

Artikelen

Zoönotische infecties met *Streptococcus suis* in Nederland

C. Schultsz, D. van Dijk, J.A. Wagenaar, A. van der Ende

De dreiging van zoönotische infecties voor de algemene volksgezondheid wordt in toenevende mate erkend. Zo publiceert het RIVM jaarlijks het rapport De Staat van Zoönosen en werd in 2010 het rapport *Emerging zoonoses: early warning and surveillance in the Netherlands* gepubliceerd. (1) In het laatste rapport wordt een risicoanalyse weergegeven met daarin de belangrijkste verwekkers die thans of mogelijk in de toekomst bijdragen aan de last van zoönotische infecties. Een van die verwekkers is *Streptococcus suis*, een bacteriële verwekker van met name meningitis en sepsis, waarvan varkens het belangrijkste reservoir vormen. Mede omdat *S. suis*-infecties bij de mens niet meldingsplichtig zijn en alleen isolaten van patiënten met meningitis ingestuurd worden naar het Nederlands Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRLBM), is er weinig bekend over het vóórkomen van *S. suis*-infecties bij de mens in Nederland. Hier beschrijven we de belangrijkste kenmerken van zoönotische *S. suis*-infecties en gaan in op het belang van surveillance.

Streptococcus suis in de varkenshouderij

S. suis is een Gram-positieve bacterie waarvan 33 serotypen zijn beschreven op basis van antigenen verschillen tussen kapselpolysacchariden. Gezonde varkens kunnen tegelijkertijd verschillende *S. suis*-serotypen in de tonsillen, bovenste luchtwegen, maag-darmstelsel en urogenitaal stelsel dragen. Een aantal serotypen (in Europa 1, 2, 7, 9, 14) is geassocieerd met klinische infecties in varkens. *S. suis* veroorzaakt wereldwijd enorme economische schade in de varkenshouderij. Belangrijkste aandoeningen bij varkens zijn meningitis en sepsis, artritis en pneumonie. *S. suis* is een voorwaardelijk pathogeen. Situaties waarbij *S. suis* klinische problemen kan geven zijn stress (bijvoorbeeld spenen, samenvoegen van tomen (biggenworpen)), situaties waarbij wondjes optreden of virale infecties. *S. suis* is een van de belangrijkste redenen voor antibioticagebruik in de varkenshouderij. (2) *S. suis* kan verticaal worden overgedragen van zeug op big maar horizontale transmissie, bijvoorbeeld feco-oraal of via neus-neuscontact, komt ook voor. Er is geen geregistreerd effectief vaccin in Nederland voor gebruik in varkens. Op basis van een isolaat van een varkensbedrijf kan een *autovaccin* (killed whole cell vaccine) worden gemaakt waarvan de werkzaamheid lijkt te verschillen per serotype. (3) Een dergelijk autovaccin mag wettelijk alleen worden toegepast op het varkensbedrijf waar het isolaat van afkomstig is. Vaccinatie wordt ingezet ter vermindering van klinische verschijnselen. *S. suis* wordt sporadisch ook geïsoleerd bij andere dieren zoals honden en paarden. In Nederland is er geen surveillance voor *S. suis*-infecties in de dierhouderij. Dat infecties op grote schaal voorkomen is bekend op basis van resultaten van

diagnostisch onderzoek bij de zieke dieren die aangeboden worden voor sectie bij veterinaire instituten of dierenartspraktijken. In bijna de helft van alle secties speelt *S. suis* mogelijk een rol. (4)

Humane infecties met *Streptococcus suis*

Zoönotische infecties met *S. suis* worden vooral beschreven in gebieden met een hoge varkensdichtheid. De zoönotische infecties hebben bijna uitsluitend betrekking op stammen met serotype 2 en in geringe mate met serotype 14. (5) De eerste serie patiënten met beschrijving van *S. suis*-infecties die in de internationale literatuur is verschenen, werd in 1988 gepubliceerd en ging over Nederlandse patiënten die gemeld waren bij het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRLBM) in het Academisch Medisch Centrum. (6) Sindsdien is er een aantal publicaties verschenen die Nederlandse patiënten met *S. suis*-infectie beschrijven. (7-10) De meerderheid van *S. suis*-infecties wordt echter gerapporteerd uit Zuidoost Azië. Recente studies hebben aangetoond dat *S. suis* de belangrijkste verwekker is van meningitis bij volwassenen in Vietnam. (11) Ook vanuit het noorden van Thailand worden relatief grote aantallen infecties gerapporteerd, inclusief uitbraken. (12) De grootste uitbraak van *S. suis*-serotype 2-infecties vond plaats in de provincie Sichuan in China in 2005 met 215 gerapporteerde patiënten waarvan 38 overleden. (13) Deze uitbraak vond plaats op het moment dat er ook bij varkens sprake was van hoge sterfte, vermoedelijk door

