van *R.conorii* kan vervolgens optreden. Incidenteel zijn besmettingen in noordelijker delen van Europa gemeld.^{43 44} Ook in Nederland zijn patiënten met MSF beschreven die niet recent endemische gebieden hadden bezocht en waarbij transmissie via door honden geïmporteerde teken aannemelijk was.⁴⁵ Een groeiende populatie honden zorgt voor een toename in het aantal teken, met een toegenomen kans op transmissie van *R.conorii*.

De *Dermacentor*-teek (*D.marginatus* en *D.reticulatus*), vector van *R.slovaca*, komt in grote delen van Europa voor. *D.marginatus* is niet geïdentificeerd in Noord-Europa. In 2005 is in verschillende natuurgebieden in West-Brabant en Zeeland de *Dermacentor reticulatus*-teek gevonden.⁴⁶ Deze teek is vooral geassocieerd met autochtone babesiose bij honden.⁴⁷ Humane infecties met door "Nederlandse" *Dermacentor*-teken overgebrachte pathogenen zijn niet gerapporteerd.

Hyalomma-teken, vector van onder andere *R.aeschlimannii*, zijn gevonden in Zuid-Europa.⁴¹

Bij een onderzoek in Nederland naar besmettingsgraad van teken in de periode 2000-2005 werd in duingebied bij ca. 60% van de *Ixodes*-teken besmetting met *R.helveticus* gevonden.^{48 28} Humane infecties zijn vooralsnog in Nederland niet gerapporteerd.

Gevolgen van klimaatveranderingen

Ook hier geldt dat de verspreiding van teken onder meer beïnvloed kan worden door klimaatveranderingen.²⁵ Stijging van temperatuur, en het mede daardoor eerder beginnen van de lente en langer doorlopen van de herfst hebben een gunstig effect op de verspreiding en dichtheid van teken. Wat de precieze invloed is van klimaatveranderingen op het voorkomen van rickettsiosen is onduidelijk. De kennis over epidemiologie, pathogenese en ecologie is voor rickettsiosen nog verre van compleet. Gezien de veranderingen in de verspreiding van teken in Europa en de verschillende rickettsiosen die de afgelopen jaren in teken zijn aangetroffen, lijken rickettsiosen wel een belangrijk opkomend probleem te zijn voor de volksgezondheid.⁴⁰

Conclusie is dat in Europa in toenemende mate verschillende rickettsiosen in verschillende soorten teken worden aangetroffen. De relevantie voor de mens is niet altijd duidelijk. Klimaatveranderingen kunnen effect hebben op de tekendichtheid en de verspreiding van teken naar noordelijker gebied. Daarmee kunnen ook rickettsiosen die nu alleen in Zuid-Europa voorkomen, zich geografisch verder verspreiden. Naast de mogelijke invloed van klimaatveranderingen zijn ook andere factoren van belang in de verspreiding van rickettsiosen, zoals het toegenomen contact tussen mens en vector teek door toegenomen reis- en recreatiegedrag. De betekenis van het vinden van *Rickettsia* spp. in Nederlandse teken moet verder worden onderzocht.

Humane granulocytair ehrlichiose (HGE)

De ziekte en haar voorkomen

Ehrlichiae zijn gramnegatieve, obligaat intracellulaire bacteriën. Humane infectie is voor het eerst in 1990 beschreven. Inmiddels is er van drie *Ehrlichiae* bekend dat ze humane infectie kunnen veroorzaken: *E.ewingii* en *E.chaffeensis* in de Verenigde Staten, en *Ehrlichia* of *Anaplasma phagocytophila* (veroorzaker van HGE) voorkomend in de VS en in Europa.²⁷ Het pathogeen wordt overgedragen door een tekenbeet, in Europa door *Ixodes ricinus*, de vector van onder meer *Borrelia burgdorferi* en TBE-virus. Slechts een klein deel van de infecties met HGE verloopt symptomatisch. Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door een griepachtig beeld, met koorts, spierpijn, malaise en hoofdpijn.⁴⁹ Het beloop is meestal goedaardig. Bij mensen met een onderliggende immunestoornis kan de ziekte ernstiger verlopen. In Europa zijn patiënten gemeld in Slovenië, Nederland, Spanje, Zweden, Noorwegen, Kroatië en Polen.⁵⁰

Cyclus in het kort

Hoe de transmissiecyclus van HGE er precies uit ziet is niet bekend. Zeer waarschijnlijk lijkt de cyclus op die van de ziekte van Lyme. Het dierreservoir van HGE in de Verenigde Staten zijn muizen, in Europa is het dierreservoir nog niet duidelijk, hoewel ook in Nederland *Ehrlichia* spp. in muizen is aangetoond.^{27 28}

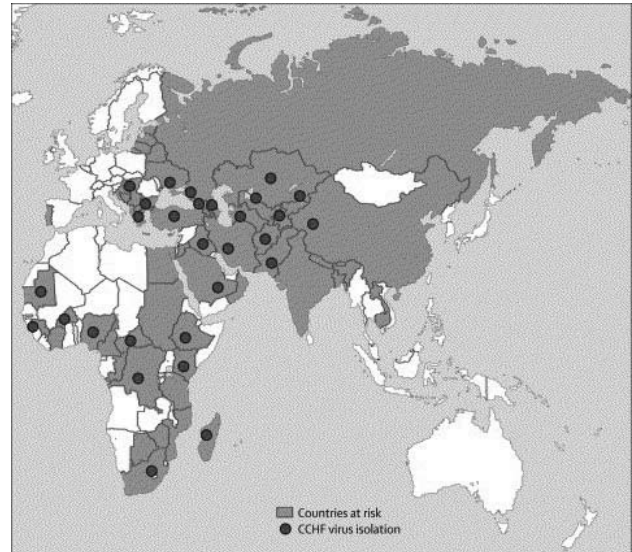
Voorkomen vector en reservoir

De verspreiding van *I.ricinus* is beschreven bij de ziekte van Lyme. Uit eerder genoemd onderzoek tussen 2000 en 2005 blijkt naast *Borrelia* spp., ook *Ehrlichia* spp. en *Anaplasma* spp. in Nederlandse teken gevonden te zijn. De gemiddelde prevalentie in de onderzochte gebieden is 6,8%, waarbij met name in bosgebieden hogere besmettingspercentages van ca. 11% werden gevonden.²⁸

Gevolgen van klimaatveranderingen

Klimaatveranderingen kunnen effect hebben op de tekenpopulatie en de populatie van de gastheer, zoals eerder beschreven. Er zijn in de literatuur weinig gegevens bekend over de effecten van klimaatveranderingen op het voorkomen van HGE. Het lijkt echter waarschijnlijk dat het een vergelijkbare trend kent als bij de ziekte van Lyme.

Conclusie is dat voornamelijk veel onduidelijkheid bestaat over de epidemiologie en pathogenese van HGE. Klimaatveranderingen kunnen de verspreiding en het voorkomen van de vector *I.ricinus* beïnvloeden. De verwachting is dat daarmee ook het voorkomen van HGE wordt beïnvloed. In hoeverre er daadwerkelijk een toename in het aantal HGE-infecties is te verwachten, is op basis van de beschikbare literatuur niet te zeggen.



Figuur 3.6 Distributie CCHF-virus (bron: Ergonul, 2006).

Krim-Congo hemorragische koortsvirus

De ziekte en haar voorkomen

Krim-Congo hemorragische koorts (CCHF) is een ernstige virale infectie welke beschreven is in delen van Afrika, Azië, Oost-Europa en het Midden-Oosten (figuur 3.6).⁵¹ Het virus behoort tot het genus *Nairovirus* in de familie van de Bunyaviridae en veroorzaakt ernstige ziekte bij de mens, met een gerapporteerde mortaliteit van 3-30%. Het virus kent een grote genetische diversiteit. Europese stammen vormen 1 cluster, daarnaast zijn er verspreid over andere delen van de wereld nog 7 andere clusters geïdentificeerd. De mens kan geïnfecteerd raken door een tekenbeet, door contact met een patiënt met CCHF tijdens de acute fase van infectie, of door contact met bloed of weefsel van geïnfecteerd vee. Boeren, veeartsen, medewerkers in slachterijen en werkers in de gezondheidszorg zijn risicogroepen voor het oplopen van infectie.⁵²

De mens is de enige gastheer voor CCHF-virus die klinische symptomen vertoont na infectie. Na een incubatieperiode van enkele dagen treedt plots koorts op, met hoofdpijn, spierpijn en duizeligheid. Na enkele dagen gaat deze fase over in een hemorragische periode, met huid- en slijmvliebloedingen, en inwendige bloedingen. Zo'n drie weken na begin van de ziekte treedt herstel op bij degenen die het overleven. Behandeling is symptomatisch, er zijn positieve resultaten gemeld bij gebruik van ribavirine.⁵¹

Cyclus in het kort

CCHF-virus circuleert tussen teek en gewervelde dieren, vooral kleinere soorten als hazen en egels fungeren als gastheer voor de onvolwassen stadia van de teek. Geiten, koeien en schapen kunnen als virusvermeerderende gastheer fungeren.⁵³ De belangrijkste vector in Europa is de teek *Hy-*



Figuur 3.7 Zandvlieg (werkelijke grootte 2-5 mm) (bron: WHO)

alomma marginatum marginatum.⁵⁴ Deze teek is gevonden in Zuidoost-Europa, het zuiden van Rusland, het Nabije-Oosten en Afrika. De verspreiding van CCHF-virus komt overeen met de distributie van deze teek. De teek is in Nederland niet aangetroffen.

Gevolgen van klimaatveranderingen

Klimaatveranderingen kunnen effect hebben op de verspreiding van teekgebonden infectieziekten (zie bijvoorbeeld ziekte van Lyme). De teek *H. marginatum marginatum* begint in april/mei actief te worden bij het toenemen van de temperatuur.⁵¹ (Te) koude winters reduceert het aantal teken drastisch. In hoeverre het klimaat daadwerkelijk een rol speelt bij veranderingen in de verspreiding van CCHF-virus en zijn vector is niet duidelijk; omgevingsfactoren (veranderingen in landgebruik bijvoorbeeld) zijn eveneens van belang.

De conclusie is dat klimaatveranderingen de geografische verspreiding van de vector teek kunnen beïnvloeden. Daarmee zal ook het voorkomen van CCHF-virus veranderen. Of dit zal leiden tot introductie en verspreiding van het virus in Nederland is onduidelijk. Vooralsnog lijkt dit risico beperkt.

Leishmaniasis en toscanavirus

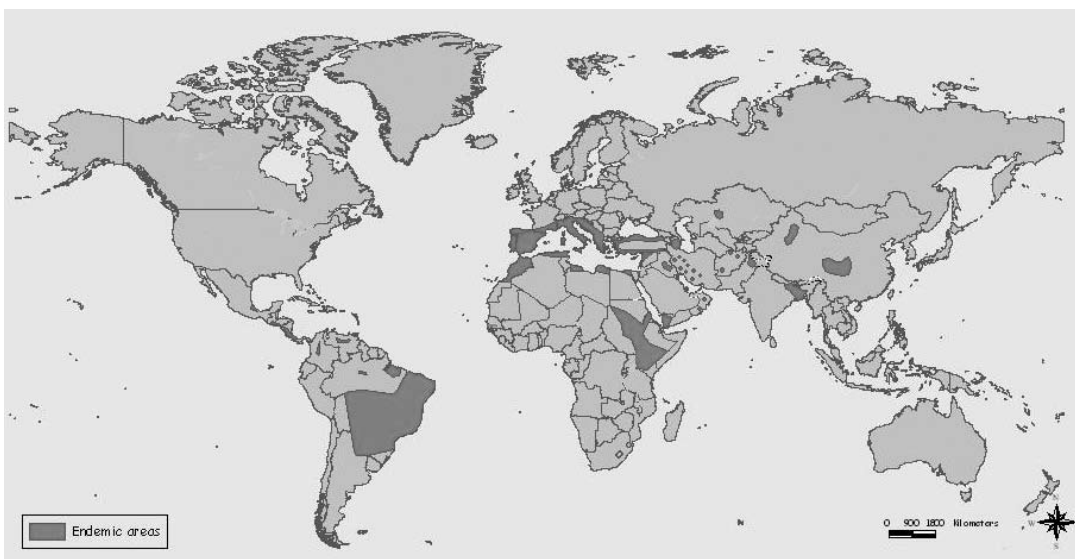
De ziekte en haar voorkomen

Leishmaniasis is een parasitaire infectieziekte die wordt overgebracht door een besmette, vrouwelijke zandvlieg (figuur 3.7). De *Leishmania*-parasiet kan ook direct van mens-op-mens worden overgedragen via bloed (besmette naalden van druggebruikers) of transplacentair.

Humane infecties bestaan in drie vormen: cutane, mucocutane en viscerale leishmaniasis. Viscerale leishmaniasis is de meest ernstige vorm. Leishmaniasis kan zowel zoönotisch (dierlijk reservoir) als antroponotisch zijn (de mens als reservoir).⁵⁵

Leishmania infantum is de veroorzaker van viscerale leishmaniasis (VL) in Zuid-Europa.⁵⁶ VL wordt gekenmerkt door koorts, gewichtsverlies, hepatomegalie, splenomegalie, anemie of pancytopenie en kan, indien onbehandeld, fataal verlopen. Niet alle infecties verlopen met symptomen; infectie kan bij een verlaging van de afweer gaan opspelen (bijvoorbeeld bij co-infectie met hiv). De geografische distributie van leishmaniasis wordt bepaald door de distributie van de zandvlieg (figuur 3.8). De incidentie van VL is in de jaren 90 toegenomen in Zuid-Europa. Dit wordt geweten aan de toename van het aantal hiv-infecties en een verbeterde melding van patiënten.⁵⁷ Incidenteel is melding gemaakt van viscerale leishmaniasis in meer noordelijk gelegen gebieden in Europa, zonder dat de patiënt in voor leishmaniasis endemische gebieden is geweest.^{58 59}

Cutane leishmaniasis wordt door verschillende soorten *Leishmania*-parasieten veroorzaakt. De ziekte is veelal zelf-limiterend, maar kan wel blijvende littekens tot gevolg hebben. Na infectie ontstaat immuniteit. *Leishmania tropica* en



Figuur 3.8 Distributie van viscerale leishmaniasis in de wereld (bron: WHO).

Leishmania major zijn de oorzaak van de cutane vorm van leishmaniasis in het Middellandse Zeegebied (figuur 3.9).⁵⁶ Mucocutane leishmaniasis wordt door Latijns-Amerikaanse stammen veroorzaakt (onder andere *L.braziliensis*) en wordt in Nederland alleen als importziekte gezien.

Cyclus in het kort

Bij antroponotische *Leishmania* is de mens reservoir en vindt overdracht van mens-op-mens plaats via de zandvlieg. Zoonotische leishmaniasis heeft een dierlijk reservoir (hond, vos, knaagdieren). De zandvlieg kan na besmetting vanuit het dierlijk reservoir de parasiet overdragen op andere dieren of op de mens.⁵³

De zandvlieg legt zijn eitjes in of op de grond daar waar de omgeving voldoet (voldoende organisch materiaal, vochtigheid en warmte). Vrouwelijke zandvliegen steken vooral in de avond en nacht. Het steken van mens of dier is sterk seizoensgebonden en beperkt tot de zomermaanden.⁵⁷

In het Middellandse Zeegebied vormen honden het belangrijkste dierreservoir voor *L.infantum*. Geïmporteerde honden kunnen een bijdrage leveren aan de verspreiding van leishmaniasis in nieuwe gebieden. Regelmatig is leishmaniasis als importziekte bij honden in niet-endemische gebieden beschreven, ook in Nederland (canine leishmaniasis).^{21 20} Incidenteel wordt melding gemaakt van autochtone canine leishmaniasis in niet-endemische gebieden, zonder dat de hond in gebieden is geweest waar leishmaniasis endemisch voorkomt.^{59 20} Transmissie van hond op de mens in niet-endemische gebieden is tot nu toe niet beschreven.

Voorkomen van vector in Europa

In Europa kunnen verschillende soorten zandvliegen *L.infantum* bij zich dragen, alle van het geslacht *Phlebotomus*

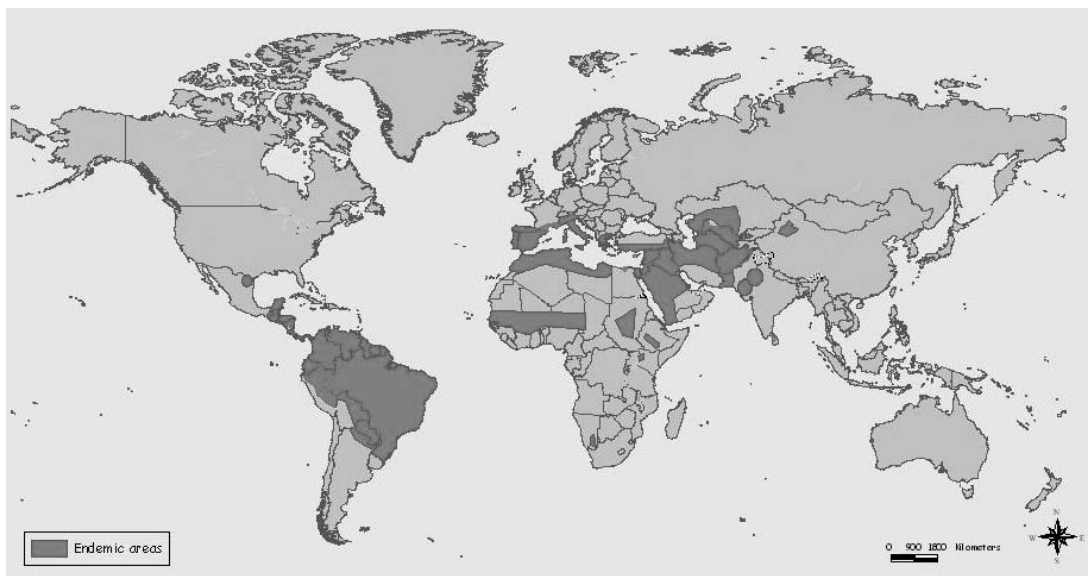
Tabel 3.2. Verspreiding van verschillende vectoren in Europa die *L.infantum* bij zich kunnen dragen (bron: Lindgren, 2006).

