

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR
MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Thema Tuberculose (2)

Ebola: een epidemie van achterdocht en angst

Verslag congres 'Joining forces for future health'



NOXAFIL® (posaconazol) nu ook als tablet beschikbaar

Eenmaal daags tegen invasieve schimmelinfecties*

Oplaaddosis van 300 mg (drie tabletten van 100 mg) tweemaal daags op de eerste dag en daarna 300 mg (drie tabletten van 100 mg) eenmaal daags.



 **NOXAFIL**®
(posaconazol, MSD)

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE NOXAFIL®. Voor de volledige en meest recente productinformatie verwijzen wij naar de goedgekeurde SPC op www.eua.europa.eu **NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** Noxafil 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik; Noxafil 100 mg maagsresistente tabletten **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Per ml suspensie 40 mg posaconazol; per tablet 100 mg posaconazol. **FARMACEUTISCHE VORM** Suspensie voor oraal gebruik; tablet. **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP EN WERKINGSMECHANISME** Antimycotica voor systemisch gebruik, triazoolderivaten. Posaconazol remt het enzym lanosterol 14 α -demethylase (CYP51), dat een essentiële stap in de biosynthese van ergosterol katalyseert. **THERAPEUTISCHE INDICATIES** **Behandeling van: Invasieve aspergillose** die ongevoelig is voor amfotericine B of itraconazol of als deze geneesmiddelen niet verdragen worden; **Fusariose** die ongevoelig is voor amfotericine B of als amfotericine B niet verdragen wordt; **Chromoblastomycose** en **mycetoom** die ongevoelig is voor itraconazol of als itraconazol niet verdragen wordt; **Coccidioidomycose** die ongevoelig is voor amfotericine B, itraconazol of fluconazol of als deze geneesmiddelen niet verdragen worden. Noxafil is eveneens geïndiceerd voor **Profylaxe van: invasieve schimmelinfecties** bij: 1. Patiënten die remissie-inductiechemotherapie krijgen voor acute myelogene leukemie (AML) of myelodysplastische syndromen (MDS) waarbij aanhoudende neutropenie verwacht wordt en bij wie een hoog risico bestaat op ontwikkeling van invasieve schimmelinfecties; 2. Ontvangers van hematopoëtische stamceltransplantaten (HSCT) die immunosuppressieve therapie met hoge dosering ondergaan voor graft-versus-host ziekte en bij wie hoog risico bestaat op ontwikkeling van invasieve schimmelinfecties. **Alleen voor Noxafil suspensie voor oraal gebruik: Behandeling van Orofaryngeale candidiasis:** eerstelijnsbehandeling bij patiënten die een ernstige ziekte hebben of die immunocompromiteerd zijn, bij wie verwacht wordt dat de respons op lokale therapie zwak is. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor de ingrediënten; co-administratie van ergotalkaloiden; co-administratie van CYP3A4-substraten terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine of kinidine, omdat verhoogde plasmaconcentraties van deze middelen kunnen leiden tot QTc-verlenging en zelden tot torsades de pointes; co-administratie van de HMG-CoA-reductasremmers simvastatine, lovastatine en atorvastatine. **BELANGRIJKSTE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK** Voorzichtigheid is geboden bij overgevoeligheid voor andere azolen. Met voorzichtigheid gebruiken bij leverfunctiestoornis i.v.m. beperkte klinische ervaring en mogelijke verhoogde posaconazolplasmaconcentraties. Leverreacties (verhoging ALAT, ASAT, alkalische fosfatase, totale bilirubine en/of klinische hepatitis) zijn gemeld; leverfunctiestafwijkingen waren meestal reversibel bij staken. Zelden zijn fatale leverreacties gezien. Het therapeutisch beleid moet laboratoriumbeoordeling van de leverfunctie omvatten, m.n. leverfunctietesten en bilirubine, bij starten en tijdens de behandeling. Bij abnormale functietestwaarden regelmatig controleren op ontwikkeling van ernstigere leverbeschadiging. Staken moet overwogen worden bij klinische tekenen van het ontstaan van een leveraandoening. Sommige azolen zijn geassocieerd met QTc-verlenging. Noxafil mag niet worden gegeven met CYP3A4-substraten die QTc-verlenging geven. Met voorzichtigheid toedienen bij pro-arritmische aandoeningen, zoals congenitale of verworven QTc-verlenging, cardiomyopathie m.n. met hartfalen, sinusbradycardie, bestaande symptomatische aritmieën, gelijktijdig gebruik van andere middelen die QTc-interval verlengen. Elektrolytenstoornissen, m.n. kalium, magnesium of calcium, moeten gecontroleerd en gecorrigeerd worden zoveel als nodig vóór en tijdens behandeling. Noxafil remt CYP3A4 en mag alleen gebruikt worden onder specifieke omstandigheden met andere CYP3A4 substraten. Farmacokinetische gegevens bij ernstige gastro-intestinale stoornissen zijn beperkt. Bij ernstige diarree of braken is zorgvuldige controle nodig i.v.m. eventuele doorbraak van schimmelinfecties. Rifamycine antimicrobiële middelen (rifampicine, rifabutine), sommige anticonvulsiva (fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, primidon), efavirenz en cimetidine kunnen posaconazolconcentraties significant verlagen.

Vermijd gelijktijdig gebruik tenzij het voordeel opweegt tegen het risico. Noxafil tabletten zijn het voorkeurspreparaat voor optimalisering van de plasmaconcentraties en bieden over het algemeen een hogere blootstelling aan het geneesmiddel in het plasma dan de Noxafil suspensie voor oraal gebruik. Veiligheidsgegevens over hogere blootstellingspiegels bij tabletten zijn beperkt. Raadpleeg SPC voor alle interacties. Noxafil orale suspensie bevat 1,75g/5 ml glucose, daarom niet gebruiken bij glucose-galactose malabsorptie. **BIJWERKINGEN** **Zeer vaak:** misselijkheid **Vaak:** neutropenie, verstoring van elektrolytenbalans, anorexie, hypokaliëmie, paresthesie, duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, braken, abdominale pijn, diarree, dyspepsie, droge mond, flatulentie, constipatie, verhoogde leverfunctiestwaarden (ALAT, ASAT, bilirubine, alkalische fosfatase, GGT), rash, pruritus, pyrexie (koorts), asthenie en vermoeidheid. **Soms:** trombotocypenie, leukopenie, anemie, eosinofilie, lymfadenopathie, allergische reactie, hyperglykemie, convulsies, neuropathie, hypo-esthesie, tremor, afasie, slapeloosheid, wazig zien, lange-QT-syndroom, abnormaal ECG, palpitations, bradycardie, supraventriculaire extrasystolen, tachycardie, hypertensie, hypotensie, vasculitis, hoesten, bloedneus, de hik, pijnlijke pleuritis, pancreatitis, gastro-oesofageale refluxziekte, mondoedeem, hepatocellulaire schade, hepatitis, geelzucht, hepatomegalie, mondercaratie, alopecia, rugpijn, pijn in extremiteit, (acuut) nierfalen, verhoogd bloedcreatinine, menstruatiestoornis, oedeem, pijn, koude rillingen, malaise, mucosale ontsteking en veranderde geneesmiddelenspiegels. **Zelden:** hemolytisch-uremisch syndroom, trombotische trombocytopenische purpura, pancytopenie, coagulopathie, hemorrhagie, overgevoeligheidsreactie, bijnierinsufficiëntie, verlaagde gonadotropineconcentratie in bloed, psychotische stoornis, depressie, cerebrovasculair accident, encefalopathie, perifere neuropathie, syncope, diplopie, scotom, gehoortoornis, torsades de pointes, plotselinge dood, ventriculaire tachycardie, hart- en ademhalingsstilstand, hartfalen, myocardinfarct, longembolie, diepveneuze trombose, pulmonale hypertensie, interstitiële pneumonie, pneumonitis, gastro-intestinale bloeding, ileus, leverfalen, cholestatische hepatitis, cholestase, hepatosplenomegalie, levergevoeligheid, asterixis, SJS, vesiculair rash, renale tubulaire acidose, interstitiële nefritis, borstpijn, tongoedeem en gezichtsedeem. **Frequentie niet bekend:** verwarde toestand. Post-marketing is ernstige leverbeschadiging met fatale afloop gemeld bij Noxafil orale suspensie. **REGISTRATIEHOUDER** MSD Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, VK **LOKALE VERTEGENWOORDIGER** MSD BV, Postbus 581, 2003 PC Haarlem, tel. 0800 9999 000, www.msd.nl, www.univadis.nl, medicalinfo.nl@merck.com. **REGISTRATIENUMMERS** EU/1/05/20/001, 002 **VERGOEDING** Volledig vergoed. **AFLEVERSTATUS UR DATUM SPC** April/Mei 2014

Raadpleeg de volledige productinformatie (SPC) alvorens NOXAFIL voor te schrijven.

* Behandeling van invasieve Aspergillose, Fusariose, Chromoblastomycose en Mycetoom, Coccidioidomycose, die ongevoelig is voor eerstelijns therapie of als deze geneesmiddelen niet verdragen worden.

Profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij risicopatiënten die remissie-inductiechemotherapie krijgen voor acute myelogene leukemie (AML) of myelodysplastische syndromen (MDS) waarbij aanhoudende neutropenie verwacht wordt of bij risicopatiënten die hematopoëtische stamceltransplantaten (HSCT) ontvangen en die immunosuppressieve therapie met hoge dosering ondergaan voor graft-versus-host ziekte.

Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie

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

NVMM-secretariaat

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

Hoofdredactie

Dr. G.I. Andriess, mw. dr. E. Heikens

Redactie

Mw. dr. I.A.J.M. Bakker-Woudenberg,
mw. drs. M. Jager, dr. J.A. Kaan,
dr. J.S. Kalpoe, B. Meek, dr. M. Van Rijn,
dr. H.F.L. Wertheim, R. te Witt

Redactiesecretariaat

Van Zuiden Communications B.V.
Mw. drs. S.L. van der Meer
Tel. (0172) 476191, e-mail:
projectmanager@
vanzuidencommunications.nl

Advertentie-exploitatie

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

Oplage en frequentie

900 exemplaren, 4 x per jaar

Abonnementen

Gratis voor leden van de NVMM en leden van de VIZ.
Niet-leden NVMM of VIZ in Nederland: € 61,- per jaar
Buiten Nederland, in Europa: 85,- per jaar
Losse nummers: 12,50
Opgave abonnementen:
Tel. (0172) 47 61 91



© 2014, Van Zuiden Communications B.V.

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

Algemene voorwaarden

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

ISSN 0929-0176



Inhoud

Van de redactie

Van witte dood naar tapasboot 94

Transmissieroute

Verbouwing van de microbiologie 95

K. Waar

Thema: tuberculose

Presentatie en behandeling van multidrugresistente tuberculose in Nederland *W.C.M. de Lange* 96

Tuberculosebestrijding; *vijftig tinten zuurvast*

Een interview met Ben Koster, pensionerend arts tuberculosebestrijding *J.A. Kaan, B.M. de Jongh* 103

Therapeutic drug monitoring van tuberculosemiddelen

J.W.C. Alffenaar, R. Aarnoutse 106

Artikel

Een casus van nodulaire lymfangitis

A.B.M. Geers, K.J.G. Brouwers, B.U.G.A. Meijer, A.Y. Goedkoop, B. Meek, B.J.M. Vlaminckx 112

Ebola: een epidemie van achterdocht en angst

G. Mooy 115

Vergunningplicht versus academische vrijheid bij infectieziektenpublicaties

A.M. den Hertog-de Visser, R.A.M. Fouchier, J.M. Oosting 117

Groeten uit het buitenland

Academisch Ziekenhuis Paramaribo, een must voor de internist-infectioloog i.o. *J.F.P. Wagenaar* 121

Samenvatting proefschrift

Characterization of livestock-associated MRSA CC398: detection, transmission and virulence

E.J.M. Verkade 123

Congresverslag

Een gezicht voor antibioticaresistentie

R. van den Brink 125

Promoties

128

Toelichting bij coverbeeld: De wereld met een kruis als symbool voor tbc. Op de voet van het kruis kruipt een cord factor van tbc omhoog. De foto verbeeldt het overweldigend gevoel van de wereld en het eenzame verdriet van tbc wereldwijd.

Cover: Loes van Damme en Willemien Zandijk, Erasmus MC, afdeling Medische Microbiologie & Infectieziekten, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.

Van witte dood naar tapasboot

Voor de tweede, en niet eens laatste, keer dit jaar is het thema van het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie (NTMM)* tuberculose. Net als het vorige kwartaal staat deze uitgave weer vol lezenswaardige artikelen over de wereld van tbc. W. de Lange, longarts in tuberculosecentrum Beatrixoord, gaat in op klinische problemen die de diagnostiek en behandeling van meervoudig resistente tuberculose (MDR-tbc) met zich meebrengen: ingewikkelde en langdurige behandelregimes met een smalle therapeutische breedte. Nauw verweven hiermee is het item therapeutisch drug monitoring door J. W. van Alffenaar. Arts tuberculosebestrijding B. Koster heeft vele jaren ervaring op de afdeling Tuberculose van de GG&GD in Utrecht en doet daar in geuren en kleuren verslag van. Ook komt de kliniek van tuberculose aan bod.

Afgelopen juni vonden de Nederlandstalige Tuberculose Diagnostiek Dagen (NTDD) plaats in het Erasmus MC in Rotterdam. Tijdens deze zesde editie kwam een groot aantal onderwerpen uit het vorige, huidige en volgende nummer van het *NTMM* aan bod. De organisatie van de NTDD streeft ernaar iedereen die in de tuberculosezorg werkt bijeen te brengen. Elk jaar doet de organisatie haar best een programma samen te stellen dat interessant is voor verpleegkundigen, analisten, epidemiologen en allerlei soorten artsen (tbc-, long-, kinder- en bedrijfsartsen, internisten en artsen-microbioloog) in Nederland en België. Ditmaal was er uitgebreid aandacht voor de nieuwe tbc-diagnostiekrichtlijn van de NVMM, met name voor de plaats van de IGRA daarin. Een aantal aspecten van nieuwe behandelingen van MDR-tbc kwam aan bod, evenals gevoeligheidsbepalingen.

De eerste middag stond in het teken van internationale 'capacity building' met een breed en levendig programma. Besproken werden economische, culturele en technische aspecten en epidemiologie. Dit alles werd geïllustreerd

met indrukwekkende en soms hilarische verhalen over de weerbarstige dagelijkse realiteit in laboratoria en ziekenhuizen op plaatsen in de wereld die meer tuberculose en minder middelen hebben dan wij. De dag werd afgesloten met een borrel en een rondvaart door de Rotterdamse haven in een sfeervolle tapasboot met buffet.

Op de tweede ochtend kwamen diverse aspecten van non-tuberculeuze mycobacteriën aan de orde: casuïstiek, genetische en immunologische gastheerfactoren, identificatiemethoden en een keynote lezing door NTM-expert J. van Ingen (zie ook zijn bijdrage in het vorige nummer van het *NTMM*). Determinatie met de MaldiToF zal ook in het volgende *NTMM* aan bod komen. 's Middags demonstreerde 'team Dekkerswald' hoe zij patiënten met ernstige tuberculose begeleiden en motiveren in hun maandenlange therapie. Hun populatie bestaat uit een multiculturele mix van patiënten voor wie het feit dat ze ernstige of meervoudig resistente tuberculose hebben nog lang niet hun grootste probleem is. In 50 geuren, kleuren, smaken en geluiden wist het team een ontroerende en onvergetelijke indruk te geven van het leven op de tbc-afdeling van Dekkerswald.

In juni 2015 is de zevende editie van de NTDD met als thema's: Epidemiologie en een (forum)discussie over de wenselijkheid van schaalvergroting in de tbc-bestrijding en -diagnostiek. Mis het niet! Als u hiervan op de hoogte wilt worden gehouden, stuurt u dan een e-mail naar nttdmail@gmail.com.

Rest ons nu niets anders dan u veel leesplezier met dit nummer van het *NTMM* toe te wensen!

E. Bowles, arts-microbioloog, Gelre Ziekenhuizen Apeldoorn
B. Mulder, arts-microbioloog, Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek, Hengelo.

Verbouwing van de microbiologie

K. Waar

Velen van u zullen privé of werkgerelateerd wel eens een verbouwing hebben meegemaakt. In ons laboratorium in Leeuwarden speelde recent een dergelijk proces en nu mogen we van de resultaten genieten. Voor een goed verlopende verbouwing is een gedegen voorbereiding van belang, waarbij men zich een aantal fundamentele vragen moet stellen. Een aantal van deze vragen kan ook worden gesteld als het om het vak medische microbiologie gaat, dat ook steeds onderhevig is aan vernieuwing en verandering. Graag wil ik deze overwegingen met u delen.

De allereerste vraag is natuurlijk of het daadwerkelijk nodig is om te verbouwen. Het antwoord daarop zal een volmondig 'ja' moeten zijn. Weinig medisch specialismen staan momenteel zo in de publieke belangstelling en worden zo uitgedaagd als het onze; daar hoort voortdurende verbetering en vernieuwing (lees verbouwing) bij. De aandacht vanuit de ziekenhuizen, eerste lijn en politiek voor de toenemende resistentie-ontwikkeling en de daarbij behorende uitbraken, maar ook voor de kosten in de zorg, dwingt ons tot het voortdurend zoeken naar snellere, betere en kwalitatief hoogstaande diagnostiek. Nu kunt u er natuurlijk van balen dat u steeds 'in de verbouwing zit', maar dit betekent ook een mooie kans om ons vak de juiste aandacht te geven.

De volgende relevante vraag is: wordt het verbouwd of toch nieuwbouw? Vooral in de automatisering van de bacteriologische microbiologie lijkt deze vraag aan de orde. Enerzijds zijn er steeds meer systemen op de markt die precies het huidige proces nabootsen, gebruikmakend van de huidige technieken, lees verbouwd. Anderzijds doen nieuwe technieken stap voor stap hun intrede in het laboratorium, zoals de *Malditof* en *next generation sequencing*, die er op termijn voor kunnen zorgen dat het proces er volstrekt anders uit zal zien, lees nieuwbouw.

Kun je binnen de bestaande fundamenten bouwen of is er uitbreiding noodzakelijk? Momenteel is één uitbreiding van ons vakgebied zeer actueel, namelijk het antibiotic stewardship (ASP), dat via de IGZ en de SWAB onze laboratoria is binnengedrongen. Een groot deel van dit werk deden wij al binnen bestaande fundamenten maar het wordt nu aan regels en kwaliteitsnormen gebonden. De discussie over de exacte invulling van het ASP loopt nog. Het zal een onderdeel van ons 'gebouw' worden of blijven,

dat is duidelijk. Maar waarom zo ontzettend veel tijd en geld steken in ASP in de tweede lijn terwijl er ook zo veel antibiotica in de eerste lijn worden gebruikt? Het doel van de IGZ is het voorkómen van resistentie. Als we ons daarbij alleen richten op de tweede lijn, dan is de uitdrukking 'dweilen met de kraan open' van toepassing. De definitieve tekening voor deze verbouwing is dus nog niet klaar.

Een laatste essentiële vraag is of verhuizen naar een andere locatie beter zou zijn. Zorgverzekeraars zetten in op schaalvergroting voor efficiëntere en betere diagnostiek. Dan lijkt een centrale locatie optimaal. Verschillende laboratoria in dit land lijken die mening ook toegedaan en breiden hun verzorgingsgebied uit. Izore heeft ervoor gekozen om zich juist op de regio te richten. Voor goede zorg op het gebied van infectieziekten is een microbioloog vlakbij onmisbaar en voor goede microbiologische diagnostiek zijn korte lijnen met het laboratorium essentieel. Zorg die anders wordt geleverd is kwalitatief minder en uiteindelijk duurder.

