

worden gehouden met figuren en tabellen, waarvoor ruimte tussen de tekst moet worden gereserveerd. Dit millimeterwerk spreekt sommigen aan; het geeft zeker bevrediging na een tijd van onderzoek de resultaten als gemonteerde pagina's naar de offset-drukker te brengen, en bovendien maakt het alles een stuk goedkoper.

Drukken. Veel fraaiër, en dus ook duurder, is een gedrukt proefschrift. De kostprijs wordt door twee factoren bepaald: de noodzaak de tekst opnieuw in te voeren in de computer van de fotozetmachine en het fotozetprocédé zelf. Dit is een frustrerende situatie omdat onvermijdelijk nieuwe typefouten ontstaan. Vervelend is dat de meeste computers die een fotozetmachine sturen, niet kunnen worden gevoed met de diskettes uit het systeem waarmee de tekst is vervaardigd; van standaardisatie is helaas geen sprake.

Toch lukte het ons om op eenvoudige wijze dit probleem te omzeilen en de kosten te beperken. Onze proefschriften werden op de TTX 90-tekstverwerker van Honeywell Bull vervaardigd en bij navraag bleek dat er twee drukkerijen waren die een dergelijk systeem gebruikten als sturing voor hun fotozetmachine. Daarmee was het probleem van de baan: alleen de diskette werd aan de drukker overhandigd. Deze hoefde slechts zetinstructies toe te voegen (cursief, vette letter, hoeveel punts letter enz.) waarna het fotozetsel binnen twee dagen foutloos klaar was. Alle „formatting” instructies bleven zo behouden: alinea's,

inspringen, en bijzondere tekens. Deze methode is toepasbaar voor nagenoeg alle stand alone-tekstverwerkers en ook voor teksten die op een gangbare professionele microcomputer zijn vervaardigd. Er zijn „vertaalprogramma's”, maar deze zijn niet overal beschikbaar. Ook kan overdracht van tekst via een modem en een telefoonlijn plaatsvinden van personal computer naar fotozetcomputer via de gestandaardiseerde z.g. ASCII code.

Als de tekst is gemaakt op een computer die met een zeer groot systeem is verbonden, zoals SARA (Stichting Academisch Rekencentrum Amsterdam), is het misschien mogelijk een daar aanwezige fotozetmachine te benutten. Wel moet men dan zelf de fotozetinstructies toevoegen, bijv. met het programma TECH. Kennis van druktechniek is vereist, terwijl het doorgronden van het programma veel tijd zal kosten. Voor de meeste promovendi zal dat te veel gevraagd zijn.

Het belangrijkste advies bij de voorbereiding van een proefschrift is om in een vroeg stadium met uitgever en zetter te overleggen of de systemen compatibel zijn om onaangename verrassingen te voorkomen, want juist hier gelden alle wetten van Murphy.

De schrijvers bedanken de heer P.A. van der Wouw voor zijn advies.

November 1984

OORSPRONKELIJKE STUKKEN

Chronische meningokokkensepsis, een vergeten ziekte

L. SPANJAARD, P. BOL EN H.C. ZANEN

Neisseria meningitidis is berucht als verwekker van acute meningitis en (of) sepsis. Minder bekend is dat deze bacterie ook een ziektebeeld kan veroorzaken met een langduriger en lichter beloop: chronische meningokokkensepsis (CMS). Sinds de eerste beschrijving door Salomon in 1902 zijn naar schatting 200 patiënten in de literatuur vermeld,^{1,2} vooral voor en tijdens de Tweede Wereldoorlog, waarvan enkelen in dit tijdschrift.³⁻⁵ Als gevolg van de gevoeligheid van *N. meningitidis* voor vele antimicrobiële middelen en het toenemende gebruik van deze farmaca worden de laatste jaren meestal sporadische gevallen gemeld.⁶⁻¹⁰ De diagnose wordt echter vaker gesteld

Zie ook de artikelen op bl. 341 en 355.