Vector	Landen
<i>P. ariasi</i>	Frankrijk, Italië, Portugal, Spanje
<i>P. neglectus</i>	Albanië, Griekenland, Italië, Malta, Roemenie, Servië en Montenegro, Zuid-Oostenrijk
<i>P. perfiliewi</i>	Albanië, Griekenland, Italië, Servië en Montenegro
<i>P. perniciosus</i>	Frankrijk (incl. Corsica), Duitsland, Italië, Malta, Portugal, Spanje en Zuid-Oostenrijk
<i>P. tobbi</i>	Albanië, Cyprus, Griekenland, Italië (Sicilië), Servië en Montenegro
<i>P. mascittii</i> <small>(rol in transmissie VL nog niet geheel opgehelderd)</small>	België, Duitsland, Frankrijk (incl. Corsica), Italië, Monaco, Servië en Montenegro, Spanje, Zwitserland

(tabel 3.2). Het hoogste infectiepercentage met *L.infantum* is gevonden in *P.perniciosus* (gemiddeld 3,3%), de laagste in *P.perfiliewi* (0,1%).⁵⁷ In Spanje en Frankrijk worden hogere infectiepercentages gevonden dan in Italië. De zandvlieg wordt met name gevonden in de landen rondom de Middellandse Zee, maar is ook gesignaleerd in Centraal-Europa (Oostenrijk, Zuid-Duitsland).⁶⁰ In Nederland komt de zandvlieg niet voor.⁵⁶

Gevolgen van klimaatverandering

Temperatuur en vochtigheid zijn de twee belangrijkste klimaatfactoren die de overleving, ontwikkeling en activiteit van de zandvlieg beïnvloeden. *Phlebotomus*-zandvliegen kunnen overwinteren in relatieve kou (diapause). Activiteit van volwassen zandvliegen als ook de ontwikkeling van larven worden aanzienlijk vertraagd bij een gemiddelde temperatuur beneden de 20°C.⁵⁷ De overleving van zandvliegen



Figuur 3.9 Distributie van cutane leishmaniasis in de wereld (bron: WHO).

kan ook worden beperkt bij te warme en te droge weersomstandigheden.

Ook de *Leishmania*-parasiet is gevoelig voor temperatuur. *L.infantum* is aanwezig binnen de 5-10°C-januari-isotherm (gemiddelde temperatuur in januari tussen 5 en 10°C) en de 20-30°C-juli-isotherm (gemiddelde temperatuur in juli tussen 20 en 30°C), en niet hoger dan 400-600 meter boven zeeniveau.⁵⁷ De gemiddelde temperatuur in Nederland ligt op een lager niveau (zie tekstblok).

Gemiddelde temperatuur en neerslag gegevens Nederland (1971-2000)	
Gemiddelde jaartemperatuur	9,0 – 10,5°C
Gemiddelde temperatuur in januari	1,5 – 3,5°C
Gemiddelde temperatuur in juli	16 – 18°C
Gemiddelde jaarlijkse neerslagsom	700-900mm
(bron: KNMI)	

De precieze relatie tussen klimaat(veranderingen) en de verspreiding van zandvliegen en de *Leishmania*-parasiet is niet duidelijk. Met een temperatuurstijging zouden zowel de vector als de parasiet zich meer noordwaarts kunnen verspreiden, en op grotere hoogte. In huidige endemische gebieden zou het seizoen waarin de zandvlieg actief is, kunnen worden verlengd. Dit kan leiden tot meer generaties zandvliegen per jaar dan nu het geval is. Hogere temperaturen kunnen ook de ontwikkeling van de parasiet versnellen, met een verhoogd risico op infectie.

Veranderingen in het voorkomen van de zandvlieg kan in theorie ook het risico op andere pathogenen met de zandvlieg als vector verhogen, met als belangrijkste voorbeeld de Phlebovirussen. In Zuid-Europa circuleren drie serotypen: sandfly Naples virus, sandfly Sicilian virus en toscanavirus.⁶¹ De eerste twee virussen veroorzaken een acuut koortsende ziekte, met griepachtige verschijnselen. Het verloop is gunstig. Toscanavirusinfecties kunnen leiden tot aseptische meningitis of meningo-encefalitis, en is in sommige delen van Italië de meest voorkomende oorzaak van meningitis gedurende de zomermaanden.²² Toscanavirus circuleert naast Italië ook in Algerije, Spanje, Portugal, Frankrijk, Griekenland en Cyprus. Belangrijkste vectoren voor toscanavirus zijn *Phlebotomus perniciosus* en *Phlebotomus perfiliewi*. Het reservoir voor toscanavirus is zeer waarschijnlijk de vector zelf (overdracht via transvariële transmissie). Er zijn geen aanwijzingen voor een dierlijk reservoir.

Conclusie is dat met de verwachte stijging van de temperatuur de kans op introductie van de zandvlieg groter wordt.

Introductie van de zandvlieg verhoogt het risico op introductie van voor de volksgezondheid relevante micro-organismen. De kans op voortdurende transmissie van leishmaniasis en toscanavirus in Nederland lijkt voornamelijk gering.

West-Nilevirus

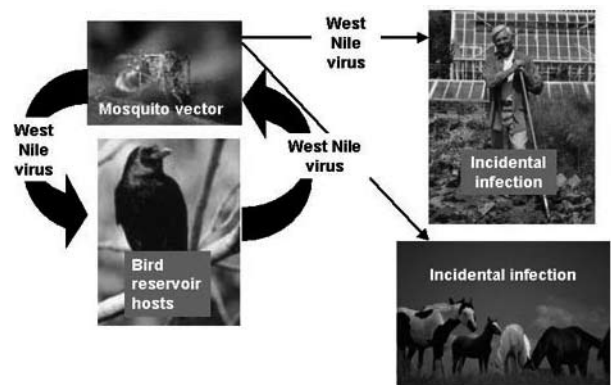
De ziekte en haar voorkomen

West-Nilevirus (WNV) is een flavivirus, behorend tot de Japanse Encefalitis groep. WNV wordt overgebracht via de beet van een geïnfecteerde mug, meestal behorend tot het genus *Culex*. Het virus kan ook worden overgebracht via bloedtransfusie, orgaantransplantatie, transplacentair en via borstvoeding. WNV komt wijdverspreid voor in Afrika, het Midden-Oosten, Azië en Europa.⁶² De eerste aanwijzing voor WNV in Europa dateert uit 1958, toen 1,8% van 112 gezonde Albanen antilichamen tegen WNV bij zich droegen. De incidentie van WNV in Europa is onbekend, omdat de meeste uitbraken onder vogels (of mensen) onopgemerkt blijven. Sinds de jaren 60 zijn enkele grote uitbraken beschreven onder andere in Zuid-Rusland, Spanje, Zuid-Frankrijk, Roemenië, Tsjecho, Italië. Ook in Israël is het WNV actief. In 1999 is de ziekte voor het eerst in de Verenigde Staten aangetroffen en heeft zich in snel tempo verder verspreid.^{63 2}

Het klinische beeld van infectie met WNV varieert van een mild, griepachtig ziektebeeld tot encefalitis met fatale afloop.⁶⁴ WNV-infectie is een seizoensgebonden ziekte met transmissie van juli tot oktober, met een piek in augustus/ september.

Cyclus in het kort

De cyclus van WNV wordt op gang gehouden door transmissie van het virus tussen ornithofiele (op vogels voedende) muggen en wilde trekvogels (figuur 3.10). Zogenaamde brugvectoren (muggen die zowel op vogels als op zoogdieren voeden) leveren een belangrijke bijdrage aan de over-



Figuur 3.10 Transmissiecyclus van West-Nilevirus (bron: CDC).

dracht van het virus naar zoogdieren. Zoogdieren, inclusief de mens, zijn echter veel minder belangrijk dan vogels als virus vermeerderende gastheer. Ze vormen veelal een dead end host, omdat ze over het algemeen een te kort durende en onvoldoende viremie ontwikkelen om bij te dragen aan de verspreiding van het virus via muggen.² Naast de mens zijn ook paardachtigen gevoelig voor infectie met WNV. Het feit dat trekvogels een belangrijke rol spelen in de transmissiecyclus van WNV maakt verdere verspreiding van het virus relatief gemakkelijk.⁶⁵

Het is niet duidelijk hoe infectie met WNV in Europese vogels zal verlopen. De vraag is of het transmissierisico van geïnfecteerde Europese vogels even groot is als dat van geïnfecteerde Amerikaanse vogelsoorten. Tot nu toe ontbreken gegevens over het gedrag van het virus in Europese vogelsoorten.

Voorkomen reservoir en vector

In Europa zijn de belangrijkste vectoren *Culex pipiens* en *Culex modestus*. *Cx.pipiens* is wijdverspreid aanwezig, *Cx.modestus* is beperkt tot wetlands in Zuid- en Centraal-Europa. Ook andere muggensoorten kunnen een rol spelen in de transmissie van WNV (genera *Aedes*, *Anopheles*).² Negen muggensoorten in Nederland kunnen in potentie als WNV vector optreden op basis van gegevens uit buitenlandse veldstudies.² Er zijn geen Nederlandse gegevens over dichtheden, voedingsactiviteiten en vectorcompetenties in de literatuur bekend. Er vanuit gaande dat de introductie van WNV in Nederland via trekvogels verloopt, zouden *Cx.pipiens* en *Cx.modestus* de meest waarschijnlijke brugvectoren vormen, waarbij deze soorten ook een belangrijke rol zullen hebben in de vermeerderingscyclus van het virus in de vogelpopulatie als enzoïtische vector. Een eventuele permanente vestiging van *Aedes albopictus* in Nederland kan, gezien de vectorcompetentie en het opportunistische voedingsgedrag van deze soort (zowel voedend op vogel als op zoogdier), in potentie een risico voor de volksgezondheid vormen bij de introductie van WNV in Nederland.²

Gevolgen van klimaatveranderingen

Het is nog onduidelijk in hoeverre het klimaat bijgedragen heeft aan het ontstaan van uitbraken van WNV. Gesuggereerd is dat WNV kan overwinteren in vrouwelijke *Culex* spp. muggen of dat WNV transovarieel kan worden overgedragen aan het muggen nageslacht.⁶⁵ Ook zouden mogelijk chronisch geïnfecteerde gewervelde dieren een rol kunnen spelen in de overwintering van WNV. Milde winters gevolgd door hete, droge zomers vergemakkelijken transmissie van infectie tussen vogels, muggen en mensen, zoals het geval was in Amerika in 1999 toen WNV voor het eerst uitbrak.⁶³ Alhoewel de precieze manier van introductie van WNV in de VS niet duidelijk is, lijkt het klimaat wel degelijk een rol te hebben gespeeld.

Een toename van de temperatuur kan de populatiedichtheid van de muggen doen toenemen, en versnelt de voortplantingscyclus van WNV in de vector. Omdat de vector maar zo'n twee weken leeft, leidt versnelling van de voortplantingscyclus van WNV in de mug tot meer kans op transmissie van het virus.⁶³ Toch is de rol van trekvogels bij introductie van WNV waarschijnlijk groter dan de rol van het klimaat. Om na introductie ook verdere verspreiding van het virus te krijgen, moeten onder andere gunstige klimatologische omstandigheden aanwezig zijn.⁶⁶ Daarnaast beïnvloeden klimatologische omstandigheden, zoals extreme kou of storm, de trekroutes van vogels en kunnen op deze wijze indirect effect hebben op de verspreiding van WNV.⁶⁵

De conclusie is dat klimaatveranderingen waarschijnlijk niet de belangrijkste factor zijn in de mogelijke introductie van WNV in Nederland. Gezien de aanwezigheid in Nederland van potentiële (brug)vectoren voor WNV kan introductie via geïnfecteerde vogels leiden tot verdere verspreiding in de vogelpopulatie of daarbuiten, onder andere onder juiste klimatologische omstandigheden. Hierbij is echter wel de vraag hoe infectie in Europese vogels zal verlopen.

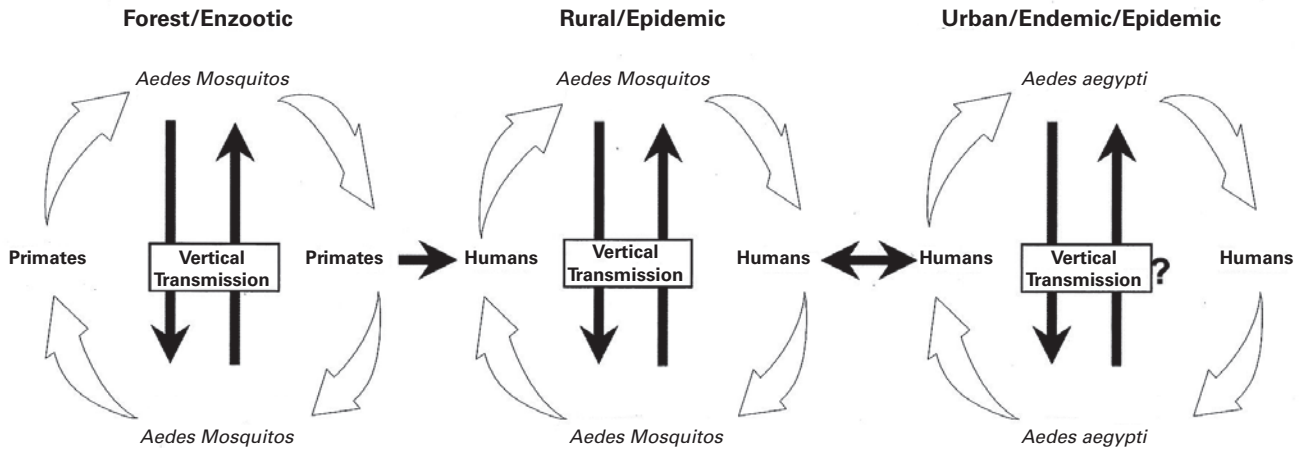
Dengue

De ziekte dengue

Dengue of knokkelkoorts wordt veroorzaakt door een van de vier types denguevirus (1-4), een flavivirus. Het ziektebeeld kan variëren van vrijwel symptomeloos tot ernstige hemorragische ziekte met fatale afloop. De kans op ernstige ziekte is groter na een eerdere infectie met een heterotypisch denguevirus.⁶⁷ De behandeling is symptomatisch, een vaccin is niet voorhanden. De laatste decennia is dengue wereldwijd flink toegenomen. Urbanisatie, gebrek aan muggenbestrijdingsprogramma's en toenemend vliegverkeer zijn de voornaamste oorzaken voor deze toename.^{17 68}

Cyclus in het kort

De oorspronkelijke cyclus van denguevirussen verloopt tussen primaatachtigen in regenwouden van Afrika en Azië via *Aedes*-muggen (zie figuur 3.11). Van hieruit kan af en toe epidemische transmissie ontstaan in lokale dorpen, waarbij verschillende soorten *Aedes*-muggen een rol spelen (*Ae.aegypti*, *Ae.albopictus*, *Ae.polynesiensis*). De voor de volksgezondheid meest belangrijke transmissiecyclus is die in de grote steden in tropische gebieden. Belangrijkste vector is de *Ae.aegypti*. Transmissie vindt plaats van mens-op-mens. Een dierlijk reservoir is niet nodig om de cyclus op gang te houden.



Figuur 3.11 Transmissie cycli van denguevirussen (?=onbekend) (bron: Gubler, 1998).

Voorkomen dengue virus en zijn vectoren

Dengue komt endemisch voor in grote delen van Amerika, Zuidoost-Azië en Afrika (figuur 3.12). In Europa komt dengue niet endemisch voor. Ook *Ae.aegypti*, de belangrijkste vector van denguevirus, komt in Europa niet voor. *Ae.albopictus* is een competente vector voor tenminste 22 arbovirussen, met name ook voor dengue.¹⁴ *Ae.albopictus* kan denguevirus overbrengen wanneer *Ae.aegypti* afwezig is. Introducties en vestiging hebben plaatsgevonden in Noord- en Zuid-Amerika, Italië en Albanië, vooral als gevolg van de handel in gebruikte autobanden. De mug is ook in Frankrijk, Spanje, België en Griekenland aangetroffen.⁶⁹ In Italië zijn er aanwijzingen dat de mug een rol speelt in de transmissie van *Dirofilaria repens* en *Dilofilaria immitis*, parasieten van honden en katten die sporadisch huidinfecties en infecties van de longen bij de mens kunnen veroorzaken.⁵³ Transmissie naar de mens vindt plaats via de mug. Voor zo-

ver bekend speelt de mug in Europa verder geen rol in de transmissie van pathogenen naar mensen.