Het streven van een microbiologisch laboratorium moet niet alleen het genereren van uitslagen zijn, maar vooral het geven van een antwoord op de vraag die de arts ons stelt als hij materiaal opstuurt. Met dit in uw achterhoofd daag ik u uit om over de ontwikkelingen van ons vak na te denken en hoe we kunnen anticiperen op de veranderde eisen die aan ons worden gesteld. Daarom wil ik u ook ons motto niet onthouden: **Izore geeft antwoord!**

De volgende Transmissieroute wordt geschreven door dr. N.L.A. Arents, arts-microbioloog bij Stichting PAMM, Laboratorium voor Medische Microbiologie.

Correspondentieadres: K. Waar, arts-microbioloog, Izore, Centrum Infectieziekten Friesland, Leeuwarden, e-mail: k.waar@izore.nl.

Presentatie en behandeling van multidrugresistente tuberculose in Nederland

W.C.M. de Lange

Trefwoorden

Epidemiologie, multiresistentie, tuberculose, tuberculostatica

Inleiding

Tuberculose is en blijft voorlopig nog een belangrijke oorzaak van ziekte en sterfte in de wereld. Voor normaalgevoelige longtuberculose is een goede therapie voorhanden met een genezingspercentage boven de 97 procent. In veel hoogendemische landen met een kwalitatief zwakke gezondheidszorg worden vaak veel slechtere behandelresultaten behaald. Voor resistente vormen van tuberculose, met name meervoudig resistente tuberculose (MDR-tbc) en extensief resistente tuberculose (XDR-tbc), zijn nog geen pasklare antwoorden voorhanden. In dit artikel wordt aan de hand van casuïstiek een aantal praktijkproblemen geschetst bij de behandeling van MDR- en XDR-tuberculose.

Definitie

Meervoudig resistente tuberculose (MDR-tbc) wordt veroorzaakt door tuberculosebacillen die resistent zijn voor isoniazide en rifampicine.

Extensief resistente tuberculose (XDR-tbc) wordt veroorzaakt door tuberculosebacillen die naast resistent voor isoniazide en rifampicine ook resistent zijn voor één van de fluorchinolonen en één van de parenteraal toe te dienen middelen: kanamycine, amikacine of capreomycine.¹

Epidemiologie

Globaal

Precieze cijfers betreffende incidentie en prevalentie van MDR-tbc zijn niet voorhanden doordat er in de landen met geschatte hoge aantallen van tbc vaak beperkte faciliteiten zijn voor het verrichten van kweken en uitgebreide resistentiebepalingen. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) schat dat er in 2011 ongeveer 500.000 patiënten met MDR-tbc waren, hiervan zou 9 procent een XDR-tbc hebben. Met een grote spreiding tussen de verschillende landen, wordt geschat dat er in gemiddeld 3,7 procent van de nieuwe tbc-gevallen en in 20 procent van eerder behandelde tbc-patiënten sprake is van multiresistentie.

Zestig procent van de nieuwe MDR-tbc-patiënten komt uit de zogenoemde 'BRICS'-landen (Brazilië, Russische federatie, India, China en Zuid-Afrika). Tot maart 2013 was in 84 landen minimaal één geval van XDR-tbc gerapporteerd.¹ Van de 27 landen met de meeste MDR-tbc-gevallen ter wereld liggen er 15 in de Europese regio. In Wit Rusland werd in 2011 in 52 procent van de nieuwe tbc-patiënten een MDR-tbc aangetoond. De WHO schatte het aantal patiënten met XDR-tbc in Europa in 2011 op 8100.²

Nederland

In Nederland is resistente tuberculose (MDR-tbc en XDR-tbc) een overzichtelijk probleem. Al langere tijd ligt het aantal nieuwe gevallen tussen de 9 en 20 per jaar. In 2009 waren er 20 nieuwe patiënten met MDR-tbc, in 2010 11 patiënten, en in 2011 en 2012 respectievelijk 15 en 11 patiënten. Het percentage MDR-tbc van het totaal aantal tbc-patiënten in Nederland schommelt tussen de 0,8 procent en 2,6 procent. Het overgrote deel is geïmporteerd en transmissie is in de Nederlandse situatie waarschijnlijk zelden opgetreden.³ XDR-tbc werd in 2008 gevonden bij 1 patiënt en in 2009 bij 3 patiënten.⁴ Inmiddels worden er in toenemende mate patiënten gezien met een MDR-tbc bij wie resistentie bestaat voor ofwel één van de 'injectables' of één van de fluorchinolonen. De niet-officiële term hiervoor betreft pre-XDR. Over de periode 2000 tot 2009 is in de Nederlandse situatie het genezingspercentage voor MDR en XDR-tbc 86 procent,⁵ dit komt overeen met het streefgetal van de WHO wereldwijd voor normaalgevoelige tbc.

Patiënte A, een 25-jarige vrouw uit Congo, komt in juni 2010 als asielzoekster naar Nederland. Zij ondergaat bij binnenkomst de routinescreening voor asielzoekers afkomstig uit voor landen waar tbc endemisch is. Op de

Correspondentieadres: W.C.M. de Lange, Tuberculosecentrum
Beatrixoord, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen,
e-mail: w.c.m.de.lange@UMCG.nl.

longfoto worden kleine afwijkingen in het linkerbovenveld gezien, maar het is niet duidelijk of het verse afwijkingen of restafwijkingen betreft. Er bestaat gezien haar afkomst een sterke verdenking op tbc. De anamnese en het lichamenlijk onderzoek worden verricht door de GGD. De patiënte spreekt enkel Frans. Er worden geen risicofactoren voor eventuele resistentie, zoals eerdere behandeling voor tbc, vastgesteld. Lichamenlijke klachten worden door de patiënte niet gemeld en bij lichamenlijk onderzoek worden geen afwijkingen gevonden. Microscopisch onderzoek van drie sputa is negatief en de PCR voor het *Mycobacterium tuberculosis*-complex (MTB-complex) is éénmalig positief. De patiënte wordt als niet besmettelijk beschouwd en er wordt besloten de kweken af te wachten. In eerste instantie is er geen groei, waarop herhaalde sputa worden ingezet voor kweek. Het materiaal van 30 november 2010 blijkt in december te groeien, waarna een behandeling met isoniazide (H), rifampicine (R), pyrazinamide (Z) en ethambutol (E) wordt gestart. Het kweekmateriaal arriveert op 19 januari 2011 bij het RIVM. De volgende dag blijkt de MDR-tbc-test voor INH en rifampicine positief. Op dat moment zijn de sneltesten voor de fluorochinolonen, ethambutol en aminoglycosiden nog niet gevalideerd en deze worden niet verricht. Patiënte wordt op 27 januari 2011 overgeplaatst naar Beatrixoord voor behandeling van een genotypisch aangetoonde MDR-tbc. Het definitieve resistentiespectrum voor eerste-, tweede- en derdelijnsantituberculosemiddelen wordt op 9 maart 2011 bekend, 49 dagen na het bekend worden van de genotypisch positieve MDR-tbc (tabel 1). Er bestaat resistentie voor alle eerste-lijnsmiddelen en ciprofloxacin, maar gevoeligheid voor moxifloxacin, alle aminoglycosiden en cycloserine. Er kan gesproken worden van een pre-XDR-resistentiepatroon. Er wordt gestart met de combinatie moxifloxacin (1 x 400 mg), amikacine (1 x 400 mg), prothionamide (1 x 250 mg dd en 1 x 500 mg dd) en linezolid (2 x 600 mg dd). De prothionamide moet vanwege braken worden gestaakt. Op basis van Therapeutic Drug Monitoring (TDM) (zie ook het artikel van Alffenaar elders in dit tijdschrift) vindt dosisaanpassing plaats: linezolid 2 dd 200 mg, amikacine 1 dd 400 mg en moxifloxacin 1 dd 800 mg. Deze dosering moxifloxacin wordt matig verdragen, maar het lukt de patiënte wel om deze medicatie in te nemen. Op basis van de radiologische, microbiologisch en klinische evaluatie is er sprake van een lage bacillaire belasting. Mede daarom wordt bij deze patiënte met voorheen ernstige gastro-intestinale bijwerkingen besloten om géén vierde middel toe te voegen, zoals gepropageerd in de WHO-richtlijnen¹⁶ en de Nederlandse leidraad voor behandeling van MDR-tbc.¹⁴ Op dat moment is er nog geen 'compassionate use'-programma voor bedaquiline, een nieuw middel in ontwikkeling voor tbc-behandeling dat op speciale indicatie door de fabrikant wordt verstrekt bij ernstige tbc-gevallen. De patiënte heeft verder weinig bijwerkingen van het medica-

tieregime. Maandelijks visustesten, gehoortesten en nier- en leverfuncties blijven binnen de norm. Tijdens de opname wordt er bij verdenking van een geïnfecteerde Venous Acces Port (VAP) een *Stenotrophomonas maltophilia* gekweekt uit het bloed. De amikacine wordt in het totaal gedurende 6 maanden gebruikt. De laatste 12 maanden van de behandeling gebruikt de patiënte linezolid en moxifloxacin. De totale behandelduur is 18 maanden en inmiddels afgesloten. Tot op heden zijn er geen tekenen van een recidief.

Patiënt B is een 19-jarige Somalische man die bij de routinescreening voor asielzoekers in de Centrale Opvang Locatie (COL) te Ter Apel onmiddellijk opvalt bij het personeel vanwege algehele malaise, vermagering, hoesten en een ernstig afwijkende longfoto (figuur 1). Hij krijgt direct een FFP2-masker voor en wordt opgenomen en geïsoleerd op verdenking van een open tbc. Anamnestic is hij van 50 naar 35 kg afgefallen bij een lengte van 164 cm. Hij kan niet meer op zijn benen staan. Hij zou sedert maanden hoesten en af en toe bloed opgeven. Er zou geen eerdere tbc hebben bestaan en er worden geen tbc-contacten aangegeven. De patiënt spreekt enkel Somalisch. Sputumonderzoek toont zuurvaste staafjes: ZN4+(Bronkhorst-schaal). Hierop wordt gestart met HRZE (isoniazide/INH (H), rifampicine (R), pyrazinamide (Z), ethambutol (E)). Er worden in de MDR-tbc-test mutaties gevonden die resistentie voorspellen voor INH en rifampicine. De INH en rifampicine worden gestopt en amikacine en moxifloxacin worden aan het medicatieschema toegevoegd. Het uiteindelijke gevoeligheidsspectrum toont uitgebreide resistentie voor eerste- en tweedelijnsantituberculosemiddelen. De MIC voor moxifloxacin is relatief hoog (1 mg/l) (tabel 1).



Figuur 1.

Tabel 1. resistentiegegevens van de gekweekte tuberculosestammen van patiënten A,B,C en D.

Moleculaire resistentie	Pat A		Pat B		Pat C		Pat D	
MTBDR InhA	geen mutatie		geen mutatie		MUT 1		geen mutatie	
MDRTB KatG	MUT 1		positief		geen mutatie		MUT 1	
MTBDR rpoB	MUT 3		positief		MUT 3		MUT 3	
MTBDRsl embB					MUT 1b			
MTBDRsl gyrA					geen mutatie		MUT 3B	
MTBDRsl rrs					MUT 1		geen mutatie	
Geneesmiddel		Resultaat		Resultaat		Resultaat		Resultaat
Isoniazide	R	groei bij 20 mg/l	R	groei bij 1 mg/l	R	groei bij 5 mg/l	R	groei bij 10 mg/l
Rifampicine	R	groei bij 1,0 mg/l	R	groei bij 2 mg/l	R	groei bij 1 mg/l	R	groei > 5 mg/l
Rifabutin	R	groei bij 5,0 mg/l	R	groei bij 0,5 mg/l	R	groei bij 0,5 mg/l	R	groei bij 0,5 mg/l
Pyrazinamide	R	groei bij 100 mg/l	S	geen groei bij 100 mg/l	R	groei bij 100 mg/l	S	geen groei bij 100 mg/l
Ethambutol	R	groei bij 5 mg/l	R	groei bij 10 mg/l	R	groei bij 5 mg/l	R	groei bij 20 mg/l
Streptomycine	R	groei bij 1 mg/l	S	geen groei bij 5 mg/l	R	groei bij 1 mg/l	S	geen groei bij 2 mg/l
Kanamycine			S	geen groei bij 2,5 mg/l	R	groei bij 2,5 mg/l	S	geen groei bij 2,5 mg/l
Amikacine	S	geen groei bij 1,0 mg/l	S	geen groei bij 5 mg/l	R	groei bij 1 mg/l	S	geen groei bij 2,5 mg/l
Capreomycine	S	geen groei bij 2,5 mg/l	S	geen groei bij 5 mg/l	R	groei bij 2,5 mg/l	S	geen groei bij 2,5 mg/l
Ciprofloxacin	R	groei bij 1 mg/l	R	groei bij 4 mg/l				
Moxifloxacin	S	geen groei bij 0,25 mg/l	S	geen groei bij 1 mg/l	S	geen groei bij 0,125mg/l	R	groei bij 1 mg/l
Prothionamide	S	geen groei bij 2,5 mg/l	R	groei bij 10 mg/l	I	intermediair bij 2,5 mg/l	R	groei bij 2 mg/l
Cycloserine	S	geen groei bij 20 mg/l	S	geen groei bij 10 mg/l	S	geen groei bij 10 mg/l	S	geen groei bij 20 mg/l
Clarithromycine		geen groei bij 2,0 mg/l	R	groei bij 32 mg/l			S	geen groei bij 2 mg/l
Clofazimine	S	geen groei bij 0,5 mg/l	S	geen groei bij 1 mg/l	S	geen groei 1 mg/l	S	geen groei bij 1 mg/l
Linezolid	S	geen groei bij 0,5 mg/l	S	geen groei bij 0,25 mg/l	S	geen groei bij 0,5mg/l	S	geen groei bij 0,25 mg/l
Augmentin	R	groei bij 64 mg/l	R	groei bij 16 mg/l	R	16 mg/l	R	groei bij 64 mg/l
Cotrimoxazol		geen groei bij 0,5 mg/l		geen groei bij 2,5 mg/l		> 0,25 mg/l		geen groei bij 1 mg/l
PAS		geen groei bij 1 mg/l				0,5 mg/l		

Routinematige kweken van onder andere keel, rectum en perineum laten een ESBL *Klebsiella pneumoniae* en *Pseudomonas aeruginosa* zien, waarvoor aangepaste hygiënemaatregelen nodig zijn.

De patiënt wordt gedurende een periode van 18 maanden en op basis van bloedspiegelbepalingen met aangepaste medicatiedoseringen behandeld: linezolid 2 dd 300 mg, kanamycine 1 dd 400, moxifloxacin 1 dd 600 mg, clofazimine 5 x 100 mg per week, co-trimoxazol 480 mg dd en cycloserine 1 dd 750 mg. De patiënt voldoet niet aan de criteria om in aanmerking te komen voor 'compassionate use'-gebruik van bedaquiline. Er bestaat geen pre-XDR of XDR-tbc.

Patiënt C, afkomstig uit Mongolië, heeft in 2011 bij binnenkomst in Nederland een afwijkende longfoto bij screening op tbc. Aanvullend onderzoek door middel van bronchoscopische lavage met specifieke kweken toont geen actieve tbc aan. Hij wordt in 2013 gediagnosticeerd met een pulmonale tbc tijdens routinematige screening in verband met detentie. Er zijn enige kleine nodulaire afwijkingen in het rechterbovenveld maar geen aanwijzingen voor cavernes. Er is anamnestic in een eerdere periode sprake geweest van een scherp trauma van de thorax. De detentie zal dan nog meerdere jaren gaan duren. Overplaatsing naar het Justitiele Medisch Centrum volgt, alwaar gestart wordt met HRZE. Een MDR-tbc-test is positief voor INH en rifampicine. De moleculaire test voor resistentie op aminoglycosiden is positief, evenals de ethambutol-sneltest (tabel 1). De patiënt wordt op 5 september 2013 in ons centrum opgenomen in een bewaakte situatie. Er wordt gestart met een combinatie van pyrazinamide 1 dd 2000 mg, moxifloxacin 1 dd 400 mg, prothionamide 1 dd 250 mg en 1 dd 500 mg, linezolid 2 dd 600 mg en clofazimine 5 x 100 mg per week. Communicatie is uitsluitend mogelijk via een Mongoolse tolk. De patiënt was al bekend met hepatitis B, maar deze lijkt serologisch rustig. De hiv-test is negatief. De volgens WHO-richtlijnen gestarte pyrazinamide wordt na 10 dagen gestopt in verband met leverfunctiestoornissen. Het stoppen blijkt effectief en de behandeling kan worden voortgezet met de resterende middelen. De doseringen worden aangepast op basis van TDM. Omdat er een inhA-mutatie voor isoniazide bestaat, is er de hoop dat een hoge dosering INH mogelijk toch effectief zal kunnen zijn. De MIC blijkt echter uiteindelijk boven de 5 mg/l, wat ook met hoge doseringen INH niet gehaald kan worden, zeker nadat patiënt toch erg gevoelig blijkt te zijn voor hepatotxische medicatie. Het definitieve resistentiepatroon van de mycobacteriën in het sputum dat 16 juli voor kweek is ingezet en op 16 augustus 2013 na groei bij het RIVM is gearriveerd, komt na bijna 4 maanden op 11 december beschikbaar. Tijdens de behandeling met prothionamide, moxifloxacin, clofazimine en linezolid treden na enige maanden wederom leverfunctiestoornissen op.

De prothionamide wordt gestopt, maar wanneer dit geen resultaat heeft worden ook alle andere antituberculosemiddelen gestopt. De leverfuncties blijven gestoord, de transaminases stijgen door en een echo van de lever laat tekenen van cirrose zien. De hepatitis B is serologisch rustig en wordt niet als oorzaak gezien. De patiënt is niet bekend met alcoholmisbruik in het verleden. Aanvullende serologie toont een hepatitis delta. Tenofovir 1 dd 245 mg wordt toegediend en langzaam normaliseren de transaminases. Inmiddels wordt bekend dat de MTB-stam intermediairgevoelig is voor prothionamide. Door de hepatitis B en D, leverfunctiestoornissen en levercirrose komt patiënt niet in aanmerking voor het 'compassionate use'-programma voor bedaquiline, ondanks dat er sprake is van pre-XDR-tbc. Na herstel van de leverfuncties wordt wederom gestart met linezolid, moxifloxacin, clofazimine en cotrimoxazol. Er bestaat huiver voor het geven van cycloserine (met als mogelijke bijwerking psychose) bij deze patiënt in detentie en een geweldsverleden. De geplande behandelduur is 18 maanden.