SAMENVATTING

Chronische meningokokkensepsis (CMS) wordt gekenmerkt door koorts, huidafwijkingen en gewrichtspijn, die meestal intermitterend voorkomen en weken kunnen duren. Complicaties zoals meningitis of carditis doen zich soms voor. De ziekte wordt meestal laat herkend doordat velen het ziektebeeld niet kennen en doordat vaak diverse bloedkweken nodig zijn voor een positief resultaat.

Beschreven worden 14 patiënten en geschat wordt dat CMS 2% van de gevallen van meningokokkenziekte in Nederland uitmaakt. Voor de pathogenese zijn afweerstoornissen bij de patiënt waarschijnlijk belangrijker dan bijzondere eigenschappen van de bacterie.

Universiteit van Amsterdam, Vakgroep Medische Microbiologie, afd. Bacteriologie, Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam.

L. Spanjaard, P. Bol, artsen, en prof.dr. H.C. Zanen, bacterioloog.

Correspondentie-adres: L. Spanjaard.

wanneer men op het ziektebeeld let.^{11 12} Typisch voor de ziekte zijn intermitterende koorts, maculopapuleuze erupties en gewrichtspijnen;² Dock noemde een meningokokkensepsis chronisch, wanneer er ten minste een week koorts was zonder meningeale prikkelingsverschijnselen.¹³

Gedurende een onderzoek naar de epidemiologie van bacteriële meningitis in Nederland zijn wij 14 patiënten met CMS tegengekomen. Het bleek dat behandelende artsen het ziektebeeld vaak niet (her)kenden en dat de positieve bloedkweek met *N. meningitidis* dan een verrassing was. Het doel van dit artikel is het bestaan van CMS weer in herinnering te brengen door deze 14 patiënten te beschrijven.

Herkomst van stammen en patiënten

Bacteriestammen. Door het Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (RBM) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne worden sinds 1959 uit heel Nederland stammen van *N. meningitidis* verzameld, die geïsoleerd zijn bij patiënten met meningitis en (of) sepsis.¹⁴ Serogroepering en -typering geschiedt zoals elders is beschreven.¹⁵

Patiëntengegevens. Voor een onderzoek naar de epidemiologie van bacteriële meningitis in Nederland hebben wij de dossiers ter inzage gevraagd van alle patiënten die opgenomen zijn geweest in één van de ziekenhuizen binnen het gebied van de bacteriologische streeklaboratoria te Deventer (het betreft de periode 1959-1981), Eindhoven (1959-1981), Haarlem (1970-1981) en Leeuwarden (1970-1981) en die door inzending van de bij hen geïsoleerde stammen in de verzameling van het RBM vertegenwoordigd zijn. Verder hebben wij de ontslagbrieven opgevraagd van alle patiënten, van wie de in 1983 naar het RBM gezonden bacteriestammen wezen op de diagnose meningitis en (of) sepsis door *N. meningitidis*. Ook hebben we van enkele patiënten gegevens verkregen, doordat de bacterioloog ons attent maakte op het bijzondere ziekteverloop. Wij hebben de informatie retrospectief verzameld, zodat gegevens kunnen ontbreken.

Resultaten

Van 14 patiënten met CMS werden klinische en bacteriologische gegevens verzameld (tabel 1). De ziekenhuisopnamen vonden plaats in 1961 (1 maal), in de periode 1975-1979 (6 maal) en in de periode 1980-1983 (7 maal). De man-vrouwratio was 1,8 en de mediane leeftijd 19,5 jaar. Alle patiënten hadden koorts (39 tot 41°C) en bij 10 werd een intermitterend koortsverloop vermeld met een interval van 1 à 5 dagen. Huidafwijkingen kwamen bij alle patiënten voor. Bij 9 patiënten werd melding gemaakt van gewrichtspijnen, zowel aan grote als aan kleine gewrichten.

