

VLAAMS INFECTIEZIEKTEBULLETIN

ARTIKELN

Een cluster van nosocomiale
legionellapneumoniën in een
Antwerps ziekenhuis

Koen De Schrijver,
Danni Van den Branden,
Kristel Eilers, Frank Noorts

4-9

Laboratoriumdiagnostiek van
congenitale cytomegalovirusinfectie

Annelies De Bel,
Elizaveta Padalko,
Lieve Van Renterghem

11-15

Hoofredacteur

Koen De Schrijver

Redactie

Petra Claes
Annemie Forier
Germaine Hanquet
Ludo Mahieu
Ruud Mak
Elizaveta Padalko
Emmanuel Robesyn
Geert Top
Viviane Van Casteren
Pierre Van Damme

Cartoons en tekeningen

Dany Smet

Redactiesecretariaat

Riek Idema

Toezicht Volksgezondheid Antwerpen
Anna Bijnsgebouw,
Lange Kievitstraat 111- 113, bus 31
2018 Antwerpen
Tel.: +32 3 224 62 04
Fax: +32 3 224 62 01
e-mail: infectieziektebulletin@vlaanderen.be
url: <http://www.infectieziektebulletin.be>

Verantwoordelijk uitgever

Dirk Wildemeersch

Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid
Ellipsgebouw, Koning Albert II-laan 35, bus 33,
1030 Brussel
e-mail: dirk.wildemeersch@wvg.vlaanderen.be

Het Infectieziektebulletin is een uitgave van de afdeling Toezicht Volksgezondheid van het Agentschap Zorg en Gezondheid. Artikelen kunnen variëren van outbreakartikelen, guidelines, algemene artikelen over infectieziekten tot surveillance-overzichten. Het is een peer-reviewed medisch tijdschrift met redactieleden van de afdeling Toezicht Volksgezondheid, van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid en van de universiteiten. Het verschijnt vier keer per jaar.

Dit bulletin is beschikbaar op het internet (<http://www.infectieziektebulletin.be>).

De inhoudelijke verantwoordelijkheid voor de artikelen berust bij de auteurs. Overname van artikelen is mogelijk na contactopname met de redactie, mits bronvermelding en na toestemming van de auteur.

Voor het indienen van artikelen vindt u "richtlijnen voor auteurs" op de website van dit bulletin. Als arts kunt u zich gratis laten abonneren.

Outbreaksurveillancecommunicatie op Europees niveau gebeurt ondermeer via het zuster tijdschrift Eurosurveillance (www.eurosurveillance.org).

Een cluster van nosocomiale legionellapneumonieën in een Antwerps ziekenhuis in 2006

Koen De Schrijver¹, Danni Van den Branden¹, Kristel Eilers¹, Frank Noorts²

Samenvatting

Hoewel nosocomiale legionella-infecties in ons land relatief zelden beschreven worden, werden er tussen september en eind december 2006 in een categoriaal Antwerps ziekenhuis voor chronische pathologie drie patiënten met een nosocomiale legionellapneumonie geïdentificeerd. De concentratie van Legionella pneumophila in het warmwaterleidingnet liep op tot 104 KVE/l. De lage maximumtemperaturen van het warmwater (50°C) en doorstromingsproblemen waren onder andere verantwoordelijk voor de contaminatiegraad van de leidingen. Op niveau van de patiënten was de combinatie van een lange blootstellingstijd en onderliggende risicofactoren zoals corticoïdentherapie en chronische immuunpathologie doorslaggevend. Door thermische shockbehandeling, het verhogen van de warmwatertemperaturen tot meer dan 60 °C en het oplossen van doorstromingsmoeilijkheden in de leidingen kon het probleem ingedijkt worden. Preventief onderzoek van watermonsters, het handhaven van een hoge warmwatertemperatuur, het vroegtijdig diagnosticeren en melden van mogelijke legionellapneumonieën en het adequaat reageren bij contaminatie zijn belangrijke maatregelen bij het beteugelen van deze infecties.

Inleiding

Door de ernst van het ziektebeeld, de letaliteit en de frequentie is een legionellapneumonie een belangrijke infectieziekte (1-4). De aandoening kan voorkomen worden als er efficiënte preventiemaatregelen genomen worden. Meer dan 90% van de gevallen wordt veroorzaakt door *Legionella pneumophila* van serogroep 1, aergeen overgedragen via gecontamineerde zoetwaterreservoirs (1-4).

Sinds de eerste beschrijving van de infectie naar aanleiding van de legionella-epidemie tijdens de "American Legion Convention" in Philadelphia in 1976, zijn er wereldwijd duizenden gevallen gerapporteerd (5,6). Een belangrijke Belgische epidemie was de epidemie die voorkwam tijdens de jaarbeurs van Kapellen in 1999. Toen werden 95 longontstekingen geregistreerd na blootstelling aan een gecontamineerde aerosol, afkomstig van een op de beurs opgestelde whirlpool (7).

De legionellaregistratie-incidentie wisselt per land en per jaar, maar schommelt in het merendeel van de Europese landen tussen de 0,6 tot $1,5 \cdot 10^{-5}$ inwoners in 2000 en 2001 (5,8). In Vlaanderen bedroeg de registratie-incidentie in 2004: $1 \cdot 10^{-5}$, in 2005: $0,53 \cdot 10^{-5}$ en $0,97 \cdot 10^{-5}$ in 2006 (9).

Een legionellapneumonie, de ernstige klinische variant van een legionella-infectie, kan "community acquired" zijn of nosocomiaal. Nosocomiale legionellapneumonieën zijn in ons land zeldzaam. Van de 385 geregistreerde gevallen in de periode 1996-2005 in Vlaanderen, konden er slechts 12 (3,1%) ingeschat worden als vermoedelijk nosocomiaal. Van de overige 373 gevallen waren er 93 (24,2%) importinfecties (9). De

meeste legionellapneumonieën in ons land zijn "community acquired", zonder dat er echter een specifieke lokale bron gevonden wordt. Wel kon de woning van de patiënt als besmettingsbron quasi altijd uitgesloten worden (9).

In dit artikel beschrijven we een groepsinfectie met drie nosocomiale longontstekingen die vorig jaar voorkwamen in een ziekenhuis in de provincie Antwerpen. Het onderzoek werd gestart naar aanleiding van de melding van een legionellapneumonie aan de dienst Infectieziektebestrijding van Antwerpen. Het doel van het onderzoek was het in kaart brengen van de epidemie, het opsporen van de oorzaak en het saneren van de eventuele besmettingsbron.

Methode en populatie

Ziekenhuis

Het betrokken ziekenhuis is een categoriaal ziekenhuis met een opnamemogelijkheid van een 100-tal patiënten met een chronische pathologie. De gemiddelde ziekenhuisopnameduur bedroeg 55 dagen met een spreiding van enkele weken tot verschillende jaren. Het ziekenhuis is kort na de tweede wereldoorlog herbouwd en is in de loop der jaren verbouwd met ondermeer een heraanleg van de sanitaire infrastructuur in 1995. Patiënten verblijven op individuele kamers die allemaal uitgerust zijn met een wastafel en waarvan enkele voorzien zijn van een volledige sanitaire eenheid. Per verdieping is er een collectieve badkamer. Van begin september tot en met eind december 2006 verbleven er in totaal 104 patiënten.

¹ Dienst Infectieziektebestrijding Antwerpen, e-mail koen.deschrijver@wvg.vlaanderen.be

² Dienst Milieugezondheidszorg Antwerpen, TOVO

Gevalsopsporing

De gevallen werden geregistreerd op basis van infectie-ziektemeldingen van clinici en microbiologen. De dienst Infectieziektebestrijding Antwerpen ging in samenwerking met het Comité voor Ziekenhuishygiëne van het ziekenhuis over tot actieve gevalsopsporing bij de op dat moment in het ziekenhuis opgenomen patiënten en bij patiënten die in de drie voorafgaande maanden in de inrichting verbleven. Hierbij werden de dossiers doorgelicht en werd bij patiënten met een respiratoire problematiek een antistofbepaling tegen *L. pneumophila* uitgevoerd. Tevens werd retrospectief de validiteit van een aantal respiratoire diagnoses nagegaan.

Gevalsdefinitie

Een legionellapneumonie werd als nosocomiaal gedefinieerd als de patiënt tussen september 2006 en november 2006 opgenomen was in de instelling en er voor het optreden van de symptomen minstens drie weken continu had verbleven. Een geval werd als legionellapneumonie gedefinieerd als een patiënt een bewezen pneumonie had, met ofwel een positieve legionellacultuur, of met een viervoudige stijging van de antistoffen tegen legionellabacteriën of met een positieve urinaire antigeentest op *L. pneumophila* (10).

Dataverzameling

Demografische, klinische en microbiologische gegevens, onderliggende risicofactoren en blootstellinggegevens werden in kaart gebracht. In het ziekenhuis werd zowel periodiek (maandelijks) als bij elke ontdekte casus het warmwaternet bemonsterd voor kwantitatief onderzoek op aanwezigheid van legionellabacteriën. De gegevensverzameling gebeurde door de dienst Infectieziektebestrijding in samenwerking met een team van het ziekenhuis dat bestond uit longartsen, de ziekenhuishygiënist en de laboratoria die instonden voor de wateranalyse.