Ook in Nederland is *Ae.albopictus* aangetroffen, en wel in vanuit Zuidoost-China geïmporteerde *Dracaena's* (Lucky bamboo). Uit onderzoek moet nog blijken of de mug zich hier ook permanent gevestigd heeft.

Gevolgen van klimaatveranderingen

Transmissie van denguevirus wordt onder andere bepaald door klimatologische omstandigheden, vooral relatieve vochtigheid is van belang. Hoge relatieve vochtigheid (een combinatie van temperatuur en neerslag) zorgt voor gunstige omstandigheden voor overleving en verspreiding van de vector mug, en bevordert de vermenigvuldiging van het virus.⁷⁰ Het denguevirus heeft een minimum temperatuur nodig van ongeveer 17°C voor verdere ontwikkeling.¹⁹ De belangrijkste vector van dengue, *Ae.aegypti*, is een mug van



Figuur 3.12 Distributie van dengue virussen en de vector *Ae.Aegypti* in 2005 (bron: CDC)

tropische en subtropische gebieden. Temperatuur onder nul doodt de overwinterende eitjes en larven van de mug.⁷¹ De grens van verspreiding van de *Ae.aegypti* wordt gemarkeerd door de 10°C-isotherm (gemiddelde temperatuur in januari van 10°C).⁷² Het risico op introductie en vestiging van deze vector in Nederland is daarmee zeer gering.

De andere belangrijke vector voor dengue, *Ae.albopictus*, is een mug van meer gematigde streken. De mug kan overwinteren via eitjes die in diapause gaan en is zo bestand tegen lagere temperaturen. Het huidige verspreidingsgebied wordt beperkt door de 0°C-januari-isotherm en de 20°C-juli-isotherm. Een jaarlijkse hoeveelheid neerslag van 500 mm is voldoende om broedplaatsen voor de mug te creëren.⁷² Gebaseerd op deze criteria is het risico op vestiging van de mug in Nederland nog niet groot, maar veranderingen in het klimaat (met name warmere zomers) kunnen de situatie voor de mug gunstiger maken.

Klimatologische omstandigheden zijn niet de enige, en waarschijnlijk ook niet de belangrijkste, factoren van invloed op verspreiding van denguevirus en zijn vectoren. Suboptimale woonomstandigheden, hoge urbanisatiegraad, gebrekkige infrastructuur en ontbreken van muggenbestrijdingsprogramma's spelen een grote rol. Dit kan de uiteindelijke kans op introductie en/of vestiging beperken. Het lijkt theoretisch mogelijk dat onder bepaalde omstandigheden (warme zomer, in plaatsen waar mensen dicht opeen leven) enkele transmissiecyclus van het denguevirus zouden kunnen optreden bij vestiging van de vector in Nederland.

De conclusie is dat de kans op introductie en vestiging van de belangrijkste vector van het denguevirus, *Ae.aegypti*, zelfs met de verwachte klimaatveranderingen, vrijwel nihil is. Vestiging van *Ae.albopictus* in Nederland lijkt met de ver-

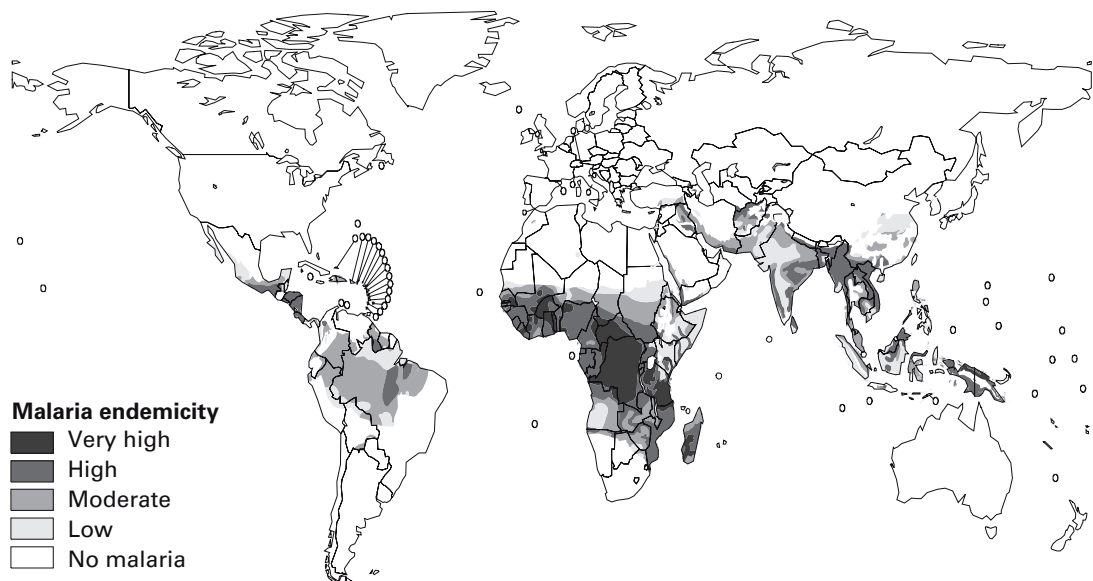
wachte verdere opwarming een reëel risico. Of de klimatologische omstandigheden bij gevestigde aanwezigheid van *Ae.albopictus* de verspreiding van dengue mogelijk maken is de vraag. Waarschijnlijk spelen factoren als woonomstandigheden en gebrekkige infrastructuur een grote rol en is daarom de kans op verdere verspreiding van het virus beperkt.

Malaria

De ziekte malaria en haar voorkomen

Malaria is één van de meest belangrijke infectieziekten ter wereld met jaarlijks meer dan een miljoen sterfgevallen ten gevolge van de infectie. Hoogendemische gebieden zijn onder meer tropisch Afrika, Zuidoost-Azië, delen van India en het Amazonegebied in Zuid-Amerika (figuur 3.13).⁷³ ⁷⁴ Europa wordt sinds 1975 officieel malariavrij beschouwd. Dit is niet altijd zo geweest. Tot in de twintigste eeuw kwam op veel plaatsen in Europa endemisch malaria voor, van Scandinavië tot aan het mediterrane gebied. Belangrijkste parasiet was *Plasmodium vivax*, met rondom de Middellandse Zee ook een Europese stam van *P.falciparum* (nu uitgestorven). Begin twintigste eeuw begon de malaria in Noord-Europa langzaam af te nemen, wat vooral wordt toegeschreven aan veranderingen in landbouw, verbeterde huisvesting, verbeterde gezondheidszorg en andere socio-economische factoren.⁷⁵ ⁷³ In het Middellandse Zeegebied bleef malaria lange tijd aanwezig tot de invoering van vectorcontrole-programma's waarbij gebruik werd gemaakt van DDT (difenyltrichloorethaan).

Ook Nederland heeft te maken gehad met malaria. Gedurende de 18^e en 19^e eeuw werden in Nederland epidemieën van koorts beschreven waarvan een aantal aan malaria werd toegeschreven. In de periode 1920-1955 waren er nog ende-



Figuur 3.13 Gebieden met risico op transmissie van malaria, 2003 (bron:WHO).

mische gebieden in delen van Nederland, met Noord-Holland als belangrijkste. De parasiet was net als in het grootste deel van Europa, *P.vivax*. De hierbij betrokken vector was de *Anopheles maculipennis atroparvus*.^{76 77} Deze mug is gebonden aan brak water en kwam dan ook alleen voor in de kustgebieden. De mug heeft voor haar bloedmaal een voorkeur voor varkens en runderen en overleefde de winter in volwassen vorm in de stallen. Omdat vroeger contact tussen mens en zijn vee veel intensiever was dan nu, was het mogelijk dat de mens gestoken werd door een malariamug. Besmetting van de mug door symptoomloze dragers van de malaria-parasiet was op deze wijze mogelijk. In de jaren 1945-1955 werd malaria in Nederland uitgeroeid door het opsporen en behandelen van zieken, en door het spuiten van huizen van betrokkenen met DDT. Het laatste autochtone geval van malaria werd in 1961 geregistreerd. De vervuiling van het oppervlaktewater door het gebruik van landbouwsecticiden en fosfaatrijke wasmiddelen heeft bijgedragen aan de onderdrukking van de muggenpopulatie. Ook de verzoeting van het water in Noord-Holland en Friesland na de afsluiting van de Zuiderzee heeft bijgedragen aan de afname van het aantal *Anopheles*-muggen.

In Europa wordt sporadisch melding gemaakt van autochtone malaria: transmissie van malaria door lokale vectoren.^{78 79} Vliegveldmalaria, waarbij ziekte voorkomt bij mensen die wonen of werken nabij een vliegveld en geïnfecteerd zijn geraakt door een geïnfecteerde vector meegevoelen uit tropische oorden, is ook in Nederland beschreven.⁸⁰ Het overgrote deel van malariapatiënten heeft de ziekte echter opgelopen tijdens verblijf in een voor malaria endemisch gebied.

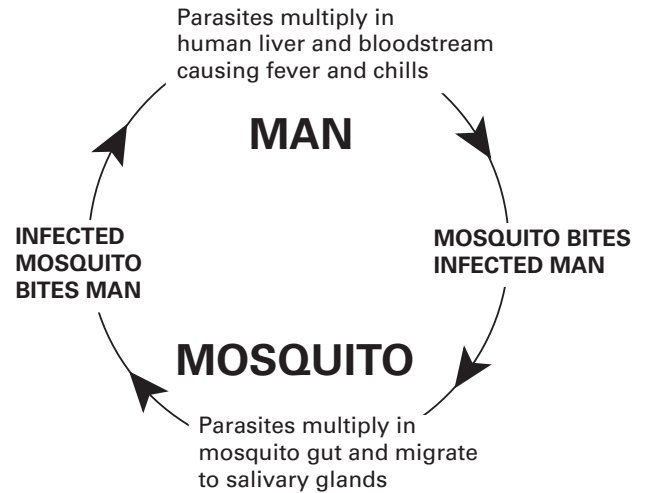
Cyclus in het kort

De mens is reservoir van de malariaparasiet. Overdracht vindt plaats door de beet van een vrouwelijke *Anopheles*-mug (figuur 3.14). Zowel in de mug als in de mens doorloopt de parasiet verschillende ontwikkelingsstadia.⁵³

Voorkomen van vector

Historisch gezien zijn er vijf muggensoorten die geassocieerd werden met de distributie van malaria in Europa: *Anopheles atroparvus*, *An.messeae*, *An.labranchiae*, *An.sacharovi* en *An.superpictus*.⁸¹ Deze muggensoorten zijn vooral geschikt *P.vivax* over te dragen, en in veel mindere mate de tropische malariaparasiet *P.falciparum*.

An.atroparvus is in Nederland de enige vector die de malariaparasiet heeft overgedragen. Door gerichte bestrijdingsmaatregelen en veranderingen in de omgeving (vervuiling en verzoeting van het water, veranderde woningbouw) is de populatie *An.atroparvus*-muggen afgenomen. Een nauw verwante soort, *An.messeae*, is in ruime mate in Nederland aanwezig. Echter, het is onwaarschijnlijk dat deze vector malaria kan overbrengen: de mug is erg zoöfiel (voedt graag op dieren) en voedt zich niet op mensen.^{82 77}

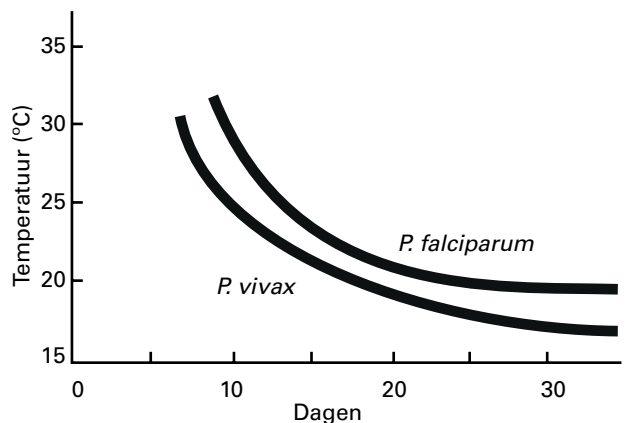


Figuur 3.14 Cyclus malariaparasiet tussen mens en mug (bron: WHO).

An.labranchiae, *An.sacharovi* en *An.superpictus* hebben een hogere omgevingstemperatuur nodig voor overleving dan de bovengenoemde twee muggensoorten (optimale minimum temperatuur tussen 14 en 15°C). Deze drie muggensoorten zijn daarom nu vooral aanwezig in Zuid- en Zuidoost-Europa.⁸¹

Gevolgen van klimaatverandering

De transmissie van malaria wordt beïnvloed door klimaatfactoren, met name temperatuur en neerslag.^{73 75} Een toename in de hoeveelheid neerslag zorgt voor een vochtige omgeving en geschikte broedplaatsen voor de muggen.⁸³ Teveel neerslag kan de broedplaatsen echter juist wegspoelen. Een stijging van de temperatuur leidt tot een kortere extrinsieke incubatieperiode, een versnelde ontwikkeling van de mug en een verhoogde frequentie van bloedmaaltijden (figuur 3.15). Te hoge temperatuur kan echter leiden tot



Figuur 3.15 Relatie tussen temperatuur en extrinsieke incubatieperiode (EIP). EIP verkort bij hogere omgevingstemperatuur, zodat muggen eerder infectieus worden (bron: Patz, 2006).

afsterven van de vector. Onder de 18°C (voor *P.falciparum*) en 15°C (voor *P.vivax*) is geen ontwikkeling van de parasiet mogelijk.⁸⁴

Een stijging van de temperatuur zou mogelijk kunnen leiden tot vestiging in Nederland van andere nu nog in Zuid(oost)-Europa voorkomende potentiële vectoren voor *P.vivax*, als *An.saccharovi*, *An.labranchiae* en *An.superpictus*.⁸⁵ De verbetering van de waterkwaliteit in Nederland en de plannen om voormalig brakwater gebieden weer in ere te herstellen hebben geleid tot de suggestie dat de ecologische condities waaronder de *An.atroparvus* kan overleven weer zouden kunnen terugkeren in Nederland.⁷⁶ Hoewel de klimatologische en ecologische omstandigheden wellicht van voordeel kunnen worden voor zowel vector als parasiet, is het onwaarschijnlijk dat malaria zich op grote schaal zal voordoen in Nederland. Draggers van de malariaparasiet worden snel onderkend en behandeld, waardoor besmetting van de mug niet mogelijk is. Ook de huidige woonomstandigheden (geen nauw contact tussen mens en vee) zijn dusdanig dat besmetting van de mug onwaarschijnlijk is.

De conclusie is dat, hoewel de klimatologische omstandigheden mogelijk gunstiger zullen worden voor muggensoorten die de malariaparasiet zouden kunnen overbrengen, de kans op voortdurende transmissie van malaria in Nederland uitermate klein is.

3.5 Beschouwing

Het voorkomen van vectorgebonden aandoeningen is meer dan een simpele optelsom van de aanwezigheid van vector, pathogeen en gastheer. Het is vaak resultaat van een complexe interactie tussen omgeving, agens, reservoirdieren en vector, waarbij klimaat slechts één van de factoren is die hierop van invloed is. Veel van de epidemiologie van vectorgebonden aandoeningen is nog onbekend. Dit bij elkaar maakt het bepalen van de relatieve bijdrage van klimaatverandering op (veranderingen in) het voorkomen van vectorgebonden aandoeningen lastig. Toch hebben we in dit hoofdstuk een poging gedaan. De verwachte klimaatveranderingen (stijging van temperatuur, veranderd neerslagpatroon) beïnvloeden het voorkomen van teken, en leiden mogelijk tot een verdere toename van de ziekte van Lyme en een verhoogde kans op introductie van rickettsiosen. Menselijk gedrag (met name recreatie in tekenrijke gebieden) en veranderingen in de gastheerpopulatie (kleine knaagdieren, groot wild) spelen echter ook een belangrijke rol. Bij andere door teken overdraagbare aandoeningen lijken meer stappen nodig te zijn om vestiging en verspreiding in Nederland mogelijk te maken. De introductie en verspreiding van WNV in Nederland is vooral afhankelijk van het voorkomen van transmissie van WNV onder vogels.

Hier zijn geen aanwijzingen voor. Potentiële brugvectoren zijn echter wel in Nederland aanwezig, mocht deze transmissiecyclus onder vogels op gang komen.

Met de verwachte stijging van temperatuur is de kans op introductie van de zandvlieg groter. Dit verhoogt het risico op introductie van onder meer leishmaniasis en toscanavirus. Voortdurende transmissie van deze pathogenen in Nederland bij aanwezigheid van de zandvlieg lijkt vooralsnog minder waarschijnlijk.