Eenmaal deed zich een complicatie voor, namelijk meningitis na 1 maand intermitterende koorts (zie tabel 1, pat. F; exantheem ontstond pas vlak voor de meningitis en gewrichtspijn werd niet vermeld. Bij

TABEL 1. KLINISCHE EN BACTERIOLOGISCHE GEGEVENS VAN 14 PATIËNTEN MET CHRONISCHE MENINGOKOKKENSEPSIS IN NEDERLAND, 1961-1983

Patiënt, geslacht leeftijd (in jr.)	Huidafwijkingen		Gewrichts-pijn	Ziekte-duur tot aanvang therapie (in wkn.)	Anti-bioticum***	Sero-groep†
	Aard*	Plaats**				
A, v, 11	mp,ves	extr.gelaat	'hand'	5	P	B
B, v, 18	mp,pu	vooral extr	pols,knie, enkel	2	A	B
C, v, 21	mp	extr,romp	'been,voet'	2	T	B
D, v, 47	er	extr	'extr'	>4	P	NG
E, v, 55	pu	nv	nv	1	P	A
F, m, 2	er,pu	nv	-	4	P	C
G, m, 9	mp	benen	duim	9	P	C
H, m, 12	mp,ves	extr.gelaat	nv	4	P	B
J, m, 14	mp	extr,romp	grote gewricht-ten	5	C	C
K, m, 19	mp,ves, pu	extr	ja, plaats nv	>3	P	B
L, m, 20	mp	extr,rug	knie,'hand', elleboog	4	P	B
M, m, 20	mp	extr	schouder	6	P	A
N, m, 25	mp	hele lichaam	nv	1	P	B
O, m, 52	er,pu	nv	-	2	P	B:2b

*mp: maculopapuleus; ves: vesicleus; pu: purpura; er: erytheem. **nv: niet vermeld; extr: extremiteten. ***P: penicilline; A: ampicilline; T: tetracycline; C: chlooramfenicol. †NG: niet-groepbaar; B:2b: groep B, serotype 2b.

deze patiënt was zowel de liquor- als de bloedkweek positief voor *N. meningitidis*, bij de andere 13 werd de verwekker alleen uit het bloed gekweekt; voor zover een lumbale punctie gedaan was, bleef de liquor-kweek echter negatief. De verwekker bleek in 8 gevallen een serogroep B-stam te zijn (1 maal serotype 2b).

Eén patiënt (pat. M) had als kind meningitis gehad, waarschijnlijk door *N. meningitidis*, één patiënt had hyperthyreïdie en bij een andere patiënt werden aanwijzingen voor lupus erythematoses gevonden; de overige 11 waren altijd gezond geweest.

Vanaf 1980 werd bij 5 van 7 patiënten onderzoek gedaan naar immunoglobulinen en bij 3 naar complementactiviteit. Eenmaal werd een „verlaagd” IgG-gehalte vermeld en tweemaal een „verhoogd” IgE. De complementactiviteit was steeds normaal.

De klachten en verschijnselen verdwenen na het begin van de behandeling zeer snel, meestal binnen een dag. De tijdsduur tussen het begin van de klachten en de start van de behandeling varieerde van 1 tot 9 weken.

Van 8 patiënten is de grootte van de groep met meningokokkenziekte waarvan zij deel uitmaakten, aan ons bekend. Daardoor konden wij een schatting maken van de incidentie van CMS (tabel 2): van alle gevallen van bacteriologisch gedefinieerde meningokokkensepsis bleek 6 à 15% CMS te zijn en van alle gevallen van meningokokkenziekte in Nederland 0,5 à 2,2%. De incidentie van CMS is maximaal 0,05 per 100.000 per jaar uitgaande van 200-300 gevallen van meningokokkenziekte in Nederland per jaar.¹⁴

TABEL 2. HET AANDEEL VAN CHRONISCHE MENINGOKOKKENSEPSIS

	Statusonderzoek		1970-81	Ontslag- brief- onderzoek 1983	Totaal
	1959-1981				
	Deventer e.o.	Eindhoven e.o.	Haarlem en Leeu- warden e.o.		
Meningokokken- ziekte	(a) 188	327	125	183	823
Waarvan sepsis zonder meningitis	(b) 17	25	6	27	75
Waarvan chronische meningokokkensepsis	1	3	0	4	8
Percentage van (a)	0,5	0,9	0	2,2	1,0
95%-betrouwbaarheids- interval	0,0-2,9	0,2-2,7	0,0-2,9	0,6-5,5	0,4-1,9
Percentage van (b)	6	12	0	15	11