Milieuonderzoeken

De milieuonderzoeken bestonden uit identificatie van diverse tappunten, sanitaire doorlichting van het waterleidingnet, staalname overeenkomstig de ISO

norm 11731:1998 (F) met bepaling van temperatuur, turbiditeit en aanwezigheid van legionellabacteriën. Bacteriënaantallen onder de 10^2 KVE/l werden als negatief beschouwd. In overeenstemming met de richtwaarden (actieniveaus) in het kader van het Besluit van de Vlaamse Regering van 11 juni 2004 ter preventie van de veteranenziekte werden getallen boven de 10^3 KVE/l in ziekenhuizen als een contaminatie beschouwd en vanaf 10^4 KVE/l als een ernstige contaminatie (11).

Laboratoriumtechnieken

Legionella urinair antigeen werd opgespoord met de Binax Now® test. Drinkwaterstalen werden geënt op specifieke Buffer Coated Yeast Extract agar (OXOID®). Serotypering gebeurde door agglutinatie.

Resultaten

Patiëntengegevens

In totaal werden in de betrokken studieperiode drie patiënten met een legionellapneumonie gediagnosticeerd. Het indexgeval, een 74-jarige patiënte die al drie maanden in het ziekenhuis verbleef voor het laten behandelen van een respiratoire insufficiëntie was gediagnosticeerd op 20 september. Ze kreeg corticoïden in een dosis van 8-16 mg methylprednisolon per dag. De patiënte ontwikkelde een pneumonie en werd overgebracht naar een ander ziekenhuis waar op basis van een positieve urinaire antigeentest de diagnose van een legionellapneumonie gesteld werd. Na behandeling met macroliden herstelde ze.

De patiënte verbleef in het ziekenhuis voor een chronische pathologie in een kamer op de tweede verdieping van het gebouw en maakte minstens wekelijks gebruik van een collectieve badkamer. Het water in deze badkamer bevatte 10^4 KVE/l *L. pneumophila*, serogroep 1.

Het tweede geval manifesteerde zich op 13 november bij een 51-jarige man die al drie jaar opgenomen was met multipale sclerose. Deze patiënt kreeg gedurende één jaar interferonen. Ook hier werd de diagnose gesteld op basis van de combinatie pneumonie en een positieve legionella urinaire antigeentest. De patiënt

Tabel 1 Overzicht van patiënten met een nosocomiale legionellapneumonie Antwerpen 2006

Patiënt	Geslacht	Leeftijd in jaren	Aanvang ziekte	Verloop	Risicofactor	Verblijfsduur in ziekenhuis	Verdieping ziekenhuis
1	V	74	20 sep 2006	Gunstig	COPD Corticoïden	3 maanden	2e verdieping
2	M	51	13 nov 2006	Gunstig	Multipale sclerose	5 jaar	1e verdieping
3	V	72	4 dec 2006	Gunstig	Kanker Corticoïden	3 maanden	2e verdieping

verbleef op de eerste verdieping. Ook in de collectieve badkamer op deze verdieping was de milieubemonstering positief voor *L. pneumophila* serogroep 1 met meer dan 10^4 KVE/l.

Het derde geval werd ook op basis van een positieve antigeentest, gediagnosticeerd bij een 72-jarige patiënte die pas drie maanden in de instelling verbleef. Onderliggende risicofactoren waren een perorale corticoïdentherapie (32 mg methylprednisolon per dag) en een gemetastaseerd borstcarcinoom. Ook hier was het water in de collectief gebruikte badkamer positief voor *L. pneumophila* in orde van grootte van 10^5 KVE/l. De gegevens staan in tabel 1 en figuur 1.

De attack rate voor de ganse populatie van de opgenomen patiënten bedroeg 3/104 of 2,9%. Er waren geen overlijdens en twee van de drie patiënten waren vrouwen. De gemiddelde leeftijd bedroeg 65,6 jaar met een spreiding tussen 51 en 74 jaar. De gemiddelde opnameduur voor de ziekte was twee jaar en een maand. Twee patiënten namen peroraal corticoïden en de derde patiënt kreeg vroeger een behandeling met interferonen. Bij het personeel werden geen legionella-infecties beschreven.

Gevalsopsporing

Bij de 34 patiënten die verbleven op diverse afdelingen van het ziekenhuis en waarvan in hun badkamer een contaminatie van het leidingwater was aangetoond, werd een legionella-antistofbepaling uitgevoerd. Alle serologieresultaten waren negatief. Tijdens de zomermaanden van 2006 maakten zes patiënten

een pneumonie door. Bij vier patiënten ging het om een pneumokokkenpneumonie, bij twee van hen kon de oorzaak niet achterhaald worden. Legionella-antistofbepalingen bij deze patiënten was negatief.

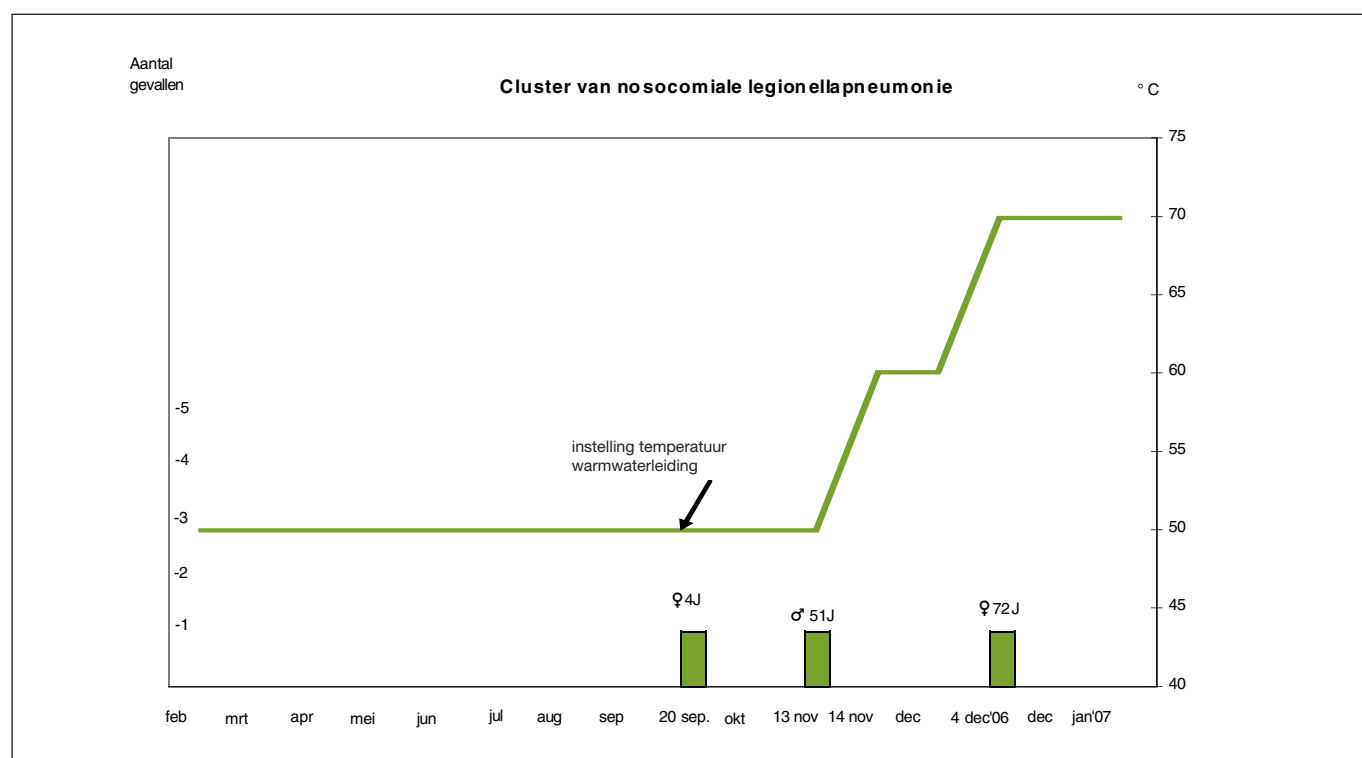
Milieuonderzoek

In totaal werden er tussen februari 2006 tot eind december 2006 vier uitgebreide waterstaalnamecampagnes voor legionellabepaling uitgevoerd. Telkens werden stalen genomen van de watertappunten op alle verdiepingen, de wastafels, de baden, de douches en de collectieve en individuele badkamers. In totaal werden er 145 waterstalen onderzocht. In februari en april bleek de temperatuur van het warmwaterleidingnet lager dan 50°C te liggen, maar vanaf november hoger dan 60°C en vanaf half december was de temperatuur zelfs 70°C . Op elke verdieping schommelde het aantal legionellabacteriën tussen 103 KVE/l en 2.104 KVE/l. In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de resultaten van de milieuonderzoeken. In figuur 1 staat een overzicht van de patiëntgegevens en de temperatuur in de warmwaterleidingen.