Patiënte D is een 30-jarige vrouw afkomstig uit India die met haar echtgenoot voor zijn werk mee naar Nederland is gekomen. In 2010 heeft zij in India een negen maanden durende behandeling met INH, rifampicine en ethambutol ondergaan voor een lymfekliertuberculose in de hals. Er zijn geen gegevens over een gevoeligheidsspectrum van de MTB-stam. In november 2012 is zij op familiebezoek in India en krijgt vanwege hoestklachten en een afwijkende longfoto een antibioticakuur van 3 dagen voor een vermoede pneumonie. Ze knapt hiervan in eerste instantie klinisch op. In het voorjaar van 2013 hoest zij wederom en wordt ze door haar huisarts naar de longarts verwezen met de vraagstelling of er een longtuberculose kan zijn. Dit op basis van de eerder doorgemaakte kliertuberculose en de afkomst uit India. Op de longfoto is een fors infiltraat zichtbaar in de rechteronderkwab en middenkwab. Het sputum is ZN 5+. Twee dagen na start van de antituberculosebehandeling met HRZE blijkt de resistentiesneltest positief voor INH en rifampicine. De patiënte wordt overgeplaatst naar het tbc-centrum voor behandeling van een MDR-tbc. De moleculaire resistentietest voor fluorochinolonen is positief. Een maand later wordt deze resistentie fenotypisch bevestigd. Er is sprake van een pre-XDR en open pulmonale tbc. Er wordt een regime gestart met pyrazinamide, kanamycine, linezolid, prothionamide en cycloserine. De patiënte krijgt een Venous Acces Port (VAP) in verband met de geplande langdurige intraveneuze therapie met kanamycine (8 maanden). De prothionamide geeft zodanig veel maagdarmlklachten dat het moet worden gestopt. De dosering van de overige medicatie wordt bijgesteld op basis van TDM. De patiënte blijkt gekoloniseerd met ESBL *Klebsiella pneumoniae* en *E coli*. Na enige weken ontwikkelt zij een lijnsepsis vanuit de geïnfecteerde

VAP en wordt zij wegens verschijnselen van septische shock tijdelijk op de algemene Intensive Care verpleegd. De VAP wordt verwijderd en na enige weken wordt, na klinisch herstel, aan de andere zijde van de thorax een nieuwe VAP geplaatst. Patiënte komt in aanmerking voor het 'compassionate use'-programma voor bedaquiline en deze medicatie wordt zonder problemen gedurende 6 maanden verdragen. De patiënte zal in totaal 18 maanden worden behandeld.

Bespreking

De definitie van MDR-tbc geeft aan dat er minimaal resistentie voor isoniazide en rifampicine bestaat. Wanneer met de Genexpert (Cepheid) resistentie voor rifampicine of met de MDR-tbc-test (Hain lifescience) resistentie voor isoniazide en rifampicine is gevonden, dan is vooralsnog niet duidelijk voor welke middelen de stam wel gevoelig is en waarmee de behandeling kan worden gestart. De moleculaire resistentietesten voor de fluorchinolonen, aminoglycosiden en ethambutol zijn nog niet gevalideerd. Dit betekent dat er nog steeds op de conventionele wijze gekweekt moet worden om aanvullende gegevens over de gevoeligheid te verkrijgen. Dit kost tijd, soms meerdere maanden (patiënt A en C). MDR-stammen groeien vaak langzamer dan normaalgevoelige tbc-stammen. Dit heeft als gevolg dat wanneer er snel gestart wordt met een vorm van therapie met de overige eerste-, tweede- en derdelijns-antituberculosemiddelen, er nog steeds een 'educated guess' nodig is bij de start. Gedurende de periode voor de definitieve gevoeligheid bekend is, bestaat er bovendien bij monotherapie een risico voor aanvullende resistentie van dat middel door selectieve uitgroei van voor dat middel ongevoelige mutanten binnen de bacteriële populatie van tbc-bacillen, zogenoemde verworven resistentie.

Voorheen was een eerdere behandeling voor tbc één van de belangrijkste anamnestiche gegevens om aan MDR te denken. Door de toenemende transmissie van MDR-tbc, zogenoemde primaire resistentie, is een behandelanamnese geen betrouwbaar instrument meer (patiënt A, B en C). Om volgens de Nederlandse MDR-leidraad¹⁴ en de MDR-richtlijnen van de WHO¹⁶ te behandelen met minimaal vier werkzame middelen is het noodzakelijk om in het begin van de behandeling veel middelen tegelijk in te zetten. De kans op bijwerkingen is daarmee groter. Wanneer er bijwerkingen optreden kan het vertrouwen van de patiënt in de therapie en de behandelaar afnemen met slechtere therapietrouw tot gevolg. Dit is zeker het geval wanneer er een cultuur- en taalbarrière bestaat. De patiënt is angstig en schuw geworden voor de vele pillen en de mogelijke bijwerkingen; medicijnen die soms 20 maanden moeten worden gebruikt. De meeste van de MDR- en XDR-tbc-patiënten in Nederland komen oorspronkelijk uit het buitenland.

Effectieve behandeling doet de besmettelijkheid van patiënten snel afnemen.⁶⁻⁸ Dit geeft dus een kortere tijd in isolatie. De patiënt kan sneller ambulante worden behandeld en is geen gevaar meer voor zijn omgeving; de transmissieketen is doorbroken. Een effectieve behandeling heeft dus effect op de duur, het resultaat en de totale kosten van de behandeling. De mogelijkheden om een effectieve behandeling in te stellen worden niet alleen beperkt door resistentie, maar ook door optredende bijwerkingen en intoleranties. Isoniazide en rifampicine zijn de twee krachtigste antituberculosemiddelen. Tweede- en derdelijnsmiddelen zijn minder krachtig en hebben meer bijwerkingen. Helaas gebeurt het frequent dat een middel waarvoor goede gevoeligheid bestaat voortijdig gestopt moet worden in verband met optredende bijwerkingen (patiënt A,B,C en D). Het toch al beperkte scala aan effectieve middelen wordt daarmee nog kleiner. Soms lukt het om in tweede instantie opnieuw te starten met een middel.

Tussen rifampicine en rifabutin bestaat voor ongeveer 80 procent van de stammen kruisresistentie. Het gebeurt dus regelmatig dat de MDR-tbc-stam resistent is voor rifampicine, maar gevoelig voor rifabutin. In de huidige MDR-tbc-richtlijnen en overige literatuur is geen eenduidigheid of rifabutin rifampicine kan vervangen in de therapie voor normaalgevoelige tuberculose. Cochrane-analyses stelden in 2007 nog dat er onvoldoende bewijs bestaat voor vervanging van rifampicine door rifabutin bij de behandeling van normaalgevoelige tbc. In een online update in 2010 wordt echter geconcludeerd dat er op basis van de voorhanden zijnde literatuur geen verschillen bestaan tussen rifabutin en rifampicine bij normaalgevoelige pulmonale tbc.^{9,10}

Bij een situatie met MDR-tbc zoals boven geschetst, biedt rifabutin een goede mogelijkheid voor kortere behandeling, maar dit is vooralsnog niet 'evidence based'. In de praktijk zal er echter wel rekening worden gehouden met de gevoeligheid voor rifabutin en hiermee zal een behandelregime worden opgezet. De behandelduur zal ook korter worden gemaakt. Het is nog niet bekend hoeveel korter. Theoretisch zou er geen verschil bestaan met een situatie waarin enkel INH-resistentie bestaat. Twee in ons centrum behandelde patiënten met MDR-tbc werden in totaal acht maanden behandeld met rifabutin, zonder tekenen van recidief tot op heden.

In ons tbc-centrum wordt gekozen voor een geïndividualiseerde medicamenteuze behandeling waarbij de basis van het regime bij de start van de behandeling voortkomt uit de WHO-richtlijnen.¹⁶ Door TDM toe te passen wordt gestreefd naar een optimaal therapeutisch effect maar met minder bijwerkingen. Nierfunctiestoornissen en met name gehoorverlies zijn bijvoorbeeld beruchte complicaties

bij gebruik van aminoglycosides in een dosering volgens de WHO-richtlijnen.¹⁶ Met TDM kan het gehoorverlies worden teruggebracht van 38 procent naar 18 procent.^{11,12} Aanpassing van de linezolid-dosering op basis van TDM kan bijwerkingen als polyneuropathie en anemie voorkomen en heeft als bijkomend effect een sterke kostenbesparing. Zo kost een kuur van 30 tabletten linezolid 600 mg € 1900 (prijsspeel 2013 extramuraal). Een reductie van de startdosering van 2 dd 1 tablet van 600 mg tot 1 dd 300 mg beperkt de kosten dus aanzienlijk. Voor het toepassen van TDM is het nodig over de MIC's van de verschillende middelen voor de betreffende tbc-stam te beschikken. Op Beatrixoord wordt bij alle MDR-patiënten de medicatie aangepast op basis van TDM (patiënt A,B,C en D). Soms is het moeilijk om aan de eisen van TDM te voldoen, de theoretisch benodigde dosis van bijvoorbeeld moxifloxacin kan boven de 800 mg dd liggen. Er moet dan gekozen worden tussen optimale effectiviteit en risico op toxiciteit zoals bijvoorbeeld een verlengde QT-tijd (patiënt A en B).

Door het veelvuldig en langdurig gebruik van breedpectrumantibiotica zoals fluorchinolonen, aminoglycosides en linezolid treedt regelmatig kolonisatie met ESBL-bacteriën op. De combinatie met het frequente gebruik van perifere infusen of VAP levert dan een verhoogd risico op infectieuze complicaties zoals lijnensepsis (patiënt A en D).

Bijkomende pathologie kan grote impact hebben op het te gebruiken regime en de bijwerkingen. Alle hepatitisen kunnen ervoor zorgen dat vanwege intolerantie voor hepatotoxische middelen, indien mogelijk, eerst de hepatitis moet worden behandeld alvorens met effectieve therapie voor de MDR-tbc kan worden begonnen (patiënt C).

Hiv en diabetes mellitus kunnen effect hebben op de biologische beschikbaarheid (geneesmiddelenopname in de darm) van orale tbc-medicatie, reden temeer om spiegelbepalingen te doen. Hiv-patiënten hebben frequenter overgevoeligheid voor medicatie.

De laatste WHO-richtlijnen¹⁶ zijn gebaseerd op zeer beperkte informatie. De aanbevelingen zijn met name gebaseerd op expert opinion. Hoewel het niveau van 'recommendation' vaak 'strong' is, komt het niveau van de 'evidence' op zijn hoogst tot 'very low quality evidence'. De WHO geeft een advies dat wereldwijd op te volgen moet zijn. Er zijn naast puur medisch-technische afwegingen dan ook politieke, culturele en economische afwegingen gemaakt. Hierdoor treden er beperkingen op voor landen die wel goede mogelijkheden hebben betreffende resistentiebepalingen, TDM, medicatie-assortiment en begeleiding. Er bestaan op deze gebieden grote verschillen tussen bijvoorbeeld Nederland en Zuid-Afrika.

Voor de Nederlandse situatie is er door de werkgroep MDR-tbc van de commissie praktische tuberculose (CPT)

van het KNCV tuberculosefonds een voor de Nederlandse situatie aangepaste leidraad ontwikkeld die iedere twee jaar op basis van nieuwe ontwikkelingen wordt aangepast.¹⁴

Het effect van de ingestelde therapie is vaak moeilijk op de korte termijn te meten. Er zijn geen gevalideerde alternatieve markers voorhanden. Vaak wordt gebruikgemaakt van sputumconversie en kweekomslag, twee (of drie) maanden na start van de behandeling. Ook bij gebruik van monotherapie kan de patiënt in eerste instantie klinisch verbeteren; de ziekteactiviteit neemt daarna opnieuw toe door re-populatie met de resistente mutanten; het principe van verworven resistentie.

Een aantal van de middelen die door de WHO worden genoemd, tweede- en derdelijnsmedicatie zoals prothionamide, cycloserine en clofazimine en die internationaal als zodanig geaccepteerd zijn, zijn niet in Nederland te verkrijgen en moeten worden geïmporteerd. De zorgverzekeraars zien het niet als reguliere medicatie en vergoeden deze middelen niet in de poliklinische setting. De DBC voor klinische MDR-tuberculosebehandeling in de twee tbc-centra valt in het onderhandelbare segment. Door de tweeledige behandelgrond bij tbc, patiëntbelang en maatschappelijk belang, kan dit een extra risico opverkeerde of onvolledige behandeling met extra resistentie of transmissie tot gevolg hebben. Recent is berekend dat de medicatiekosten voor een MDR-tbc-behandeling 37 keer zo hoog zijn als voor een normaalgevoelige tbc.¹⁵ Hierbij komen dus nog de kosten voor opname en begeleiding door GGD enzovoort.

Conclusie

In Nederland is de situatie betreffende MDR- en XDR-tbc momenteel goed onder controle. Dat komt omdat er kennis is, beperkte aantallen patiënten en voldoende middelen om de tbc effectief aan te pakken. Door een gecombineerde programmatische en individuele aanpak, ten uitvoer gebracht door een effectief gezondheidsapparaat, is het mogelijk goede resultaten te bereiken. Er bestaat ondersteuning door bijvoorbeeld de wet publieke gezondheid die de mogelijkheid tot gedwongen opname en isolatie geeft. Bij de therapie spelen zowel medisch-technische als cultureel-maatschappelijke factoren een rol. Bijwerkingen, comorbiditeit en slechte therapietrouw kunnen de behandel mogelijkheden en dus het genezingsproces gemakkelijk frustreren. Politieke en demografische factoren kunnen de huidige gunstige situatie snel doen veranderen.

Het bedenken van een goed medicamenteus behandelregime is absoluut geen garantie voor een daadwerkelijk succesvolle behandeling.

MDR-tbc en XDR-tbc zullen naar verwachting de komende jaren ook in de Nederlandse situatie toenemen. Nederland is geen gesloten land en de internationale trend naar toenemende resistentie zal ook hier merkbaar worden.

De huidige behandelrichtlijnen geven geen effectief antwoord op dit probleem. De resistentieontwikkeling en de uitbreiding van de resistentie-epidemie lijken sneller te gaan dan de ontwikkeling van oplossingen.

Er is de afgelopen decennia reeds veel bereikt betreffende snelle (genotypische) resistentiebepaling, maar er is dringend behoefte aan nieuwe testen om nog sneller het complete gevoeligheidspatroon van een resistente tbc-stam te kennen en daardoor een effectieve therapie aan te vangen met zo min mogelijk bijwerkingen. Gelukkig zijn er op dit moment twee nieuwe effectieve antituberculosemiddelen die het scala van mogelijkheden hebben uitgebreid: bedaquiline en delamanid. Deze zullen liefst tegelijk moeten worden toegepast om nieuwe resistentieontwikkeling te voorkomen. Hier ligt een nieuw veld van onderzoek waarvoor eigenlijk te weinig tijd is. Toch moeten we ons hoeden om niet dezelfde fouten als in het verleden te maken waardoor het resistentieprobleem is ontstaan.

“Wie zijn eigen geschiedenis niet kent is gedoemd zijn fouten te herhalen”. (Hegel 1770-1831)

Dankbetuiging

Ik dank Prof. dr. T.S. van der Werf, longarts, afdeling Longziekten en Tuberculose en hoofd afdeling Infectiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, en drs. O.W. Akkerman, longarts Tuberculosecentrum Beatrixoord, afdeling longziekten en tuberculose, Universitair Medisch Centrum Groningen, voor het kritisch becommentariëren van het manuscript.

Referenties

1. World Health Organisation. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) 2013 Update. http://www.who.int/tb/challenges/mdr/MDR_TB_FactSheet.pdf
2. World Health Organization. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015. WHO2012/12/12/17:20:29 http://www.who.int/tb/publications/2011/mdr_report_2011/en/
3. De Vries P, van Alena A, van Soolingen D, Broekmans JF, van Hest NA. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis from Eastern Europe in the Netherlands. *NTvG* 2005;149:1921-4.
4. Tuberculose in Nederland 2008-2011. KNCV Tuberculosefonds. 2013. <http://www.tbc-online.nl/>.
5. Van Alena R, de Vries G, Haar K, de Lange W, Magis-Escurra C, van Soolingen D, et al. Treatment outcome of multidrug-resistant tuberculosis in the Netherlands, 2000-2009. Submitted.
6. Riley RL, Mills CC, Nyka W, Weinstock N, Storey PB, Sultan LU, et al. Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis. A two-year study of contagion in a tuberculosis ward. 1959. *Am J Epidemiol* 1995;142:3-14.
7. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle* 1976;57:275-299.
8. Menzies et al. Effect of treatment on contagiousness of patients with active pulmonary tuberculosis. *Infect Control HospEpidemiol.* 1997;18:582-586.
9. Davies G, Cerri S, Richeldi L. Rifabutin for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database SystRev.* 2007 Oct 17;CD005159.
10. Van Ingen J, de Lange WC, Boeree MJ, Iseman MD, Daley CL, Heifets LB, et al. XDR tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2011 Aug;11:585
11. De Jager P, van Alena R. Hearing loss and nephrotoxicity in long-term aminoglycoside treatment in patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002 Jul;6:622-7.
12. Van der Walt M, Lancaster J, Odendaal R, Davis JG, Shean K, Farley J. Serious treatment related adverse drug reactions amongst anti-retroviral naïve MDR-TB patients. *PLoSOne.* 2013;8:e58817.
13. Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J.* 2011 Sep;38:516-28.
14. Leidraad preventie, diagnostiek, behandeling en zorg multiresistente tuberculose. Werkgroep MDR-TB. CPT KNCV Tuberculosefonds 2013. <http://www.kncvtbc.nl>
15. De Vries G, Baltussen R. Kosten van tuberculose en tbc-bestrijding in Nederland. Tegen de tuberculose. KNCV Tuberculosefonds. 2013. (1) <http://www.kncvtbc.nl>
16. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – 2011 update. Geneva, Switzerland, 2011.

Tuberculosebestrijding; vijftig tinten zuurvast

Een interview met Ben Koster, pensionerend arts tuberculosebestrijding
J.A. Kaan, B.M. de Jongh

Trefwoorden

Arts infectieziekten, epidemiologie, tuberculosebestrijding

Inleiding

De zorgketen rond de patiënt met tuberculose is lang. De microbiologie speelt een korte maar onmisbare rol daarin. Het belangrijkste deel ligt rond de vroege herkenning van de patiënt. Die rol ligt bij huisarts, artsen uit de publieke gezondheidszorg, longartsen en infectiologen. Er zijn op dit moment 22 'artsen maatschappij en gezondheid' en enkele longartsen bij de tbc-bestrijding van de GGD's, ruim 500 longartsen en nog een klein aantal infectiologen in de ziekenhuizen in Nederland werkzaam. Er komen jaarlijks bijna 1000 nieuwe tbc-patiënten bij in Nederland. Deze patiënten worden grotendeels gediagnosticeerd door de artsen uit al die beroepsgroepen. De GGD-artsen verzorgen de screening van alle immigranten en filteren uit die doelgroep de patiënten met tbc. Deze mensen, die vaak onverzekerd zijn, zien zelden een huisarts en komen niet in een ziekenhuis. Het is daarom aannemelijk dat de herkenning van en de ervaring met tuberculose vaker wordt aangetroffen bij de GGD-artsen dan bij de gemiddelde longarts.

Ben Koster is sinds vele jaren zo'n arts maatschappij en gezondheid (ook wel consultatiebureau-arts) en is ook nu in zijn pensioen nog actief in het vak. Er verandert veel in de publieke gezondheidszorg. De GG&GD van de Utrecht-stad, waar Koster de laatste jaren werkte, is opgesplitst, waardoor de tuberculosebestrijding onderdeel is geworden van de GGD Utrecht-regio met hoofdvestiging Zeist.

Ook landelijk vonden vergelijkbare ontwikkelingen plaats. In 2003 waren er in Nederland nog 49 consultatiebureaus voor tuberculosebestrijding, in 2014 zijn er acht regio's, waarin nog maar 20 consultatiebureaus in functie zijn. Ook is de personele bezetting met zeker een derde afgenomen en zijn de openingstijden verminderd. De stormachtige veranderingen die de afgelopen tijd hebben plaatsgevonden binnen de tbc-bestrijding vormden de aanleiding voor een gesprek met hem. Jan Kaan en Bartelt de Jongh waren daarbij aanwezig.

Laatbloeiër

Ben Koster (1949) is pas laat tot zijn finale beroepskeuze gekomen. Hij heeft als Mulo-opgeleide twintiger een jaar of zeven op het bacteriologisch laboratorium van het Canisiusziekenhuis gewerkt. Hij weet dus wat er bedoeld wordt als hij een kweekuitslag bekijkt. Die periode is onderbroken door een aantal jaren klinisch-chemisch laboratoriumwerk in het Militair Hospitaal Oog en Al, als dienstplichtig militair. In 1975 verhuisde hij naar het researchlaboratorium van Organon in Oss. Daar werkte hij mee aan het ontwerpen van de diverse microbiologische testen waarmee Organon zoveel succes heeft ge oogst.