Beschouwing

N. meningitidis veroorzaakt meestal een eenmalige, acute meningitis en (of) sepsis. Soms komen andere ziektebeelden voor, zoals carditis, purulente artritis, pneumonie, urethritis, recidiverende meningitis en CMS.¹⁶ Benoit vond in een overzicht van 148 tussen 1902 en 1963 beschreven patiënten met CMS o.a. koorts (alle patiënten), huidafwijkingen (90%), gewrichtspijn (66%) en meningitis (15%).² Bij ruim 60% deden de verschijnselen zich intermitterend voor. Onze gegevens komen hier goed mee overeen.

De diagnostiek levert problemen op en de differentieële diagnose omvat al dan niet infectieuze ziekten als acuut reuma, reumatoïde artritis, lupus erythematoses en andere collageenziekten, purpura van Henoch-Schönlein, endocarditis lenta, virusinfecties, gonokokkemie en malaria.^{2 10 12} Diverse bloedkweken moeten worden afgenomen voor een positief resultaat en de meningokok groeit bij CMS meestal langzaam. Kweken van de huidafwijkingen blijken bijna altijd negatief te zijn.² Goed resultaat wordt beschreven van direct immunofluorescentie-onderzoek van een afstrijk.¹²

In overeenstemming met bevindingen uit de literatuur vonden wij dat antibiotica de klachten en verschijnselen van CMS snel doen verdwijnen. Aangezien meningokokken altijd goed gevoelig zijn voor penicilline, is dit het middel van keuze in een dosering van 100.000 IE/kg/24 uur, parenteraal toegediend.⁸

Wij vonden in ons onderzoek CMS bij 6-15% van de patiënten met meningokokkensepsis zonder meningitis. Dit is vergelijkbaar met het cijfer uit een Amerikaans legerkamp in de Tweede Wereldoorlog: 8% (5 van 63 sepsisgevallen).² In een groep van 706 patiënten met meningokokkenziekte kwam CMS 3 maal voor (0,4%).¹⁷ Wij vonden in 1983 2,2%, namelijk 4 van 183 door inzending van een stam gedocumenteerde gevallen van meningokokkenziekte. Het is zeer aannemelijk dat het werkelijke aantal groter is, omdat bij een dergelijk ziektebeeld de

neiging bestaat om antibiotica voor te schrijven, voordat een diagnose gesteld is. Dat de diagnose meestal pas duidelijk wordt wanneer verschillende bloedkweken op de juiste manier afgenomen en verwerkt zijn, zou kunnen verklaren waarom het aantal gevallen in ons onderzoek met de jaren toeneemt.²

Over de pathogenese van CMS is weinig met zekerheid bekend en vragen die 10 jaar geleden werden gesteld, zijn nog niet beantwoord: waarom is de ziekte meestal goedaardig, langdurig en gekenmerkt door intermitterende verschijnselen en waarom zijn de typische huidafwijkingen zo anders dan die bij acute meningokokkensepsis?⁹ De meeste auteurs gaan ervan uit, dat CMS berust op een afwijking in het afweersysteem van de patiënt en niet op een bijzondere eigenschap van de verwekker. Serogroepering en -typering van de 14 bacteriestammen in ons onderzoek toonde een verdeling, die in overeenstemming was met die van alle gevallen van meningokokkenziekte in Nederland.^{14 18} Welke stoornis in het menselijk afweersysteem ten grondslag ligt aan CMS, is nog niet opgehelderd. Immunoglobuline- of complementdeficiëntie is nooit overtuigend aangetoond. Complementdeficiëntie ligt wel ten grondslag aan een andere vorm van meningokokkenziekte, namelijk recidiverende meningitis. Een patiënt (pat. M) had als kind meningitis gehad; voor zover de complementfunctie was onderzocht, was er geen deficiëntie. Bij CMS betreft het wellicht een stoornis in de functie van de fagocyten. Antistofvorming en fagocytose zouden normaal verlopen, maar niet de „killing” van de bacterie in de fagocyt. Systematisch onderzoek hiernaar bij patiënten met CMS is ons niet bekend. Bij één patiënt in ons onderzoek (pat. H) werd de granulocytenfunctie onderzocht, waarbij geen afwijking aan het licht kwam (dr. J.L. Molenaar, Delft). De killing werd echter niet getest met een meningokok.