Interventiemaatregelen

Na de vaststelling van een contaminatie of een recontaminatie na staalname van het waterleidingnet werd telkens een thermische behandeling met superheating toegepast gedurende 10 minuten met een temperatuur hoger dan 70°C en met naspoeling. Douches en kranen werden ontkalkt. De kamers waarin de patiënten met een legionellapneumonie verbleven,

Figuur 1 Overzicht van de patiëntgegevens en de temperatuur van het warme water in het ziekenhuis 2006



Tabel 2 Overzicht van de piekwaarden van legionellastammen KVE/l en temperatuur Antwerpen in 2006

Datum	14 feb. 2006		14 apr. 2006		25 sept. 2006		16 nov. 2006		6 dec 2006	
	Temp. warm-water	KVE/l	Temp. warm-water	KVE/l	Temp. warm-water	KVE/l	Temp. warm-water	KVE/l	Temp. warm-water	KVE/l
1e verd.	56	< 10 ²	48,5	< 50	48	1,2.104	52,2	< 50	70	< 50
2e verd.	50,6	6,5.10 ²	53,8	< 50	51	5,2.102	68,1	< 50	70	< 50
3e verd.	47	4,6.10 ³	49,3	< 50	48	-	62,4	< 50	70	< 50
4e verd.	46,4	6.10 ³	47,7	2.104	47	1,4.104	68,5	< 50	70	< 50

werden tijdelijk niet meer gebruikt en het sanitaire net werd door externe experts doorgelicht. Dit wees op een waterdrukprobleem en onvoldoende doorstroming met stagnatie op de uiteinden van het leidingnet. Ook de richttemperatuur van 55 °C, die als grens van de terugkeerleiding van het warme water was opgelegd, werd niet gehaald. Na desinfectie vertoonden de controlebemonsteringen waarden onder de 50 KVE legionellabacteriën per liter. In de loop van het voorjaar 2007 wordt het volledige waterleidingnet aangepast om stagnatie te voorkomen en om een homogene temperatuur te bereiken op alle plaatsen.

Bespreking

Tussen september en december 2006 werden in een Antwerps ziekenhuis voor patiënten met een chronische pathologie, drie gedocumenteerde nosocomiale legionellapneumonieën gediagnosticeerd bij patiënten die sinds maanden tot jaren in het ziekenhuis verbleven. In het warmwaterleidingnet werden hoge waarden *L. pneumophila* serogroep 1 in orde van grootte tot 10⁴ KVE/l gevonden, ook ter hoogte van de wastafels in de kamers van de patiënten die een legionellapneumonie hadden.

De actieve gevalsopsporing, die gebeurde volgens een strikt protocol, sloot uit dat er nog andere patiënten in de instelling in het recente verleden een legionellose opgelopen zouden hebben. Hoewel de gebruikte diagnostische test vrij gevoelig is kan een besmetting door een andere dan serogroep 1 *L. pneumophila* wel gemist worden wat kan leiden tot structurele onderschatting (14,22).

De combinatie van hoge doses *L. pneumophila* in het warmwaterleidingnet en het optreden van legionellapneumonie, pleit zeer sterk voor een causaal verband hoewel een moleculaire typering een nog sterker bewijs geleverd zou hebben (14). Omdat men niet beschikte over de humane stammen was moleculaire identificatie niet mogelijk. In ons land wordt het merendeel van de legionelladiagnoses gesteld op basis van de antigeentest wat intrinsiek een beperking vormt voor epidemiologisch onderzoek (14,23).

Vermoedelijk waren de hier beschreven nosocomiale infecties het gevolg van een combinatie van verschillende elementen: de contaminatie van het leidingnet, de lange blootstellingstijd die varieerde van maanden tot jaren en de onderliggende pathologie bij de verschillende patiënten. Risicofactoren zoals immunodeficiëntie, tumoren, een onderliggende inflammatoire problematiek, roken en de inname van corticoiden zijn herhaaldelijk beschreven (4,14,15,16).

Uit de publicaties van Seenisvasan et al. en van Mudder et al. blijkt dat vooral instellingen bestemd voor langdurige opname van patiënten kwetsbaar zijn (14,16,20).

Onderdiagnose en onderrapportage zijn al door verschillende auteurs vermeld (14-16). De onderdiagnose wordt in de hand gewerkt door de structurele beperktheden van de diagnostiek en door het feit dat er soms blind behandeld wordt (14,16). Afhankelijk van publicatie vermeldt men dat het aantal legionellapneumonieën kan oplopen tot 20% van de nosocomiale pneumonieën (14,15,16). Belgische cijfers bevestigen deze aantallen voorlopig niet (7,19).

De contaminatie van het waterleidingnet kon verklaard worden door de relatief lage temperatuur van het warmwatercircuit in het ziekenhuis. Waarden onder de 50 °C zijn optimaal voor de groei van legionellabacteriën. Ook waren er technische problemen die gepaard gingen met een vertraagde doorstroming van het waterleidingnet.

Deze casus wijst erop dat verder onderzoek en surveillance aangewezen zijn om contaminatie te voorkomen en groei van legionellabacteriën in het warmwaterleidingnet tegen te gaan. Hoewel thermische behandeling efficiënt bleek, blijven er problemen bestaan met de watertemperatuur op vlak van risico's op brandwonden, verwarmingskosten, aantasting van de leidingen en tijdsinvestering.

Alternatieve systemen zoals metaalionisatie, chlore-ring en het gebruik van andere legeringen of kunststoffen van de leidingen maken nog steeds het voorwerp uit van verder onderzoek (4,14,16, 24, 25).

Deze casus illustreert eveneens het belang van systematische en periodieke milieubemonstering en adequate reactie na het vaststellen van de kolonisatie. Ondanks het feit dat contaminatie van het waterleidingnet in ziekenhuizen relatief frequent voorkomt in ons land en er maar relatief zelden legionella-infecties geregistreerd worden, blijven alertheid en correct reageren aangewezen (9,13,24,26).

Ook is het noodzakelijk voldoende aandacht te besteden aan actieve opsporing van legionella-infecties. Dit geldt zeer expliciet voor personen in risicosituaties zoals langdurig verblijf in instellingen waar contaminatie van de waterleiding is vastgesteld. Ook geldt dit voor patiënten die als hoogrisicopatiënt beschouwd kunnen worden, in casu transplantpatiënten en patiënten die langdurig corticoïden en immuniteitonderdrukkende medicatie moeten nemen (14,19).

Verder onderzoek is nodig om de samenhang tussen besmetting, besmettingsdosis en concentratie in de aerosol uit te klaren. Instellingen waar patiënten gedurende lange tijd verblijven, zijn extra kwetsbaar.

Als conclusie van deze studie kunnen we stellen dat nosocomiale legionella-infecties ook in 2006 nog steeds voorkomen in België en dat een voldoende hoge temperatuur van het waterleidingsnet en desinfectie daarvan een belangrijke bijdrage kunnen leveren bij het voorkomen van dergelijke incidenten. Relatief eenvoudige maatregelen zoals het handhaven van voldoende hoge temperaturen van het warmwaterleidingnet en toezicht op een adequate waterdoorstroming hebben een belangrijke preventieve waarde.

Summary

A cluster of nosocomial legionellosis among patients in a long-term care hospital in Antwerp in 2006

*Nosocomial legionella pneumonia is rarely notified in Belgium. A cluster of three cases was identified in a hospital for long-term care in the province of Antwerp during the last quarter of 2006. The hot water system contained more than 104 colony forming units per liter of *L. pneumophila* serogroup 1. Other factors predisposing for legionellosis were the long stay of the patients, corticosteroid therapy, and immunosuppression. A temperature of the hot water circuit below 50°C and stagnation in some sections were the causes of the contamination. The presence of legionella in the water system could be controlled by heating and flushing of the hot water system, by increasing the mean temperature of the hot water circuit and by reconstruction of the circuit. This outbreak illustrates that nosocomial legionellosis also occurs in Flanders. Prevention should be based on environmental surveillance of Legionella in long-term care facilities, maintenance of high temperature of the hot water system together with early diagnosis and notification.*

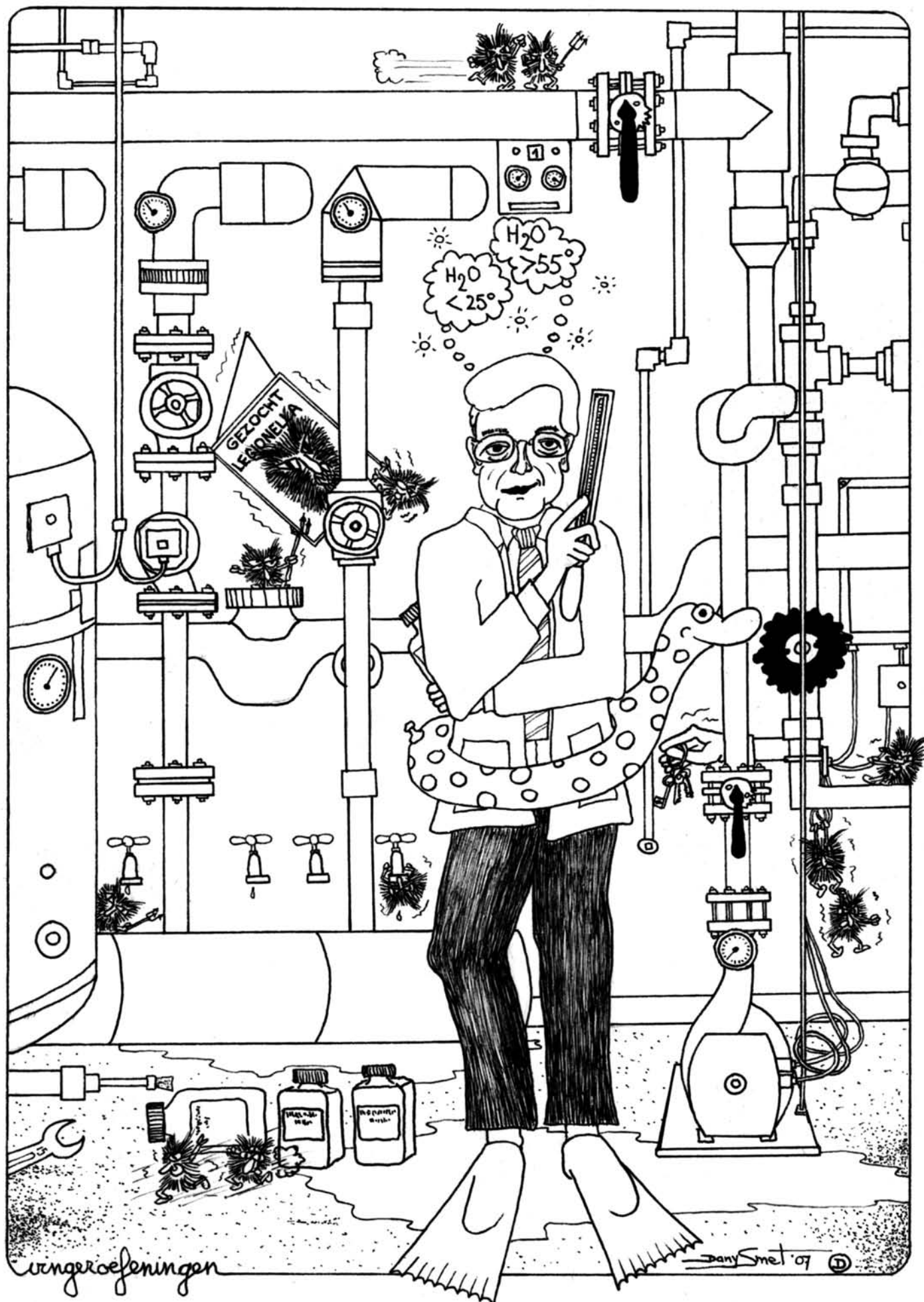
Trefwoorden: *L. pneumophila*, legionellose, nosocomiale pneumonie