Hoewel klimatologische omstandigheden zich gunstig lijken te ontwikkelen voor de malariaparasiet en vectoren voor malaria in Nederland aanwezig zijn, zijn andere factoren als woonomstandigheden en het niveau van de gezondheidszorg belangrijker dan het klimaat. Dit maakt de kans op verspreiding van malaria in Nederland minder waarschijnlijk.

Met het opwarmen van het klimaat lijkt de vestiging van *Ae.albopictus*, een belangrijke vector voor het denguevirus, een reële mogelijkheid. Of het bij vestiging van de vector ook tot daadwerkelijk transmissie komt van het denguevirus is de vraag. Factoren als woonomstandigheden en gebrekkige infrastructuur spelen een grote rol bij het voortduren van transmissie van het denguevirus.

In dit hoofdstuk is “Nederland” nadrukkelijk als uitgangspunt genomen. De effecten van klimaatveranderingen op het voorkomen van vectorgebonden aandoeningen kunnen in andere delen van de wereld, met andere socio-economische, klimatologische, biologische omstandigheden, anders uitpakken. In Nederland is de kans op het voorkomen van malaria gering, maar in tropisch Afrika verandert er mede onder invloed van klimaat wel degelijk wat. Hetzelfde geldt voor bijvoorbeeld leishmaniasis: met de klimaatveranderingen kan de transmissiecyclus in Zuid-Europa intensiveren, waardoor lokaal het voorkomen van leishmaniasis kan toenemen. Klimaatverandering heeft dus gevolgen voor ziekten bij reizigers, maar ook hier geldt dat klimaatverandering slechts één van de factoren is.

Tot slot moet worden opgemerkt dat vectorgebonden aandoeningen, net als vele andere infectieziekten, zich onvoorspelbaar kunnen gedragen. Vectorgebonden aandoeningen waarvan de kans op introductie, vestiging en verspreiding in Nederland als gering wordt ingeschat, kunnen toch de kop opsteken. De uitbraak van Blauwtong onder vee vorig jaar is daar een goed voorbeeld van.⁸⁶ Alertheid, ook voor ogenschijnlijk voor Nederland minder relevante vectorgebonden aandoeningen, is daarom noodzakelijk.

Literatuur

1. Kovats RS, Campbell-Lendrum DH, McMichael AJ, Woodward A, Cox JS. Early effects of climate change: do they include changes in vector-borne disease? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356(1411):1057-68.
2. Reusken CBEM. Samenstelling vectorenbestand van West Nile Virus; literatuurreview. 2006; brief rapport 164/06 MGB CR.
3. Sutherst RW. Global change and human vulnerability to vector-borne diseases. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17(1):136-73.
4. Bresser AHM, Berk MM, van den Born GJ, van Bree L, van Gaalen FW, Ligtoet W, et al. Effecten van Klimaatverandering in Nederland. Bilthoven, 2005; MNP rapport 773001034.
5. Intergovernmental panel on climate change. IPCC fourth assessment report. 2006.
6. Dobson A, Cattadori I, Holt RD, Ostfeld RS, Keesing F, Krichbaum K, et al. Sacred cows and sympathetic squirrels: the importance of biological diversity to human health. *PLoS Med* 2006; 3(6):e231.
7. Baede APM, Ahlonsou E, Ding Y, Schimel D, Bolin B, Pollonais S. The Climate system: an overview. IPCC third assessment report: Climate change 2001. 2001.
8. WHO. Climate change and human health: risk and responses. 2003.
9. van Dorland R, Jansen B, (red). Staat van het klimaat 2006. De Bilt/Wageningen: 2006.
10. McGregor CR. Climatic variability and change across Europe. Menne B, Ebi KL, editors. Climate change and adaptation strategies for human health. WHO, 2006.
11. Gezondheidsraad: Commissie Hepatitis C. Opsporing en behandeling van mensen met hepatitis C, publicatie nr 1997/19. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997.
12. Hunter PR. Climate change and waterborne and vector-borne disease. *J Appl Microbiol* 2003; 94 Suppl:375-465.
13. Hayes EB, Komar N, Nasci RS, Montgomery SP, O'Leary DR, Campbell GL. Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(8):1167-73.
14. Gratz NG. Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. *Med Vet Entomol* 2004; 18(3):215-27.
15. van der Giessen JWB, Isken LD, Tiemersma EW. Zoonoses in Europe: a risk to public health. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM, 2004; RIVM Rapport 330200002.
16. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), World Health Organization (WHO), World Organization for Animal Health (OIE), in collaboration with the Health Council of the Netherlands. Report of the WHO/FAO/OIE joint consultation on emerging zoonotic diseases. Geneva: FAO, WHO and OIE, 2004.
17. Mackenzie JS, Gubler DJ, Petersen LR. Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nat Med* 2004; 10(12 Suppl):S98-109.
18. Weissenböck H, Kolodziejek J, Url A, Lussy H, Rebel-Bauder B, Nowotny N. Emergence of Usutu virus, an African mosquito-borne flavivirus of the Japanese encephalitis virus group, central Europe. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(7):652-6.
19. Medlock JM, Snow KR, Leach S. Possible ecology and epidemiology of medically important mosquito-borne arboviruses in Great Britain. *Epidemiol Infect* 2007; 135(3):466-82.
20. Slappendel RJ. Canine leishmaniasis. A review based on 95 cases in The Netherlands. *Vet Q* 1988; 10(1):1-16.
21. Teske E, van Knapen F, Beijer EG, Slappendel RJ. Risk of infection with *Leishmania* spp. in the canine population in the Netherlands. *Acta Vet Scand* 2002; 43(4):195-201.
22. Charrel RN, Gallian P, Navarro-Mari JM, Nicoletti L, Papa A, Sanchez-Seco MP, et al. Emergence of Toscana virus in Europe. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(11):1657-63.
23. Lindgren E, Jaenson TGT. Lyme Borreliosis in Europe: influences on climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures. Menne B, Ebi KL, editors. Climate change and adaptation strategies for human health. WHO, 2006.
24. den Boon S, Schellekens JF, Schouls LM, Suijkerbuijk AW, Docters van Leeuwen B, van Pelt W. Verdubbeling van het aantal consulten voor tekenbeten en Lyme-borreliose in de huisartsenpraktijk in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148(14):665-70.
25. Randolph SE. The shifting landscape of tick-borne zoonoses: tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis in Europe. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356(1411):1045-56.
26. Centraal Bureau voor de Statistiek. Overledenen per belangrijke primaire doodsoorzaak [Web Page]. 2007; Available at <http://statline.cbs.nl>.
27. Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis* 2001; 32(6):897-928.
28. Wielinga PR, Gaasenbeek C, Fonville M, de Boer A, de Vries A, Dimmers W, et al. Longitudinal analysis of tick densities and *Borrelia*, *Anaplasma*, and *Ehrlichia* infections of *Ixodes ricinus* ticks in different habitat areas in The Netherlands. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72(12):7594-601.
29. Hofhuis A, van der Giessen JWB, Borgsteede FHM, Wielinga PR, Notermans DW, van Pelt W. De ziekte van Lyme in Nederland tussen 1994 en 2005: Drievoudige toename van het aantal huisartsconsulten en verdubbeling van het aantal ziekenhuisopnames. *Infectieziekten Bulletin* 2006; jaargang 17(7):238-40.
30. Roehrig J, Gubler D. Flaviviruses. Mahy, Ter Meulen, editors. *Virology*. Topley and Wilsons, 2005.
31. Rieger MA, Nubling M, Kaiser R, Tiller FW, Hofmann F. Tick-borne encephalitis transmitted by raw milk--what is the significance of this route of infection? *Studies in the epidemic region of South-West Germany. Gesundheitswesen* 1998; 60(6):348-56.
32. Unemo M, Palmer HM, Blackmore T, Herrera G, Fredlund H, Limnios A, et al. Global transmission of prolyliminopeptidase-negative *Neisseria gonorrhoeae* strains: implications for changes in diagnostic strategies. *Sex Transm Infect* 2007; 83(1):47-51.
33. Randolph S. Tick-borne encephalitis in Europe. *Lancet* 2001; 358(9294):1731-2.

34. Lindgren E, Gustafson R. Tick-borne encephalitis in Sweden and climate change. *Lancet* 2001; 358(9275):16-8.
35. Korenberg EI. Seasonal population dynamics of ixodes ticks and tick-borne encephalitis virus. *Exp Appl Acarol* 2000; 24(9):665-81.
36. Daniel M, Danielova V, Kriz B, Benes C. Tick-borne encephalitis. Menne B, Ebi KL, editors. *Climate change and adaptation strategies for human health*. WHO, 2006.
37. Suss J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines. *Vaccine* 2003; 21 Suppl 1: S19-35.
38. van der Poel WH, van der Heide R, Bakker D, de Looft M, de Jong J, van Manen N, et al. Attempt to detect evidence for tick-borne encephalitis virus in ticks and mammalian wildlife in The Netherlands. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2005; 5(1):58-64.
39. Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(4):719-56.
40. Vorou RM, Papavassiliou VG, Tsiodras S. Emerging zoonoses and vector-borne infections affecting humans in Europe. *Epidemiol Infect* 2007; 1-17.
41. Parola P. Tick-borne rickettsial diseases: emerging risks in Europe. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2004; 27(5):297-304.
42. Nilsson K, Lindquist O, Pahlson C. Association of Rickettsia helvetica with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death. *Lancet* 1999; 354(9185):1169-73.
43. Lambert M, Dugernier T, Bigaignon G, Rahier J, Piot P. Mediterranean spotted fever in Belgium. *Lancet* 1984; 2(8410):1038.
44. Senneville E, Ajana F, Lecocq P, Chidiac C, Mouton Y. Rickettsia conorii isolated from ticks introduced to northern France by a dog. *Lancet* 1991; 337(8742):676.
45. Ruys TA, Schrijver M, Ligthelm R, van 't Wout JW. Fiebre boutonneuse opgelopen in Nederland: een reizende hond als bron van Rickettsia conorii. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138(52):2592-4.
46. Suijkerbuijk AWM. Gesignaleerd. *Infectieziekten Bulletin* 2006; 17(1):3-4.
47. Matjila TP, Nijhof AM, Taoufik A, Houwers D, Teske E, Penzhorn BL, et al. Autochthonous canine babesiosis in The Netherlands. *Vet Parasitol* 2005; 131(1-2):23-9.
48. Borgsteede F, Gaasenbeek C, de Boer A, Dijkstra J. Het verloop van tekenpopulaties en de besmetting van teken met Borrelia en Ehrlichia: Resultaten van onderzoek in de periode 2000-2005. *Animal Science Group WUR / ALTEIRA WUR / RIVM*, 2006.
49. Bakken JS, Dumler JS. Human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 2000; 31(2):554-60.
50. Blanco JR, Oteo JA. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8(12):763-72.
51. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(4):203-14.
52. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004; 64(3):145-60.
53. Heymann DL, (ed.). *Control of Communicable Diseases Manual*. Washington: American Public Health Association, 2004.
54. Estrada-Pena A, Jongejan F. Ticks feeding on humans: a review of records on human-biting Ixodoidea with special reference to pathogen transmission. *Exp Appl Acarol* 1999; 23(9):685-715.
55. Ashford RW. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. *Int J Parasitol* 2000; 30(12-13):1269-81.
56. Pinelli E, Kortbeek LM. Leishmaniasis bij mensen en honden, niet alleen een tropische ziekte. *Infectieziekten Bulletin* 2000; 11(11):235-37.
57. Lindgren E, Naucke T. Leishmaniasis: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures. Menne B, Ebi KL, editors. *Climate change and Adaptation Strategies for human health*. WHO, 2006.
58. Bogdan C, Schonian G, Banuls AL, Hide M, Pratlong F, Lorenz E, et al. Visceral leishmaniasis in a German child who had never entered a known endemic area: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32(2):302-6.
59. Ferroglio E, Maroli M, Gastaldo S, Mignone W, Rossi L. Canine leishmaniasis, Italy. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(10):1618-20.
60. Naucke TJ, Pesson B. Presence of Phlebotomus (Transphlebotomus) mascittii Grassi, 1908 (Diptera : Psychodidae) in Germany. *Parasitol Res* 2000; 86(4):335-6.
61. Dionisio D, Esperti F, Vivarelli A, Valassina M. Epidemiological, clinical and laboratory aspects of sandfly fever. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16(5):383-8.
62. Zeller HG, Schuffenecker I. West Nile virus: an overview of its spread in Europe and the Mediterranean basin in contrast to its spread in the Americas. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23(3):147-56.
63. Epstein PR. West Nile virus and the climate. *J Urban Health* 2001; 78(2):367-71.
64. Kramer LD, Bernard KA. West Nile virus in the western hemisphere. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14(5):519-25.
65. Rappole JH, Derrickson SR, Hubalek Z. Migratory birds and spread of West Nile virus in the Western Hemisphere. *Emerg Infect Dis* 2000; 6(4):319-28.
66. Reusken CBEM, Takken W. Vectoren van het West Nile virus in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 2006; 17(12):420-1.
67. Guzman MG, Kouri G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis* 2002; 2(1):33-42.
68. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(3):480-96.
69. Benedict MQ, Levine RS, Hawley WA, Lounibos LP. Spread of the tiger: global risk of invasion by the mosquito Aedes albopictus. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2007; 7(1):76-85.
70. Hales S, de Wet N, Maindonald J, Woodward A. Potential effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: an empirical model. *Lancet* 2002; 360(9336):830-4.
71. Patz JA, Martens WJ, Focks DA, Jetten TH. Dengue fever epidemic potential as projected by general circulation models of global climate change. *Environ Health Perspect* 1998; 106(3):147-53.
72. Knudsen AB. Global distribution and continuing spread of Aedes albopictus. *Parassitologia* 1995; 37(2-3):91-7.
73. Kuhn K. Malaria. Menne B, Ebi KL, editors. *Climate change and adaptation strategies for human health*. WHO, 2006.

74. WHO. WHO world malaria report [Web Page]. 2005; Available at <http://rbm.who.int/wmr2005/>.
75. Kuhn KG, Campbell-Lendrum DH, Armstrong B, Davies CR. Malaria in Britain: past, present, and future . *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(17):9997-10001.
76. Takken W, Kager PA, van der Kaay HJ. Terugkeer van endemische malaria in Nederland uiterst onwaarschijnlijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143(16):836-8.
77. van der Heide RM. De op- en ondergang van malaria in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132(52):2372-4.
78. Baldari M, Tamburro A, Sabatinelli G, Romi R, Severini C, Cuccagna G, et al. Malaria in Maremma, Italy. *Lancet* 1998; 351(9111):1246-7.
79. Kruger A, Rech A, Su XZ, Tannich E. Two cases of autochthonous *Plasmodium falciparum* malaria in Germany with evidence for local transmission by indigenous *Anopheles plumbeus* . *Trop Med Int Health* 2001; 6(12):983-5.
80. Thang HD, Elsas RM, Veenstra J. Airport malaria: report of a case and a brief review of the literature. *Neth J Med* 2002; 60(11):441-3.
81. Kuhn KG, Campbell-Lendrum DH, Davies CR. A continental risk map for malaria mosquito (Diptera: Culicidae) vectors in Europe. *J Med Entomol* 2002; 39(4):621-30.
82. Takken W, Geene R, Adam W, Jetten TH, van der Velden JA. Distribution and dynamics of larval populations of *Anopheles messeae* and *A. atroparvus* in the delta of the rivers Rhine and Meuse, The Netherlands. *Ambio* 2002; 31(3):212-8.
83. Lindsay SW, Birley MH. Climate change and malaria transmission. *Ann Trop Med Parasitol* 1996; 90(6):573-88.
84. Patz JA, Olson SH. Malaria risk and temperature: influences from global climate change and local land use practices. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(15):5635-6.
85. Department of Health. Health Effects of Climate Change in the UK. 2002.
86. van Wuijckhuise L, Dercksen D, Muskens J, de Bruijn J, Scheepers M, Vrouwenraets R. Bluetongue voor het eerst in Nederland: beschrijving van de klinische verschijnselen en differentiaaldiagnose. Bekende ziektebeelden maar toch net iets anders en op te veel bedrijven. *Tijdschr Diergeneesk* 2006; 131(18):649-54.

4. Infectieziekten in relatie tot chronische ziekten

In dit hoofdstuk worden de tot nog toe bekende relaties tussen infectieziekten en chronische ziekten op een rij gezet. Tevens wordt een schatting gemaakt van het aantal nieuwe kankergevallen in Nederland in 2003 dat is toe te schrijven aan een infectieuze oorzaak.

4.1 Inleiding

In Nederland wordt de totale ziektelast (uitgedrukt in Disability Adjusted Life Years=DALY's) voornamelijk bepaald door chronische aandoeningen. De belangrijkste* groepen chronische aandoeningen zijn¹:

- Hart- en vaatziekten (coronaire hart- en vaatziekten, hartfalen en beroerte)
- Kanker (longkanker, borstkanker, dikke darm- en endeldarmkanker)
- Astma en chronische longziekten
- Diabetes mellitus (suikerziekte)
- Psychische klachten (depressie, angststoornissen, zelfdoding en alcoholverslaving)
- Klachten aan het bewegingsapparaat (nek- en rugklachten, artrose, reumatoïde artritis).