(co-) infecties met *S. suis*-serotype 2. In Europa kunnen *S. suis*-infecties als beroepsziekte beschouwd worden omdat infecties met name vóórkomen bij personen die beroepshalve direct zijn blootgesteld aan varkens zoals varkenshouders en slachthuis-medewerkers. In tegenstelling tot de situatie in Europa beperken *S. suis*-infecties in Zuidoost Azië en China zich niet tot specifieke beroepsgroepen. In een patientcontroleonderzoek uitgevoerd bij patiënten met meningitis in Vietnam werd, een significante associatie aangetoond met consumptie van hoogrisicovoedsel, zoals rauw varkensbloed, gefermenteerd varkensvlees en varkensdarmen, in de 14 dagen voordat de klinische verschijnselen begonnen. (14) Consumptie van dergelijk voedsel was ook geassocieerd met ziekte tijdens uitbraken van *S. suis*-infecties in Thailand. (12) De besmettingsroute van de epidemie in China in 2005 is nooit definitief vastgesteld maar het is waarschijnlijk dat zowel directe expositie aan zieke varkens of varkensproducten als consumptie van besmet vlees heeft bijgedragen aan de hoge incidentie van infecties. (13)

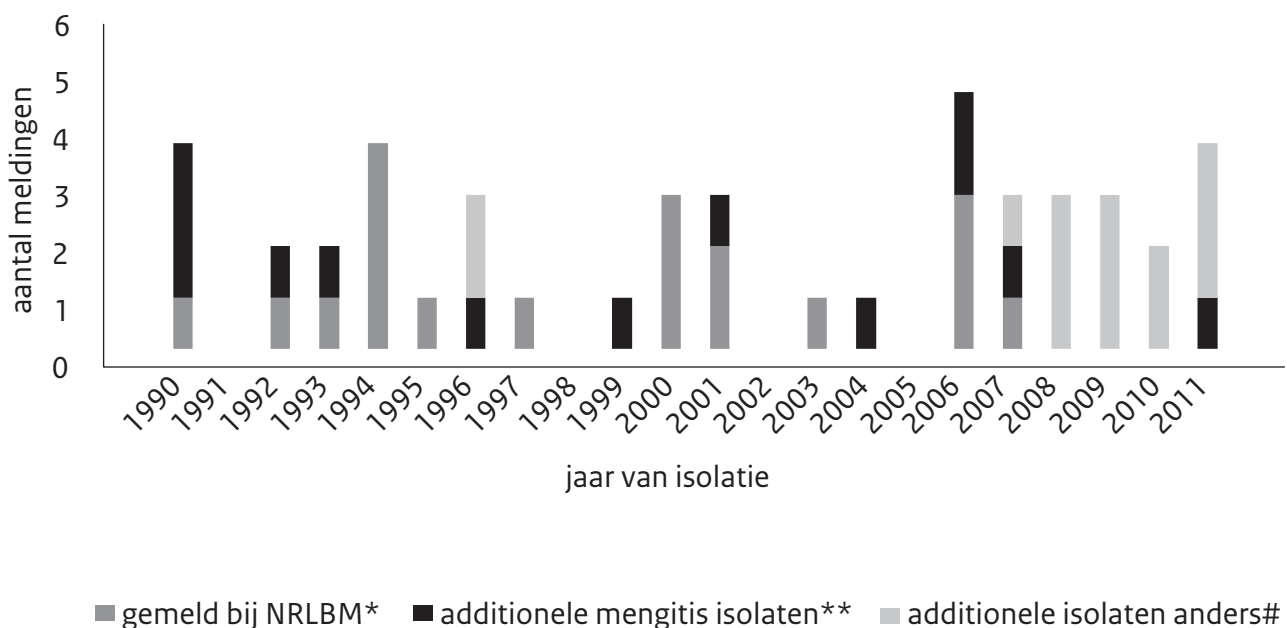
Meningitis en sepsis zijn de belangrijkste klinische manifestaties van *S. suis*-infectie. Net als bij andere gekapselde bacteriële verwekkers van meningitis en sepsis, zoals *Streptococcus pneumoniae* en *Neisseria meningitidis*, kan bacteriëmie gepaard gaan met een sepsis-syndroom en huidafwijkingen ten gevolge van stollingstoornissen. Opmerkelijk voor *S. suis*-meningitis is de zeer hoge incidentie van onomkeerbaar gehoorverlies dat zich al in een zeer vroeg stadium van de ziekte manifesteert. In een studie in Vietnam werd bij meer dan 50% van patiënten met meningitis na 6 maanden follow-up matig tot ernstig gehoorverlies vastgesteld. (5) *S. suis* is over het algemeen goed gevoelig voor penicilline en ceftriaxon. De gerapporteerde sterfte ten gevolge van infectie met *S. suis* varieert tussen 3-7% bij patiënten met meningitis en 60% bij patiënten met sepsis. (5)