Universiteit

Pas in die periode haalde hij met avondstudie in 1979 zijn atheneumdiploma en besloot hij de bakens opnieuw te verzetten. Hij lootte in 1982 met succes in voor de opleiding geneeskunde in Nijmegen, waar hij in 1988 het artsexamen aflegde. Koster probeerde toen vergeefs in opleiding te komen voor medische microbiologie en belandde uiteindelijk als algemeen arts bij de GG&GD van Oss. Toen in 1993 een vacature arts-tuberculosebestrijding ontstond, is hij onmiddellijk ingegaan op het verzoek die plaats op te vullen.

"Tuberculosebestrijding combineert patiëntcontact met laboratoriumonderzoek, dat was mij op het lijf geschreven." Om dat te realiseren moest hij de opleiding arts algemene gezondheidszorg volgen bij de toenmalige Stichting Sociale Geneeskunde (tegenwoordig Netherlands School of Public & Occupational Health), terwijl hij al in zijn toekomstige functie was aangesteld. Gedurende zijn opleiding heeft Koster gestageerd in Dekkerswald bij prof. Kees van Herwaarden, in hun jeugd een buurjongen van Koster. Deze stages in Dekkerswald werden verricht samen met de assistenten longgeneeskunde en interne geneeskunde in opleiding en de opleidings sfeer was uitstekend.

B.M. de Jongh, arts-microbioloog, e-mail:
bm.dejongh@antoniuziekenhuis.nl
Correspondentieadres: J.A. Kaan, e-mail: jkaan@kpnmail.nl.

Gedurende de opleidingsjaren verkende Koster alle aspecten van de publieke gezondheidszorg; forensische geneeskunde (met soms mentaal belastende lijkschouwingen), ambulancediensten, maar ook het toekennen van parkeervergunningen, infectieziektenbestrijding en SOA-begeleiding en behandeling. Zijn gedrevenheid om met patiënten om te gaan speelde daarbij altijd een belangrijke rol.

Contact met het laboratorium

Koster heeft in het kader van diagnostiek contacten met huisartsen en collega's in het ziekenhuis. Het valt hem regelmatig op dat in de huidige artsenopleiding zorgwekkend weinig aandacht wordt besteed aan infectieziekten, ook aan tuberculose. Ook is hij zich altijd bewust gebleven van de betekenis van een laboratoriumuitslag, dat het niet een kwestie van plus of min is. Het aantreffen van zuurvaste staven is een melding met talloze nuances, hoeveel, gekorrelt, cellen, maar ook relatie met eerdere kweken, enzovoort. Allemaal gegevens die gepaard moeten worden aan de klinische presentatie.

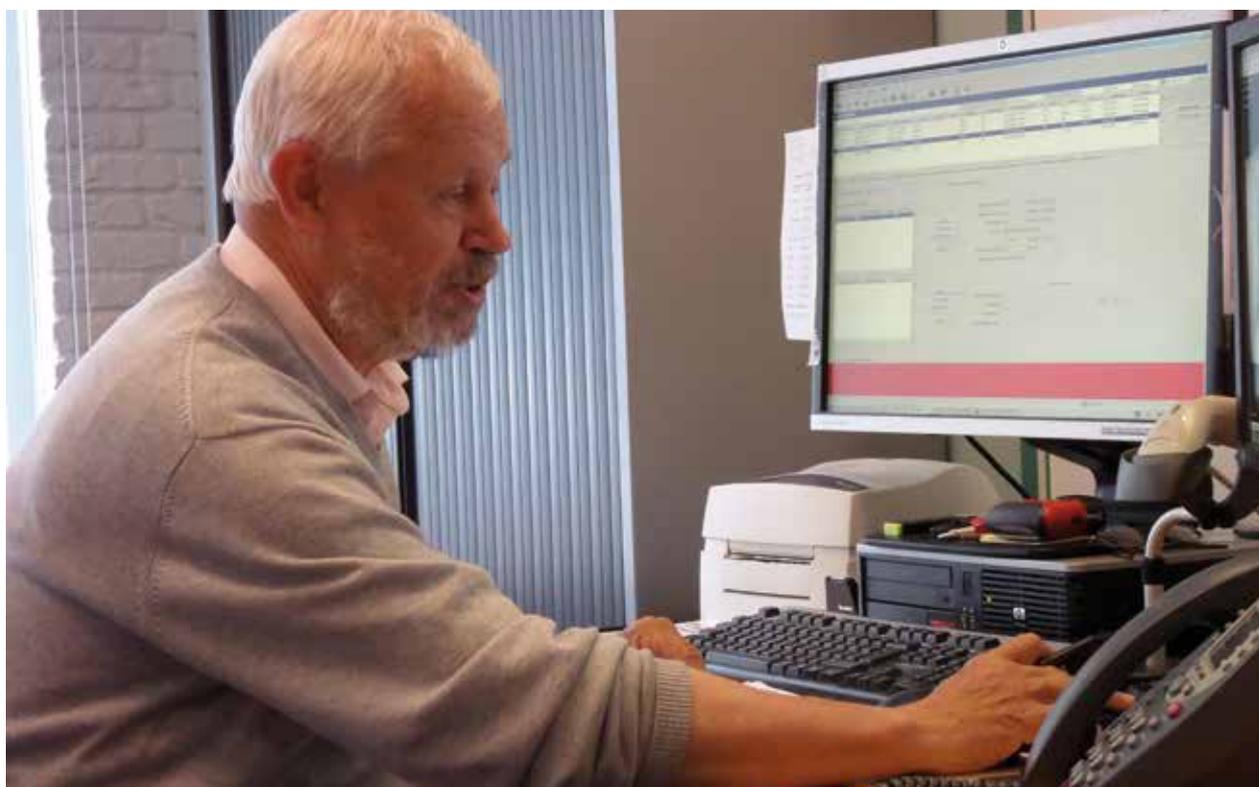
Ook de moderne technieken, PCR, genetische resistentiemeting, hebben dat niet veranderd. Door die nieuwe technieken ontstaan ook valkuilen. Hij noemt als voorbeeld een tbc-patiënt van wie onder adequate behandeling het sputum werd ingestuurd voor controle; er was een positief signaal in de MGIT, hetgeen tot veel commotie leidde, maar uiteindelijk moest het op fout-positiviteit worden teruggevoerd.

Gaandeweg het gesprek komt het op de discussie die speelt of de laboratoria in Nederland waar mycobacteriën gekweekt worden, gecentraliseerd kunnen worden. Gezien het directe contact tussen diagnosticus-behandelaar en laboratorium zou centralisatie van de tbc-laboratoria volgens Koster tot verlies van kwaliteit leiden. "Intensief contact met het laboratorium over buitengewone casuïstiek, maar ook over gewone diagnostiek is voor een goed klinisch proces een voorwaarde. Het liefst wil je de analist bij naam kennen, zodat je in wederzijds vertrouwen tot in details de problematiek kunt bespreken. Dat kan een groot laboratorium op afstand met onpersoonlijke contacten niet bieden." Koster is ervan overtuigd dat het microbiologische laboratorium bijdraagt aan de tbc-diagnostiek, door niet alleen op kweekniveau, maar ook op patiëntniveau te denken. Als voorbeeld noemt hij dat in een deskundig meedenkend laboratorium in geval van herhaalde negatieve banale kweken het patiëntmateriaal ook op tbc wordt ingezet.

Een ander nuttig dwarsverband tussen patiënt en laboratorium zijn de periodieke overleggen tussen microbioloog, consultatiebureau-arts en longarts over de tbc-casuïstiek, zoals dat in praktisch alle regio's in Nederland plaatsvindt.

Ontwikkelingen

Koster is beducht voor de bezuinigingsronden die ook in de preventie spelen. Het aantal consultatiebureaus neemt af door reorganisaties; daarmee neemt de afstand tot de (verdachte) tuberculosepatiënt toe. En iedere kilometer





verder verwijderd van de plek waar de patiënt gezien wordt, betekent een verkleining van de kans op de snelle diagnose en adequate controle op de behandeling.

In dat opzicht kun je stellen dat preventie ten onder gaat aan het eigen succes. “In Nederland worden alle asielzoekers uit een risicoland die hier langer dan drie maanden verblijven, gescreend op tbc. Het doel is niemand te missen, want een niet-gedetecteerde patiënt richt in potentie veel schade aan. Die kans op missers wordt groter naarmate het aantal centra, het aantal tbc-dokters en het diagnostisch referentiekader dat tuberculose omvat, afnemen.”

Koster verwacht dat het toch al geringe aantal artsen tuberculosebestrijding verder zal afnemen. Er is geen opleidingsfonds meer voor de opleiding tot arts maatschappij en gezondheid, zodat de werkgever de kosten voor zijn rekening moet nemen.

Koster: “Voor een GGD-afdeling is het aanstellen van een arts tuberculosebestrijding een riskante onderneming. Hij of zij zal gedurende het dienstverband moeten worden opgeleid op kosten van het instituut en het is de vraag of die investering wordt terugverdiend. De gedachte heerst dat tuberculose nog altijd afneemt met het teruglopend aantal asielzoekers.”

De paradox is dat succesvolle preventie leidt tot een onzichtbaar resultaat: een afnemend aantal patiënten en een snelle indamming van epidemische verheffingen.

Aangemoedigd door afnemende morbiditeit vinden beleidsmakers bezuiniging op preventie verleidelijk, maar dat is niet zonder gevaar. Afbraak van het raamwerk rondom preventie, zoals onder meer in de periode 1985 tot 1995 in de Verenigde Staten in de regio rond New York plaatsvond, leidde tot een moeilijk te beheersen tbc-epidemie gecompliceerd door meervoudige resistentie. Dat is, ook in Nederland, een reële kans.

“We hebben nu al meegemaakt dat een patiënt met resistente tuberculose gedwongen moest worden opgenomen in een centrum voor een afwijkend behandelingschema in verband met resistentie. De tuberculose-arts moet dan snel schakelen, in sommige gevallen zelfs met inroepen van de wettelijke bevoegdheid van de burgemeester.”

Ben Koster werd onlangs pensioengerechtigd en was blij dat hem werd gevraagd actief te blijven als zelfstandig werkende bij de tuberculosebestrijding. Hij is nu zeer tevreden met wat hem altijd het meeste voldoening gaf, de pure patiëntenzorg.

Therapeutic drug monitoring van tuberculosemiddelen

J.W.C. Alffenaar, R. Aarnoutse

Inleiding

Tuberculose (tbc) is wereldwijd na hiv-aids de meest dodelijke infectieziekte. In 2012 kregen 8,6 miljoen mensen actieve tbc en 1,3 miljoen patiënten overleden aan deze infectieziekte.¹ De mortaliteit onder patiënten die ook met hiv zijn geïnfecteerd is relatief groter, aangezien van de 1,1 miljoen met tbc-hiv besmette mensen er 320.000 overleden. Multidrugresistente-tbc (MDR-tbc) is daarbij een snel toenemend probleem. Het aantal gediagnosticeerde gevallen verdubbelde tussen 2011 en 2012. Er wordt geschat dat er in 2012 450.000 patiënten waren met MDR-tbc, terwijl er in dat jaar circa 170.000 MDR-tbc-patiënten overleden. Aangezien in landen waar MDR-tbc vaak voorkomt slechts 1 op 4 patiënten wordt gediagnosticeerd, is dit probleem nog niet onder controle. In de meeste gebieden is ook al zogenoemde 'extensively drug-resistant TB' (XDR-tbc) waargenomen, waarbij nog minder middelen voor adequate behandeling beschikbaar zijn.

De behandeling van tbc bestaat uit een combinatie van antibiotica. Deze cocktail wordt gegeven om resistentievorming van de bacterie tegen te gaan. De behandeling duurt ten minste 6 maanden voor normaalgevoelige tbc en ten minste 20 maanden voor MDR-tbc. De lange behandelduur is erop gericht om uiteindelijk ook de niet-actief replicerende bacteriën te doden. Aangezien de gevoeligheid van de bacterie verschillend is voor de diverse antibiotica worden gevoeligheidstesten voor de verschillende tbc-middelen uitgevoerd. Op die manier kan een zo effectief mogelijke combinatie worden ingezet.

Zelfs als er is gekozen voor een combinatie van effectieve antibiotica, verloopt een behandeling lang niet altijd zoals gewenst. Bijwerkingen en therapie-ontrouw zijn veelvoorkomende problemen die een uitdaging vormen voor de behandelaar. De keuze of dosering van de toegepaste antibiotica wordt regelmatig tijdens de behandeling aangepast. Op die manier wordt de programmatische behandeling van tbc aangepast aan de individuele patiënt.

Een verdere verfijning van de behandeling van de individuele patiënt betreft het uitvoeren van 'Therapeutic

Drug Monitoring' oftewel TDM. Dit houdt in dat de dosering wordt aangepast op basis van gemeten plasmaconcentraties van antibiotica. Het doel daarvan is om die plasmaconcentraties te bereiken waarbij er een optimale effectiviteit kan worden verwacht en er een minimaal risico op bijwerkingen is.

Dit artikel beoogt inzicht te geven in de achtergronden bij en toepassing van TDM bij tbc. Het is niet de bedoeling om een uitputtende opsomming van de literatuur te geven, maar om relevante deelgebieden behorende bij de TDM van tbc te illustreren.

Indicaties voor TDM

Er is in het algemeen een aantal indicaties om TDM in te zetten bij medicamenteuze behandeling van infectieziekten. De belangrijkste zijn de volgende:^{2,3}

Verbeteren van effectiviteit en verklaren van suboptimale respons

Om de effectiviteit van de tbc-behandeling te controleren wordt ten minste eenmaal per maand de klinische respons geëvalueerd. Bij longtuberculose is sputumonderzoek belangrijk om sputumconversie vast te stellen. Daarbij wordt gebruik gemaakt van kleuring (zuurvaste staven) en sputumkweek. Indien de kweek positief blijft, wordt de intensieve fase van de behandeling gecontinueerd. Aangezien de behandeling van tbc lang duurt, kan het vroegtijdig vaststellen van lage geneesmiddelconcentraties van toegevoegde waarde zijn. Een toenemend aantal studies toont dat lage geneesmiddelconcentraties geassocieerd zijn met tragere conversie en relapse.^{4,7}

J.W.C. Alffenaar, Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Klinische Farmacie en Farmacologie, R. Aarnoutse, Radboud Universitair Medisch Centrum, afdeling Apotheek.
Correspondentieadres: J.W.C. Alffenaar, e-mail: j.w.c.alfenaar@umcg.nl.

Voorkomen van resistentie-ontwikkeling

Traditioneel wordt verondersteld dat resistente tbc wordt veroorzaakt door therapie-ontrouw bij gebruik van de middelen. Een slecht nationaal tbc-behandelprogramma en wijdverbreide beschikbaarheid van tbc-middelen buiten officiële distributiekanaal dragen ook bij aan MDR-tbc. Van recenter datum is het inzicht dat ook bij goede therapietrouw resistentie-ontwikkeling kan optreden; dit is het gevolg van de grote interindividuele variabiliteit in farmacokinetiek van de middelen isoniazide en rifampicine. Lage concentraties van slechts één middel kunnen resistentie-ontwikkeling in de hand werken.^{6,8,9}

Voorkomen en begeleiden van geneesmiddelinteracties

Geneesmiddelinteracties die ingrijpen op de opname, het metabolisme en de excretie van het middel zijn een bron van veranderingen in geneesmiddelconcentraties. Indien het geneesmiddel dat de interactie veroorzaakt niet kan worden gestaakt of omgezet naar een ander middel, kan de concentratie van het middel gekwantificeerd worden en de dosering worden aangepast om voor dit effect te compenseren. Gelukkig is het aantal interacties met tbc-middelen relatief gering; veel vaker veroorzaken zij (en dan met name rifampicine) een verlaging in de blootstelling aan andere geneesmiddelen.

Voorkomen van bijwerkingen

Sommige bijwerkingen van middelen kunnen samenhangen met de dosering ervan, de duur van de behandelperiode en dus de totale blootstelling aan deze middelen. Het voorkomen en behandelen van bijwerkingen is van belang om therapietrouw gedurende de tbc-behandeling te maximaliseren. Overmatige blootstelling aan tbc-middelen dient daarom te worden vermeden. Op basis van een spiegelmeting kan de dosering van een tbc-middel worden verlaagd tot een blootstelling in het streefgebied (zie verder) wordt bereikt.

Metten van therapietrouw

De behandeling van tbc duurt lang en wordt gekenmerkt door bijwerkingen. Het is dus niet vreemd dat patiënten moeite hebben om de behandeling vol te houden. Inname van medicatie onder toezicht (Directly Observed Treatment, DOT) is geïntroduceerd om therapietrouw af te dwingen, maar kan in de praktijk niet altijd worden toegepast. In bepaalde situaties kan de meting van een geneesmiddelspiegel therapie-ontrouw vaststellen of een ondersteunende werking hebben bij het bewerkstelligen van therapietrouw. Daarbij moet worden bedacht dat deze zogenoemde 'directe' therapietrouwmeting alleen inzicht geeft in de laatst ingenomen doses van het tbc-middel; andere methoden (bijvoorbeeld vragenlijsten, het tellen van de pillen) geven inzicht over een langere periode maar worden als 'indirecte methoden' aangeduid omdat

zij geen geneesmiddelconcentraties meten en dus subjectiever zijn.

Criteria voor TDM

TDM heeft niet bij elk geneesmiddel een toegevoegde waarde. Om te beoordelen of TDM toegevoegde waarde heeft voor een specifiek tbc-middel moet het middel voldoen aan een aantal criteria.^{2,3}

Er is grote interindividuele variatie in farmacokinetiek

De dosis van een tbc-middel leidt tot een concentratie in plasma, serum of bloed. De farmacokinetiek beschrijft de relatie tussen de toegediende dosis en het tijdsverloop van de concentraties na de dosis. TDM is alleen zinvol als een geneesmiddel grote interindividuele variatie in farmacokinetiek kent. Als de toegediende dosis leidt tot voorspelbare plasmaconcentraties hoeven deze concentraties ook niet te worden gemeten.

Vooral isoniazide en rifampicine vertonen een enorme variatie in kinetiek. Determinanten van deze variatie in kinetiek onder tbc-middelen zijn onder andere de leeftijd van de patiënt, het lichaamsgewicht, de inname van medicatie met of zonder voedsel, het gebruik van interagerende co-medicatie en co-morbiditeit, waarbij vooral diabetes mellitus en hiv-infectie worden geassocieerd met een lagere blootstelling aan tbc-middelen.¹⁰ Verder kan genetische constitutie de blootstelling aan geneesmiddelen bepalen. Sterker nog, de farmacogenetica is begonnen met de introductie van isoniazide. Het voor isoniazide relevante metabole enzym N-acetyltransferase is polymorf, hetgeen leidt tot 'snelle', 'intermediaire' en 'langzame' acetyleerders voor isoniazide. Dit draagt bij aan grote interindividuele variabiliteit in blootstelling aan dit middel, verschillen in behandelresultaten, resistentie-ontwikkeling en het optreden van hepatotoxiciteit.⁶

Moxifloxacin wordt ingezet bij resistente tuberculose maar ook incidenteel in geval van intolerantie of mono-resistentie voor eerstelijnsmiddelen. Ook bij dit antibioticum is er een grote inter- en intrapatiëntvariabiliteit waargenomen.¹¹ Variatie in farmacokinetiek beperkt zich dus niet tot eerstelijns tbc-middelen.