Dankwoord

Onze dank aan de verschillende leden van het Comité van Ziekenhuishygiëne voor hun medewerking bij het in kaart brengen en het oplossen van de legionellaproblematiek in het ziekenhuis. Ook onze dank aan prof. M. leven van de universiteit van Antwerpen voor het kritisch nalezen van de tekst.

Literatuur

1. Leuridan E, Dirven K, Van Rossom P, Ieven M, Demeter J, Van Bouwel E. Legionella: de bacterie, pathogeniciteit, risicofactoren en preventie. Tijdschr Geneesk 2002;58 (14-15): 934-7.
2. De Groof I, Bosmans V, Vanschaardenburg C, Van Loon J, Vos A, Van Bouwel E. Legionella-infectie: klinisch beeld. Tijdschr Geneesk 2002;58 (14-15): 938-42.
3. Heyman DL. Control of Communicable Diseases Manual. 18 ed. Washington: American Public Health Association, 2004: 292-5.
4. Steenbergen JE van, Timen A. Legionellose. In: Protocolen Infectieziekten editie 2006. Red Steenbergen JE van, Timen A Bilthoven: Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding Nederland, 2006: 276-86.
5. Fraser DW, Tsai TF, Orenstein W et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. N Engl J Med 1977;297: 11890-97.
6. Roig J, Sabria M, Pedrot-Botet M. Legionella spp.: community acquired and nosocomial infections. Current opinion in Infectious Diseases 2003;16(2): 145-51.
7. De Schrijver K, Dirven K, Van Bouwel E et al. Een uitbraak van veteranenziekte na de handelsbeurs van Kapellen in 1999: epidemiologische aspecten. Tijdschr Geneesk 2002;58: 952-7.
8. Campese C, Decludt B. Notified cases of legionnaires' disease in France in 2001. Eurosurveillance 2002;7(9): 121-8.
9. Dienst Infectieziektebestrijding Vlaamse overheid. Overzicht van de geregistreerde gevallen van legionnaires ziekte 1996-2006 Brussel: Vlaamse overheid 2006.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Case Definitions for Infectious under Public Health Surveillance. MMRR-10 1997: 10-20.
11. Besluit van de Vlaamse Regering 11 juni 2004 betreffende de preventie van veteranenziekte in publieke ruimten. Belgische milieunormen voor *Legionella* in collectieve voorzieningen. Brussel: Belgisch Staatsblad 2004.
12. De Groof I, De Schrijver K, Mortelmans L, Mareels J, Verbist L, Van Bouwel E. Vroegere epidemieën van *Legionella pneumophila*. Tijdschr Geneesk 2002;58: 947-51.
13. Schuermans A, Lauwers S. Nosocomiale legionellose: een uitdaging voor de ziekenhuishygiënist. Tijdschr Geneesk 2006;62: 131-5.
14. Seenivasan MH, Yu VL, Muder RR. Legionnaires's disease in Long-term Care facilities: overview and proposed solutions. Journal of the American Geriatrics Society 2005;53: 875-80.
15. Marrie TJ, Macdonald S, Clark K et al. Nosocomial legionnaires'disease: lessons from a four year prospective study. Am J Infect Control 1991;19: 79-85.
16. Yu V. Nosocomial legionellosis. Current Opinion in Infectious Diseases 2000;13: 385-8.
17. Ducoffre G. *Legionella pneumophila*. In: Surveillance van infectieuze aandoeningen door een netwerk van laboratoria voor microbiologie 2006. Brussel: Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid 2006.
18. Borella P, Bargellini A, Pergolizzi S et al. Surveillance of legionellosis within a hospital in northern Italy: May 1998 to September 1999. Eurosurveillance 1999;4(11): 118-20.
19. Campins M, Ferrer A, Callis L et al. Nosocomial Legionnaires' disease in a children's hospital. Pediatr Infect Dis 2000;19: 228-34.
20. Muder RR. Pneumonia in residents of long-term facilities: epidemiology, management, prevention. Am J Med 1993;95: 16-22.
21. Vlaamse overheid. Dienst infectieziektebestrijding. Geregistreerde ziektegevallen voor november - december 2006 Brussel: Agentschap Zorg en Gezondheid 2006.
22. Dirven K, Ieven M, Peeters MF, van der Zee A, De Schrijver K, Goossens H. Comparison of three Legionella urinary antigen assays during an outbreak of legionellosis in Belgium. Journal of Medical microbiology 2005;54: 1213-6.
23. Schalekamp J. Het belang van stammentypering uit patiënt - en omgevingsisolaten. Infectieziekten Bulletin 2004;15(7): 248-50.
24. De Cuyper K. Ook uw waterinstallatie kan ten prooi vallen aan Legionella WTCB-dossier 2004;10: 1-15.
25. Tablan OC, Anderson LJ, Esser R, Bridges C, Hajeh R. Guidelines for prevention of health care associated pneumonia 2003. MMWR 2004;53: 1-36.
26. Calders R. Overzicht van de resultaten van legionellabepalingen in milieustalen in 2006. Antwerpen: Provinciaal Instituut voor Hygiëne 2007.



State-of-the-art: laboratoriumdiagnostiek van congenitale cytomegalovirusinfectie

Annelies De Bel¹, Elizaveta Padalko¹, Lieve Van Renterghem¹

Samenvatting

Ongeboren kinderen zijn zeer vatbaar voor cytomegalovirus (CMV). Van de kinderen die geboren worden in een Brussels universiteitsziekenhuis, is 0,52% congenitaal aangetast door CMV, de hoofdoorzaak van verworven mentale retardatie en neuro-auditieve handicap bij pasgeborenen.

Deze overzichtstekst overloopt de gangbare en meer experimentele technieken voor de laboratoriumdiagnose en prognose van primaire CMV-infectie bij zwangere vrouwen, de foetus en de neonat.

Welke diagnostische laboratoriumtesten zijn anno 2007 voldoende gevalideerd voor routinegebruik?

Bij de zwangere vrouw is serologie de voorkeursteknik. Voor prenatale diagnostiek is CMV DNA via PCR op amnionvocht de te prefereren teknik. Bij neonaten is viruskweek op urine de gouden standaard. Retrospectieve diagnose bij kinderen is, vooral in het kader van gehoorverliesproblematiek, mogelijk door PCR op het Guthrie kaartje.

Inleiding

Het cytomegalovirus (CMV) behoort tot de familie van de Herpesviridae. Het is dus een dubbelstrengig DNA virus met enveloppe dat, net zoals andere herpesvirussen, latent aanwezig blijft in het lichaam na de primoinfectie. In cultuur laat het virus humane longfibroblasten sterk opzwellen. Dit typisch cytopathogeen effect (CPE) is de handtekening van het virus.

Bij immuuncompetente personen verloopt de infectie meestal asymptomatisch. De immuungecompromitteerde patiënt en het ongeboren kind zijn zeer vatbaar voor CMV. Naessens et al. (1) toonde aan dat 0,52% van de kinderen geboren in een Brussels universiteitsziekenhuis, congenitaal aangetast zijn door CMV. Congenitale CMV is dan ook de hoofdoorzaak van verworven mentale retardatie en neuro-auditieve handicap bij de pasgeborenen. De verticale transmissie van het virus kan zowel plaatsvinden bij de primo- als bij een recurrenente infectie. Primaire CMV-infecties geven echter veel frequenter aanleiding tot transmissie en tot ernstige sequellen dan recurrenente infecties. Bovendien is een CMV-infectie in de vroege zwangerschap gerelateerd met een ongunstige prognose.

Stagno en Withney (2) toonden aan dat het transmissierisico, onafhankelijk van de zwangerschapsduur, ongeveer 40% bedraagt bij een primoinfectie. Tien tot vijftien% van deze kinderen wordt geboren met symptomen; 85 tot 90% is asymptomatisch bij de geboorte. Van deze asymptomatische neonaten ontwikkelt 10% sequellen op latere leeftijd.

Laboratoriumdiagnostiek bij de zwangere vrouw

De infectie verloopt meestal asymptomatisch, zelden (<5 %) wordt er een mononucleose-achtig syndroom gerapporteerd. De diagnose bij zwangere vrouwen is dus gestoeld op laboresultaten.