Van de bekende leefstijldeterminanten van gezondheid is het gebruik van tabak in Nederland de belangrijkste oorzaak van ziekte en sterfte. Van de totale ziektelast is 13,0% direct herleidbaar tot tabaksgebruik (met name longkanker, COPD en coronaire hartziekten). Overmatig gebruik van alcohol veroorzaakt 4,5% van de ziektelast (met name alcoholafhankelijkheid). Overgewicht en hoge bloeddruk dragen voor 9,7% respectievelijk 7,8% bij aan de ziektelast (overgewicht is risicofactor voor ziekten als diabetes en hart- en vaatziekten).² Maar wat is nu de rol van infectieziekten bij het ontstaan van chronische ziekten?

Infectieziekten kunnen leiden tot **zeldzame complicaties**, zoals bijvoorbeeld het Guillain Barré Syndroom (GBS) als gevolg van een *Campylobacter jejuni*-infectie³, het hemolytisch uremisch syndroom (HUS) als gevolg van infectie met enterohemorragische *Escherichia coli*⁴, myocarditis na infectie met het coxsackie B-virus⁵, of subacute scleroserende panencefalitis (SSPE) als gevolg van mazelen.⁶ Ook kunnen infectieziekten chronische ziekten **verergeren**. Respiratoire virusinfecties kunnen bijvoorbeeld aanleiding geven

tot acute verergering van astma en chronische obstructieve longziekten (COPD)^{7 8} en influenza kan cardiovasculaire complicaties tot gevolg hebben.⁹

Het bewijs voor een **oorzakelijk** verband tussen infecties en het ontstaan van chronische ziekten was oorspronkelijk beperkt.¹⁰ In de afgelopen decennia is echter steeds meer bewijs gevonden voor de mogelijke rol van infecties bij het ontstaan van chronische ziekten; dit geldt met name voor kanker maar er zijn ook aanwijzingen voor chronische longziekten en hart- en vaatziekten.^{11 12 13 14 15} In welke mate deze (dikwijls chronische) ontstekingsreacties het gevolg zijn van (acute) infecties of andere oorzaken is momenteel onderwerp van onderzoek.

Aangezien infecties algemeen voorkomen, en vaak te behandelen zijn met bestaande antibiotica of antivirale middelen en/of te voorkomen zijn door middel van vaccinatie, kan het aantonen van een oorzakelijk verband tussen infectieziekten en chronische ziekten aanzienlijke implicaties hebben voor diagnose, behandeling en preventie van chronische ziekten.^{15 16} Voor elk van de bovengenoemde groepen chronische aandoeningen wordt achtereenvolgens de mogelijke oorzakelijke relatie met infectieziekten besproken. Kanker zal als eerste worden besproken omdat binnen deze groep van chronische aandoeningen de meeste bewijslast voor handen is (zie ook tekstbox 1). In dit hoofdstuk wordt uitsluitend ingegaan op de tot nu toe bekende ziekteverwekkers. Het is niet uit te sluiten dat in de toekomst nieuwe ziekteverwekkers ontdekt zullen worden, die kunnen leiden tot chronische ziekten.

4.2 Kanker

Geschat wordt dat in 2002 wereldwijd 17,8% van alle kankergevallen toe te schrijven was aan infecties. Deze schatting en de manier waarop deze berekend is, staan beschreven in een artikel van DM Parkin.²³ Ziekteverwekkers die verantwoordelijk zijn voor een groot deel van dit percentage zijn de bacterie *Helicobacter pylori* (maagkanker), het humaan papillomavirus (met name baarmoederhalskanker) en de hepatitis B en C-virussen (leverkanker).²³ De relatieve impact van infecties op de ziektelast vanwege kanker is groter in populaties waarin infectieziekten de belangrijkste oorzaak van morbiditeit zijn.²⁴ Tussen geïndustrialiseerde

* Aandoeningen die in Nederland de meeste ziektelast veroorzaken waarbij ook enkele andere argumenten zijn meegewogen: ontwikkeling van ziekten in een ouder wordende bevolking, de maatschappelijke gevolgen van ziekten voor medische consumptie, maatschappelijke participatie en arbeidsbeschikbaarheid en de mogelijkheden om ziekten en/of ziektelast te bestrijden.¹

Tekstbox 1 Achtergrond van de oorzakelijke relatie tussen infectieziekten en kanker

Bij het ontstaan van kanker treden verschillende essentiële veranderingen in celfysiologie op, tumorcellen hebben de volgende eigenschappen verworven:

- zijn in staat om zelf groeisignalen af te geven
- zijn ongevoelig voor anti-groeisignalen
- vermijden apoptose (celdood)
- kunnen zich onbeperkt delen
- kunnen angiogenese (aanmaak van bloedvaten) stimuleren
- kunnen omliggend weefsel binnendringen (invasie) en zich ergens anders nestelen (metastase)¹⁷

Infecties kunnen direct of indirect bijdragen aan het ontstaan van kanker.¹¹ Sommige infecties zijn direct van invloed op de hierboven genoemde cellulaire processen die betrokken zijn bij het ontstaan van kanker. Daarnaast kunnen infecties (net als weefselbeschadiging en auto-immunreacties) chronische ontsteking veroorzaken en zo indirect de kans op het ontstaan van kanker vergroten.^{18,19}

Het ontstaan van kanker vanwege infecties is meer een zeldzame dan veel voorkomende gebeurtenis: niet iedereen die bijvoorbeeld een *Helicobacter pylori*-infectie oploopt zal maagkanker krijgen.¹¹ Een infectie alleen is zelden of nooit voldoende voor het ontstaan van kanker. Andere oorzaken zoals het gebruik van tabak en alcohol, voedingsgewoonten, straling, medicatie, beroepsblootstelling en algemene omgevingsblootstelling spelen eveneens een belangrijke rol.^{14,20,21} Interactie tussen blootstelling en genetische gevoeligheid is ook van belang.²² Toch zijn infecties verantwoordelijk voor een deel van de kankergevallen en deze gevallen zijn daarmee mogelijk vermijdbaar.

en ontwikkelingslanden zijn er daarom ook aanzienlijke verschillen in het voorkomen van kanker geassocieerd met infectieziekten (7,7% in geïndustrialiseerde versus 26,3% in ontwikkelingslanden).²³

Hoe hoog is dit percentage nu in Nederland? Voor de Nederlandse situatie is de incidentie van een aantal tumoren** niet geschat zoals door Parkin²³ maar afkomstig uit de Nederlandse Kankerregistratie. Bij toepassing van de aannames en attributieve fracties (AF) zoals gehanteerd door Parkin²³ op de Nederlandse situatie in 2003, zijn circa n=2.553 nieuwe kankergevallen toe te schrijven aan een infectieuze oorzaak. Dit is gelijk aan 3,5% van het totale aantal nieuwe kankergevallen in Nederland in 2003 (tabel 4.1) en aanzienlijk minder dan de gemiddelde schatting van 7,7% voor ge-

ïndustrialiseerde landen.²³ De verklaring hiervoor is dat de prevalentie van infecties in Nederland lager is dan gemiddeld in de geïndustrialiseerde landen en gerelateerde kankers daarom minder voorkomen.

Net als wereldwijd zijn in Nederland *Helicobacter pylori* (maagkanker) en het humaan papillomavirus (met name baarmoederhalskanker) de belangrijkste infectieuze veroorzakers van kanker (figuur 4.1). In het vervolg van deze paragraaf worden maagkanker, baarmoederhalskanker en leverkanker in meer detail besproken. Kanker ten gevolge van het Epstein-Barrvirus wordt niet verder besproken, wegens het ontbreken van preventie- en behandelingsmogelijkheden.

Maagkanker

In 2003 werden in Nederland 1.962 nieuwe gevallen van maagkanker geregistreerd en overleden 1.606 inwoners aan maagkanker (20.199 verloren levensjaren, per overledene 12,6 verloren levensjaren; in het algemeen geldt voor kanker dat ongeveer 85% van de ziektelast uitgedrukt in DALY's, toe te schrijven is aan verloren levensjaren²⁸).^{25, 29} Voor *Helicobacter pylori* gaat Parkin uit van een prevalentie van 58% onder volwassenen van middelbare leeftijd (45-64 jaar) in geïndustrialiseerde landen en een attributieve fractie van 74% voor maagkanker die niet gelokaliseerd is in het overgangsgebied naar de slokdarm (non-cardia).²³ Op basis van deze aannames zijn in Nederland in 2003 **1.070** nieuwe gevallen van maagkanker toe te schrijven aan infectie met *H. pylori*. Er zijn echter aanwijzingen dat de prevalentie van *H. pylori*-infectie afneemt vanwege verbeteringen in socio-economische omstandigheden.^{30, 31} De Gezondheidsraad schat het attributieve risico van *H. pylori*-infectie op maagkanker in Nederland op 30-70% (op basis van een infectieprevalentie van 20-40% en een relatief risico van 3-6 voor maagkanker in het algemeen).³² Op basis van een attributief risico van 30-70% zijn minimaal **589** en maximaal **1.373** nieuwe maagkankergevallen in Nederland in 2003 toe te schrijven aan *H. pylori*.

Er bestaat in Nederland geen screeningsprogramma voor maagkanker. Wel is het zo dat tegenwoordig bij patiënten met zweren van de maag (of twaalfvingerige darm) door middel van bloedonderzoek wordt onderzocht of er sprake is van *H. pylori*-infectie (NHG-Standaard Maagklachten). Indien dit het geval is wordt de behandeling aangepast.³² In de toekomst zal het waarschijnlijk mogelijk zijn geïnfecteerde personen zonder symptomen via screening op te sporen. Tevens is er een vaccin in ontwikkeling (volgens optimistische schattingen is binnen 7 jaar een vaccin te verwachten). Er is echter nog geen duidelijkheid over de (kosten)effectiviteit van screening en vaccinatie. De Gezondheidsraad beoordeelt vaccinatie op dit moment niet als prioriteit.³³

** non-cardia maagkanker (maagkanker niet gelokaliseerd in overgangsgebied naar slokdarm), Burkitt lymfoom, kanker van de mond- en keelholte, ano-genitale kanker (vulva, vagina, penis en anus), Kaposi sarcoom en adult T-cel leukemie/lymfoom.

Tabel 4.1 Schatting totaal aantal nieuwe kankergevallen in 2003 in Nederland, dat is toe te schrijven aan een infectieuze oorzaak naar kankertype.

Type	Incidentie 2003 ^A (n)	Ziekteverwekker ^B	Attributieve Fractie (AF) ^C	Aan infectie toe te schrijven incidentie (n)	Percentage totale kanker incidentie
Lever	307	HBV	23,3%	72	0,10%
		HCV	19,9%	61	0,08%
		zuigwormen*		0	0,00%
Baarmoederhals	584	HPV	100%	584	0,80%
Maag (non-cardia)	1.446	<i>H. pylori</i>	74%	1.070	1,46%
Kaposi sarcoom	38	HIV-1/HHV-8	100%	38	0,05%
Non-Hodgkin lymfomen	2.442				
- MALT lymfoom (maag)	122	<i>H. pylori</i>	74%	90	0,12%
- Burkitt lymfoom	28	EBV	25%	7	0,01%
- B-cel lymfoom		HIV-1		** 59	0,08%
- adult T-cel leukemie/lymfoom	9	HTLV-1		*** 9	0,01%
Ano-genitaal					
- penis	100	HPV	40%	40	0,05%
- vulva/vagina	303	HPV	40%	121	0,17%
- anus	125	HPV	90%	113	0,15%
Nasofarynx	74	EBV	90%	67	0,09%
Mond	820	HPV	3%	25	0,03%
Orofarynx	325	HPV	12%	39	0,05%
Ziekte van Hodgkin	402	EBV	20-70%	159	0,22%
Blaas	2.344	schistosoma*		0	0,00%
Alle kankers	73.188			2.553	3,49%

^A Totaal aantal nieuwe kankergevallen in 2003 op basis van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR).²⁵ Het aantal MALT lymfomen is geschat (5% van het totaal aantal non-Hodgkin lymfomen²³).

^B HBV/HCV = hepatitis B/C-virus (groep 1), zuigwormen = *Opisthorchis viverrini* (groep 1), *Clonorchis sinensis* (groep 2A), HPV = humaan papillomavirus (groep 1), *H. pylori* = *Helicobacter pylori* (groep 1), HIV-1 = humaan immunodeficiëntievirus type 1 (groep 1), HHV-8 = humaan herpesvirus 8 (groep 2A), EBV = Epstein-Barrvirus (groep 1), HTLV-1 = humaan T-cel lymfotroopvirus type I (groep 1), schistosoma = *Schistosoma haematobium* (groep 1).

→ groep 1 = ziekteverwekker is kankerverwekkend (voldoende bewezen) volgens het International Agency for Research on Cancer (IARC); groep 2A = ziekteverwekker is waarschijnlijk kankerverwekkend²⁶

^C Attributieve fractie (AF) gebaseerd op de aannames van Parkin²³; de AF voor de ziekte van Hodgkin is afhankelijk van leeftijd: 0-14 jaar = 60%, 15-44 jaar = 20% en 45 jaar en ouder = 70%.²³

* Deze ziekteverwekkers komen in Nederland niet of nauwelijks voor.²³

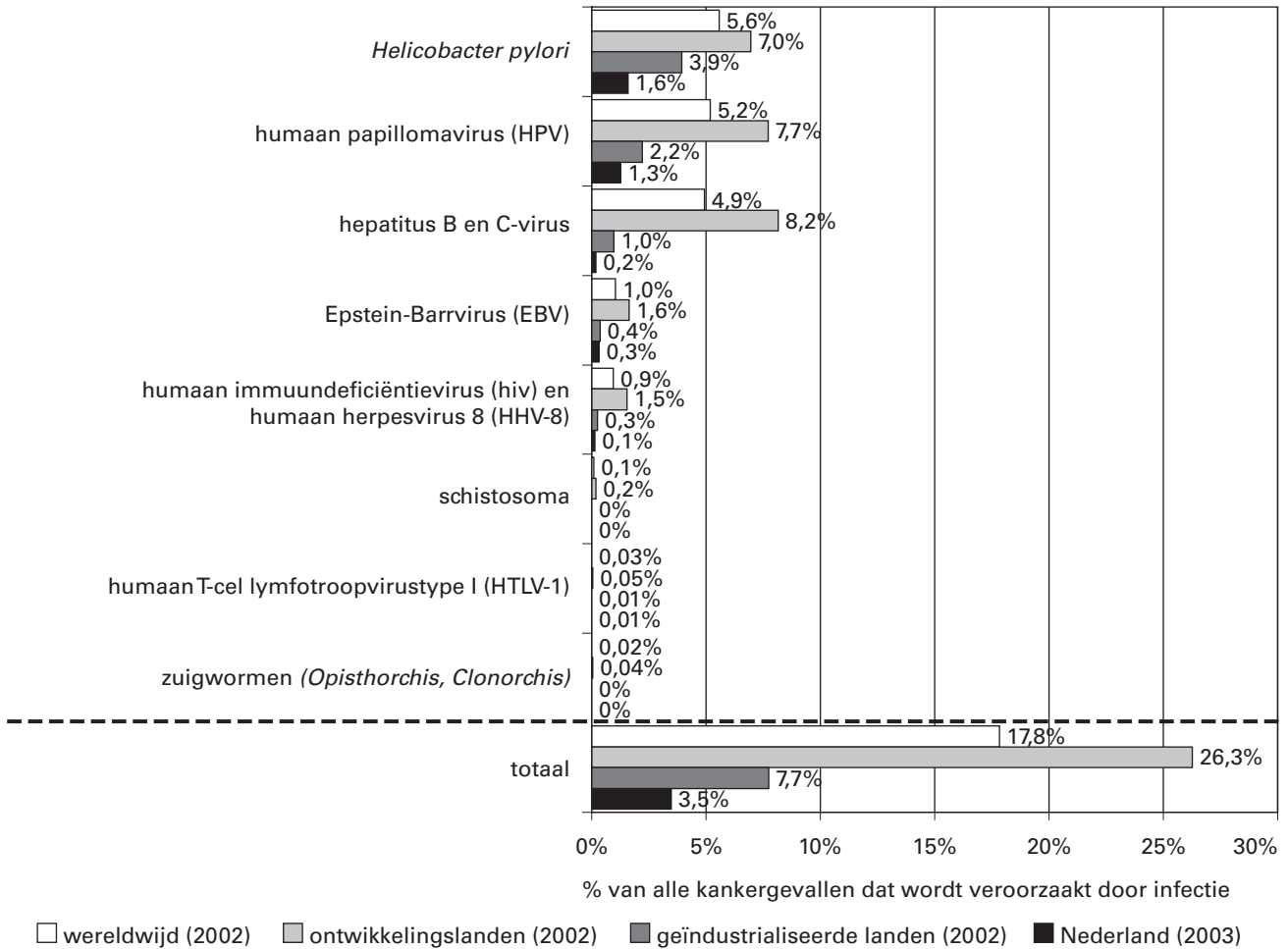
** 0,36% van het geschatte aantal hiv-cases²³ in Nederland (10.993 mannen en 5.417 vrouwen in 2003²⁷).