Er is een relatie tussen plasmaconcentraties en effectiviteit of bijwerkingen

Het meten van plasmaconcentraties is alleen zinvol als er vervolgens een relatie bestaat tussen de plasmaconcentratie en respons. Deze relatie wordt de farmacodynamiek van een geneesmiddel genoemd. Relevante farmacodynamische indices zijn: 1) de oppervlakte onder de concentratie versus tijdcurve (totale blootstelling, AUC) in relatie tot de minimaal remmende concentratie (MIC), 2) de maximale concentratie (C_{max}) in relatie tot de MIC, en 3) de tijd die de concentratie hoger is dan de MIC (T > MIC). Voor elk antibioticum voorspelt één van deze drie farmacodyna-

mische indices de relatie tussen de concentratie en het effect het best.

Voor de meeste tbc-middelen zijn deze relaties vastgesteld met behulp van in-vitro-systemen.¹² Kort samengevat wordt een in-vitrosysteem beënt met een bepaalde hoeveelheid tbc-bacteriën, waarna vervolgens gedurende verschillende tijdsperiodes oplopende geneesmiddelconcentraties worden getest. De uitleesmaat is de hoeveelheid resterende tbc-bacteriën, waarbij een 'blanco' controle wordt toegepast om de groei-eigenschappen van het systeem aan te tonen. In tabel 1 staat beschreven welke PK/PD-parameter voor welk antibioticum van toepassing is. De relatie tussen concentraties van tbc-middelen en respons volgt niet alleen uit dit type in-vitro-onderzoek, maar ook uit onderzoek in het in vitro 'hollow fibre model',⁹ een nog relatief gering aantal observationele studies in de mens,⁴⁻⁸ en een enkele interventiestudie.¹³ Aanvullend onderzoek op dit gebied vindt plaats.

Een therapeutisch gebied is gedefinieerd

TDM is alleen bruikbaar als er, naast een relatie tussen spiegels en effect, ook referentiegebieden of therapeutische gebieden zijn gedefinieerd die kunnen worden nagestreefd. Tot op heden is er wel de notie dat de blootstelling aan tbc-middelen relevant is voor respons, maar zijn er geen klinisch gevalideerde therapeutische gebieden. Voor eerstelijns tbc-middelen wordt daarom gebruik gemaakt van de 'normale' of gemiddelde maximale plasmaconcentraties (C_{max}) die kunnen worden verwacht in een populatie, in aanmerking nemende dat de gemiddelde patiënt goed reageert op deze spiegels (tabel 1).¹⁴⁻¹⁶ Bij TDM op basis van deze referentiegebieden worden lage en te hoge blootstellingen dus genormaliseerd naar de gemiddelde patiënt.

Met het toenemend inzicht in de relaties tussen concentratie en effect op basis van in-vitro-onderzoek ontstaat de mogelijkheid om doelblootstellingen/concentraties (targets) vast te stellen. Het lastige aan deze targets is de vertaling naar de dagelijkse praktijk. De reden hiervan is dat de targets bij in-vitro-systemen zijn vastgesteld voor een enkel tbc-middel. Aangezien er bij de behandeling van tbc altijd wordt gekozen voor een combinatie van meerdere middelen, spelen synergie en antagonisme tussen de antibiotica een rol. Target-waarden zijn tot op heden nog niet vastgesteld voor de verschillende combinaties; daarom wordt gebruikgemaakt van targets voor de individuele middelen. Een recent onderzoek uitgevoerd in Zuid-Afrika toonde voor het eerst klinisch gevalideerde streefwaarden voor de eerstelijns tbc-middelen.⁷

Er is geen andere, directe maat voor respons op behandeling

Een andere voorwaarde voor TDM is dat de respons op behandeling niet op een andere, eenvoudiger wijze kan worden vastgesteld (meten van bloeddruk bij antihypertensiva; meten van glucose bij diabetes mellitus).

Tabel 1. PK/PD van tuberculosemiddelen^{25,26}

WHO-groep	Middelen	C_{max} (mg/l)	PK/PD
1	Isoniazide Rifampicine Pyrazinamide Ethambutol Rifabutin	3-6 8-24 20-60 2-6 0,45-0,9	Alle AUC/MIC
2	Amikacine Kanamycine Capreomycin	30-40 mg/l (afhankelijk van dosis)	Alle C_{max} /MIC (AUC/MIC)
3	Levofloxacin Moxifloxacin	8-13 3-5	Alle AUC/MIC
4	Prothionamide/ ethionamide Cycloserine P-aminosalicylic acid	2-5 20-35 20-60	Alle onbekend
5	Amoxicilline/ clavulaanzuur Clarithromycin Thioacetazone Linezolid High dose isoniazid Clofazimine	15-25 2-4 12-26 9-15 0,5-2,0	T > MIC T > MIC AUC/MIC AUC/MIC onbekend

PK/PD: relatie tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek van een antibioticum die het best de effectiviteit van het betreffende middel weergeeft; WHO-groep; indeling van antibiotica in groepen voor de behandeling van tuberculose volgens de wereld gezondheidsorganisatie; C_{max} : maximale concentratie van het geneesmiddel bereikt na orale of intraveneuze toediening; AUC/MIC: oppervlakte onder de concentratie - tijd grafiek in relatie tot de minimaal remmende concentratie van het antibioticum bij een pathogeen; C_{max} /MIC: relatie tussen C_{max} en MIC; T > MIC: tijdsinterval waarbij de concentratie van het antibioticum hoger is dan de MIC.

De behandeling van tbc duurt lang en die van resistente tbc érg lang. Aangezien het uiteindelijke behandelresultaat pas na vele maanden geconstateerd kan worden, zou de beschikbaarheid van een surrogaat-uitkomstmaat voor de uiteindelijke behandeluitkomst van enorme toegevoegde waarde zijn. Op dit moment is de cultuurconversie op twee maanden na start van de behandeling de enige gevalideerde surrogaatparameter voor langetermijnrespons op tbc-middelen. Er vindt momenteel veel onderzoek plaats naar mogelijke alternatieve surrogaatparameters, vooral ook van belang voor de ontwikkeling van nieuwe tbc-behandelregimes. Vooralsnog is er echter geen directe maat voor het meten van respons op tbc-middelen en wordt aan deze voorwaarde voor TDM voldaan.

Juiste en precieze analysemethoden zijn beschikbaar

De juiste en precieze meting van concentraties van tbc-middelen vereist adequate kwaliteitsborging op het klinisch-farmaceutisch laboratorium. Deze kwaliteitsborging omvat validatie van de betreffende analysemethoden, kwalificatie van analisten en validatie van

gebruikte apparatuur. Daarnaast is het gebruikelijk om deel te nemen aan een extern kwaliteitscontroleprogramma. De auteurs hebben recent in samenwerking met de Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische Geneesmiddelanalyse en Toxicologie (KKGTT, een onderdeel van de SKML) een dergelijk programma opgezet.

Klinische trials tonen de meerwaarde van TDM

Idealiter wordt de waarde van TDM van tbc-middelen onderbouwd door middel van een prospectieve, gerandomiseerde, klinische trial.³ Dergelijke trials zijn nog niet uitgevoerd. Dit geldt overigens ook voor andere toepassingen van TDM op het gebied van antibiotica en andere geneesmiddelen. Dit betekent dat de waarde van TDM moet worden onderbouwd door middel van het voldoen aan criteria ervoor, observationeel onderzoek en ervaringen met individuele patiënten.^{4,14-17}

TDM in de Nederlandse situatie

Internationaal gezien wordt TDM van tbc-middelen slechts in een handvol ontwikkelde landen toegepast.^{4,14-17} In de Nederlandse situatie wordt TDM bij tbc vooralsnog ingezet in de intramuraal setting. Hieronder worden zowel de twee tbc-sanatoria (Beatrixoord, Haren en UCCZ Dekkerswald, Groesbeek) als andere ziekenhuizen verstaan. De reden hiervoor is dat de patiënten met complicaties vaak opgenomen zijn en de faciliteiten voor het uitvoeren van TDM hier beschikbaar zijn.

Naast de algemene indicaties voor TDM (zie hierboven) is er in de Nederlandse situatie een aantal klinische situaties aangeduid als indicatie voor TDM van tbc-middelen.^{14,15}

Gastro-intestinale problemen

Bij de behandeling van tbc worden de meeste antibiotica oraal toegediend. In geval van problematiek met betrekking tot het gastro-intestinaal stelsel kan het zinvol zijn om te controleren of de absorptie van de tbc-middelen voldoende is. Misselijkheid, braken en diarree kunnen aanleiding geven tot verminderde absorptie. Andere situaties als darmziekten (M. Crohn en colitis ulcerosa) of beperkingen in de vorm van een percutane endoscopische gastrostomie, stoma of maagchirurgie kunnen ook aanleiding zijn voor aanvullende evaluatie van geneesmiddelconcentraties. Tuberculose van de darm zelf is ook een reden om de geneesmiddelconcentraties te controleren.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus is een belangrijke risicofactor voor tbc. Patiënten met tbc en diabetes mellitus reageren minder goed op de middelen. De reden is mogelijk een verminderde absorptie van tbc-middelen zoals blijkt uit een aantal (maar niet alle) farmacokinetische studies op dit gebied en diverse patiëntcasus.^{14,18}

Hiv-coïnfectie

Uit kleinschalig prospectief of grootschaliger retrospectief onderzoek komt naar voren dat bij tbc-patiënten met een hiv-infectie vaker een lagere geneesmiddelconcentratie wordt waargenomen dan bij tbc-patiënten zonder coïnfectie.^{10,19,20} De onderliggende reden zou verminderde absorptie zijn. Ook is geconstateerd dat de behandelresultaten van deze groep minder gunstig zijn. Het is lastig de behandeluitkomst toe te schrijven aan de immuungecompromitteerde status van de hiv-patiënt dan wel de lagere waargenomen geneesmiddelconcentraties. Bij patiënten met tbc-hiv valt het aan te bevelen om bij niet op behandeling reagerende patiënten laagdrempelig de geneesmiddelconcentratie van de antibiotica te controleren.

Nierfunctiestoornissen

Een aantal tbc-middelen wordt renaal geklaard, zoals het eerstelijns middel ethambutol en de tweedelijns middelen aminoglycosiden (amikacine, kanamycine) en cycloserine. Aangepaste doseerregimes zijn nodig en door middel van een meting van geneesmiddelconcentraties kan worden geverifieerd dat de gewenste blootstelling wordt bereikt.

Ondervoeding

Een belangrijk kenmerk van tbc is dat de patiënt in korte tijd veel gewicht verliest. Door de klinische toestand van de patiënt ontstaat er een neerwaartse spiraal waarbij de functie van de darm vermindert waardoor minder voedingsstoffen, vitamines en mineralen worden opgenomen, gevolgd door verdere klinische achteruitgang. In deze toestand kan de absorptie van geneesmiddelen ook verminderd zijn. Kort na start van de behandeling kunnen daardoor lagere geneesmiddelconcentraties worden verwacht dan in de eindfase van de behandeling. Het is lastig om van te voren precies vast te stellen welke mate van ondervoeding en klinische achteruitgang de noodzaak tot controle rechtvaardigt. Ook in deze situatie zou vertraagde klinische respons een belangrijke aanleiding kunnen zijn. Bedacht moet worden dat bij ondervoeding ook de vrije (eiwit-ongebonden, actieve) fractie van het geneesmiddel veranderd kan zijn en dat idealiter eiwit-ongebonden concentraties worden gemeten.

Vertraagde sputumconversie en relapse-tbc

Een trage sputumconversie of het optreden van relapse-tbc vormen de aanleiding om vast te stellen of de blootstelling aan de middelen wel voldoende is. Ervaringen bij individuele casus leren dat TDM in dit opzicht grote toegevoegde waarde kan hebben.

In de praktijk wordt vaak een aantal bloedmonsters afgenomen (bijvoorbeeld op 2, 4 en 6 uur of op 1, 4 en 6 uur na toediening) om zo de maximale plasma- of -serumspiegel te kunnen vaststellen.^{14,15} Individuele concentraties

van middelen kunnen daarnaast gecombineerd worden met populatiegegevens verwerkt in een farmacokinetisch programma, waarmee ook andere farmacokinetische parameters kunnen worden geschat.

Nieuwe ontwikkelingen

Net zoals bij andere vakgebieden staat de ontwikkeling van TDM bij tbc niet stil. Nieuwe technieken om minder vaak en op minder invasieve wijze bloed af te nemen voor het bepalen van de geneesmiddelconcentratie worden op dit moment steeds meer toegepast in de dagelijkse praktijk.

Dried blood spot-analyse

Afgeleid van de controle van bloedsuiker en ontstolling op basis van een vingerprik is er ook gestart met de ontwikkeling van bloedafnames door middel van een vingerprik voor de diverse tbc-middelen.²¹ Al eerder werd deze techniek, 'dried blood spot' (DBS)-analyse, ingezet voor anti-hiv- en antimalariamiddelen. Belangrijk voordeel van deze techniek is dat met betrekkelijk weinig scholing er op veilige en goedkope manier bloed kan worden afgenomen, eventueel zelfs in de thuissituatie. Bijkomend relevant voordeel is dat in bloed in gedroogde vorm de geneesmiddelconcentratie stabiel blijft dan in vloeibare vorm. Daarmee wordt de noodzaak tot transport op droogijs naar een laboratorium overbodig en kan het materiaal bij kamertemperatuur worden verstuurd. Vooral in een setting waar logistieke mogelijkheden beperkt zijn of het aantal laboratoria gering, zal DBS zijn toegevoegde waarde bewijzen.

Limited sampling strategieën

Uit *tabel 1* blijkt dat in ieder geval voor de eerstelijns tbc-middelen de AUC/MIC de relevante farmacodynamische index is. Het vaststellen van een AUC over 24 uur is echter tijdbelastend voor de patiënt, vereist het afnemen en analyseren van een groot aantal bloedmonsters, en is kostbaar. Idealiter wordt gebruikgemaakt van een 'limited (of: optimal) sampling strategy' (LSS) waarbij op vastgestelde optimale tijden na inname van de tbc -middelen een bloedmonster wordt afgenomen.²² Verkregen concentraties kunnen dan worden ingevuld in een formule of worden gecombineerd met populatie-farmacokinetische gegevens in een programma om daarmee de AUC te schatten. Dergelijke LSS zijn ontwikkeld op basis van in Nederland behandelde populaties en worden in de praktijk toegepast.²²⁻²⁴

Conclusies

Het is de laatste jaren steeds duidelijker geworden dat een adequate blootstelling aan tbc -middelen zeer relevant is voor een goede respons en het voorkomen van resistentie-ontwikkeling. Een adequate blootstelling wordt daarbij niet geborgd door een correcte dosis; met name de essentiële

tbc -middelen isoniazide en rifampicine vertonen enorme variatie in farmacokinetiek. Daarmee is het conceptueel aantrekkelijk de dosering te individualiseren op basis van gemeten concentraties van tbc -middelen (TDM).

Het is duidelijk dat tbc -middelen voldoen aan veel criteria voor TDM, maar aanvullend werk is noodzakelijk, met name op het gebied van klinisch gevalideerde targetwaarden in plaats van het nastreven van gemiddelde spiegels, alsook het aantonen van de meerwaarde in gerandomiseerd onderzoek.

In Nederland heeft TDM een plaats gekregen bij de behandeling van opgenomen patiënten met veelal gecompliceerde tbc en een duidelijke indicatie voor TDM. In ontwikkelingslanden waar tbc endemisch is wordt TDM voorsnog niet toegepast, mede vanwege het aantal te behandelen patiënten en de ermee gemoeide logistiek en kosten. Nieuwe ontwikkelingen, zoals de DBS-techniek, maken TDM wellicht op grotere schaal beschikbaar.

Bij de ontwikkeling van nieuwe tbc -middelen gaat momenteel ook veel aandacht uit naar relaties tussen blootstelling en effect. Veel meer dan voorheen zijn tbc -onderzoekers ervan doordrongen dat de adequate dosis van het tbc -middel op PK-PD-onderzoek moet zijn gebaseerd.

Casus

Een 59-jarige Indiase man met een diabetes mellitus type II en een historie van alcoholabusus werd in India behandeld voor pulmonaire tbc.¹⁵ Hij gaf aan in die periode steeds therapietrouw te zijn geweest. Binnen acht maanden na de behandeling werd hij in Nederland gediagnosticeerd met actieve tbc (relapse). De mycobacterie was gevoelig voor eerstelijns tbc-middelen en behandeling werd ingezet. Na een maand werd pyrazinamide gestaakt wegens gastro-intestinale bijwerkingen. Sputum bleef cultuurpositief gedurende meer dan drie maanden (therapiefalen). De mycobacterie was nog steeds gevoelig. De piek-plasmaconcentratie rifampicine werd gemeten en deze was laag (4,1 mg/l, *tabel 1*). De dosering van rifampicine werd opgehoogd van 1 dd 600 mg naar 1 dd 1200 mg en de piekspiegel steeg naar 22,4 mg/L (niet-lineaire kinetiek). Sputumcultuurconversie trad op na een maand, het gewicht van de patiënt nam toe en het hoesten verdween. De behandeling werd voltooid en na meer dan 1,5 jaar follow-up is er geen relapse.

Referenties

1. World Health Organization. 2012. Global Tuberculosis Report. Available at www.who.int/tb/publications
2. Ensom MHH, Davids GA, Cropp CD, et al. Clinical pharmacokinetics in the 21st century: does the evidence support definitive outcomes? *Clin Pharmacokinetic*. 1998;34:265-79.
3. Aarnoutse RE, Schapiro JM, Boucher CAB, Hekster YA, Burger DM. Therapeutic Drug Monitoring: an aid to optimising response to antiretroviral drugs? *Drugs*. 2003;63:741-53.
4. Mehta JB, Shantaveerapa H, Byrd RP Jr., Morton SE, Fountain F, Roy TM. Utility of rifampin blood levels in the treatment and follow-up of active pulmonary tuberculosis in patients who were slow to respond to routine directly observed therapy. *Chest*. 2001;120:1520-4.
5. Chideya S, Winston CA, Peloquin CA, Bradford WZ, Hopewell PC, et al. Isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide pharmacokinetics and treatment outcomes among a predominantly HIV-infected cohort of adults with tuberculosis from Botswana. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1685-94.
6. Pasipanodya JG, Srivastava S, Gumbo T. Meta-analysis of clinical studies supports the pharmacokinetic variability hypothesis for acquired drug resistance and failure of antituberculosis therapy. *Clin Infect Dis*. 2012;55:169-77.
7. Pasipanodya JG, McIlleron H, Burger A, Wash PA, Smith P, Gumbo T. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes. *J Infect Dis*. 2013;208:1464-73.
8. Weiner M, Benator D, Burman W, Peloquin CA, Khan A, et al. Association between acquired rifampicin resistance and the pharmacokinetics of rifabutin and isoniazid among patients with HIV and tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1481-91.
9. Srivastava S, Pasipanodya JG, Meek C, Leff R, Gumbo T. Multidrug-resistant tuberculosis not due to noncompliance but to between-patient pharmacokinetic variability. *J Infect Dis*. 2011;204:1951-9.
10. McIlleron H, Wash P, Burger A, Norman J, Folb P, Smith P. Determinants of rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol pharmacokinetics in a cohort of tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1170-7.
11. Pranger AD, van Altena R, Aarnoutse RE, van Soolingen D, Uges DR, Kosterink JG, et al. Evaluation of moxifloxacin for the treatment of tuberculosis: 3 years of experience. *Eur Respir J*. 2011;38:888-94.
12. Hall RG, Leff RD, Gumbo T. Treatment of active pulmonary tuberculosis in adults: current standards and recent advances. *Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists*. *Pharmacotherapy*. 2009;29:1468-81.
13. Azuma J, Ohno M, Kubota R, Yokota S, Nagai T, Tsuyuguchi K, et al. Pharmacogenetics-based tuberculosis therapy research group. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1091-101.
14. Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. *Drugs*. 2002;62:2169-83.
15. Magis-Escurra C, van den Boogaard J, Ijdema D, Boeree M, Aarnoutse R. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis patients. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2012;5:83-6.
16. Ray J, Gardiner I, Marriott D. Managing antituberculosis drug therapy by therapeutic drug monitoring of rifampicin and isoniazid. *Intern Med J*. 2003;33:229-34.
17. Heysell SK, Moore JL, Keller SJ, Houpt ER. Therapeutic drug monitoring for slow response to tuberculosis treatment in a state control program, Virginia, USA. *Emerging infectious diseases*. 2010;16:1546-53.
18. Ruslami R, Aarnoutse RE, Alisjahbana B, van der Ven AJ, van Crevel R. Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care. *Trop Med Int Health*. 2010;15:1289-99.
19. Sahai J, et al. Reduced Plasma Concentrations of Antituberculosis Drugs in Patients With HIV Infection. *Ann. Intern. Med*. 1997;127:289-93.
20. Gurumurthy P, et al. Decreased Bioavailability of Rifampin and Other Antituberculosis Drugs in Patients With Advanced Human Immunodeficiency Virus Disease. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2004;11:4473-5.
21. Vu DH, Alffenaar JW, Edelbroek PM, Brouwers JR, Uges DR. Dried blood spots: a new tool for tuberculosis treatment optimization. *Curr Pharm Des*. 2011;17:2931-9.
22. Magis-Escurra C, Later-Nijland H, Alffenaar J, et al. Population pharmacokinetics and limited sampling strategy for first-line TB drugs and moxifloxacin. *Int J Antimicrobial agents*, 2014.
23. Pranger AD, Kosterink JG, van Altena R, Aarnoutse RE, van der Werf TS, Uges DR, Alffenaar JW. Limited-sampling strategies for therapeutic drug monitoring of moxifloxacin in patients with tuberculosis. *Ther Drug Monit*. 2011;33:350-4.
24. Alffenaar JW, Kosterink JG, van Altena R, van der Werf TS, Uges DR, Proost JH. Limited sampling strategies for therapeutic drug monitoring of linezolid in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Ther Drug Monit*. 2010;32:97-101.
25. Alsultan A, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. *Drugs*. 2014;74:839-54.
26. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2014;44:23-63.