De huidafwijkingen bij CMS berusten op een hemorrhagische vasculitis,¹⁹ hetzij als gevolg van een Shwartzman-reactie door de toxische werking van het lipopolysaccharide, hetzij als gevolg van immuuncomplexen. Immuuncomplexen worden ook genoemd in verband met de niet-purulente artritis, die soms ontstaat als complicatie van acute meningokokkenziekte.²⁰ In de patiëntengroep van Benoit kwam artritis voor bij 31%; voor zover een punctie was verricht, was de kweek slechts 1 maal positief.² Of immuuncomplexen hier ook van belang zijn, is niet zeker.²⁰

Nader onderzoek naar deze ziekte is gewenst, omdat het informatie kan opleveren over de pathogenese van sepsis en meningitis door *N. meningitidis*.

Dit onderzoek werd uitgevoerd met financiële steun van het Praeventiefonds. Wij zijn bacteriologen, internisten en kinderartsen zeer erkentelijk voor het inzenden van stammen en voor het beschikbaar stellen van klinische gegevens.

SUMMARY

Chronic meningococcaemia, a forgotten disease. – Chronic meningococcaemia (CM) is characterized by fever, skin lesions and articular pains, which as a rule occur intermittently and may last several weeks. Complications such as meningitis and carditis are occasionally seen. Mostly, the disease is diagnosed at a late stage because of frequent lack of familiarity with the symptoms and because frequently, several blood cultures are required to obtain a positive result.

Fourteen patients are described and it is estimated that CM accounts for 2% of all cases of meningococcal disease in the Netherlands. Immunological deficiencies of the patient probably play a more important part in the pathogenesis than any specific characteristic of the causative agent.

LITERATUUR

- 1 Salomon H. Ueber Meningokokkenseptikämie. Berl Klin Wochenschr 1902; 39: 1045-8.
- 2 Benoit FL. Chronic Meningococemia. Case report and review of the literature. Am J Med 1963; 35: 103-12.
- 3 Kramer PH. Het optreden van meningokokken-meningitis na een langdurige septicaemie. Ned Tijdschr Geneesk 1922; 66(1): 293-7.
- 4 Woltring FJL. Over meningokokkensepsis en latente meningitis naar aanleiding van twee ziektegevallen. Ned Tijdschr Geneesk 1923; 67(1): 1845-52.
- 5 Balen GF van. Chronische recidiverende sepsis door meningococci. Ned Tijdschr Geneesk 1939; 83: 4632-9.
- 6 Fass RJ, Saslaw S. Chronic meningococemia. Possible pathogenic role of IgM deficiency. Arch Intern Med 1972; 130: 943-6.