*** In Nederland komt HTLV-1 infectie hoofdzakelijk voor bij mensen afkomstig uit Suriname en de Nederlandse Antillen (bron: Sanquin). Omdat adult T-cel leukemie/lymfoom zeldzaam is in HTLV-1 negatieve personen,²³ is aangenomen dat alle gevallen toe te schrijven zijn aan HTLV-1 infectie.

Baarmoederhalskanker

In 2003 werden in Nederland 584 nieuwe gevallen van baarmoederhalskanker geregistreerd en overleden 214 vrouwen ten gevolge van baarmoederhalskanker (4.311 verloren levensjaren, per overledene 20,1 verloren levensjaren).^{25, 29} Op basis van een attributieve fractie van 100% zijn in Nederland in 2003 584 nieuwe gevallen van baarmoederhalskanker toe te schrijven aan infectie met het humaan papillomavirus (HPV). Het voorkomen van HPV-infectie in Nederland is niet bekend. Geschat wordt dat in de Verenigde Staten ongeveer $\frac{3}{4}$ van de bevolking gedurende het leven met minimaal één HPV-genotype is geïnfecteerd.³⁴

Voor baarmoederhalskanker loopt in Nederland een bevolkingsonderzoek (screening door middel van een uitstrijkje). Gezien de sterke relatie tussen enkele typen van het humaan papillomavirus en baarmoederhalskanker is het mogelijk dat in de toekomst in aanvulling op de gangbare screening een HPV-test zal worden gebruikt. Momenteel wordt het verschil tussen deze combinatie en de huidige screening onderzocht (resultaten worden in 2007 verwacht). Tevens wordt vaccinatie van meisjes tegen HPV overwogen (zie ook tekstbox 2). Met betrekking tot aanpassing van de huidige screening en invoering van vaccinatie staan nog veel vragen open. Ook zijn de effectiviteit op lange termijn en kosteneffectiviteit nog niet bekend.^{35, 33, 36, 37}



Figuur 4.1 Schatting percentage van alle kankergevallen dat wereldwijd, in ontwikkelings- en geïndustrialiseerde landen²³ en in Nederland, wordt veroorzaakt door infectie, per infectieuze veroorzaker.

Tekstbox 2 Vaccinatie tegen HPV-infecties: oorzaak van baarmoederhalskanker

Persisterende infectie met "hoog-risico" HPV is een noodzakelijke, maar geen voldoende voorwaarde voor het ontwikkelen van baarmoederhalskanker. Cytologische screening (elke vijf jaar) van vrouwen tussen de 30 en 60 jaar heeft geleid tot een afname van morbiditeit en mortaliteit. Desondanks wordt jaarlijks nog bij ongeveer 600 vrouwen de diagnose baarmoederhalskanker gesteld waarvan er ongeveer 200 overlijden.

Recent zijn twee profylactische vaccins tegen HPV beschikbaar gekomen. Het betreft een bivalent vaccin (Cervarix, GSK) waarin "hoog-risico" HPV-typen 16 en 18 zijn opgenomen en een quadrivalent vaccin (Gardasil, Merck) dat naast HPV-typen 16 en 18 ook "laag-risico" HPV-typen 6 en 11 bevat. HPV-typen 16 en 18 zijn in Nederland verantwoordelijk voor zo'n driekwart van de baarmoederhalskankergevallen, terwijl HPV-typen 6 en 11 negentig procent van de genitale wratten veroorzaken. Gardasil is in 2006 via de Centrale Europese Registratie Procedure geregistreerd op de Europese markt. Voor Cervarix is registratie in Europa aangevraagd. Op advies van de WHO is de werkzaamheid van profylactische HPV-vaccins beoordeeld op het voorkomen van prekanker (CIN2/3) laesies. Het is ethisch onacceptabel te wachten totdat vrouwen daadwerkelijk baarmoederhalskanker ontwikkelen. De effectiviteit van de vaccins tegen deze voorstadia van kanker is hoog. De follow-up van de klinische trials is echter nog beperkt tot zo'n vijf jaar.

In diverse Europese landen is recent besloten om HPV-vaccinatie in het nationaal vaccinatieprogramma op te nemen voor meisjes op een leeftijd voordat het eerste seksuele contact plaatsvindt. In andere landen, waaronder Nederland, is de besluitvorming nog gaande. De Minister heeft de Gezondheidsraad gevraagd hierover advies uit te brengen. Advies van de Raad over eventuele opname in het Rijksvaccinatieprogramma wordt begin 2008 verwacht. Momenteel wordt onder meer gewerkt aan een gezondheidseconomische analyse van HPV-vaccinatie.

Leverkanker

In 2003 werden in Nederland 307 nieuwe gevallen van leverkanker geregistreerd en overleden 534 inwoners aan leverkanker (7.640 verloren levensjaren, per overledene 14,3 verloren levensjaren).²⁵⁻²⁹ Parkin gaat bij berekening van de attributieve fractie voor hepatitis B en C uit van een seroprevalentie van 1,6% (HBsAg) en 1,3% (anti-HCV) voor geïndustrialiseerde landen.²³ Op basis van deze aannames zijn in Nederland in 2003 **133** nieuwe gevallen van leverkanker toe te schrijven aan infectie met hepatitis B of C-virus. Geschat wordt dat in Nederland “slechts” 0,2-0,4% van de bevolking is geïnfecteerd met hepatitis B-virus en 0,1-0,4% met hepatitis C-virus.³⁸⁻⁴⁰ Uitgaande van deze aanzienlijk lagere prevalenties zijn tussen de **17** en **44** nieuwe gevallen van leverkanker in Nederland in 2003 toe te schrijven aan hepatitis B of C.

In ons land bestaat de preventie van hepatitis B uit screening van zwangere vrouwen op dragerschap en vaccinatie van risicogroepen (zoals onder andere kinderen van besmette moeders, kinderen van allochtone ouders, medisch personeel en bepaalde groepen met een verondersteld hoog risico op infectie). Preventie van overdracht van het virus van moeder op kind is belangrijk. Iemand die op zeer jonge leeftijd besmet wordt, heeft een grotere kans op dragerschap en op lange termijn leveraandoeningen zoals leverkanker, dan bij infectie op oudere leeftijd. Daarnaast kan hepatitis ook aanleiding geven tot levercirrose, waarvoor uiteindelijk levertransplantatie noodzakelijk is. De WHO beveelt vaccinatie van alle kinderen tegen hepatitis B aan. De Gezondheidsraad zal een advies uitbrengen over de wenselijkheid van algemene vaccinatie tegen hepatitis B in Nederland, zodra de resultaten van een kosteneffectiviteitsanalyse van het beleid gericht op risicogroepen bekend zijn.⁴¹⁻³³ Voor hepatitis C is nog geen vaccin beschikbaar en dit wordt ook niet verwacht voor 2015.³³

4.3 Hart- en vaatziekten

Ook voor andere chronische ziekten geldt dat infectie mogelijk direct of indirect (chronische ontsteking) van invloed is op het ontstaan ervan. Op het gebied van hart- en vaatziekten is de afgelopen jaren veel onderzoek gedaan naar een mogelijke relatie tussen infectieziekten en atherosclerose. Atherosclerose wordt gezien als ontstekingsproces waarbij specifieke cellulaire en moleculaire reacties een rol spelen.⁴² Risicofactoren zoals hypertensie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie en roken spelen een belangrijke rol bij de ontwikkeling van atherosclerose.⁴³ Mogelijke ziekteverwekkers die in de wetenschappelijke literatuur naar voren komen in relatie tot het ontstaan van atherosclerose zijn met name *Chlamydia pneumoniae* en het cytomegalovirus (CMV). Het mechanisme is echter onduidelijk en het is de

vraag of deze infecties een mogelijke oorzaak zijn, een co-factor of in symbiose voorkomen.⁴⁴⁻⁴⁶ In meer recente studies lijkt de relatie tussen *C. pneumoniae* en atherosclerose zwakker te zijn dan in eerdere studies. Verschillende onderzoeken naar de relatie tussen infectieziekten (met name infectie met *C. pneumoniae* en CMV) en atherosclerose laten tegenstrijdige resultaten zien.⁴⁷⁻⁴⁸ De rol van deze ziekteverwekkers bij het ontstaan van atherosclerose staat daarom (nog) niet vast.⁴⁶⁻⁴⁹ Uit een aantal randomized controlled trials (RCT) blijkt tevens dat behandeling met antibiotica geen duidelijk positief effect heeft op mortaliteit en het optreden van cardiovasculaire complicaties bij patiënten met coronaire hartziekten.⁴⁹⁻⁵⁰

4.4 Astma en chronische longziekten

Volgens de “hygiënehypothese” zou de ontwikkeling van astma deels toe te schrijven zijn aan een gebrek aan blootstelling aan infecties en microbiële producten op jonge leeftijd. Dit zou mogelijk een verklaring kunnen zijn voor de toename van astma en allergische aandoeningen.⁵¹⁻⁵² De hypothese staat echter ter discussie.⁵³⁻⁵⁴ Het wetenschappelijke debat is nog gaande en praktische implicaties kunnen niet direct worden afgeleid.⁵⁵

4.5 Diabetes mellitus (suikerziekte)

Insuline afhankelijke diabetes mellitus (type 1) wordt veroorzaakt door afbraak van insulineproducerende cellen (β -cellen) in de pancreas. Verschillende onderzoeken suggereren dat enterovirusinfecties, in het bijzonder coxsackie B-virus (CBV), een rol spelen bij het ontstaan van deze vorm van diabetes ofwel door directe infectie van de β -cellen ofwel als trigger voor auto-immuniteit.⁵⁶ Het is waarschijnlijker dat infecties een rol spelen bij de versnelling dan bij de initiatie van het proces.⁵⁷ Resultaten van verschillende studies zijn echter niet consistent en leveren (nog) geen overtuigend bewijs.⁵⁸

In de periode 2000-2004 had bijna 90% van de patiënten met diabetes echter type 2 diabetes (bron: Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen). Risicofactoren daarvoor zijn overgewicht, lichamelijke inactiviteit en ongezonde voeding.⁵⁹ Naast atherosclerose zijn ook overgewicht en insuline resistentie geassocieerd met chronische ontsteking. Dit proces kan mogelijk beïnvloed worden door virale infecties.⁶⁰

4.6 Psychische klachten

Mogelijk speelt het herpes simplexvirustype 1 (HSV1) een rol bij het ontstaan van dementie en schizofrenie.⁶¹⁻⁶² Het exacte mechanisme is echter onduidelijk en verder onderzoek is nodig. Ook zijn er aanwijzingen dat prenatale in-

fecties (zoals rubella, influenza of toxoplasmose) mogelijk geassocieerd zijn met schizofrenie.⁶³ Bevestiging van deze associaties in de toekomst zou kunnen leiden tot nieuwe methoden van diagnose, behandeling en preventie.

4.7 Klachten aan het bewegingsapparaat

Er zijn geen aanwijzingen dat gewrichtsaandoeningen als nek- en rugklachten, osteoporose en artrose in het algemeen een relatie hebben met infectieziekten. Wel kan een infectie met *Borrelia burgdorferi* na een tekenbeet leiden tot een specifieke vorm van artritis (Lyme-artritis).⁶ De oorzaak van reumatoïde artritis (chronische gewrichtsontsteking) is niet bekend maar mogelijk wordt het ziekteproces in gang gezet door structuren in virussen en bacteriën.⁶⁴

4.8 Conclusie

Er wordt steeds meer bewijs gevonden voor de mogelijke rol van infectieziekten bij het ontstaan van chronische ziekten, met name kanker. Geschat wordt dat in Nederland in 2003

maximaal 3,5% van alle kankergevallen (n=2.553) toe te schrijven is aan een infectieuze oorzaak (op basis van tot nu toe bekende ziekteverwekkers). De belangrijkste te behandelen of te voorkomen ziekteverwekkers zijn *Helicobacter pylori* (maagkanker), het humaan papillomavirus (met name baarmoederhalskanker) en hepatitis B en C-virus (leverkanker).

Hoewel het gaat om een klein percentage van alle kankergevallen, moeten de preventiemogelijkheden niet worden onderschat. Bij een groot aantal vormen van kanker is op dit moment geen (primaire) preventie en/of adequate behandeling mogelijk. Ook brengen screeningsprogramma's aanzienlijke kosten met zich mee, en de mogelijkheid tot vaccinatie kan hierop van positieve invloed zijn.

Associaties op het gebied van andere chronische aandoeningen dan kanker worden wel vermoed maar zijn op dit moment (nog) niet overtuigend bewezen (behalve voor Lyme-artritis). Het niet uit te sluiten dat in de toekomst nieuwe ziekteverwekkers in relatie tot chronische ziekten ontdekt zullen worden.

Literatuur

1. Tweede Kamer der Staten-Generaal. Preventiebeleid voor de volksgezondheid (vergaderjaar 2003–2004, 22 894, nr. 20 herdruk). Den Haag: Sdu Uitgevers, 2003.
2. de Hollander AEM, Hoeymans N, Melse JM, van Oers JAM, Polder JJ, (eds.). Zorg voor gezondheid: Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2006. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2006.
3. Hughes RA, Rees JH. Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barre syndrome. *J Infect Dis* 1997; 176 Suppl 2:S92-8.
4. Mead PS, Griffin PM. *Escherichia coli* O157:H7. *Lancet* 1998; 352(9135):1207-12.
5. Tam PE. Coxsackievirus myocarditis: interplay between virus and host in the pathogenesis of heart disease. *Viral Immunol* 2006; 19(2):133-46.
6. van Steenberghe JE, Timen A, (eds.). Protocolen Infectieziekten Editie 2006. Bilthoven: Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding, 2006.
7. Mallia P, Johnston SL. How viral infections cause exacerbation of airway diseases. *Chest* 2006; 130(4):1203-10.
8. Proud D, Chow CW. Role of viral infections in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 35(5):513-8.
9. Gezondheidsraad. Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling, publicatie nr 2007/09. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007.
10. Raad voor Gezondheidsonderzoek. Advies Kennisinfrastructuur Infectieziekten (publicatie 40). Den Haag: Raad voor Gezondheidsonderzoek, 2003.
11. Herrera LA, Benitez-Bribiesca L, Mohar A, Ostrosky-Wegman P. Role of infectious diseases in human carcinogenesis. *Environ Mol Mutagen* 2005; 45(2-3):284-303.
12. Mueller N. Overview: viral agents and cancer. *Environ Health Perspect* 1995; 103 Suppl 8:259-61.
13. Persing DH, Prendergast FG. Infection, immunity, and cancer. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123(11):1015-22.
14. Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. *J Intern Med* 2000; 248(3):171-83.
15. Cassell GH. Infectious causes of chronic inflammatory diseases and cancer. *Emerg Infect Dis* 1998; 4(3):475-87.
16. Smolinski S, Hamburg MA, Lederberg J, (eds.). Microbial threats to health: emergence, detection, and response. Washington D.C.: Institute of medicine of the national academies, 2003.
17. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1):57-70.
18. Vogelmann R, Amieva MR. The role of bacterial pathogens in cancer. *Curr Opin Microbiol* 2007; 10(1):76-81.
19. Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell* 2005; 7(3):211-7.
20. Heymann DL, (ed.). Malignant neoplasms associated with infectious agents. In: Control of communicable disease manual. Washington: American Public Health Association, 2004.
21. Davis DL, Muir C. Estimating avoidable causes of cancer. *Environ Health Perspect* 1995; 103 Suppl 8:301-6.
22. Hunter DJ. Gene-environment interactions in human diseases. *Nat Rev Genet* 2005; 6(4):287-98.
23. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118(12):3030-44.
24. WHO. The world health report 1996: fighting disease, fostering development. Geneva: World Health Organization, 1996.