Serologie

Of het zinvol is vrouwen te screenen tijdens de zwangerschap vormt het onderwerp van een recent verschenen rapport van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (www.kce.fgov.be). Deze richtlijn adviseert slechts een éénmalig serologisch onderzoek voor of bij het begin van de zwangerschap en benadrukt primaire preventie onder de vorm van hygiënische maatregelen voor seronegatieve zwangere vrouwen.

Het opsporen van CMV IgG- en IgM-antistoffen kan gebeuren door middel van verschillende technieken, bijvoorbeeld ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), MEIA (Microparticle Enzyme Immuno Assay) of Chemoluminescentie Microparticle Immuno Assay. Hierbij wordt de antigen-antilichaaminteractie zichtbaar gemaakt met een kleur- of lichtreactie. Deze verscheidenheid aan technieken zorgt ervoor dat, ondanks het gebruik van Internationale Eenheden (IE), de resultaten niet vergelijkbaar zijn tussen verschillende laboratoria.

Een seroconversie is per definitie het omslaan van IgG-negatief naar IgG-positief in twee opeenvolgende bloedstalen. Het detecteren van een positieve IgM voldoet dus niet aan de definitie van een seroconversie, maar is een alarmsignaal dat verdere uitwerking vraagt. Een recente infectie maar ook

¹ Dienst Klinische Biologie, UZ Gent, De Pintelaan 185, 9000 Gent, tel.: 09 240 21 08, fax: 09 240 49 85, e-mail: Annelies.DeBel@UZBrussel.be

interferentie, (kruis)reactivatie en een resttiter kunnen een positieve IgM verklaren. Diagnostische strategieën bij een positieve IgM-titer zijn enerzijds een opvolgstaal 2 à 3 weken na het eerste staal om de evolutie van de IgG- en IgM-titer te volgen en anderzijds kan, bij een positieve IgG, de IgG-aviditeit bepaald worden.

Tijdens de rijping van de B-lymfocyt van plasmocyt naar geheugen B-cel passen de geproduceerde antilichamen steeds beter op het antigen. Hierdoor wordt de antigen-antilichaambinding sterker en dus moeilijker te breken met ureum. Bij een aviditeitsbepaling wordt de ratio gemaakt van een IgG-bepaling met ureum en een standaard IgG-bepaling. Een hoge aviditeit sluit een recente infectie uit. Een lage aviditeit daarentegen is suggestief voor een recente primoinfectie. Het is belangrijk te noteren dat niet iedereen evolueert naar een hoge aviditeit in functie van tijd. De opgegeven referentiewaarden zijn kitafhankelijk.

Virusdetectie in materneel bloed

In tegenstelling tot de serologie waarmee de gevormde antilichamen tegen het virus worden opgespoord, zouden we het virus zelf kunnen aantonen in het bloed van zwangere vrouwen.

Viremie, de aanwezigheid van virus in bloed, kan aangetoond worden via de klassieke virale cultuur of via een snelle virale kweek van bloed. Antigenemie wordt aangetoond door het detecteren van het pp65-antigen van het virus in polymorfe mononucleairen. Via PCR of hybridisatietechnieken kan het DNA van het virus kwalitatief of kwantitatief gedetecteerd worden.

Deze technieken zijn nuttig bij de immuungecompromitteerde patiënt, maar zijn echter onvoldoende gevoelig om een primoinfectie te detecteren bij zwangere vrouwen (3).

T-cel respons

Recente experimentele data tonen aan dat de zwangerschap op zich geen invloed heeft op de T-cel respons, maar dat transmittersmoeders een verminderde lymfoproliferatieve respons op CMV-antigenen vertonen (4).

Laboratoriumdiagnostiek bij de foetus

Als een primoinfectie gedocumenteerd wordt of niet uitgesloten kan worden, wordt in overleg met de zwangere vrouw prenatale diagnostiek overwogen. Naast de belangrijke rol die echografie speelt bij het identificeren van foetussen met een verhoogd risico op klinische afwijkingen (hydrocephalie, microcephalie, ventriculitis of hersencalcificaties), kunnen bij ongeboren kinderen twee staaltypes, amnionvocht en foetaal bloed, afgenomen worden voor laboratoriumdiagnostiek.

CMV DNA op amnionvocht

Vanaf week 21 van de zwangerschap produceert de foetus urine en plast de aangetaste foetus CMV uit in het amnionvocht. Detectie van CMV DNA via PCR vóór week 21 is dus mogelijk vals negatief. Bovendien moet de amniocentese plaats vinden 4 à 7 weken na de primoinfectie bij de moeder, omdat de intra-uteriene transmissie vertraagd verloopt. Bijgevolg varieert de sensitiviteit van deze techniek (70 tot 100%). Ook het type PCR-reactie (single, nested, real-time) beïnvloedt de sensitiviteit. De specificiteit is 100%.

Met deze techniek kan men alleen aantonen of een foetus al of niet geïnfecteerd is, of het kind symptomatisch zal zijn, blijft onduidelijk en is te correleren met de echografische bevindingen.

Virale lading in amnionvocht

Via real-time PCR kan de hoeveelheid virus in het amnionvocht gekwantificeerd worden. Verschillende groepen (5-8) onderzochten of er een relatie is tussen de virale lading in het amnionvocht en de klinische symptomen bij kinderen. Hun tegenstrijdige resultaten kunnen vermoedelijk verklaard worden door de vaststelling dat het stabiele DNA-virus niet degradeert in het amnionvocht maar accumuleert gedurende de zwangerschap. De gemeten virale lading is daarom sterk afhankelijk van de zwangerschapsduur op het tijdstip van de infectie, het tijdstip van de intra-uteriene transmissie en het tijdstip van de amniocentese. De virale lading in het amnionvocht moet beschouwd worden als een experimenteel gegeven en mag het advies naar zwangere vrouwen toe niet beïnvloeden.

Genotypering CMV stam

Het CMV-genoom bevat hoog variabele regionen. Vooral polymorfismen van de enveloppe proteïnen (gH, gB en gN) werden in het verleden bestudeerd omdat zij belangrijk zijn bij de intrede van het virus in de cel en bij de cel naar celverspreiding van het virus.

Het CMV gB-genotype blijkt echter niet te correleren met de klinische symptomen; de 4 subtypes van gB komen evenveel voor bij symptomatische als bij asymptomatische kinderen (7). Analooch onderzoek werd verricht voor gN. De sequellen op lange termijn bleken gunstiger voor het CMV gN1 genotype. Dit suggereert dat subtype gN1 minder virulent zou zijn (9).

Serologie op foetaal bloed

De foetus kan passief IgG's verwerven via de moeder. De IgM-molecule is echter veel groter en kan niet door de placenta heen migreren. De foetus kan zelf IgM aanmaken vanaf week 21. Het detecteren van CMV IgM in foetaal bloed is dus een intrinsiek bewijs van foetale blootstelling aan CMV. Deze ana-

lyse kan, ondanks haar beperkte sensitiviteit (20 tot 75%), nuttig zijn (10). Symptomatische foetussen blijken een significant hogere IgM titer te hebben (11).

Virusdetectie in foetaal bloed

Net zoals bij de zwangere vrouw zouden we de aanwezigheid van het virus zelf in plaats van de gevormde antilichamen kunnen aantonen in het foetaal bloed. Ook hier is de sensitiviteit van viremie, antigenemie en DNAemie onvoldoende voor routinegebruik van deze testen (11).

β2-microglobuline op foetaal bloed

β2-microglobuline, het lichte keten proteïne van klasse I HLA, is aanwezig op het celmembraan van alle gekernde cellen. De gemeten concentratie in het bloed is het resultaat van enerzijds vrijstelling bij natuurlijke celdood en anderzijds excretie via glomerulaire filtratie en tubulaire reabsorptie. Versnelde celdood (lymfoproliferatieve aandoeningen, infectie,) en nierpathologie geven bijgevolg aanleiding tot verhoogde β2-microglobuline-concentraties in het bloed.

Een recente, kleine studie (12) toonde aan dat 14/15 (93%) van de congenitaal door CMV aangetaste kinderen een verhoogd foetaal β2-microglobuline hadden. De specificiteit kon niet bepaald worden in deze studie, maar vermoedelijk is dit een specifieke parameter en is β2-microglobuline gestegen bij elke infectieuze en nieraandoening.

Laboratoriumdiagnostiek bij de neonaat

Viruskweek op urine

Deze techniek is de gouden standaard. De analyse kan echter enkel uitgevoerd worden in een labo met de nodige virologische expertise en de nodige uitrusting onder andere qua lokalen en cellijnen.

Het staal wordt geënt op humane longfibroblasten en CMV in de urine van het congenitaal aangetast kind zal deze cellen infecteren. Geïnfecteerde longfibroblasten zullen sterk opzwellen (typisch CPE). Een klassieke virologische kweek wordt pas na enkele weken definitief negatief beantwoord. Sinds de ontwikkeling van de monoklonale antilichamen in de jaren '80 hoeft men niet meer te wachten tot het CPE zichtbaar wordt, maar kan men vroegtijdig geïnfecteerde cellen opsporen met monoklonale antilichamen tegen vroege antigenen van CMV. Geïnfecteerde celkernen lichten groen op onder de fluorescentiemicroscopie.

Het is uiterst belangrijk dat de urine afgenomen wordt binnen de 2 à 3 eerste levensweken. Nadien kan het onderscheid tussen een congenitale en een postnatale CMV-infectie niet meer met zekerheid gemaakt worden met een virale urinekweek (13). Ook de preanalytische fase is essentieel: het staal moet de dag zelf geënt worden. Elke vertraging tast de infectieuze kracht van het virus aan en kan aanleiding geven tot vals negatieve resultaten.