- 7 Bos LP, Vloten WA van, Kunst MW. Een patiënte met een chronische meningokokkensepsis. Ned Tijdschr Geneesk 1974; 118: 1356.
- 8 Leibel RL, Fangman JJ, Ostrovsky MC. Chronic meningococemia in childhood. Case report and review of the literature. Am J Dis Child 1974; 127: 94-8.
- 9 Angoff GH, Czarnetski B, Wolinsky E. A case of chronic meningococemia with unusual features. Am J Med Sci 1975; 269: 243-6.
- 10 Prigogine T, Peppersack F, Tombroff M, Yourassowsky E. Méningocémie chronique. Rev Med Brux 1981; 2: 21-3.
- 11 Niklasson P-M, Svanbom M. Prolonged meningococcal septicemia. A report of four cases and a comparison with benign gonococcal septicemia. Scand J Infect Dis 1973; 5: 29-33.
- 12 Olcén P, Eeg-Olofsson O, Frydén A, Kernell A, Anséhn S. Benign meningococemia in childhood. A report of five cases with clinical and diagnostic remarks. Scand J Infect Dis 1978; 10: 107-11.
- 13 Dock W. Intermittent fever of seven months' duration due to meningococemia. JAMA 1924; 83: 31-3.
- 14 Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis. Bacterial meningitis in the Netherlands. Annual report 1983. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1984.
- 15 Marie S de, Hoeijmakers JHJ, Poolman JT, Zanen HC. Filter radioimmunoassay, a method for large-scale serotyping of *Neisseria meningitidis*. J Clin Microbiol 1984; 20: 255-8.
- 16 DeVoe IW. The meningococcus and mechanisms of pathogenicity. Microbiol Rev 1982; 46: 162-90.
- 17 Banks HS. Meningococcosis, a protean disease. Lancet 1948; ii: 635-40.
- 18 Zanen HC. Meningokokkenziekte in Nederland; na eb weer vloed? Ned Tijdschr Geneesk 1984; 128: 515-8.
- 19 Nielsen LT. Chronic meningococemia. Arch Dermatol 1970; 102: 97-101.
- 20 Schaad UB. Arthritis in disease due to *Neisseria meningitidis*. Rev Infect Dis 1980; 2: 880-8.

December 1984

De incidentie van bacteriële meningitis in Nederland; vergelijking van drie registratiesystemen, 1977-1982

L. SPANJAARD, P. BOL, W. EKKER EN H.C. ZANEN

Zie ook de artikelen op bl. 341 en 352.

Inleiding

Bacteriële meningitis (BM) kan veroorzaakt worden door verscheidene micro-organismen, waarvan *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* en *Streptococcus pneumoniae* het meest voorkomen. In West-Europa en in de V.S. wordt de incidentie van BM gedurende endemische perioden geschat op 5 à 10 per 100.000 per jaar.¹ De letaliteit is, afhankelijk van de verwekker, 2 tot meer dan 40%;¹⁻⁴ sommige auteurs vermelden restverschijnselen bij meer dan 20% van de patiënten.^{5,6} Tegen enkele verwekkers zijn werkzame vaccins ontwikkeld, maar tegen de meeste nog niet.⁷ Bij de ontwikkeling van nieuwe

Universiteit van Amsterdam, Vakgroep Medische Microbiologie, afd. Bacteriologie, Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam.

L. Spanjaard, P. Bol, artsen, en prof.dr. H.C. Zanen, bacterioloog.

Stichting Medische Registratie (thans Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg), Utrecht.

W. Ekker, arts.

Correspondentie-adres: L. Spanjaard.

SAMENVATTING

Gegevens over de incidentie van bacteriële meningitis (BM) in Nederland zijn onder meer van belang voor een kosten-batenanalyse, als werkzame vaccins beschikbaar komen. Over de periode 1977-1982 vergeleken wij met elkaar de aangifte van meningokokkenmeningitis (Geneeskundige Hoofdinspectie van de Volksgezondheid), ontslagdiagnosen betreffende alle vormen van BM (Stichting Medische Registratie) en bacteriologische gegevens (Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis).

Aangifte van meningokokkenmeningitis leverde gemiddeld 42% lagere cijfers dan de SMR-registratie. Bij meningitis door *N. meningitidis*, *H. influenzae* en *S. pneumoniae* kwam de registratie van het Referentielaboratorium 20% lager uit dan die van de SMR; bij een statusonderzoek bleken beide instanties een deel van deze gevallen te missen, respectievelijk 16 en 11%.

We schatten de incidentie van BM in een endemische periode op 8 per 100.000 per jaar, waarbij de meningokok met 20 à 25% het grootste aandeel heeft. De leeftijdsspecifieke incidentie van haemophilusmeningitis bij kinderen jonger dan 5 jaar is 22 per 100.000 per jaar.