Een casus van nodulaire lymfangitis

A.B.M. Geers, K.J.G. Brouwers, B.U.G.A. Meijer, A.Y. Goedkoop, B. Meek, B.J.M. Vlamincx

Samenvatting

Het aquariumgranuloom wordt veroorzaakt door infectie met *Mycobacterium marinum*, sterk verwant aan *M. tuberculosis*. Besmetting vindt plaats via contact van de niet-intacte huid met besmet water, in veel gevallen in aquaria. Het beeld van nodulaire lymfangitis is karakteristiek en dient snel herkend te worden zodat tijdig behandeling kan worden ingezet. De sterke verwantschap met *M. tuberculosis* maakt het mogelijk dezelfde diagnostische middelen te gebruiken ter bevestiging van infectie en maakt *Mycobacterium marinum* zeer geschikt en productief als modelsysteem voor onderzoek naar tuberculose.

Trefwoorden

Aquariumgranuloom, nodulaire lymfangitis, *Mycobacterium marinum*, modelsysteem tuberculose

Abstract

The aquariumgranuloma is caused by infection with *Mycobacterium marinum*, genetically very similar to *M. tuberculosis*. Infection is due to contact of damaged skin with contaminated water, usually from aquariums. As the microorganism migrates through the draining lymphatic channels it causes swelling of the lymph nodes, resulting in the typical nodular lymphangitis. Timely recognition of the symptoms is important to start treatment as soon as possible. Diagnostic assays to confirm contact with antigens of *M. tuberculosis* should be used to confirm infection with *M. marinum*. Furthermore, *M. marinum* has proven itself as instructive model system regarding the mode of action of mycobacteria.

Casus

Op de afdeling Spoedeisende Hulp (SEH) werd een 55-jarige man gezien in verband met onvoldoende reactie op flucloxacilline (4 dd 500 mg per os) bij een sinds drie maanden bestaande huidafwijking. De patiënt – met een blanco voorgeschiedenis – had geen klachten van deze huidafwijkingen. Bij het lichamenlijk onderzoek werden ter hoogte van digitus I van de rechterhand enkele erythematuze noduli gezien (figuur 1); over de onder- en bovenarm verlopend volgens een sporotrichoïd patroon (figuur 2). Boven de rechterelleboog werd een tweetal lymfeklieren

gepalpeerd. De laesie aan de duimtop was drie weken voor presentatie ontstaan kort na het stoten van zijn rechterduim tegen een stomp voorwerp in de badkamer. De andere noduli ontstonden in de loop van twee weken. Er was geen sprake van koorts. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een geïnfecteerd hematoom, panaritium, cellulitis of erysipelasbeeld. Op de SEH werd het antibioticabeleid omgezet naar cefalexine (4 dd 1000 mg per os). Ondanks deze antibiotica breidden de huidafwijkingen zich verder uit. Na vijf dagen kwam de patiënt terug op de polikliniek van de afdeling Interne geneeskunde. Hier bleek uit de anamnese dat de patiënt regelmatig het aquarium met tropische vissen op de tennisvereniging schoonmaakte. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een aquariumgranuloom, sarcoidose of een mycose. Een tweetal huidbiopten van de noduli werd ingestuurd. Mycobacteriën werden in het biopt met een PCR op atypische mycobacteriën aangetoond. In de kweek werden zuurvaste staven gevonden, positief voor *Mycobacterium marinum*. De interferongammarelease-test (IGRA) was eveneens positief met 5.6 iU/ml. Onder de diagnose aquariumgranuloom werd er gestart met rifampicine 1 dd 600 mg in combinatie met claritromycine, 2 dd 500 mg. Na drie maanden was er een duidelijke afname van de noduli en na zes maanden werd de antibiotische behandeling gestaakt bij volledig herstel.

Het aquariumgranuloom wordt veroorzaakt door een infectie met *M. marinum*. Dit organisme leeft in zoet- en zoutwater. Besmetting vindt plaats via contact van de niet-intacte huid met besmet water (aquarium, zwembad, zee). De incubatieperiode is twee tot drie weken, maar kan variëren van één week tot twee maanden. Ter plaatse

K.J.G. Brouwers, B.U.G.A. Meijer, A.Y. Goedkoop, Sint Antonius Ziekenhuis Nieuwegein, afdeling Dermatologie, B. Meek, B.J.M. Vlamincx, Sint Antonius Ziekenhuis Nieuwegein, afdeling Medische Microbiologie & Immunologie.
Correspondentieadres: A.B.M. Geers, Sint Antonius Ziekenhuis Nieuwegein, afdeling Interne Geneeskunde, e-mail: a.geers@antoniuziekenhuis.nl.

van de besmetting ontstaat eerst een erythemateuze nodulus of pustel. Deze kan zich later ontwikkelen tot een ulcus met crustae, een abces of een verruceuze nodulus. Meerdere laesies kunnen gezien worden en verlopen dan langs de drainerende lymfevaten volgens een sporotrichoïd patroon.^{1,2} Diepere infecties kunnen worden gecompliceerd door tenosynovitis, septische artritis of in zeldzame gevallen osteomyelitis.³ De diagnose wordt bevestigd door een positieve kweek op atypische mycobacteriën en tevens een PCR op atypische mycobacteriën. Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt toont goed afgrensbare tuberculoïde granulomen met een acuut en chronisch inflammatoir proces.⁴



Figuur 1. Klein ulcus en ragaden aan de top van de rechterduim.



Figuur 2. In het verloop van de duim zijn meerdere erythemateuze noduli zichtbaar.

De toegevoegde waarde van IGRA's (zowel Quantiferon als ELISPOT) is vooral gelegen in hun hoge specificiteit voor *M. tuberculosis*. Daarmee zijn ze, ten opzichte van de Mantoux-test, beter gepositioneerd als screening op de aanwezigheid van latente en actieve tuberculose-infecties. De gebruikte eiwitten in de IGRA's (ESAT-6 en CFP-10) komen niet voor in het BCG-vaccin en het merendeel van de overige niet-tuberculeuze mycobacteriën. Uitzonderingen hierop zijn: *M. szulgai* en *M. marinum*. De sterk positieve IGRA bij deze patiënt is daarmee verklaard en zou niet de verdenking op een tbc-infectie moeten oproepen.

Nodulaire lymfangitis door *M. marinum* is een onschuldige diagnose, mits op tijd herkend. Een specifieke anamnese waarin het schoonmaken van aquaria wordt nagevraagd, kan richting geven aan de juiste diagnose. Naast *M. marinum* zou dit beeld kunnen passen bij een infectie met een aantal andere verwekkers, met name: *Sporothrix schenckii*, *Nocardia brasiliensis*, *Leishmania brasiliensis*, *L. mexicana* en *Francisella tularensis*.⁵ Van deze micro-organismen kent vooral de schimmel *S. schenckii* een breed verspreidingsgebied. *M. marinum*-infecties blijken in de helft van de gevallen aquariumgerelateerd te zijn.⁶ Vertraging in het stellen van de juiste diagnose kan leiden tot onjuiste behandelingen en uiteindelijk tot complicaties. Verschillende antibiotica, waaronder minocycline, doxycycline, trimethoprim/sulfamethoxazol, rifampicine, claritromycine en ciprofloxacine worden als monotherapie beschreven bij oppervlakkige huiddefecten. Tot op heden heeft een combinatietherapie van bovengenoemde antibiotica geen voorkeur boven monotherapie, tenzij er sprake is van een diepere infectie met uitbreiding naar de lymfebanen.^{7,8}

M. marinum: belangrijk voor onderzoek naar tuberculose

Als naaste familielid van *M. tuberculosis* is de voor mens niet-tuberculeuze *M. marinum* zeer belangrijk voor pathogenetisch begrip van tbc. Met name het ziekteproces geïnitieerd door *M. marinum* in zebravissen blijkt sterke overeenkomsten te hebben met een tbc-infectie bij de mens. Daarbij helpt het enorm dat zebravissen makkelijk genetisch manipuleerbaar en nagenoeg transparant zijn, waardoor infecties met een confocale microscoop kunnen worden gevolgd. Verder misleiden mycobacteria onderdelen van het immuunsysteem die evolutionair geconserveerd zijn, zoals chemokines en het toll-like receptor (TLR)-systeem.

Al langere tijd is bekend dat virulente mycobacteria effectief gebruikmaken van zogeheten fenolische glycolipiden (PGL) om selectief (nog) niet-microbicide macrofagen aan te trekken middels chemoattractie.⁹ Deze PGL's grijpen aan op de chemokinereceptor type 2 (CCR2), een receptor normaal aanwezig op het celoppervlak van

macrofagen. Aan het lijstje van bijzondere immuun-systeemmanipulerende mechanismen die door mycobacteria worden gebruikt, heeft de groep van Ramakrishnan uit Seattle (USA) nu het phthiocerol dimycoseronaat (PDIM) toegevoegd.¹⁰ Van deze moleculen was al bekend dat ze een belangrijke virulentiefactor zijn voor mycobacteria. Nu is ook bekend hoe ze werken gedurende infectie. Door achtereenvolgens PGL's en PDIM's aan te maken, weten mycobacteria geschikte macrofagen aan te trekken en hun pathogeen-geassocieerde moleculaire kenmerken (PAMP) te maskeren waardoor het TLR-systeem minder sterk wordt geactiveerd en ze de fagocyterende macrofaag nauwelijks opvallen. Een belangrijke voorwaarde voor het slagen van een infectie door mycobacteria is dat macrofagen ten tijde van fagocytose nog niet microbicide/geactiveerd zijn. In de context van infectie via de luchtwegen kan deze bevinding ook verklaren waarom mycobacteria juist macrofagen in de lagere luchtwegen infecteren, met name alveoli; de microflora van de bovenste luchtwegen zorgt ervoor dat de lokale macrofagen sneller worden geactiveerd en daardoor microbicide zijn voor mycobacteria. Praktisch passen bovenstaande bevindingen bij waarnemingen dat vooral kleine aerosolen (diameter: ~1-3 µm) de overdracht van tuberculose vergemakkelijken, omdat alleen deze in de alveolaire ruimte terecht kunnen komen. Als therapeutische optie zijn de enzymen verantwoordelijk voor de productie van PDIM's en PGL's zoals het type II-thioesterase (*tesA*), interessante doelwitten voor medicijnontwikkeling.¹¹

Ook in ons land wordt hoogstaand onderzoek gedaan naar tuberculose met behulp van het *M. marinum*-zebra-vismodel.¹² Recent is ontdekt dat chronische infectie kan worden voorkomen door leukocyten, met name neutrofielen, aan te zetten tot verhoogde productie van stikstofmonoxide (NO). Tijdens een infectie met mycobacteriën komt productie van NO onder andere tot stand door activatie van de hypoxie-induceerbare factor 1α (HIF-1α)-route in leukocyten. Eenmaal intracellulair lijken mycobacteria echter in staat het HIF-1α-eiwit snel af te laten breken door activatie van gastheerenzymen zoals prolyl hydroxylasen (PHD's). Het onderzoek laat zien dat door tijdig de werking van PHD's farmacologisch te remmen, HIF-1α-expressie wordt gestabiliseerd en de kans op het ontwikkelen van een granuloom drastisch kan worden verminderd. Het is bijzonder dat bovengenoemd mechanisme vooral loopt via neutrofielen, welke voorheen een bijrol leken te vervullen. De grote vragen zijn nu hoe de interactie verloopt tussen macrofagen en neutrofielen bij infectie door mycobacteriën en of stabilisatie van de HIF-1α-route een therapeutische optie kan worden.

Conclusie

Deze casus van nodulaire lymfangitis veroorzaakt door *M. marinum* laat het belang zien van tijdige diagnose en

behandeling. De sterke verwantschap met *M. tuberculosis* maakt het mogelijk dezelfde diagnostische middelen te gebruiken ter bevestiging van infectie en maakt *M. marinum* zeer geschikt als modelsysteem voor onderzoek naar tuberculose.

Referenties

1. Escalonilla P, Esteban J, Soriano ML, Farina MC, Piqu E, Grilli R, et al. Cutaneous manifestations of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Exp Dermatol.* 1998;23:214-21.
2. Bartralot R, Garcia-Patos V, Sitjas D, Rodriguez-Cano L, Mollet J, Martin-Casabona N, et al. Clinical patterns of cutaneous nontuberculous mycobacterial infections. *Br J Dermatol.* 2005;152:727-34.
3. Streit M, Bohlen LM, Hunziker T, Zimmerli S, Tschanner GG, Nievergelt H, et al. Disseminated mycobacterium marinum infection with extensive cutaneous eruption and bacteremia in an immunocompromised patient. *Eur J Dermatol.* 2006;16:79-83.
4. Bonamonte D, De Vito D, Vestita M, Delvecchio S, Ranieri LD, Santantonio M, et al. Aquarium-borne mycobacterium marinum skin infection. Report of 15 cases and review of the literature. *Eur J Dermatol.* 2013;23:510-6.
5. Spelman D. Lymphangitis. <http://www.uptodate.com/contents/lymphangitis>. Updated sep 4, 2012. Accessed feb 17, 2014.
6. Jernigan JA, Farr BM. Incubation period and sources of exposure for cutaneous mycobacterium marinum infection: Case report and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2000;31:439-43.
7. Wu TS, Chiu CH, Yang CH, Leu HS, Huang CT, Chen YC, et al. Fish tank granuloma caused by mycobacterium marinum. *PLoS One.* 2012;7:e41296.
8. Osorio F, Magina S, Carvalho T, Goncalves MH, Azevedo F. Mycobacterium marinum skin infection with tenosynovitis successfully treated with doxycycline. *Dermatol Online J.* 2010;16:7.
9. Reed MB, Domenech P, Manca C, Su H, Barczak AK, Kreiswirth BN, et al. A glycolipid of hypervirulent tuberculosis strains that inhibits the innate immune response. *Nature.* 2004;431:84-7.
10. Cambier CJ, Takaki KK, Larson RP, Hernandez RE, Tobin DM, Urdahl KB, et al. Mycobacteria manipulate macrophage recruitment through coordinated use of membrane lipids. *Nature.* 2014;505:218-22.
11. Favrot L, Ronning DR. Targeting the mycobacterial envelope for tuberculosis drug development. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10:1023-36.
12. Elks PM, Brizee S, van der Vaart M, Walmsley SR, van Eeden FJ, Renshaw SA, et al. Hypoxia inducible factor signaling modulates susceptibility to mycobacterial infection via a nitric oxide dependent mechanism. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003789.

Ebola: een epidemie van achterdocht en angst

G. Mooy

Trefwoorden

Ebola

De ebola-epidemie die in december begon in Guinee, grijpt in West-Afrika nog altijd sterk om zich heen. De Wereldgezondheidsorganisatie meldt ten tijde van dit schrijven 3069 besmettingen en 1552 doden. Dit zijn de geregistreerde gevallen, want de werkelijkheid is een stuk somberder. In Liberia werd al een hele tijd niet meer volop getest. In Sierra Leone is men daar vorige week voor een groot deel mee gestopt. De lijken stapelen zich op. Klinieken zijn gesloten of draaien op een laag pitje. De zieken kunnen nergens heen. De laboratoria zijn maar half bemand. En dan blijkt het virus zich ook nog te muteren, waardoor de tests in sommige gevallen onbetrouwbaar zijn. Niemand heeft een goed idee van de werkelijke omvang van de epidemie, maar het is zeker dat de werkelijkheid vele malen erger is dan de officiële cijfers.

Ebola is een makkelijk te bestrijden virus

In theorie is ebola een relatief makkelijk te bestrijden virus, als meteen adequaat wordt gehandeld. In een land als Sierra Leone heeft men veel ervaring met hemorragische koortsen. Maar waarom is het daar dan zo fout gegaan? Kleine foutjes leidden uiteindelijk tot deze catastrofe. Een moment van onoplettendheid, slechte hygiënische faciliteiten en het feit dat men niet afdoende beschermende kleding ter beschikking had, zorgden voor een kettingreactie die niet meer in te tomen lijkt. In Kenema, waar men de eerste ebola-patiënten behandelde, had men ruime ervaring met lassakoorts. Men had zelfs eerder met individuele gevallen van ebola te maken gekregen. Het is nooit eerder tot een epidemie gekomen. Waarom loopt het er dan nu zo uit de hand?

Een politieke ziekte

Toen het eerste geval van ebola zich voordeed in Sierra Leone, had Guinee al te maken met meerdere gevallen. Het medisch personeel in Sierra Leone deed melding van een verdenking op ebola. De politiek nam het niet serieus. Er werden geen voorzorgsmaatregelen getroffen. Toen de verzorgende verpleegkundige van de eerste patiënt overleed, durfde men pas toe te geven dat het om ebola

ging. Te laat, want collega's hadden zich over de zieke verpleegkundige ontfermd en waren daardoor zelf besmet geraakt. Via hen raakten meerdere mensen besmet. En ook de mensen die de begrafenis bijwoonden verspreidden het virus verder. De politiek trad vooral sussend op. Nieuws over ebola kwam maar mondjesmaat naar buiten. Het probleem werd ontkend. Een land als Sierra Leone, dat knokt om buitenlandse investeerders binnen te krijgen en te houden, kon zich geen paniek veroorloven. Men dacht oprecht het in de hand te kunnen houden. De viroloog die aan het hoofd van de medische operatie stond verstuurde noodoproepen naar zijn buitenlandse vrienden: hij smeekte hen beschermende kleding te sturen, omdat er bijna niets voorhanden was.