Diagnostiek van *Streptococcus suis*-infecties

S. suis is in het Gram-preparaat niet te onderscheiden van *Streptococcus pneumoniae* en groeit met grijs-witte alphahemolytische kolonies op een bloedplaat. Het is niet moeilijk om in het klinisch microbiologisch laboratorium *S. suis* te kweken uit liquor of bloed met de gebruikelijke microbiologische kweektechnieken. *S. suis* kan geïdentificeerd worden met commerciële systemen zoals API20Strep. Desondanks worden *S. suis*-infecties gemist omdat een kweek van vergroenende streptokokken als contaminatie wordt beschouwd of omdat de bacterie onjuist geïdentificeerd wordt. (5) Het serotype kan bepaald worden met behulp van latexagglutinaties met specifieke antisera en voor een beperkt aantal serotypen met behulp van PCR (Polymerase Chain Reaction). Serotyping wordt alleen in referentielaboratoria uitgevoerd.

Onderrapportage van zoönotische *Streptococcus suis*-infecties in Nederland

Het NRLBM verricht passieve surveillance van bacteriële meningitis in Nederland. In de periode 1991-2011 werden 18 patiënten met *S. suis*-meningitis gemeld bij het NRLBM terwijl in de periode 1968-1984, 30 meningitisisolaten werden ontvangen. (6) Het aantal gemelde patiënten in de periode 1991-2011 was niet gelijk verdeeld over de jaren, in de periode 2008-2011 werden geen patiënten gemeld. (Figuur 1) Deze gegevens suggereren een afname van de incidentie van *S. suis* meningitis in Nederland. De



Figuur 1 Aantal bij het NRLBM gemelde *Streptococcus suis*-isolaten in de periode 1990-2011 en aantal aanvullende isolaten na inventarisatie
 *NRLBM: Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis ** Gebaseerd op kweek van *S. suis* uit liquor en/of bloed # *S. suis* gekweekt uit andere materialen dan liquor en/of bloed of bron onbekend

Tabel 1 Retrospectief gerapporteerde *Streptococcus suis*-infecties door 28 medische microbiologische laboratoria in 2012