25. Vereniging van Integrale Kankercentra. Nederlandse Kankerregistratie (NKR): landelijke incidentiecijfers 2003. Utrecht: VIKC, 2007.
26. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Preamble. Lyon: IARC, 2006.
27. van de Laar MJW, Op de Coul ELM, (eds). HIV and Sexually Transmitted Infections in the Netherlands in 2003. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM, 2004; RIVM rapport 441100020.
28. Hoeymans N, Gommer AM, Poos MJJC. Ziekte last in DALY's: wat is de ziekte last in Nederland? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationale Atlas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM [Web Page]. 2006; Available at http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o1672n18840.html.
29. Centraal Bureau voor de Statistiek. Overledenen per belangrijke primaire doodsoorzaak [Web Page]. 2007; Available at <http://statline.cbs.nl>.
30. Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J, van Uffelen C, Meuwissen SG, van Kamp GJ, et al. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(9):1480-2.
31. Loffeld RJLF. De infectie met *Helicobacter pylori*, het einde in zicht? *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140(49):2440-1.
32. Gezondheidsraad. Maagklachten, publicatie nr 2000/26. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000.
33. Gezondheidsraad. De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden, publicatie nr 2007/02. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007.
34. de Melker HE, Hahné SJM, de Boer IM, (eds). The national immunisation programme in the Netherlands: current status and potential future developments. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM, 2005; RIVM Rapport 210021002.
35. Gezondheidsraad. Jaarbericht bevolkingsonderzoek 2006, publicatie nr 2006/10. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006.
36. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(1):11-22.
37. Roden R, Wu TC. How will HPV vaccines affect cervical cancer? *Nat Rev Cancer* 2006; 6(10):753-63.
38. Veldhuijzen IK, Conyn-van Spaendonck MAE, Dorigo-Zetsmab JW. Seroprevalentie van hepatitis B en C in de Nederlandse bevolking. *Infectieziekten Bulletin* 1999; 10(9):182-4.
39. van der Ploeg CP, Kateman H, Vermeer-de Bondt PE, Verkerk PH. Verhoogd risico op hepatitis B door onvolledige of ontijdige immunisatie bij een kwart van de zuigelingen van hepatitis-B-virusdraagsters. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148(37):1820-4.
40. Gezondheidsraad: Commissie Hepatitis C. Opsporing en behandeling van mensen met hepatitis C, publicatie nr 1997/19. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997.
41. Gezondheidsraad. Algemene vaccinatie tegen hepatitis B, publicatie nr 2001/03. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001.
42. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2):115-26.
43. Keller TT, Mairuhu AT, Gerdes VE, Brandjes DP, Peters RJ, van Gorp EC. Acute luchtweginfecties en acute coronaire syndromen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(23):1267-72.
44. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997; 96(11):4095-103.
45. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350(9075):430-6.
46. Visseren FL, Erkelens DW. Atherosclerose als infectieziekte. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143(6):291-5.
47. O'Connor S, Taylor C, Campbell LA, Epstein S, Libby P. Potential infectious etiologies of atherosclerosis: a multifactorial perspective. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(5):780-8.
48. Ieven MM, Hoymans VY. Involvement of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerosis: more evidence for lack of evidence. *J Clin Microbiol* 2005; 43(1):19-24.
49. Danesh J. Antibiotics in the prevention of heart attacks. *Lancet* 2005; 365(9457):365-7.
50. Andraws R, Berger JS, Brown DL. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293(21):2641-7.
51. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355(21):2226-35.
52. Savelkoul HF. De hygiënehypothese: vruchtbaar concept in immunologisch onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150(47):2596.
53. von Mutius E. Infection: friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence. *Eur Respir J* 2001; 18(5):872-81.
54. van Schayck CP. De hygiënehypothese gaat niet op. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150(47):2597.
55. Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(5):969-77; quiz 978.
56. Roivainen M, Rasilainen S, Ylipaasto P, Nissinen R, Ustinov J, Bouwens L, et al. Mechanisms of coxsackievirus-induced damage to human pancreatic beta-cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(1):432-40.
57. Altobelli E, Petrocelli R, Verrotti A, Valenti M. Infections and risk of type I diabetes in childhood: a population-based case-control study. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(5):425-30.
58. Green J, Casabonne D, Newton R. Coxsackie B virus serology and Type 1 diabetes mellitus: a systematic review of published case-control studies. *Diabet Med* 2004; 21(6):507-14.
59. Mensink M, Blaak EE, Corpeleijn E, Saris WH, de Bruin TW, Feskens EJ. Lifestyle intervention according to general recommendations improves glucose tolerance. *Obes Res* 2003; 11(12):1588-96.
60. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444(7121):860-7.
61. Dobson CB, Wozniak MA, Itzhaki RF. Do infectious agents play a role in dementia? *Trends Microbiol* 2003; 11(7):312-7.
62. Prasad KM, Shirts BH, Yolken RH, Keshavan MS, Nimgaonkar VL. Brain morphological changes associated with exposure to HSV1 in first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2007; 12(1):105-13.
63. Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006; 32(2):200-2.
64. Inman RD. Infectious etiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17(4):859-70.

5. Meldingsplichtige ziekten 2000-2006

In de Infectieziektenwet* is geregeld welke infectieziekten artsen en laboratoria verplicht zijn te melden bij de GGD. In dit hoofdstuk worden kort de epidemiologische ontwikkelingen per meldingsplichtige ziekte toegelicht (zie ook tabel 5.1).

5.1 Groep A: bij vermoeden door behandelend arts onmiddellijk te melden aan de GGD

Kinderverlamming (polio)

Vanaf 1957 is vaccinatie tegen poliomyelitis opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma waardoor tegenwoordig kinderverlamming in Nederland niet meer endemisch voorkomt. De epidemiologie van kinderverlamming wordt sindsdien bepaald door de aanwezigheid van bevolkingsgroepen die vanwege hun geloof vaccinatie weigeren. De laatste epidemie heeft zich in Nederland in 1992-1993 voorgedaan (71 ziektegevallen) en voltrok zich onder ongevaccineerde bevindelijk gereformeerden. Risicofactor is introductie van het virus via reizigers of immigranten van buiten Europa.^{1 2} Wereldwijd is polio namelijk nog niet uitgeroeid: polio komt nog endemisch voor in Nigeria, India, Afghanistan en Pakistan.³ In 2006 werden wereldwijd 1.996 poliogegevallen gerapporteerd, waarvan 1.868 cases in de 4 endemische landen en 128 cases verspreid over 13 andere landen.⁴ Binnen de Europese regio (poliovrij verklaard in 2002) van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) wordt Nederland gezien als risicogebied nummer 1 voor het uitbreken van een polio-epidemie vanwege de aanwezigheid van de sociaal-geografisch geclusterde ongevaccineerde groepering.⁵ Vanwege een polio-uitbraak in Indonesië werd in september 2005 in Nederland de rioolwatersurveillance (die eerder heeft gelopen van 1996 tot 2003) gericht op circulatie van het poliovirus weer hervat.^{5 6}

SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)

De eerste ziektegevallen van dit (nieuwe) respiratoire virus dateren van november 2002. Van november 2002-juli 2003 werden ruim 8.000 gevallen aan de WHO gerapporteerd. Landen die het meest werden getroffen door de SARS-epidemie waren China, Canada, Singapore en Vietnam. In Nederland zijn geen gevallen van SARS vastgesteld.^{1 7} Ter voorbereiding op een eventuele epidemie in Nederland zijn protocollen en draaiboeken opgesteld.^{8 9}

Pokken (variola)

De WHO heeft in 1980 de wereld officieel pokkenvrij verklaard. Pokken is daarmee de eerste infectieziekte die door menselijk ingrijpen is uitgeroeid. Hoewel pokken in Nederland vanaf de jaren vijftig niet meer voorkwam, werd vanwege de kans op import van het virus uit andere landen de vaccinatie van zuigelingen gehandhaafd tot 1975.^{1 10}

5.2 Groep B: bij vaststelling door behandelend arts binnen 24 uur te melden aan de GGD

Bacillaire dysenterie (shigellose)

Bacillaire dysenterie komt endemisch voor. In Nederland worden jaarlijks 300-600 gevallen gemeld. Een groot deel van de gevallen zijn importgevallen (afhankelijk van de species 70-90% in de periode 2000-2005).¹¹ In 2005 werden de meeste *Shigella*-infecties opgelopen in Egypte, Marokko, India, Turkije, Mexico en Indonesië. In 2004 en 2005 was er een toename van het aantal meldingen die vooral werd veroorzaakt door een toename in de grote steden, met name Amsterdam (relatief veel reisgerelateerde infecties en toename door (homo)seksuele contacten bij mannen van 27-46 jaar) en Rotterdam (relatief veel secundaire infecties in gezinsverband).¹² In 2006 was het totaal aantal meldingen echter weer aanzienlijk lager, vergelijkbaar met 2002 en 2003.

Botulisme

In Nederland is humaan botulisme zeldzaam. Vanaf 2000 werden jaarlijks 1-3 gevallen van voedselgerelateerd botulisme, infantiel botulisme (geassocieerd met consumptie van honing) of wondbotulisme gemeld.¹ In de jaren 2004-2005 werd geen enkel geval van botulisme gemeld, in 2006 1 geval.

Buiktyfus (typhoid fever)

In het begin van de twintigste eeuw daalde de incidentie van buiktyfus sterk door verbeteringen in de drinkwatervoorziening, in vuilafvoer en in de opsporing van chronische dragers. In de periode vanaf 2000 tot heden werden in Nederland jaarlijks ongeveer 30 gevallen van buiktyfus gemeld. Een groot deel van de gevallen is in het buitenland besmet (met name in India, Pakistan, Marokko en Indonesië).^{1 13}

Cholera

Cholera is in Nederland een zeldzaam ziektebeeld en komt uitsluitend als importziekte voor.¹ Vanaf 2000 werden jaarlijks 0-4 gevallen gemeld.

* De Infectieziektenwet zal waarschijnlijk in 2009 worden vervangen door de Wet Publieke Gezondheid. Op dat moment zal de lijst met meldingsplichtige ziekten veranderen.

Ziekte van Creutzfeldt-Jakob

De klassieke vorm van Creutzfeldt-Jakob komt jaarlijks gemiddeld 1 keer per miljoen inwoners in Nederland voor (15-20 patiënten per jaar).¹ De incidentie is vergelijkbaar met die in andere Europese landen.¹⁴

In 1996 werd de variant vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob voor het eerst beschreven en later in verband gebracht met BSE (gekkedoeienziekte). De meeste gevallen werden gemeld in het Verenigd Koninkrijk. In Nederland werd de eerste patiënt in 2005 gediagnosticeerd.¹⁵ De variant vorm is tot op heden bij 2 personen in Nederland vastgesteld. Het tweede geval werd in 2006 al met grote waarschijnlijkheid vastgesteld en in 2007 definitief vastgesteld en gemeld. Sinds 1997 werden in Nederland 82 BSE-gevallen bij koeien vastgesteld, waarvan 2 gevallen in 2006 (bron: ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit).

Difterie

Vanaf 1952 is difterievaccinatie opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). De laatste Nederlandse epidemie vond plaats tijdens de Tweede Wereldoorlog. Vanaf 1960 komt difterie nauwelijks meer voor in Nederland. Bevolkingsgroepen die vanwege hun geloof vaccinatie weigeren en ouderen geboren voor de invoering van de vaccinatie vormen een risicogroep.^{2 16} Ook voor volledig gevaccineerden geldt dat de antistoftiters in de loop van de tijd afnemen tot onder het beschermend niveau. Om die reden wordt bij reizen naar endemische gebieden om de 10 jaar gevaccineerd.^{17 18}

Febris recurrens (relapsing fever of weerkerende koorts)

Deze door kleepluizen of teken overgebrachte infectie¹⁹ komt in Nederland al decennia niet meer voor en staat vooral om historische redenen in de Infectieziektenwet.

Hepatitis A

In Nederland is hepatitis A deels een importziekte geworden. De kans op de ziekte is het grootst onder jonge immigrantenkinderen die in de zomer het geboorteland (van hun ouders) bezoeken (met name Turkije en Marokko). Hepatitis A wordt vervolgens secundair verspreid op scholen en in familieverband. Ook vinden besmettingen plaats via (homo)seksuele contacten.²⁰

Het aantal hepatitis A-meldingen is in de afgelopen jaren afgenomen. De afname kan mogelijk verklaard worden door het overgaan op *actieve* vaccinatie tegen hepatitis A in de bekende risicogroepen en door het in sommige regio's gericht vaccineren van allochtone kinderen.^{20 21}

Hepatitis B

Er bestaat een meldingsplicht voor acute hepatitis B en chronisch dragerschap, dit laatste alleen indien de infectie

voor de eerste keer wordt vastgesteld. Het aandeel acute hepatitis B in de aangiften van hepatitis B (ongeveer 1.800 per jaar) bedraagt ongeveer 15% in de periode 2003-2006.

Hepatitis C

Sinds de meldingsplicht in 1999 werd ingevoerd, werden jaarlijks ongeveer vijfhonderd gevallen van hepatitis C gemeld. Vanaf 1-10-2003 is uitsluitend de acute vorm meldingsplichtig (ongeveer 30 gevallen per jaar). Iedere nieuwe diagnose van hepatitis C-infectie dient gemeld te worden, als het vermoeden bestaat van een recente besmetting (= in het afgelopen jaar).¹ Momenteel worden de aangepaste meldingscriteria door middel van een enquête onder de GGD'en geëvalueerd.

Hondsdolheid (rabiës)

Rabiës of hondsdolheid komt primair bij zoogdieren voor, mensen kunnen worden geïnfecteerd door een beet. Humane rabiës komt in Nederland nauwelijks voor. In 1996 is in Nederland een man aan rabiës overleden na een hondenbeet in Marokko. Dit was het eerste (en tevens laatste) geval van humane rabiës in Nederland sinds 1963.^{22 23}

Kinkhoest (pertussis)

Na opname van vaccinatie tegen kinkhoest in het RVP in 1952 is het aantal gevallen van kinkhoest sterk gedaald. Sinds 1996 is het aantal gevallen van kinkhoest echter toegenomen, elke 2-3 jaar trad een epidemische verheffing op (1996, 1999, 2001, en 2004).^{2 24} Afnemende immuniteit bij oudere kinderen en volwassenen, en verminderde effectiviteit van het vaccin worden gezien als oorzaken van deze toename. Er zijn aanwijzingen dat veranderingen in genetische eigenschappen van de bacterie een rol spelen bij de verminderde vaccineffectiviteit.²⁵

Legionellose

Per jaar worden in Nederland 200-300 gevallen van legionellose gemeld. Tot 2002 had ongeveer de helft van de patiënten de ziekte in het buitenland opgelopen.²⁶ Vanaf 2002 blijft het aantal meldingen van besmettingen met bron in het buitenland stabiel maar neemt het aantal meldingen met de bron van besmetting in Nederland toe. Mogelijk speelt de toename in diagnostiek naar legionellose een rol in deze stijging. In 2006 waren er 445 meldingen, waarvan tweederde de ziekte in Nederland had opgelopen.

In de maand juli 2006 deed zich een uitbraak voor die werd veroorzaakt door een koeltoren in Amsterdam.²⁶ De oorzaak van de nationale verheffing van legionellose in de periode van augustus tot medio september 2006 is niet duidelijk, een potentieel gemeenschappelijke bron werd niet gevonden. Mogelijk is de verheffing geassocieerd met bijzondere weersomstandigheden (zeer natte maand augustus na een zeer warme juli maand) (zie hoofdstuk 2).²⁷

Mazelen

Vanaf 1976 is mazelenvaccinatie opgenomen in het RVP. Sinds de invoering van de vaccinatie werden jaarlijks enkele tientallen gevallen gemeld en elke 5-7 jaar trad er een epidemie op. Vanaf 2001 werden jaarlijks gemiddeld 6 à 7 gevallen gemeld. De laatste epidemie dateert van 1999-2000.^{1 2} Tijdens deze epidemie werden 3.292 gevallen gemeld waarvan 94% niet gevaccineerd was (85% om religieuze redenen).²⁸

Meningokokkose (meningokokkenziekte)

Na de invoering van de meningokokken C-vaccinatie in 2002 is het aantal infecties veroorzaakt door *Neisseria meningitidis*-serogroep C sterk afgenomen zowel onder gevaccineerden als onder niet-gevaccineerden.^{29 30} Momenteel zijn er nauwelijks nog infecties. Sinds 2001 neemt ook de incidentie van infecties veroorzaakt door *N. meningitidis*-serogroep B af.³¹

Paratyfus

Paratyfus wordt gebruikt als verzamelnaam voor infecties veroorzaakt door *Salmonella paratyphi A, B* en *C* en is tegenwoordig een weinig voorkomende importziekte.^{1 32} In de periode vanaf 2000 werden gemiddeld 30 meldingen per jaar geregistreerd, waarvan sommige niet reisgerelateerd waren.

Pest

In Nederland komt de veroorzaker van de ziekte, *Yersinia pestis*, niet meer voor. In 1929 was er voor het laatst een geval van humane pest in Nederland: een geval van builenpest op een schip in de haven van Rotterdam.¹

Tuberculose

In Nederland is tuberculose tegenwoordig met name een probleem onder eerste generatie allochtonen. De daling in de incidentie van tuberculose sinds 1996 zou kunnen samenhangen met de dalende instroom van immigranten en asielzoekers. Resistentie tegen 1 of meerdere antibiotica is een groeiend probleem (zie hoofdstuk 2).

Virale hemorrhagische koorts

Virale hemorrhagische koorts is een verzamelnaam voor virale infecties die gepaard gaan met koorts en bloedingen. Het Lassavirus, Ebolavirus, Marburgvirus en Krim-Congo hemorrhagische koortsvirus zijn de belangrijkste verwekkers van dit ziektebeeld. Van nature komt geen van deze aandoeningen in Nederland voor.^{33 34} In 2000 werd 1 melding van Lassakoorts in Nederland geregistreerd (de eerste sinds 1980). Het ging om een patiënt die naar Nederland terugkeerde na een verblijf in Sierra Leone.³⁵

Vlektyfus

Deze door kleeerluizen of vlooiën overgebrachte infectie komt in Nederland al decennia niet meer voor en staat vooral om historische redenen in de Infectieziektenwet. In 1985 werden wel 2 importgevallen van vlektyfus gediagnosticeerd.³⁶ Ook werd begin 2007 een importgeval gemeld.