CMV DNA op urine

Het opsporen van CMV DNA met PCR is een techniek met een theoretische sensitiviteit en specificiteit van 100% (14). Deze techniek heeft enkele voordelen ten opzichte van viruskweek die tegelijkertijd gevaren kunnen zijn, zo kan PCR bijvoorbeeld ook een niet-infectieus virus detecteren. Wat de klinische betekenis is van een niet-infectieus virus staat echter niet vast. Bovendien vereist de implementatie een ander type expertise, moleculaire expertise, die anno 2007 in veel meer labo's aanwezig is dan de virologische. Deze technieken zijn echter onvoldoende gestandaardiseerd en de klinische implicaties van een positieve PCR-reactie op urine zijn onvoldoende gekend. Hierdoor blijft viruskweek op urine voorlopig de gouden standaard.

Serologie

Ondanks de beperkte sensitiviteit (30 tot 89%) hiervan kan deze analyse nuttig zijn. Symptomatische neonaten blijken een significant hogere IgM-titer te hebben (11). Een positieve IgM-titer in het bloed van de neonaat moet telkens bevestigd worden met een viruskweek op urine, de gouden standaard.

Virusdetectie in bloed neonaat

In tegenstelling tot virusdetectie in maternaal en foetaal bloed kent de virusdetectie in neonataal bloed wél een klinische toepassing. Ook hier is de sensitiviteit van de viremie en de antigenemie onvoldoende, de sensitiviteit van de DNAemie daarentegen blijkt 100% te zijn. Bovendien is de virale lading hoger bij symptomatische kinderen. Na de geboorte wordt het virus spontaan geklaard uit het bloed, alleen duurt dit langer bij symptomatische kinderen (11).

Een toepassing van deze bevinding is de mogelijkheid tot retrospectieve diagnose door de detectie van CMV DNA via PCR op het Guthrie kaartje, dat in België wettelijk minstens 5 jaar bijgehouden moet worden. Verschillende studies toonden een goede sensitiviteit en specificiteit. Toch zijn er enkele kritische preanalytische punten. Wat de stabiliteit van CMV DNA betreft, de Guthrie kaartjes kunnen minstens 5 jaar bewaard worden bij kamertemperatuur zonder verlies van sensitiviteit. Wat de kruiscontaminatie betreft tussen kaartjes die op elkaar bewaard worden, is er evidentie dat dit risico gering is als de kaartjes goed droog zijn voor ze op elkaar gelegd worden. Een derde kritisch punt is de schaar die gebruikt wordt om de bloedvlekken uit te knippen. Dit is een bewezen bron van kruiscontaminatie. Dit kan vermeden worden door de schaar te ontsmetten met ethanol, tussen het knippen van de blanco kaartjes door, of te werken met wegwerpmateriaal (15-16).

CMV DNA in cerebrospinaal vocht (CSV)

De beperkte data suggereren dat een positieve PCR-reactie op CSV gecorreleerd is met een slechte neurologische prognose (17).

β 2-microglobuline in CSV

Een kleine, recente studie (18) toont aan dat deze aspecifieke parameter gestegen is bij neonaten met CMV-infectie. Bovendien is de concentratie β 2-microglobuline in CSV gecorreleerd met de hersenschade.

Conclusie

Welke diagnostische laboratoriumtesten zijn anno 2007 voldoende gevalideerd voor routinegebruik? Bij vrouwen kunnen IgG- en IgM-antistoffen opge-

spoord worden tijdens de zwangerschap. Als een primoinfectie gedocumenteerd wordt of niet uitgesloten kan worden, is CMV DNA via kwalitatieve PCR op amnionvocht de te verkiezen prenatale diagnostische test. Als er rekening gehouden wordt met de beperkingen (na week 21 van de zwangerschap en 4 à 7 weken na de primoinfectie bij de moeder) van deze test kan een voldoende sensitiviteit gegarandeerd worden. Na de geboorte is het belangrijk binnen de eerste 2 à 3 weken urine van de neonaat af te nemen voor virale kweek, de gouden standaard techniek voor de diagnose van congenitale CMV. Ondanks de beperkte sensitiviteit kan ook de CMV IgM-bepaling nuttig zijn. Diagnostische vraagstukken bij kinderen ouder dan drie weken kunnen enkel opgelost worden indien het Guthrie kaartje beschikbaar is voor CMV DNA-bepaling via PCR.

Summary

State of the art: laboratory diagnosis of congenital cytomegalovirus infections

Cytomegalovirus (CMV) is a dangerous infectious agent for the unborn child. Among children, born in an university hospital in Brussels, 0.52% suffers from the consequences of a congenital CMV infection. CMV is the most important cause of mental retardation and neurosensory problems. The major scoop of this review is to summarize and update the diagnostic and prognostic laboratory tests for primary CMV infections in pregnancy in the mother, fetus and newborn and which tests are, in 2007, validated for daily routine. The diagnosis of primary infection during pregnancy should be made by serology. The detection of CMV DNA by using the PCR technique in amniotic fluid has been recognized as the reference method for prenatal diagnosis. The golden standard method for the diagnosis of congenital CMV infection in the neonate is viral culture of urine in the first weeks of life. Diagnosis of congenital CMV infection, in particular in cases of hearing loss in childhood, can be made retrospectively by the detection of viral DNA in dried blood spots.

Trefwoorden: Laboratoriumdiagnostiek, congenitale infectie, CMV

Literatuur

1. Naessens A, Casteels A, Decatte L, Foulon W. A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2005;146: 194-7.
2. Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infection of pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313: 1270-4.
3. Lazzarotto T, Gabrielli L, Lanari M, Guerra B, Bellucci T, Sassi M et al. Congenital cytomegalovirus infection: recent advances in the diagnosis of maternal infection. *Hum Immunol* 2004;65: 410-5.
4. Revello MG, Lilleri D, Zavattoni M, Furione M, Genini E, Comolli G et al. Lymphoproliferative response in primary human cytomegalovirus (HCMV) infection is delayed in HCMV transmitter mothers. *J Infect Dis* 2006;193: 269-76.
5. Guarin S, Gault E, Vabret A, Cointe D, Rozenberg F, Grangeot-Keros L et al. Real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples from mothers with primary infection. *J Clin Microbiol* 2002;40: 1767-72.

6. Lazzarotto T, Varani S, Guerra B, Nicolosi A, Lanari M, Landini MP. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2000;137: 90-5.
7. Picone O, Costa JM, Leruez-Ville M, Ernault P, Olivi M, Ville Y. Cytomegalovirus (CMV) glycoprotein B genotype and CMV DNA load in the amniotic fluid. *Prenat Diagn* 2004;24: 1001-6.
8. Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Baldanti F, Gerna G. Quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid of mothers of congenitally infected fetuses. *J Clin Microbiol* 1999;37: 3350-2.
9. Pignatelli S, Dal Monte P, Rossini G, Lazzarotto T, Gatto MR, Landini MP. Intrauterine cytomegalovirus infection and glycoprotein N (gN) genotype. *J Clin Virol* 2003;28: 38-43.
10. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002;15: 680-715.
11. Revello MG, Zavattoni M, Sarasini A, Baldanti F, De Julio C, De-Giuli L et al. Prenatal diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody response in blood of congenitally infected fetuses. *J Infect Dis* 1999;180: 1320-3.
12. Dreux S, Rousseau T, Gerber S, Col JY, Drommergues M, Muller F. Fetal serum beta2-microglobulin as a marker for fetal infectious diseases. *Prenat Diagn* 2006;26: 471-4.
13. Istas AS, Demmler GJ, Dobbins JG, Stewart JA. Surveillance for congenital cytomegalovirus disease: a report from the National Cytomegalovirus Disease Registry. *Clin Infect Dis* 1995;20: 665-70.
14. Demmler GJ, Buffone GJ, Schimbor CM, May RA. Detection of cytomegalovirus in urine from newborns by using polymerase chain reaction DNA amplification. *J Infect Dis* 1988;158: 1177-84.
15. Barbi M, Binda S, Caroppo S. Diagnosis of congenital CMV infection via dried blood spots. *Rev Med Virol* 2006;16: 385-92.
16. Barbi M, Binda S, Primache V, Caroppo S, Dido P, Guidotti P et al. Cytomegalovirus DNA detection in Guthrie cards: a powerful tool for diagnosing congenital infection. *J Clin Virol* 2000;17: 159-65.
17. Troendle Atkins J, Demmler GJ, Williamson WD, McDonald JM, Istas AS, Buffone GJ. Polymerase chain reaction to detect cytomegalovirus DNA in the cerebrospinal fluid of neonates with congenital infection. *J Infect Dis* 1994;169: 1334-7.
18. Alarcon A, Garcia-Alix A, Cabanas F, Hernanz A, Pascual-Salcedo D, Martin-Ancel A et al. Beta2-microglobulin concentrations in cerebrospinal fluid correlate with neuroimaging findings in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Pediatr* 2006;65: 636-45.