Leeftijd	Geslacht (M/V)	Klinisch beeld	Bron van positieve kweek	Afnamedatum
41	m	onbekend	liquor	7-03-1990
66	m	onbekend	bloedkweek	31-07-1990
39	m	onbekend	liquor, bloedkweek	7-11-1990
74	m	onbekend	bloedkweek	23-01-1992
54	onbekend	onbekend	bloedkweek	10-06-1993
38	m	onbekend	keeluitstrijk	28-06-1996
72	m	onbekend	onbekend	8-11-1996
54	m	meningitis	bloedkweek	18-11-1996
70	m	onbekend	bloedkweek	7-04-1999
49	m	meningitis	liquor, bloedkweek	24-05-2001
0	m	onbekend	bloedkweek	26-4-2004
62	m	onbekend	liquor, bloedkweek,	4-5-2006
59	m	onbekend (varkenshouder)	bloedkweek	21-07-2006
0	f	urinewegsinfectie	Urine	12-10-2007
54	m	flegmone van handfractuur (varkenshouder)	bloedkweek	17-12-2007
58	f	peritonitis bij peritoneaal dialyse; bijt-wond van kat in vinger	dialysaat	19-9-2008
41	f	onbekend	urine	18-12-2008
86	m	onbekend	gallig buikvocht	19-12-2008
52	f	duimwond	wondkweek	15-05-2009
36	f	wond na caviabeet	wondkweek	13-07-2009
37	m	wond	wondkweek	6-08-2009
25	f	urinewegsinfectie	urine	5-10-2010
29	m	keel abces	abcesvocht	9-11-2010
70	f	onbekend	urine	8-4-2011
71	m	-	pus-osteosynthese	10-6-2011
50	m	onbekend	liquor, bloedkweek	5-07-2011
70	m	onbekend	urethra-uitstrijk	22-12-2011
onbekend	f	sepsis na hondenbeet in hand	wondkweek hand	Onbekend

daling kan echter ook het gevolg zijn van gebrekkige melding van patiënten met *S. suis*-meningitis door de microbiologische laboratoria. Om een indruk te krijgen van de melding van *S. suis*-meningitis aan het NRLBM verrichtten wij in 2012 een retrospectief inventarisatieonderzoek onder Nederlandse microbiologische laboratoria.

Wij verstuurden een eenvoudige vragenlijst naar 57 medisch microbiologische laboratoria in Nederland via email. Huisartsenlaboratoria werden niet aangeschreven. Deelnemende laboratoria werd gevraagd in het laboratoriuminformatiesysteem na te gaan of en bij welke patiënten *S. suis* werd gekweekt in de afgelopen jaren, bij voorkeur in de periode van 1991-2012. Vervolgens werden zij verzocht om van elk isolaat enkele relevante bijbehorende (anonieme) gegevens in te vullen. Tevens werd gevraagd aan te geven vanaf welk jaar gegevens beschikbaar waren in het laboratoriuminformatiesysteem. Hierna werden laboratoria eenmalig telefonisch benaderd en zo nodig een tweede maal via email indien laboratoria niet reageerden. De laboratoria die isolatie van *S. suis* rapporteerden werd via email gevraagd aanvullende informatie te leveren over de beschikbaarheid van isolaten en de gebruikte methode voor identificatie van *S. suis*.

Wij ontvingen gegevens van 28 laboratoria (49%). Vijf laboratoria waren niet in staat met zekerheid isolatie van *S. suis* uit te sluiten of aan te tonen omdat het laboratoriuminformatiesysteem geen

code bevatte voor *S. suis*. *S. suis* werd in deze systemen ondergebracht binnen andere categorieën, bijvoorbeeld *S. viridans*. Voor 10 laboratoria waren alleen gegevens van kweekresultaten in het laboratoriuminformatiesysteem beschikbaar die waren verkregen in de recente periode van 10 jaar of korter. Twaalf laboratoria rapporteerden 29 patiënten bij wie *S. suis* was geïsoleerd. (Tabel 1) Van deze 29 patiënten was er slechts één reeds bekend bij het NRLBM. (15) Bij 13 van de overige 28 patiënten werd *S. suis* uit bloed en/of liquor gekweekt. (Tabel 1) Bij 2 van deze patiënten werd meningitis gerapporteerd, van 11 patiënten was het klinisch beeld onbekend of slecht omschreven. Bij de overige 15 patiënten werd *S. suis* vooral geïsoleerd uit wonden of urine. Wondinfecties waren geassocieerd met blootstelling aan dieren waaronder niet alleen varkens maar ook honden, cavia's en katten. In 2 gevallen was *S. suis* geïsoleerd bij zeer jonge kinderen. (Tabel 1) Voor 26 isolaten was de methode van identificatie bekend. De meerderheid (20 isolaten) was als *S. suis* geïdentificeerd met behulp van API20 Strep, 5 isolaten met VITEK en 1 isolaat met MALDI-TOF. Voor 1 isolaat was het serotype bepaald (serotype 2). Geen van de isolaten uit wond of urine waren beschikbaar voor aanvullende identificatie of serotyping.