Voedselvergiftiging of -infectie

Het aantal gemelde voedselvergiftigingen of -infecties neemt af. Deels is dit een registratieartefact. Met ingang van 2001 worden in geval van explosies geen individuen meer gemeld, maar uitsluitend de explosie in zijn geheel achter 1 indexpatiënt. Het aantal gemelde incidenten van voedselinfecties bij de Voedsel en Waren Autoriteit/Keuringsdienst van Waren neemt niet af. De registratie van voedselvergiftigingen en -infecties geven een sterke onderschatting van het werkelijk voorkomen in Nederland.³⁷

5.3 Groep C: door het laboratorium aan de GGD te melden**Brucellose**

Nederland is vanaf 1 augustus 1999 officieel vrij van brucellose dankzij bestrijding onder rundvee en pasteurisatie van melk. In landen rond de Middellandse Zee komt de infectie regelmatig voor.¹ Vanaf 2000 worden in Nederland gemiddeld 4-5 importgevallen per jaar gemeld.

Enterohaemorrhagische E.coli

Vanaf 2000 worden jaarlijks ongeveer 50 gevallen gemeld. In september 2005 vond de eerste landelijke uitbraak van Shigatoxineproducerende *Escherichia coli* O157-infecties plaats, met in totaal 21 bevestigde en 11 waarschijnlijke patiënten. Filet américain was vermoedelijk de bron van deze uitbraak. Sinds 1999 bestaat er een geïntensiverde laboratoriumsurveillance van infecties met Shigatoxineproducerende *E.coli* O157 (isolaten worden voor nadere bevestiging en typering door het RIVM onderzocht en GGD'en interviewen elke patiënt), waardoor dergelijke verheffingen geïdentificeerd kunnen worden.³⁸

Gele koorts

Gele koorts komt voor in bepaalde delen van tropisch Zuid-Amerika en in Afrika ten zuiden van de Sahara. De afgelopen jaren werden in Nederland geen importgevallen van gele koorts gemeld.¹

Leptospirose

Jaarlijks worden ongeveer 30 gevallen van leptospirose gemeld. Ongeveer een derde van de infecties wordt opgelopen in het buitenland.¹ Er is een tendens dat dit percentage toeneemt.³⁹

Malaria

In Nederland is de inheemse malaria verdwenen, de WHO verklaarde Nederland in 1970 malariavrij.⁴⁰ Het aantal meldingen van importmalaria is de afgelopen jaren afgenomen. Dit lijkt vooral veroorzaakt te worden door een afname van malaria onder toeristen; onder immigranten die hun thuisland bezoeken is het aantal malariameldingen stabiel. Mogelijk dat de introductie van het geneesmiddel atovaquon/proguanil (Malarone) met eenvoudiger gebruiksvorschriften een rol speelt.⁴¹

Miltvuur (antrax)

De ziekte is in Nederland uiterst zeldzaam bij de mens: sinds de meldingsplicht in 1976 werd ingesteld, werden 5 gevallen gemeld. Miltvuur was vooral een beroepsziekte (voornamelijk onder slagers en leerlooiers).^{1 42}

Ornithose/psittacose

Begin negentiger jaren was het aantal psittacosemeldingen 50 tot 70 per jaar. Dit aantal halveerde na 1996, mogelijk als gevolg van een wettelijke beperking in de handel in papegaaien. Tot 2004 was het aantal meldingen redelijk stabiel. De oorzaak van de stijging in het aantal meldingen vanaf 2005 is onduidelijk. Verhoogde alertheid bij artsen en de invoering van PCR-diagnostiek zijn mogelijke verklaringen.⁴³

Q-koorts

In vergelijking met mediterrane gebieden komt Q-koorts in Nederland weinig voor.⁴⁴ Vanaf 2000 werden jaarlijks gemiddeld 12 meldingen geregistreerd. In tegenstelling tot andere landen in Europa zijn in Nederland geen uitbraken bekend.⁴⁵

Rodehond (rubella)

Sinds de introductie van het vaccin in 1974 is rubella een zeldzaam ziektebeeld.¹ Vanaf 2000 werden slecht enkele gevallen per jaar gemeld. Eind 2004 tot september 2005 was er echter een epidemie onder niet-gevaccineerde bevindelijk-gereformeerden met in totaal 387 bevestigde gevallen (in de periode 1 september 2004–13 september 2005).^{46 47} Voor zover bekend werden tijdens deze uitbraak 33 zwangere vrouwen geïnfecteerd. Dit leidde tot 16 congenitale infecties; 10 van deze geïnfecteerde kinderen hebben ook lichamelijke afwijkingen (het Congenitaal Rubellasyndroom ofwel CRS), met name doofheid.⁴⁸

Trichinose

De Nederlandse veestapel is sinds 1926 vrij van *Trichinella spiralis*.¹ Sinds 2000 werden slechts sporadisch importgevallen van trichinose gemeld, de laatste melding van trichinose dateert van 2003.

Tabel 5.1 Aantallen meldingsplichtige ziekten 2000-2006.

Selectie op basis van datum waarop de melding definitief werd gemaakt, week 1 t/m 52. Hoewel de datum van de eerste ziektedag in principe een zuiverder beeld geeft van de incidentie, wordt het aantal gemelde ziekten weergegeven op basis van de datum waarop de melding definitief werd. In dit hoofdstuk gaat het om de meldingen en op deze wijze zijn de gegevens vergelijkbaar met eerdere publicaties over voorgaande jaren.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Groep A							
Kinderverlamming	-	-	-	-	-	-	-
SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)	b	b	b	b	-	-	-
Pokken	b	b	b	b	-	-	-
Groep B							
Bacillaire dysenterie	319	346	249	267	348	420	256
Botulisme	3	2	1	1	-	-	1
Buiktyfus	27	39	24	40	30	35	22
Cholera	-	3	1	1	1	4	3
Ziekte van Creutzfeldt-Jakob - klassiek	b	b	7	12	14	19	15
Ziekte van Creutzfeldt-Jakob - variant	b	b	-	-	-	1	-
Difterie	-	-	-	-	-	-	-
Febris recurrens	-	-	-	-	-	-	-
Hepatitis A	645	701	431	376	448	214	268
Hepatitis B	1.545	1.631	1.859	1.901	1.883	1.842	1.805
- waarvan acuut *				285	317	284	263
Hepatitis C acuut **				4	34	29	30
Hepatitis C acuut en drager **	506	560	544	424	2		
Hondsdolheid	-	-	-	-	-	-	-
Kinkhoest	4.835	6.986	5.877	2.706	9.119	6.550	4.276
Legionellose	176	182	288	223	239	275	445
Mazelen	1.019	17	3	4	11	3	1
Meningokokkose	516	770	656	380	297	251	175
Paratyfus A	13	11	11	18	20	9	20
Paratyfus B	17	26	7	13	17	9	15
Paratyfus C	2	1	-	6	-	2	-
Pest	-	-	-	-	-	-	-
Tuberculose ***	1.444	1.494	1.419	1.317	1.328	1.157	^a
Virale hemorrhagische koorts	1	-	-	-	-	-	-
Vlektyfus	-	-	-	-	-	-	-
Voedselvergiftiging of -infectie ****	903	169	130	141	86	93	92
Groep C							
Brucellose	3	1	5	4	8	5	7
Enterohemorragische <i>E.coli</i>	40	50	43	59	42	64	42
Gele koorts	-	-	-	-	-	-	-
Leptospirose	28	24	30	19	31	27	23
Malaria	691	569	393	356	307	302	250
Miltvuur	-	-	-	-	-	-	-
Ornithose/psittacose	36	23	17	27	33	49	73
Q-koorts	10	14	14	10	20	5	12
Rodehond	12	4	3	1	39	364	11
Trichinose	2	2	-	3	-	-	-

* gegevens vanaf 2003, gecorrigeerd ten opzichte van Staat van Infectieziekten 2000-2005

** vanaf 1-10-2003 is uitsluitend de acute vorm van hepatitis C meldingsplichtig

*** aantallen afkomstig van KNCV Tuberculosefonds⁴⁹

**** vanaf 2001 worden explosies als geheel gemeld achter 1 indexpatiënt (daarvoor alle individuele ziektegevallen in een explosie)

^a aantal 2006 nog niet bekend

^b niet meldingsplichtig in betreffende jaar

Literatuur

1. van Steenberg JE, Timen A, (eds.). *Protocolen Infectieziekten Editie 2006*. Bilthoven: Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding, 2006.
2. de Melker HE, Hahné SJM, de Boer IM, (eds). *The national immunisation programme in the Netherlands: current status and potential future developments*. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM, 2005; RIVM Rapport 210021002.
3. WHO. Factsheet N°114: Poliomyelitis. Geneva: World Health Organization, 2006.
4. Global Polio Eradication Initiative. *Wild poliovirus Weekly Update: Global situation* [Web Page]. 2007; Available at <http://www.polioeradication.org/casecount.asp>. (Accessed 9 May 2007).
5. van der Avoort HGAM. Polio in 2004: de dynamiek van een verdoemd virus. *Infectieziekten Bulletin* 2005; 16(2):46-8.
6. van der Avoort HG. Poliomyelitis in 2006: alles of niets. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150(49):2689-92.
7. Revised U.S. surveillance case definition for severe acute respiratory syndrome (SARS) and update on SARS cases - United States and worldwide, December 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52(49):1202-6.
8. RIVM/LCI. SARS, protocol en draaiboeken. 2004.
9. Gelinck LB, van Steenberg JE, van Dissel JT. 'Severe acute respiratory syndrome' (SARS): epidemiologie, kliniek, diagnostiek en preventie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147(30):1449-54.
10. Warris-Versteegen AA, van Vliet JA. De naoorlogse geschiedenis van pokken in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 2003; 14(3):97-9.
11. van Pelt W, van Duynhoven YTHP. Trends in Gastro-enteritis in Nederland; notitie met betrekking tot 2006. Bilthoven: RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, 2007 (in voorbereiding).
12. van Pelt W, Notermans D, van de Giessen AW, Mevius DJ, Vennema H, Koopmans M, et al. Trends in gastro-enteritis van 1996-2005. Toename van ziekenhuisopnames en sterfte: een toenemende rol van virale infecties? *Infectieziekten Bulletin* 2006; 17(10):364-70.
13. Warris-Versteegen AA, van Vliet JA. De naoorlogse geschiedenis van buiktyfus in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 2004; 15(1):22-4.
14. Croes EA, van Gool WA, Jansen GH, van Duijn CM. Ziekte van Creutzfeldt-Jakob: diagnostiek, incidentie, preventie en behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146(16):750-4.
15. Jansen C, Houben MP, Hoff JI, Sanchez-Juan P, Rozemuller AJ, van Duijn CM. De eerste patiënt in Nederland met de nieuwe variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(53):2949-54.
16. Huisman J. Difterie: terug van weggeweest? *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138(18):892-4.
17. Visser LG, Rumke HC. De difterie-epidemie in de Russische Federatie en adviezen ten aanzien van difterievaccinatie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138(18):899-901.
18. van der Veer M, van Noorle Jansen LM, Nagel J, van Steenis G, Plantinga AD, Rumke HC. Antistofpatronen in een doorsnede van de Nederlandse bevolking. Onderzoek peilstations in 1980 en 1985. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM, 1993; RIVM Rapport 927901007.
19. Rijkels DF. Louse-borne relapsing fever in Ethiopië. *Ned Tijdschr Geneesk* 1971; 115(14):593-7.
20. van der Eerden LJ, Bosman A, van Duynhoven YT. Surveillance van hepatitis A in Nederland, 1993-2002. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148(28):1390-4.
21. Sonder GJ, Bovee LP, Baayen TD, Coutinho RA, van den Hoek JA. Effectiveness of a hepatitis A vaccination program for migrant children in Amsterdam, The Netherlands (1992-2004). *Vaccine* 2006; 24(23):4962-8.
22. van Vliet JA , Warris-Versteegen AA. De naoorlogse geschiedenis van rabiës in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 2003; 14(4):136-9.
23. Schrijver HM, Veering MM, Vis MM. Een patiënt met rabiës in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141(9):437-9.
24. de Greeff SC , Schellekens JF, Mooi FR, de Melker HE. Effect van vaccinatie tegen kinkhoest op de incidentie van kinkhoest in Nederland, 1996-2003. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(17):937-43.
25. Visser HK. Gezondheidsraadadvies 'Vaccinatie tegen kinkhoest' - tijd voor een nieuw vaccin. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148(19):916-8.
26. van den Hoek JA, IJzerman EP, Coutinho RA. Legionella-uitbraak in Amsterdam: koeltoren als bron. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150(33):1808-11.
27. Swaan CM, Dijkstra F, van der Sande MAB, Nijhof M, Brandsema PS, Timen A. Landelijke verheffing legionellosemeldingen in de maanden augustus-september 2006. *Infectieziekten Bulletin* 2007; 18(3):98-101.
28. van den Hof S, van den Kerkhof JH, ten Ham PB, van Binnendijk RS, Conyn-van Spaendonck MA, van Steenberg JE. Mazelenepidemie in Nederland, 1999-2000. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145(52):2529-33.
29. de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, van den Hof S, Dankert J. Eerste effect van landelijke vaccinatiecampagne tegen meningokokken-C-ziekte: snelle en sterke afname van het aantal patiënten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147(23):1132-5.
30. de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van Derende A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(1):79-80.
31. van der Ende A, Spanjaard L. Berichten uit het Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis. *Infectieziekten Bulletin* 2005; 16(3):104-5.
32. van Vliet JA, Warris-Versteegen AA. De naoorlogse geschiedenis van paratyfus in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 2004; 15(8):307-9.
33. Visser LG, Schippers EF, Swaan CM, van den Broek PJ. Hoe te handelen bij een patiënt met aanwijzingen voor een besmettelijke virale hemorrhagische koorts. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146(46):2183-8.
34. Kager PA. Virale hemorrhagische koorts. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142(9):448-51.

35. Veldkamp PJ, Schippers EF. Een man met fatale Lassa-koorts na een verblijf in Sierra Leone. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146(46):2201-4.
36. LCI/RIVM. Protocol infectieziekten: vlektyfus [Web Page]. 2007; Available at http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/Vlektyfus/Vlektyfus_protocol.jsp.
37. van Duynhoven YTHP, de Boer IM, van den Broek MJM. Registratie voedselinfecties en -vergiftigingen bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg en Voedsel en Waren Autoriteit, 2004. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM ; VWA/Keuringsdienst van Waren Oost, Zutphen, 2005; RIVM rapport 330010003.
38. Doorduyn Y, de Jager CM, van der Zwaluw WK, Friesema IHM, Heuvelink AE, de Boer E, et al. Filet américain oorzaak van eerste landelijke uitbraak van Shigatoxine-producerende *Escherichia coli* O157-infecties. *Infectieziekten Bulletin* 2006; 17(8):288-92.
39. Hartskeerl R, Goris M. Leptospirose in 2005: veel infecties tijdens vakantie in de tropen. *Infectieziekten Bulletin* 2006; 17(8):304-5.
40. van der Kaaden JJ. Geschiedenis van de inheemse malaria in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 2003; 14(10):388-93.
41. Baas MC, Wetsteyn JC, van Gool T. Patterns of imported malaria at the academic medical center, Amsterdam, the Netherlands. *J Travel Med* 2006; 13(1):2-7.
42. Warris-Versteegen AA, van Vliet JA. De naoorlogse geschiedenis van miltvuur in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 2003; 14(6):217-9.
43. Dijkstra F, Stenvers OFJ. Toename van individuele gevallen en clusters van psittacose in 2005. *Infectieziekten Bulletin* 2006; 17(1):5-7.
44. Bartelink AK, Stevens H, van Kregten E, Meijer JG, Beeres MP, van Deuren M. Acute en chronische Q-koorts; epidemiologie, symptomen, diagnostiek en therapie van infecties met *Coxiella burnetii*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(27):1303-6.
45. van Gageldonk-Lafeber AB, Koopmans MPG, Bosman A, Heijnen M-LA. Het vóórkomen van Q-koorts in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 2003; 14(5):173-7.
46. Hahné SJ, Abbink F, van Binnendijk RS, Ruijs WL, van Steenbergen JE, de Melker HE. Rubella-epidemie in Nederland in 2004/05: alertheid op congenitaal rubellasyndroom vereist. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(21):1174-8.
47. van der Veen Y, Hahné S, Ruijs H, Timen A, van Binnendijk R, van Loon T, et al. Rubella-epidemie 2004-2005: surveillance van congenitale gevolgen. *Infectieziekten Bulletin* 2006; 17 (9):322-5.
48. Hahné S. Rubella-epidemie in Nederland: hoge ziektelast door congenitale gevolgen. *Infectieziekten Bulletin* 2007; 18(3):79-80.
49. Erkens CGM, Kalisvaart NA, Slump E, Sebek M, van Soolingen D. 'Tuberculose in Nederland 2005', Surveillancerapport over de tuberculosesituatie in Nederland. Den Haag KNCV Tuberculosefonds, 2007.

RIVM
Rijksinstituut
voor Volksgezondheid
en Milieu
Centrum
Infectieziektebestrijding
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl/infectieziekten