Exotismen

Dat de epidemie zo uit de hand kon lopen, schokte de hele wereld. Waar men nooit rekening mee had gehouden was dat cultuur zo'n belangrijke rol kon spelen bij de verspreiding van een virus. Toen men eindelijk begreep dat niet het virus, maar het dagelijks leven de voorwaarden schept voor een epidemie, werd de cultuur van de West-Afrikaanse landen vooropgezet bij de bestrijding van ebola. Het grootste gevaar zag men in de traditionele manier van begraven. Ook de grote mate van lichamelijk contact in het dagelijks leven werd als problematisch aangemerkt. Het eten van bushmeat werd verboden. Grote gebieden werden in quarantaine gezet, zodat de ziekte zich niet verder kon verspreiden. Ebola-doden moesten door speciale teams worden begraven. Men had de hoop dat men de ziekte met die maatregelen één stap voor zou zijn. Maar het tegenovergestelde gebeurde. Hoewel men dacht de culturele elementen die de ziekte ruimte gaven uit de weg te hebben geruimd, werden er andere, belangrijkere elementen over het hoofd gezien. De cultuur werd beschouwd als een exotisme, waarbij volkomen normale

Correspondentieadres: G. Mooy, e-mail: info@kickebola.org.

menselijke verschijnselen als het wassen van lijken als buitengewoon werden beschouwd. Maar in de meeste landen worden de lijken schoongemaakt, opgebaard en hebben de nabestaanden gelegenheid een laatste vaarwel te zeggen. Het zou juist een buitengewoon verschijnsel zijn als men de doden niet met respect en eer zou behandelen. In ieder ander land ter wereld zou de verzorging van lijken een problematisch element zijn geweest. Het probleem lag dan ook niet zozeer bij zogenaamd 'achterlijke' culturele gebruiken, maar bij het feit dat men niet wist met zo'n dodelijke, besmettelijke infectieziekte te maken te hebben.

De epidemie van de achterdocht

In Sierra Leone is politiek zeer nauw met het leven vervlochten. De elfjarige burgeroorlog die in dat land in 2002 werd beëindigd, heeft diepe sporen getrokken in het economische, sociale en culturele leven. Sinds er in 1979 in het land een semidictatuur werd gevestigd, heeft het volk geleerd de politiek te wantrouwen. De burgeroorlog maakte de kloof tussen overheid en burgers vrijwel onoverbrugbaar. De achterdocht die men heeft ten opzichte van politici, is onderdeel van de cultuur geworden. Toen de ebola-epidemie uitbrak, was de bevolking er dan ook van overtuigd dat het, op wat voor manier dan ook, de schuld was van hun machthebbers. Sommigen dachten dat de overheid mensen injecteerde met ebola, omdat het uitbraakgebied toebehoort aan de oppositie. Velen dachten echter dat ebola niet echt was, en dat de overheid een nieuwe manier had gevonden om geld van de internationale gemeenschap op te strijken. Mensen verstopten zich voor de autoriteiten en sloegen advies om ebola te voorkomen in de wind. Met desastreuze gevolgen.

De epidemie van angst

Toen viroloog Dr. Khan overleed, was het voor een groot deel van de bevolking in één klap duidelijk dat ebola bestond. Maar op dat moment voelde men zich al volledig in een hoek gedreven. Wie 'verdacht wordt van ebola', moet worden afgevoerd naar een kliniek. Gedwongen in quarantaine moeten geliefden eenzaam sterven. De familieleden mogen hen niet begraven. Er is geen mogelijkheid om afscheid te nemen. Het is een enorm trauma, waar niemand begrip voor lijkt te hebben. De veroordelende vinger wijst naar hen die het niet aankunnen hun geliefden zo over te leveren en te verraden. Hen worden wetten opgelegd, harde maatregelen, er wordt in harde taal tegen hen gesproken. Ze worden niet gehoord. De dood is de essentie van het bestaan. De dood hoort bij het leven. Net als de noodzaak de doden eervol en rustig over te laten gaan naar een ander bestaan. De rouwenden moeten verplicht 21 dagen in quarantaine. Er is geen tijd voor verwerking. Er is geen begrip. En hoewel de maatregelen noodzakelijk zijn om het virus terug te dringen, dringt het ook de menselijkheid terug. De angst

die daaruit voortvloeit, zorgt ervoor dat mensen zich juist gaan verstoppen.

De onmenselijke kant van ebola

In de aanpak ziet men iets essentieels over het hoofd: de menselijkheid van hen die de ziekte treft. Men spreekt over 'virus', 'gevallen', 'ebola-doden', 'verdenkingen', maar nooit over mensen. Zij die hun zieke geliefden zelf willen verzorgen worden gecriminaliseerd. Ze zijn het probleem, dat uit de weg moet worden geruimd. Beslissingen worden over hun hoofden heen genomen. Ze kunnen en mogen niets bijdragen aan de oplossing. Iedereen schijnt te weten wat het beste voor hen is. Maar vanwege het lage onderwijsniveau hebben veel Sierra Leonezen geen enkel begrip van oorzaak en gevolg. Velen overzien de risico's niet die ze nemen door een ebolapatiënt zelf te verzorgen. De noodsituatie vraagt om snelle oplossingen, terwijl de mensen die het treft eigenlijk in alle rust benaderd zouden moeten worden. Als mensen vrijwillig meewerken aan rigoureuze maatregelen, is de strijd tegen ebola al voor de helft gewonnen. Men zou een passende manier moeten vinden om de doden te eren. Dat kan alleen als betrokkenen meedenken over die gepastheid. Regering en oppositie zouden een manier moeten vinden om gezamenlijk de bevolking tegemoet te treden. Alleen op die manier neemt men achterdocht en angst weg. En zolang dat niet gebeurt vecht men niet zozeer tegen ebola, maar tegen de eigen bevolking die het virus de kans blijft geven zich te verspreiden.

Vergunningplicht versus academische vrijheid bij infectieziektenpublicaties

A.M. den Hertog-de Visser, R.A.M. Fouchier, J.M. Oosting

Trefwoorden

Exportcontrole, exportvergunning, dual-use, vogelgriep, H5N1, fundamenteel wetenschappelijk onderzoek, academische vrijheid, publicatie

Aanleiding

2011 stond in het teken van een mondiale discussie over de noodzaak en wenselijkheid van het publiceren van de resultaten van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek naar het vogelgriep-virus (H5N1-virus).

Rotterdamse onderzoekers onder leiding van prof. dr. R. Fouchier hadden met hun onderzoek aangetoond op welke wijze en met welke mutaties het H5N1-virus bij fretten via de lucht overdraagbaar zou kunnen worden en wilden hierover publiceren in het tijdschrift *Science*. De resultaten van dit en vergelijkbaar onderzoek leidden er in eerste instantie toe dat de National Science Advisory Board for Biosecurity (NSABB) in de Verenigde Staten adviseerde om vooralsnog niet over te gaan tot publicatie. Na de nodige discussie binnen de WHO en de NSABB is door deze instanties enige tijd later, in 2012 alsnog groen licht gegeven voor publicatie van de resultaten. Vervolgens is door de staatssecretaris van Economische Zaken, Landbouw en Innovatie in de Tweede Kamer aangegeven dat de Nederlandse onderzoekers voor publicatie in *Science* wel een exportvergunning zouden moeten aanvragen op grond van de zogenoemde 'dual use-verordening', een Europese verordening tot instelling van een communautaire regeling voor controle op de uitvoer, de overbrenging, de tussenhandel en de doorvoer van producten voor tweërlei gebruik¹ (hierna te noemen: de Verordening) en het daarop gebaseerde Besluit strategische goederen.²

Op 24 april 2012 is daarom, onder protest van gehoude[n]heid, een exportvergunning door het Erasmus MC aangevraagd voor de uitvoer naar de VS van twee manuscripten voor publicatie in *Science* inzake het H5N1-onderzoek van de onderzoeksgroep. Op 27 april 2012, enkele dagen na de aanvraag, is de exportvergunning verleend.

Hoewel de volgens de staatssecretaris benodigde exportvergunning uiteindelijk dus (vrijwel per omgaande) is

verleend heeft het Erasmus MC in juni 2012 bezwaar bij de minister³ gemaakt en in maart 2013 beroep aangetekend bij de rechtbank tegen de verplichting om een exportvergunning aan te vragen. Op dit moment loopt een hoger beroep tegen de beslissing van de rechtbank bij het Gerechtshof in Amsterdam.

Het bijzondere van deze procedure zit hem niet in het belang van het verkrijgen van een exportvergunning, deze is immers op eerste verzoek verleend, maar in het waarborgen van de positie en de academische vrijheid van Nederlandse onderzoekers. Immers, vergunningen kunnen worden gezien als een belemmering in de vorm van staatstoezicht op (de resultaten van) wetenschappelijk onderzoek. Aanvragen bieden bovendien geen zekerheid dat de vergunning uiteindelijk ook daadwerkelijk en tijdig verkregen wordt.

Formele kader

Het belangrijkste doel van de Verordening is te voorkomen dat met de uitvoer van bepaalde goederen direct of indirect wordt bijgedragen aan de verspreiding, het gebruik en de ontwikkeling van goederen die zowel ten goede als ten kwade gebruikt kunnen worden. Op grond van de Verordening rust op de Nederlandse overheid de plicht om een adequaat controlesysteem in te richten ter voorkoming van de verspreiding van wapens, waarbij niet alleen is gedacht aan 'klassieke' wapens, zoals raket – en tankonderdelen maar ook aan biologische wapens.

¹ In Nederland werden exportvergunningen afgegeven onder verantwoordelijkheid van de staatssecretaris van Economische Zaken, Landbouw en Innovatie. Lopende de bezwaarfase is, door de kabinetsformatie van 2012, de verantwoordelijkheid voor het afgeven van exportvergunningen verschoven naar de nieuwe minister (spost) voor Buitenlandse Handel en Ontwikkelingssamenwerking.

Mr. J.M. Oosting, Erasmus MC, manager Juridische Zaken, mevr. mr. A.M. den Hertog-de Visser, advocaat in loondienst Erasmus MC, prof. dr. R.A.M. Fouchier, Erasmus MC, afdeling Virologie
Correspondentieadres: afdeling Juridische Zaken Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, e-mail: sjz@erasmusmc.nl.

Iedere lidstaat van de Europese Unie heeft zijn eigen bevoegde autoriteit om exportvergunningen te verlenen en toezicht te houden op de juiste naleving van de regels omtrent de uitvoer van dit soort *dual use*-goederen.

De staatssecretaris baseert zijn standpunt, dat voor publicatie van de betreffende onderzoeksresultaten een vergunning moet worden aangevraagd, op artikel 3 van de Verordening. Dit artikel bepaalt dat voor uitvoer van goederen die voorkomen op de lijst in bijlage I bij de Verordening een vergunning is vereist. In die bijlage staat een grote en uiteenlopende hoeveelheid goederen genoemd (zie tabel 1), waaronder diverse aviaire-influenzavirussen van het subtype H5 of H7. Dit betekent dat voor de export van deze virussen buiten de Europese Unie een exportvergunning is vereist.

Daarnaast bepaalt de Verordening tevens dat een vergunning is vereist voor de uitvoer van Technologie die noodzakelijk is voor de ontwikkeling, de productie of het gebruik van deze goederen. Onder Technologie wordt in dat kader verstaan de *specifieke informatie* die nodig is voor de “ontwikkeling”, de “productie” of het “gebruik” van een product. Deze gegevens kunnen onder meer bestaan uit tekeningen, schema’s, modellen, formules, tabellen, technische ontwerpen en specificaties, handboeken, instructies etc. Kort samengevat ziet de staatssecretaris wetenschappelijke publicaties over de op de lijst opgenomen ziekteverwekkers als technologie in de zin van de Verordening.

De Verordening bevat een aantal uitzonderingsgronden voor situaties waarin geen vergunning nodig is voor de uitvoer van technologie in de zin van de Verordening. De Verordening bepaalt dat een vergunning voor overdracht van “technologie” niet vereist is voor informatie die “voor iedereen beschikbaar” is, voor “fundamenteel wetenschappelijk onderzoek” en voor de voor octrooiaanvragen noodzakelijke minimuminformatie.

In de definities in de bijlage bij de Verordening is “voor iedereen beschikbaar” omschreven als “technologie” of “programmatuur” die zonder beperkingen aan de verdere verspreiding daarvan beschikbaar zijn gesteld. Kort samengevat ziet deze uitzonderingsgrond op informatie die al in het publieke domein voor een ieder beschikbaar is. “Fundamenteel wetenschappelijk onderzoek” is gedefinieerd als: “experimenteel of theoretisch werk dat hoofdzakelijk wordt gedaan om nieuwe kennis te verkrijgen over de fundamentele beginselen van verschijnselen of waarneembare feiten en dat in eerste instantie niet is gericht op een bepaald praktisch doel of oogmerk”.

De staatssecretaris heeft uiteindelijk een exportvergunning verleend voor de uitvoer van publicaties van de onderzoeksgroep. Niet omdat hij van mening was dat sprake was van een van de uitzonderingsgronden waarin de vergunningplicht voor het uitvoeren van ‘technologie’ niet van toepassing was, maar omdat de beveiligings- en veiligheidsbelangen met het oog op het produceren van een biologisch wapen in dit specifieke geval ondergeschikt

Tabel 1. Ziekteverwekkers die voorkomen op bijlagen 1C351 tot en met 1C354 bij EU-verordening 428/2009 die onder exportcontrole vallen.

Virussen	Chikungunya, Krim-Kongo hemorrhagische koorts, knokkelkoorts, Eastern equine encephalitis, ebola, Hantaan, Junin, Lassa, Lymfocyttaire-choriomeningitis, Machupo, Marburg, Apenpokken, Rift Valley, tekenencefalitis, Variola, Venezuelaanse equine encephalitis, Western equine encephalitis, Witte pokken, Gele koorts, Japanse encefalitis, Kyasanur Forest, Louping ill, Murray Valley encephalitis, Omsk hemorrhagische koorts, Oropouche, Powassan, Rocio, Saint Louis encephalitis, Hendra, Zuid-Amerikaanse hemorrhagische koorts (Sabia, Flexal, Guanarito), Hemorrhagische koorts met pulmonair en renaal syndroom virussen (Seoul, Dobrava, Puumala, Sin Nombre), Nipah, Afrikaanse varkenspest, Hoog pathogene aviaire influenza, Blauwtong, Mond- en klauwzeer, Geitepokken, Ziekte van Aujeszky, Klassieke varkenspest, Lyssa, Ziekte van Newcastle (pseudovogelpest), Kleine-herkauwerspest, Porcien enterovirus type 9 (vesiculaire varkensziekte), Runderpest, Schapepokken, Ziekte van Teschen, Vesiculaire stomatitis, Nodulaire dermatose bij runderen, Afrikaanse paardenpest
Bacteriën	<i>Bacillus anthracis</i> , <i>Brucella abortus</i> , <i>Brucella melitensis</i> , <i>Brucella suis</i> , <i>Chlamydomyces psittaci</i> , <i>Chlostridium botulinum</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Burkholderia mallei</i> (<i>Pseudomonas mallei</i>), <i>Burkholderia pseudomallei</i> (<i>Pseudomonas pseudomallei</i>), <i>Salmonella typhi</i> , <i>Shigella dysenteriae</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Yersinia pestis</i> , <i>Clostridium perfringens</i> (<i>epsilon</i> -toxine-producerende types), <i>Enterohemorragische Escherichia coli serotype O157</i> (en andere verotoxine-producerende serotypes)
Mycoplasma's	<i>Mycoplasma mycoides</i> subtype <i>mycoides</i> SC (kleine kolonie), <i>Mycoplasma capricolum</i> subtype <i>capripneumoniae</i>
Rickettsiën	<i>Coxiella burnetii</i> , <i>Bartonella quintana</i> (<i>Rochalimaea quintana</i> , <i>Rickettsia quintana</i>), <i>Rickettsia prowazekii</i> , <i>Rickettsia rickettsii</i>
Plantpathogenen	Potato Andean latent tymovirus, Potato spindle tuber viroid, <i>Xanthomonas albilineans</i> , <i>Xanthomonas campestris</i> pv. <i>citri</i> , <i>Xanthomonas oryzae</i> pv. <i>oryzae</i> (<i>Pseudomonas campestris</i> pv. <i>oryzae</i>), <i>Clavibacter michiganensis</i> subsp. <i>sepedonicus</i> (<i>Corynebacterium michiganensis</i> subsp. <i>sepedonicum</i> of <i>Corynebacterium sepedonicum</i>), <i>Ralstonia solanacearum</i> Rassen 2 en 3 (<i>Pseudomonas solanacearum</i> Rassen 2 en 3 of <i>Burkholderia solanacearum</i> Rassen 2 en 3), <i>Colletotrichum coffeanum</i> var. <i>virulans</i> (<i>Colletotrichum kahawae</i>), <i>Cochliobolus miyabeanus</i> (<i>Helminthosporium oryzae</i>), <i>Microcyclus ulei</i> (syn. <i>Dothidella ulei</i>), <i>Puccinia graminis</i> (syn. <i>Puccinia graminis</i> f. sp. <i>tritici</i>), <i>Puccinia striiformis</i> (syn. <i>Puccinia glumarum</i>), <i>Magnaporthe grisea</i> (<i>Pyricularia grisea</i> / <i>Pyricularia oryzae</i>)

waren aan de belangen van het kunnen ontwikkelen van een vaccin of geneesmiddelen en het belang van reproduceerbaarheid van wetenschappelijk onderzoek. Daarbij heeft de staatssecretaris ook meegewogen dat er op het moment van de vergunningverlening geen directe aanleiding was voor de vrees van productie van hieraan gerelateerde biologische wapens.

Het belangrijkste bezwaar van het Erasmus MC betreft de omstandigheid dat het onderzoek een fundamenteel wetenschappelijk karakter heeft waarvoor in de Verordening een uitzondering geldt op de vergunningplicht, zodat in dit geval van een vergunningplicht helemaal geen sprake was. Daarnaast is door het Erasmus MC betoogd dat deels sprake was van reeds in het publieke domein aanwezige informatie. Het bezwaar is in december 2012 door de Minister ongegrond verklaard. De Minister was van mening dat geen sprake was van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek, dat bovendien de uitzonderingsgrond voor fundamenteel wetenschappelijk onderzoek restrictief moet worden uitgelegd, namelijk in de geest van de Verordening (het tegengaan van verspreiding van massavernietigingswapens), en er voldoende mogelijkheden overbleven voor (gecontroleerde) export van kennis. Vervolgens heeft de rechtbank in de beroepsprocedure onder meer bepaald dat bij de uitleg van de uitzondering voor fundamenteel wetenschappelijk onderzoek het belang van non-proliferatie voorop staat. De rechtbank legt dit zo uit dat de verplichtingen uit de Verordening niet adequaat zouden worden nagekomen indien het de onderzoeker zelf is die beoordeelt of er sprake is van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek in algemene zin, zonder daarbij acht te slaan op deze context van de Verordening. In feite holt de rechtbank hiermee de in de Verordening opgenomen vrijstelling voor fundamenteel wetenschappelijk onderzoek verder uit. Als de vraag, of sprake is van dergelijk fundamenteel wetenschappelijk onderzoek, immers altijd door de minister beoordeeld moet worden en niet (langer) aan de onderzoekers zelf is, zou immers voor alle publicaties van wetenschappelijk onderzoek naar ziekteverwekkers die op de lijst behorende bij de Verordening staan een overheidstoets gelden en zekerheidshalve een vergunning moeten worden aangevraagd.

Daarnaast oordeelde de rechtbank dat met het onderzoek is aangetoond dat het mogelijk is om een virus via de lucht overdraagbaar te maken en dat is in de ogen van de rechtbank een praktisch doel. De rechtbank meent dat hierdoor geen sprake is van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. Het kennelijk lastige hierbij is dat fundamenteel wetenschappelijk onderzoek bij aanvang een door de onderzoeker nader bepaald doel heeft en na afloop van het onderzoek een bepaalde uitkomst zal hebben. Daardoor lijkt nu verwarring op te treden. Het feit dat het onderzoek een fundamenteel wetenschappelijk karakter heeft, wil nog niet zeggen dat de uitkomst vervolgens nooit, al dan niet op

lange termijn na doorontwikkeling of verder onderzoek, enig praktisch doel zal kennen. Dat maakt echter nog niet dat in de basis het doel en de opzet van het onderzoek fundamenteel wetenschappelijk is geweest. Met de uitleg zoals de rechtbank die nu voorstaat heeft vrijwel ieder onderzoek een praktische kant en zou daarmee dus vrijwel elk onderzoek vergunningplichtig zijn.