Met een beperkte inventarisatie werd een aantal ernstige *S. suis*-infecties geïdentificeerd die niet waren geregistreerd via het NRLBM. Bovendien suggereren deze gegevens dat *S. suis* een oorzaak van zoönotische wondinfecties kan zijn waarvan de bron

zich mogelijk niet beperkt tot varkens. Dergelijke infecties zijn nog niet eerder beschreven. Het retrospectieve karakter van deze inventarisatie maakt dat het lastig is te verifiëren of infecties terecht aan *S. suis* zijn toegeschreven. *S. suis* is ook nooit eerder beschreven als oorzaak van humane urineweginfecties. Het is de vraag of het hier werkelijk om *S. suis* gaat of dat er sprake is van foutieve identificatie. Zo is het mogelijk bij identificatie met API20Strep *Aerococcus urinae* met *S. suis* te verwarren. Tenslotte zijn *S. suis*-infecties nooit eerder bij kinderen beschreven en ook voor deze gevallen geldt dat niet meer valt te achterhalen in hoeverre identificatie juist was.

Er zijn geen exacte gegevens over het aantal personen dat risico loopt op een *S. suis*-infectie op grond van het feit dat zij nauw contact hebben met varkens, zoals varkenshouders en hun familieleden die assisteren bij de werkzaamheden, slachthuismedewerkers, slagers en dierenartsen. Een grove schatting, gebruikmakend van gegevens op het internet van verschillende organisaties (16), resulteerde in een aantal variërend tussen 26.000-45.000 personen in 2011. De blootstelling en het risico zullen binnen deze beroepsgroepen overigens verschillend zijn en afhankelijk zijn van de 'plaats' in de productieketen. Wanneer we aannemen dat de patiënten met positieve liquor en/of bloedkweek in bovenstaande inventarisatie een meningitis hadden, dan komt het totaal aantal bekende meningitispatiënten in de periode 1991-2011 op 31, op grond van de meldingen bij het NRLBM gecombineerd met de gegevens uit de inventarisatie. Hiermee komt de jaarlijkse incidentie van meningitis ten gevolge van *S. suis* bij personen die nauw contact hebben met varkens op 3,4-5,6/100.000. Deze incidentie is beduidend hoger dan die van *S. pneumoniae*-meningitis in de algemene volwassen populatie in Nederland, die varieert tussen 0,2 en 2,1/100.000 afhankelijk van de leeftijdsgroep (17) en is ook hoger dan het geschatte risico op *S. suis*-meningitis (6) in de jaren tachtig van de vorige eeuw. De schatting van deze incidentie geeft de ondergrens aan van de werkelijke *S. suis*-meningitisincidentie gezien de beperkte beschikbare informatie in de laboratoriuminformatiesystemen die verkregen werd van slechts de helft van de medisch microbiologische laboratoria.

Conclusies

Op basis van gegevens van het NRLBM en mede op grond van onze aanvullende inventarisatie concluderen we dat *S. suis* een belangrijk risico vormt voor personen die nauw contact hebben met varkens. Overdracht van *S. suis* vanuit andere bronnen, zoals huisdieren, is niet uitgesloten. *S. suis*-meningitis wordt ondergerapporteerd waardoor het risico op ernstige *S. suis*-infectie mogelijk onderschat wordt. Het is van belang inzicht te krijgen in het vóórkomen van *S. suis*-infecties ten gevolge van contact met andere dieren en als mogelijke oorzaak van wond- en urineweginfecties. Hiervoor is het niet alleen nodig om een surveillance systeem op te zetten maar is het ook noodzakelijk de diagnostiek te optimaliseren en bij artsen-microbiologen het belang van een volledige identificatie van vergroenende streptokokken die worden gekweekt bij patiënten met meningitis, sepsis, wondinfecties en urineweg infecties, te benadrukken.

De auteurs bedanken de deelnemende medisch microbiologische laboratoria voor hun bijdrage.