KORT GERAPPORTEERD

Markante infectieziekteclusters binnen en buiten Europa

G. Hanquet¹

Uitbraak van Q-koorts in Nederland

In mei 2007 alarmeerden huisartsen en een microbioloog werkzaam in de provincie Noord-Brabant de lokale gezondheidsautoriteiten over een ongewone toename van longontstekingen bij volwassenen. Er kwamen verschillende ernstige pneumonieën voor die niet goed reageerden op antibiotica. De meeste patiënten hadden een positieve serologie voor een acute infectie met *Coxiella burnettii*. Vooral in het oosten van Noord-Brabant, wat een landbouwgebied is met veel herkauwers, werden gevallen vastgesteld. Om zicht te krijgen op het probleem werden actieve en retrospectieve gevallen opgespoord. In de periode 1 januari tot 2 augustus 2007 werden in die regio 27 bevestigde en waarschijnlijke gevallen van Q-koorts geregistreerd. In heel Nederland werden 63 gevallen gerapporteerd. Jaarlijks worden in Nederland gemiddeld 20 mensen met Q-koorts in kaart gebracht, maar het precieze aantal ziektegevallen is niet bekend.

Bij deze uitbraak was er een piek in week 21 (zie figuur 1). Mogelijke oorzaken waren het houden van een groter aantal geiten, een intensievere geitenfokkerij en en meer Q-koorts bij deze geiten. Er werden in 2006 en 2007 verschillende abortuspieken bij geiten opgemerkt ten gevolge van infectie door *C. burnettii*.

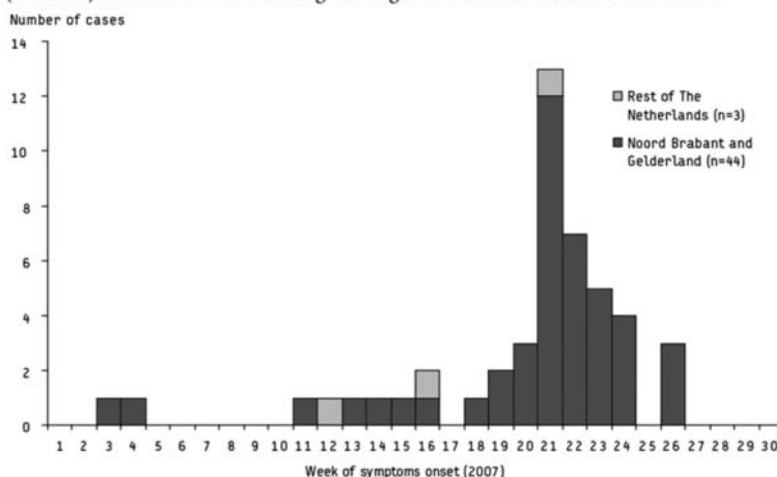
Q-koorts wordt veroorzaakt door een besmetting met *C. burnettii* en valt onder de verplicht te melden infectieziekten in Vlaanderen.

Vorig jaar werden verschillende gevallen van Q-koorts geregistreerd bij Antwerpse studenten die de infectie hadden opgelopen in Israël.

Geiten en schapen, maar ook honden en katten zijn bekende dierlijke reservoirs qua infecties naar de mens toe. Recente uitbraken van Q-koorts in Europa zijn gedocumenteerd in het Verenigd Koninkrijk, Slovenië en Duitsland.

FIGURE

Figure: Distribution of confirmed and probable Q fever cases by week of symptoms onset in the Netherlands (n=47), weeks 1-30, 2007, for patients with a known date of symptoms onset. Source: National Surveillance Database (OSIRIS) and active case finding through GPs in eastern Noord Brabant



Literatuur

Karagiannis I, Morroy G, Rietveld A, Horrevorts A, Hamans M, Francken P, Schimmer B. A Q-fever outbreak in the Netherlands: a preliminary report. Euro Surveill 2007;12(8):E070809.2. Beschikbaar op: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/070809.asp#2>

FAQ over Q-koorts op de website van het RIVM: http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten/Q_koorts/FAQ_Q-koorts.jsp

¹ Dienst epidemiologie Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid E-mail: g.hanquet@iph.fgov.be

Uitbraak van Chikungunyakoorts in de provincie Ravenna, Italië

In twee dorpjes van de provincie Ravenna in Italië werd in augustus 2007 een ongewoon groot aantal gevallen van een koortsige ziekte vastgesteld. Het vermoeden van Chikungunya werd bevestigd met behulp van serologische tests en PCR. Het Chikungunyavirus werd uit de plaatselijk voorkomende mug, de "*Aedes albopictus*" geïsoleerd. De *Aedes albopictus* of "de tijgermug" was dus de vermoedelijke vector van de uitbraak. Van augustus tot 14 september 2007 werden in totaal 267 verdachte gevallen aan de gezondheidsautoriteiten gerapporteerd. Voor de overgrote meerderheid van de patiënten was de ziekte goedaardig en beperkte ze zich tot gewrichtspijnen die zelfs na het afnemen van de koorts zeer intens en erg persistent konden zijn. Eén patiënt overleed aan de ziekte. Het ging hier om een 83-jarige man met een onderliggend ernstig gezondheidsprobleem.

Het eerste geval was naar alle waarschijnlijkheid een buitenlander uit het Indische subcontinent die niet in Castiglione verbleef. Hij kwam op 21 juni aan in Italië en vertoonde na twee dagen verblijf in een van de getroffen dorpjes de kenmerkende symptomen. De piek van de epidemie was in augustus. Door gezondheidsdiensten werden insecticiden verspreid in openbare en private ruimten die zich bevonden in een straal van 100 meter rondom de woonplaatsen waar de gevallen voorkwamen. Andere maatregelen waren onder meer het informeren van de bevolking.

Chikungunyakoorts is een virale aandoening die overgedragen wordt door *Aedes* muggen. De infectie is endemisch in bepaalde regio's van Afrika en Azië. Sinds 2005 werden omvangrijke uitbraken gerapporteerd op verschillende eilanden in de Indische Oceaan en in India. In verschillende Europese landen, waaronder Italië, werd Chikungunyakoorts gediagnosticeerd bij reizigers die terugkwamen uit getroffen gebieden, maar deze uitbraak is de eerste gerapporteerde lokale besmetting door muggen in Europa. De *Aedes albopictus* komt voor in diverse Europese landen maar tot nog toe niet in België.

In september 2007 publiceerde het ECDC, in samenwerking met de gezondheidsautoriteiten van Italië en alle andere lidstaten, aanbevelingen voor artsen op Europees niveau voor dit probleem. Op de site <http://www.ecdc.europa.eu> kunnen specifieke aanbevelingen (webcast inbegrepen) worden geraadpleegd voor personen die dergelijke gebieden bezoeken of personen die in deze gebieden geweest zijn en die verdachte symptomen ontwikkelen. Naar aanleiding van de huidige uitbraak van Chikungunya in Italië spoort Het ECDC gezondheidswerkers aan tot een grotere waakzaamheid. Artsen worden erop gewezen om bij onverklaarbare koorts ook aan Chikungunya te denken.

Literatuur

1. Angelini R, Finarelli A, Angelini P et al. An outbreak of chikungunya fever in the province of Ravenna, Italy. *Euro Surveill* 2007;12(9):E070906.1. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/070906.asp#1>
2. ECDC. Chikungunya in Italy: actions in and implications for the European Union. *Euro Surveill* 2007;12(9):E070906.2. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/070906.asp#2>
3. ECDC. Chikungunya fact sheet. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/Health_topics/Chikungunya_Fever/Disease_facts.html
4. ECDC. Number of reported chikungunya cases in the region of Emilia-Romagna, Italy, from 15 June to 14 Sep 2007. http://ecdc.europa.eu/pdf/numbers_italy.pdf

Errata

In bulletin nummer 2007/2/60 boven de summary van het artikel "Filet américain oorzaak van eerste landelijke uitbraak van Shigatoxine-producerende *Escherichia coli* O157-infecties". Dit was een foute titel. Correct is: "Steak tartare (also known as "filet américain") cause of first nationwide outbreak of Shiga-toxin producing *E. coli* O157 infections in the Netherlands".

REGISTRATIES INFECTIEZIEKTEN VLAANDEREN

apr tm jun

2007

Provincie	ANT-WERPEN	VLAAMS BRABANT	LIMBURG	OOST-VLAANDEREN	WEST-VLAANDEREN	TOTAAL VLAANDEREN	TOTALEN		
Aantal inwoners (in miljoen)	1,69	1,04	0,81	1,39	1,14	6,11			
INFECTIEZIEKTEN	apr tm jun 2007						jan tm jun 2007	apr tm jun 2006	apr tm jun 2005
GROEP I									
Botulisme									
Febris recurrens									
Hemorragische koorts ¹									
Legionellose	3	3	2	4	2	14	19	13	11
Malaria (inheems)									
Meningococcose	3	3	2	5	6	19	58	16	27
Pest									
Poliomyelitis									
Rabies									
Vlektyfus									
GROEP II									
Brucellose	1			1		2	5		
Buiktyfus	2					2	2	6	
Cholera									
Difterie									
Gele koorts									
Gonorroë	44	10	26	24	6	110	217	89	64
H. influenzae type b ²									1
Hantavirose	7		3		1	11	13	2	3
Hepatitis A	22	5	2	5	2	36	63	27	55
Hepatitis B	7	5	4	9	6	31	60	70	88
Hepatitis C	81	3	15		11	110	229	166	158
Kinkhoest	38	2	2	6	2	50	106	31	11
Leptospirose	1					1	1		
Listeriose	6		1	1	2	8	14	6	11
Miltvuur									
Protozoaire besm. c.z.s. ³									
Psittacose							1	1	1
Rickettsiose (Q - fever) ⁴									
Scabies	11	4	5	13	4	37	104	51	52
Shigellose	11	1	2	3	2	19	42	21	27
Syfilis	26	9	8	27	9	79	156	84	65
Tetanus			1			1	1		2
Trichinose									
Tuberculose	55	29	11	25	13	133	259	108	143
Gastro-enteritis ⁵	1	2	3		4	11	33	6	12
Collectieve aandoeningen									
Collectieve VTI ⁶	5	1		1	2	9	12	4	4
Collectieve Scabies	1	2		1	1	5	15	7	11
DECREET VAN 5 APRIL 1995				(1) Hemorragische koortsen zoals Ebola-, Lassa- en Marburgkoorts e.a.					
<i>Indeling in functie van afnemende urgentiemaatregelen</i>				(2) Meningitis door <i>Haemophilus influenzae</i> serotype b.					
				(3) Protozoaire besmettingen van het centrale zenuwstelsel.					
				(4) Rickettsiosen, andere dan vlektyfus.					
				(5) Elk gastro-enteritisincident, met minstens 3 gevallen, dat niet veroorzaakt wordt door voedselinname.					
				(6) Voedselintoxicatie en voedselinfectie					
Groep I: aan te geven door elke arts en elk laboratorium binnen 24 uur.									
Groep II: aan te geven door elke arts en elk laboratorium binnen 48 uur.									

WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT VOLKSGEZONDHEID

Dienst Epidemiologie
Germaine Hanquet
Geneviève Ducoffre

Fax: 02 642 54 10
e-mail: germaine.hanquet@iph.fgov.be
Tel.: 02 642 57 77

PEILLABORATORIA NETWERK

Aantal gediagnosticeerde gevallen gedurende de observatieperiode (weken 14-26) voor 2007
en vergelijking tussen het cumulatief aantal sinds begin 2006 (weken 01-26)

kiemen \ weken	BRUSSEL ^a			VLAANDEREN ^a			WALLONIE ^a			ONBEKEND ^a			TOTAAL		
	2007		2006	2007		2006	2007		2006	2007		2006	2007		2006
	14-26	01-26	01-26	14-26	01-26	01-26	14-26	01-26	01-26	14-26	01-26	01-26	14-26	01-26	01-26
Adenovirus	139	277	21	72	132	155	22	48	31	3	7	6	236	464	213
B. pertussis	8	17	16	28	65	27	11	34	28	5	34	4	52	150	75
B. burgdorferi ^{i+j}	5	5	9	115	237	333	37	96	85	3	6	10	160	344	437
Campylobacter	109	210	160	796	1504	1710	335	587	422	22	46	39	1262	2347	2331
C. psittaci					2									2	
C. trachomatis	176	400	179	232	511	487	70	138	98	18	27	13	496	1076	777
Cryptococcus ^f	2	2		1	4	1	1	2	1			1	4	8	3
Cryptosporidium			3	20	53	71	15	28	13	1	1	4	36	82	91
Cyclospora ^d				4	5	1	4	6	2	1	1		9	12	3
E. histolytica ^d	1	14	20	32	65	57	6	17	11		3	5	39	99	93
E. coli (VTEC + EHEC)	1	1	9	116	139	17	2	4	2				119	144	28
Giardia	1	3	5	5	7	16	2	7	3			1	8	17	25
H. influenzae ^g	16	40	31	139	294	372	35	81	93	8	12	10	198	427	506
Hantavirus ^d	2	4	8	10	23	19	6	12	3				18	39	30
Hepatitis A	5	6	1	16	22	8	69	106	62	1	3	8	91	137	79
Hepatitis B	19	36	4	17	32	83	4	12	10		1	6	40	81	103
Hepatitis C ⁱ	21	42	6	37	98	99		5	14	5	7	4	63	152	123
Influenza A	4	16	13	37	111	201	4	16	27	4	16	39	49	159	280
Influenza B	6	494	68	12	601	234	3	83	34		16	1	21	1194	337
L. pneumophila (bact. + serol.)	2	13	51	1	14	263	1	5	19		1	1	4	33	334
L. pneumophila (urine)	2	8		1	2	3	3	3	4	3	3	2	9	16	9
Listeria ^d	3	4		5	9	10	1	2	3			1	9	15	14
Morbillivirus			3	11	18	12	3	6	6				14	24	21
M. pneumoniae			1			2			1						4
N. gonorrhoeae	43	98	135	359	1055	1960	91	206	672	3	14	32	496	1373	2799
N. meningitidis ^d	32	69	46	62	132	138	14	27	17	3	4	7	111	232	208
Parainfluenza	7	10	11	16	47	40	14	32	26				37	89	77
Parvovirus B19	102	138	11	58	80	48	15	27	24	3	4	5	178	249	88
Plasmodium ^d	4	5	3	21	35	19	1	4	19			1	26	44	42
RSV	12	26	23	13	36	35	4	20	11	1	1	4	30	83	73
Rotavirus	50	315	112	53	707	480	40	388	255	2	19	9	145	1429	856
Rubivirus	115	368	372	1069	2401	5247	300	752	1814	21	50	91	1505	3571	7524
S. enteritidis ^f	3	6	10	3	3	13		5	7				6	14	30
S. hadar ^f	12	20	23	116	168	191	24	43	63	20	29	41	172	260	318
S. typhimurium ^f		1		10	16	4	3	4	1	1	2	2	14	23	7
Salmonella andere ^f	20	36	44	342	563	450	111	174	230	54	111	130	527	884	854
Shigella	13	27	20	92	165	190	26	52	85	15	38	36	146	282	331
S. pneumoniae ^k	2	5	8	19	42	34	3	8	12		1	1	24	56	55
S. pyogenes ^c	22	61	86	133	316	341	50	116	183	4	8	5	209	501	615
Y. enterocolitica		1	11	16	38	52	7	15	25		1	1	23	55	89
	1	2	9	37	73	80	8	21	22		2	3	46	98	114
TOTAAL	960	2780	1532	5377	9823	13505	1814	3192	4438	221	468	523	9330	16263	19998
aantal laboratoria ^e		15	15		57	59		37	36					109	110
% deelname ^b	79	84	85	86	91	91	73	81	90				81	87	90

a verdeling volgens de locatie van de patiënt
b deelnamepercentage van de peillaboratoria : (aantal opgestuurde formulieren / aantal verwachte formulieren) x 100
c diepe isolaties
d referentielaboratorium + peillaboratoria
e verdeling volgens de locatie van het laboratorium
f referentielaboratorium
g diepe isolaties behalve ooretter
h alleen CSV
i nieuwe + oude gevallen
j verdachte + bevestigde gevallen

OVERZICHT VAN DE WETTELIJK TE MELDEN INFECTIEZIEKTEN⁽¹⁾

Groep I	Groep II	
Botulisme Febris recurrens Hemorragische koorts Legionellose Malaria (inheems) Meningococcose Pest Poliomyelitis Rabies Vlektyfus Elke ernstige besmettelijke ziekte die een epidemisch karakter dreigt aan te nemen.	Brucellose Buiktyfus Cholera Difterie Gastro-enteritis (>2 gevallen) ⁽²⁾ Gele koorts Gonorrhoe H. influenzae type b meningitis Hantavirose Hepatitis A Hepatitis B Hepatitis C Kinkhoest	Leptospirose Listeriose Miltvuur Protozoaire infecties c.z.s. ⁽³⁾ Psittacose Rickettsiose ⁽⁴⁾ Scabies Shigellose Syfilis Tetanus Trichinose Tuberculose
Onmiddellijk telefonisch te melden ziektes door het lab en door de arts, schriftelijk te bevestigen binnen 24 uur	Te melden binnen 48 uur na de diagnose door lab en arts	

1 Vermoedelijke en geconfirmeerde gevallen.

2 Elke gastro-enteritis met meer dan twee gevallen uit dezelfde groep, met dezelfde kiem, binnen één week.

3 Protozoaire infecties van het centrale zenuwstelsel (amoebenmeningitis).

4 Rickettsiosen andere dan vlektyfus

TOEZICHT VOLKSGEZONDHEID*

Coördinatie infectieziekten

Dr. Geert Top, Emmanuel Robesyn
 Koning Albert II laan 35, bus 33, 1030 BRUSSEL
 tel.: 02 553 35 85 fax: 02 553 36 16

e-mail: geert.top@wvg.vlaanderen.be,
 emmanuel.robresyn@wvg.vlaanderen.be

Antwerpen

Dr. Koen De Schrijver
 Lange Kievitstraat 111-113, bus 31,
 2018 ANTWERPEN
 tel.: 03 224 62 04 fax: 03 224 62 01

e-mail: koen.deschrijver@wvg.vlaanderen.be

Limburg

Dr. Annemie Forier
 Koningin Astridlaan 50, bus 7, 3500 HASSELT
 tel.: 011 74 22 40 fax: 011 74 22 59

e-mail: anmarie.forier@wvg.vlaanderen.be

Oost-Vlaanderen

Dr. Ruud Mak
 Elf Julistraat 45, 9000 GENT
 tel.: 09 244 83 60 fax: 09 244 83 70

e-mail: ruud.mak@wvg.vlaanderen.be

Vlaams-Brabant

Dr. Petra Claes
 Brouwersstraat 1, bus 4, 3000 LEUVEN
 tel.: 016 29 38 58 fax: 016 29 37 69

e-mail: petra.claes@wvg.vlaanderen.be

West-Vlaanderen

Dr. Ruud Mak
 Spanjaardstraat 15, 8000 BRUGGE
 tel.: 050 44 50 70 fax: 050 34 28 69

e-mail: ruud.mak@wvg.vlaanderen.be

Permanentienummer meldingen infectieziekten: 02-512 93 89 (buiten de kantooruren)

* Toezicht Volksgezondheid staat in voor bron- en contactopsporing en coördinatie van de profylactische maatregelen bij het voorkomen van infectieziekten.