Auteurs

C. Schultsz^{1,2}, D. van Dijk¹, J.A. Wagenaar³, A. van der Ende^{2,4}

1. Afdeling Global Health-Amsterdam Institute for Global Health and Development, Academisch Medisch Centrum Amsterdam
2. Afdeling Medische Microbiologie, Academisch Medisch Centrum Amsterdam
3. Departement Infectieziekten en Immunologie, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht
4. Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis, Academisch Medisch Centrum Amsterdam

Correspondentie
schultsz@gmail.com

Literatuur

1. Van der Giessen JWB van de GA. Emerging zoonoses: early warning and surveillance in the Netherlands. 2010;
2. Van der Peet-Schwering CMC, Binnendijk GP, Kuijken N, Raymakers R, Lamers J. Beheersing van Streptococcus suis bij gespeende biggen door managementmaatregelen, Rapport 119. 2008;119. Available from: <http://edepot.wur.nl/26202>
3. Dekker, CN, Bouma, A, Daemen, AJ, van Leengoed, LA, Jonker, FH, Wagenaar, JA, et al. Homologous whole bacterin vaccination is not able to reduce Streptococcus suis serotype 9 strain 7997 transmission among pigs or colonization. Vaccine. 30(7):1379-87.
4. <http://www.gddeventer.com/varken/voor%20dierhouders/diergezondheid/dierziekten/streptococcus-suis/inleiding-streptococcus-suis>
5. Wertheim HF, Nghia HD, Taylor W, Schultsz C. Streptococcus suis: an emerging human pathogen. Clin Infect Dis. 2009;48(5):617-25.
6. Arends JP, Zanen HC. Meningitis caused by Streptococcus suis in humans. Clin Infect Dis. 1988;10(1):131-7.
7. De Ceuster LME, van Dillen JJ, Wever PC, Rozemeijer W, Louwerse ES. [Streptococcus suis meningitis in a meat factory employee]. Ned. Tijdschr. Geneesk. 2012;156(44):A5080.
8. Halaby T, Hoitsma E, Hupperts R, Spanjaard L, Luirink M, Jacobs J. Streptococcus suis meningitis, a poacher's risk. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000;19(12):943-5.
9. Van de Beek D, Spanjaard L, de Gans J. Streptococcus suis meningitis in the Netherlands. The Journal of infection. 2008;57(2):158-61.
10. Van Jaarsveld BC, van Kregten E, van Kesteren RG, Rozenberg-Araska M, Bartelink AK. [Fulminant sepsis caused by Streptococcus suis]. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1990 Jul 28;134(30):1462-4.
11. Ho Dang Trung N, Le Thi Phuong T, Wolbers M, Nguyen Van Minh H, Nguyen Thanh V, Van MP, et al. Aetiologies of Central Nervous System Infection in Viet Nam: A Prospective Provincial Hospital-Based Descriptive Surveillance Study. Plos One. 2012;7(5):e37825.

12. Takeuchi D, Kerdsin A, Pienpringam A, Loetthong P, Samerchea S, Luangsuk P, et al. Population-based study of *Streptococcus suis* infection in humans in Phayao Province in northern Thailand. *Plos One*. 2012;7(2):e31265.
13. Tang J, Wang C, Feng Y, Yang W, Song H, Chen Z, et al. Streptococcal toxic shock syndrome caused by *Streptococcus suis* serotype 2. *Plos Med*. 2006;3(5):e151.
14. Ho DT, Le TP, Wolbers M, Cao QT, Nguyen VM, Tran VT, et al. Risk factors of *Streptococcus suis* infection in Vietnam. A case-control study. *Plos One*. 2011;6(3):e17604.
15. Schultsz C, Jansen E, Keijzers W, Rothkamp A, Duim B, Wagenaar JA, et al. Differences in the population structure of invasive *Streptococcus suis* strains isolated from pigs and from humans in The Netherlands. *Plos One*. 2012;7(5):e33854.
16. Bedrijven-Informatienet van het LEI; www.arbeidsmarkttagrofood.nl; Centraal Bureau voor de Statistiek; www.collandarbeidsmarkt.nl; www.stichtingkpv.nl
17. Jaarverslag NRLBM 2010, <http://www.amc.nl/web/Het-AMC/Afdelingen/Medische-afdelingen/Medische-Microbiologie/Onderafdelingen/Het-Nederlands-Referentielaboratorium-voor-Bacteriële-Meningitis.htm>