Gevolgen voor de praktijk

Indien de visie van de rechtbank op de verordening en de daarin opgenomen uitzonderingsgrond voor fundamenteel wetenschappelijk onderzoek in beroep bij het Hof stand zou houden, heeft dit verstrekkende consequenties voor de Nederlandse wetenschap. Publicaties van onderzoek naar op de lijst opgenomen ziekteverwekkers zouden dan immers altijd voorgelegd moeten worden aan de minister die vervolgens zou moeten beoordelen of sprake is van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek waarvoor geen vergunning hoeft te worden aangevraagd. Met de huidige door de minister voorgestane uitleg van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek, zal vrijwel nooit sprake zijn van onderzoek dat onder de uitzondering van de vergunningplicht valt en zal dus vervolgens voor het meeste onderzoek een inhoudelijke risicotoets door de minister moeten worden gedaan. Dit stuit op zowel inhoudelijke als praktische bezwaren. Vooralsnog is op basis van de uitspraak van de rechtbank, zoals hier besproken, dus voorzichtigheid geboden. Indien zonder vergunning wordt geëxporteerd, bijvoorbeeld gepubliceerd in een tijdschrift dat buiten de Europese Unie gevestigd is, een lezing wordt gegeven in de Verenigde Staten of een Nederlands webinar wordt gehouden met enkele toehoorders uit bijvoorbeeld de VS, kan sprake zijn van een economisch delict waarvoor de onderzoeker persoonlijk kan worden vervolgd.

Hoewel de Verordening in alle landen van de Europese Unie van toepassing is, lijkt Nederland vooralsnog het eerste en enige land te zijn waarin de Verordening op een dergelijke wijze wordt toegepast. Ons zijn althans nog geen voorbeelden bekend van gelijksoortige aangevraagde of verleende exportvergunningen voor wetenschappelijke publicaties in andere landen van de Europese Unie.

Deze omstandigheid leidt tot een ongelijk speelveld voor de Nederlandse onderzoekers, niet alleen ten opzichte van onderzoekers van buiten de Europese Unie maar ook ten opzichte van onderzoekers binnen de Europese Unie. Een dergelijke ongelijkheid staat de ambities van Nederland als kennisland in de weg. Nederland zal minder aantrekkelijk worden voor het verrichten van hoogwaardig wetenschappelijk onderzoek, dit terwijl de minister en staatssecretaris van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap juist tijdens de begrotingsbehandeling in 2014³ hebben aangegeven extra geld te zullen investeren in een project dat als doel heeft Nederland internationaal te positioneren als een goed kennisland.

Dezelfde staatssecretaris heeft overigens in 2012, naar aanleiding van de discussie over het onderzoek van de Rotterdamse onderzoeksgroep, de KNAW om advies gevraagd over het zogeheten *dual use*-onderzoek. Dit heeft eind 2013 geleid tot de publicatie van het rapport *Bouwen aan Biosecurity. Beoordelen van dual-use-onderzoek*.⁴ De KNAW-commissie die dit rapport, onder voorzitterschap van prof. dr. Lous van Vloten-Doting, heeft opgesteld stelt onder meer dat in alle fasen van het onderzoek meer ruimte moet zijn voor interactie tussen wetenschappers en veiligheidskundigen. De KNAW-commissie stelt daarom voor een Adviescommissie Biosecurity in te stellen en deze onder te brengen bij de Gezondheidsraad. Aandacht voor biosecurity in een vroege fase van het onderzoek zou er toe kunnen bijdragen dat vertraging bij publicatie wordt voorkomen, aldus de commissie.

Bovenstaande heeft er recent toe geleid dat in opdracht van de Rijksoverheid het Bureau Biosecurity is voortgekomen uit een interdepartementaal Biosecurity Project. Dit Biosecurity Project heeft als doel het instellen van een Nederlands biosecurity regime. Het Bureau Biosecurity is een tijdelijk nationaal kennispunt voor de overheid en voor organisaties waar met risicovolle biologische stoffen wordt gewerkt en heeft als doel om het nieuwe beleid van de overheid uit te dragen.

Het lijkt er dus op dat inmiddels de nodige stappen zijn gezet en nog zullen worden gezet om herhaling van dit soort uitgebreide discussies te voorkomen en procedures te verbeteren en te versnellen. De praktijk laat voorsnog echter een ander beeld zien nu andere vergunningaanvragen nog steeds niet snel en voortvarend worden beoordeeld, niet in de laatste plaats omdat het ministerie niet altijd over voldoende vakinhoudelijke kennis beschikt om aanvragen snel en adequaat te kunnen beoordelen. Vertraging van publicaties als gevolg van deze regelgeving is dan ook nog steeds reëel. Dergelijke vertraging kan allereerst gaan leiden tot een vergeefse inzet van mensen en middelen omdat onderzoekers door collega's elders in

de wereld, waarvoor een dergelijk vergunningstelsel niet geldt, worden ingehaald doordat de vergunning veel later of mogelijk in het geheel niet wordt verleend. Daarnaast kan dit ook leiden tot een vertraging in het delen van kennis bij mondiale virusuitbraken met alle mogelijke volksgezondheidsrisico's van dien.

Tot slot moet worden opgemerkt dat de insteek van de Verordening, exportcontrole aan de buitengrenzen van Europa, niet de aangewezen methode lijkt om toezicht te houden op onderzoek naar en wetenschappelijke publicaties over ziekteverwekkers zoals het H5N1-virus. Immers, publicaties over dergelijk onderzoek op lokaal niveau (in het Nederlands in dit tijdschrift bijvoorbeeld) of op regionaal – Europees – niveau zouden niet onder deze vorm van toezicht vallen. De aan de verordening verbonden lijst met 'gevaarlijke' ziekteverwekkers is bovendien zoals de lezers van dit tijdschrift weten, willekeurig en inconsistent. Het vergunningstelsel zoals dat de minister op grond van de verordening voor ogen staat, creëert daarom een zekere mate van schijnveiligheid.

Duidelijkheid is er nog steeds niet en een werkbare oplossing lijkt nog ver weg. Tot die tijd blijft het verstandig om door te gaan met waar u mee bezig was, rekening te houden met de *dual use*-kanten van wetenschappelijke onderzoek en zich daarbij te realiseren dat op de weg van de Nederlandse academische vrijheid nog steeds de nodige hobbels zullen moeten worden genomen.

Referenties

1. Verordening 428/2009 van de Raad van 5 mei 2009, Pb. L 134 van 29 mei 2009.
2. Besluit strategische goederen, Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden, Jaargang 2008, Nr. 252.
3. Brief van 25 april 2014 ter beantwoording van Kamervragen over de Kamerbrief "Uitwerking Begrotingsafspraken 2014", Kamerstuk 33750 VIII nr. 110.
4. Bouwen aan Biosecurity. Beoordelen van dual-use-onderzoek, Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, Commissie Biosecurity, november 2013, ISBN 978-90-6984-676-7.

Academisch Ziekenhuis Paramaribo, een must voor de internist-infectioloog i.o.

J.F.P. Wagenaar

Al vroeg in mijn studie geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam wist ik dat ik internist-infectioloog wilde worden. Mijn interesse in het vak is gewekt tijdens mijn wetenschappelijke stage in het vierde studiejaar. Tijdens een periode van zes maanden heb ik vanuit het AMC en het Koninklijk Instituut voor de Tropen (KIT) onderzoek gedaan naar leptospirosediagnostiek in Vietnam. Na mijn artsexamen heb ik, deels in Indonesië, promotieonderzoek gedaan naar de kliniek en pathofysiologie van deze fascinerende ziekte. Tijdens mijn opleiding tot internist had ik al de wens om weer in de tropen te gaan werken. Toen ik tijdens mijn opleiding tot internist-infectioloog aan het Erasmus MC de mogelijkheid kreeg om een stage infectieziekten in het Academisch Ziekenhuis Paramaribo (AZP) te gaan doen, heb ik geen moment getwijfeld gezien het brede pallet aan infectieziekten dat mij daar te wachten zou staan. Mijn doelstelling was om meer ervaring op te doen op het gebied van de behandeling van opportunistische infecties bij hiv/aids en de diagnostiek en behandeling van tropische infectieziekten.

De stage

Het AZP is met bijna 500 bedden het enige academische ziekenhuis in Suriname. Het ziekenhuis levert complexe zorg voor de hele regio en heeft onder andere de beschikking over een intensive care, afdeling cardiothoracale chirurgie en neurochirurgie. De stage wordt verzorgd vanuit de VU en is na visitatie onlangs officieel goedgekeurd als stageplek. De dagelijkse begeleiding wordt verzorgd door de internist-infectioloog en de arts-microbioloog. Infectiologische consulten worden verricht op vrijwel alle klinische afdelingen van het ziekenhuis. Er is wekelijks een hiv-bespreking, waar de complexe klinische en poliklinische patiënten worden besproken. Twee keer per week wordt er met de infectioloog langs de opgenomen patiënten gelopen. De fellow heeft dagelijks overleg met de arts-microbioloog. In dit overleg worden bijzondere kweken en uitslagen besproken en/of bekeken. Op woensdag wordt met de infectioloog en microbioloog in teamverband complexe casuïstiek besproken. Daarnaast

functioneert de fellow als *focal point* voor de recent opgerichte BRMO-afdeling waar patiënten in isolatie verpleegd kunnen worden.

Leerboek infectieziekten

Al tijdens de eerste werkweek bleek de omvang van de infectiologische pathologie die mij te wachten stond. Op de afdeling neurologie lagen op dat moment 'een zaaltje vol' aids-patiënten met cerebrale toxoplasmose, al dan niet gecombineerd met een *Pneumocystis*-pneumonie (PCP). Tijdens het rondje op de afdeling interne geneeskunde, bleken ook hier meerdere patiënten opgenomen te zijn met de diagnose aids (onder andere gedissemineerde histoplasmose, PCP, cryptokokken-meningitis, hiv-encefalopathie en candida-oesofagitis). Voorts lag er een patiënt met dengue, een patiënt met leptospirose en op de polikliniek presenteerde zich een Chagas-patiënt en een patiënt met Chikungunya. Met het leerboek infectieziekten onder mijn hoofdkussen, kon ik in mijn eerste week in Paramaribo de slaap maar moeilijk vatten (dit had ongetwijfeld ook te maken met de muskieten).

De praktijk

Patiënten presenteren zich regelmatig laat bij de arts, wat resulteert in fulminante ziektebeelden die regelmatig niet meer omkeerbaar zijn. Er is een absoluut tekort aan medisch specialisten. Een goed voorbeeld hiervan is het feit dat de eerder genoemde internist-infectioloog en arts-microbioloog 50 procent van de totale beroepsgroep in het land vertegenwoordigen. Er is een breed arsenaal aan geneesmiddelen beschikbaar, maar zeker niet alles is voorradig. Zo hebben we meerdere patiënten met amfotericine B parenteraal moeten behandelen omdat er gedurende een bepaalde periode geen andere antimycotica

Correspondentieadres: J.F.P. Wagenaar, internist-infectioloog i.o.,
Erasmus MC Rotterdam, e-mail: jfpwagenaar@gmail.com.

zoals fluconazol of itraconazol beschikbaar waren. Het microbiologisch diagnostische scala is breed, maar smaller dan de diagnostiek die we gewend zijn te doen in Nederland. Toch maken deze beperkingen je creatief en is het voor mij een uitdaging gebleken om samen met de microbioloog het arsenaal optimaal in te zetten en te exploreren wat zou kunnen worden uitgebreid. Waar ik gedurende mijn stage niet aan heb kunnen wennen, is het eindeloze zoek in de papieren statussen naar uitslagen. Voordeel hiervan is dan weer dat je nog frequenter naar het laboratorium loopt voor een praatje en uitslag. Zo ziet de internist-infectioloog zich graag: als een brug tussen laboratorium en kliniek.

De toevoeging

Vanaf het begin van mijn werkzaamheden heb ik mij zeer welkom gevoeld in het AZP. Vanuit verschillende vakgroepen wordt de expertise van de internist-infectioloog zeer gewaardeerd. Dit blijkt uit de meest uiteenlopende consulten waarbij ik betrokken ben geraakt tijdens mijn stageperiode in vrijwel het gehele ziekenhuis. Er is grote interesse voor *antimicrobial stewardship* gezien ook in Suriname het probleem van (multi-)resistente micro-organismen toeneemt. Dit besef is er bij veel artsen en dit geeft je consulterende functie meer diepgang, gezien het langetermijndoel dat we met het *stewardship* nastreven. Er is nauwe samenwerking met de afdeling ziekenhuis-hygiëne, waar de fellow de brugfunctie naar de kliniek goed kan vervullen. Het is prettig te merken dat je vanuit je expertise uit Nederland ook wat meebrengt tijdens deze stage.

Een must voor de internist-infectioloog i.o.

Ik heb de stage gezien als een zeer grote verrijking. De veelvuldige blootstelling aan, en de behandeling van, een breed scala opportunistische infecties bij hiv-aids zullen

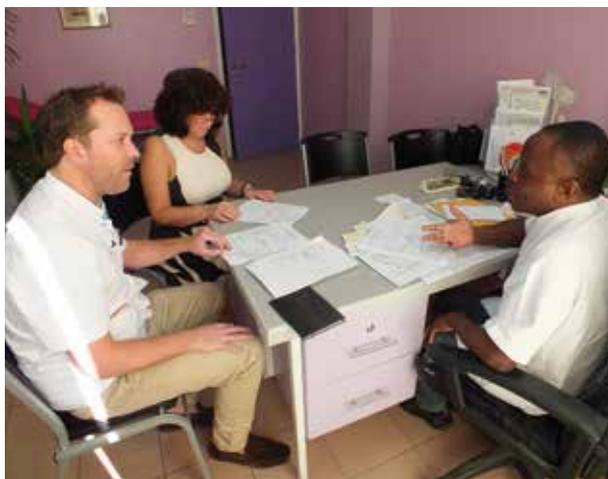


v.l.n.r.: J. Wagenaar, S. Vreden (internist-infectioloog) en S. Hermelijn (arts-microbioloog)

mij in de toekomst helpen deze ziektebeelden beter te herkennen en te behandelen in Nederland, waar ze minder vaak voorkomen. Het zien en behandelen van exotische infecties als dengue, leptospirose, chikungunya, leishmaniasis, tungiasis en myiasis zie ik als een unieke kans die ik heb gekregen. Ik mag niet jokken (zoals ze hier zo leuk zeggen in Suriname): het is zo leuk om *in het echt* een made uit een wond te vissen of *Strongyloides stercoralis* onder de microscoop te zien!

Een zeer prettige bijkomstigheid was dat ik met mijn gezin na een drukke werkdag of in het weekend een van de prachtige toeristische locaties kon bezoeken die Suriname rijk is. Als hobbykok heb ik ook genoten van de multiculturele Surinaamse keuken. Mijn Surinaamse patiënten in Nederland hadden gelijk, ik keer inderdaad terug met wat extra bagage...

Al met al is deze stage wat mij betreft een must voor de internist-infectioloog i.o. Tijd om hier een stage te starten voor de opleiding tot arts-microbioloog?



Werkoverleg

Characterization of livestock-associated MRSA CC398: detection, transmission and virulence

E.J.M. Verkade

De opkomst van veegerelateerde MRSA (V-MRSA) vormt een bedreiging voor het succesvolle Search&Destroy-beleid in Nederland. Het onderzoek in het proefschrift heeft als doel meer inzicht te krijgen in de dynamiek, overdraagbaarheid en ziektelast van V-MRSA-dragerschap bij dierenartsen. Hiervoor is gedurende twee jaar een prospectieve cohortstudie uitgevoerd met 137 dierenartsen en hun gezinsleden.

Dynamiek

Er is nog steeds discussie over de dynamiek van V-MRSA-dragerschap bij mensen met regelmatig veecontact. De vraag is of een V-MRSA-positief-persoon echt is gekoloniseerd of alleen maar MRSA-besmette stof heeft ingeademd tijdens het werk, zonder daarbij echt te zijn gekoloniseerd. Het onderzoek toonde een gemiddelde V-MRSA-prevalentie aan van 44% (range 42–46%). In totaal werd er bij 88 dierenartsen (65%) ten minste éénmaal V-MRSA aangetoond. 32 dierenartsen (23%) hadden MRSA-positieve testresultaten gedurende de gehele onderzoeksperiode en 18 van hen (56%, 13% van alle dierenartsen) hadden vijf identieke MLVA-types en kunnen dus worden beschouwd als persisterende MRSA CC398-dragers.

Transmissie

Mens-op-mensoverdracht is de belangrijkste determinant voor de verspreiding naar de algemene populatie. De omvang van de bedreiging van de volksgezondheid is voornamelijk afhankelijk van deze eigenschap, in combinatie met stamvirulentie. Het onderzoek toonde onder de gezinsleden een relatief hoge gemiddelde V-MRSA-kolonisatie van 4,0%. In totaal werd er bij 36 gezinsleden (9,3%), afkomstig uit 28 gezinnen (20,4%), tijdens de studieperiode van één jaar ten minste één keer V-MRSA aangetoond. Bovendien bleek het percentage dragers sterk afhankelijk te zijn van de dragerschapstatus van de dierenarts.

Om daarnaast de overdraagbaarheid van V-MRSA-stammen te vergelijken met andere MRSA-isolaten, werd een cross-sectionele studie uitgevoerd bij MRSA-positieve patiënten en hun gezinsleden. De MRSA-prevalentie onder

de gezinsleden was significant hoger bij controlepatiënten met niet-veegerelateerde MRSA-stammen dan bij dierenartsen met V-MRSA (prevalentie risicoratio 6,0; 95% CI 2,4–15,5). Deze gegevens suggereren dat V-MRSA zich minder eenvoudig verspreidt tussen mensen dan andere MRSA-isolaten in een huishoudelijke omgeving.

Virulentie

Ondanks de diversiteit aan infecties wordt er gesuggereerd dat V-MRSA minder virulent is dan andere menselijke MRSA-stammen. Toch is de exacte ziektelast die is geassocieerd met V-MRSA-dragerschap bij relatief gezonde personen grotendeels onbekend. De prospectieve cohortstudie toont aan dat persisterende V-MRSA evenals persisterende *S. aureus*-dragers significant meer huid- en wekedeleninfecties hadden dan niet-*S. aureus*-dragers.

Er is tijdens de onderzoeksperiode echter een vergelijkbaar risico op huid- en wekedeleninfecties onder V-MRSA- en MSSA-dragers. Dit betekent dat de huid- en wekedeleninfecties alleen door *S. aureus*-dragerschap zijn veroorzaakt en niet doordat deze stammen methicilline-resistent zijn.

Verspreiding algemene bevolking

Om te beoordelen hoe de verspreiding van V-MRSA in de algemene bevolking is, zijn er mensen gescreend die het hoogste risico van dragerschap hebben. Deze studie onderzocht of V-MRSA in gebieden met een extreem hoge dichtheid van varkensbedrijven verspreid is van de boerderijen naar de rest van de gemeenschap. In totaal werd er van 583 personen volledige informatie verkregen. Slechts één van de 534 personen zonder veecontact werd positief getest op MRSA (0,2%; 95% CI <0,01–1,2). Van de 49 personen met veecontact (die werken of leven op een veehouderij) werden 13 personen positief getest op MRSA (26,5%; 95% CI 16,1–40,4). Alle geïsoleerde

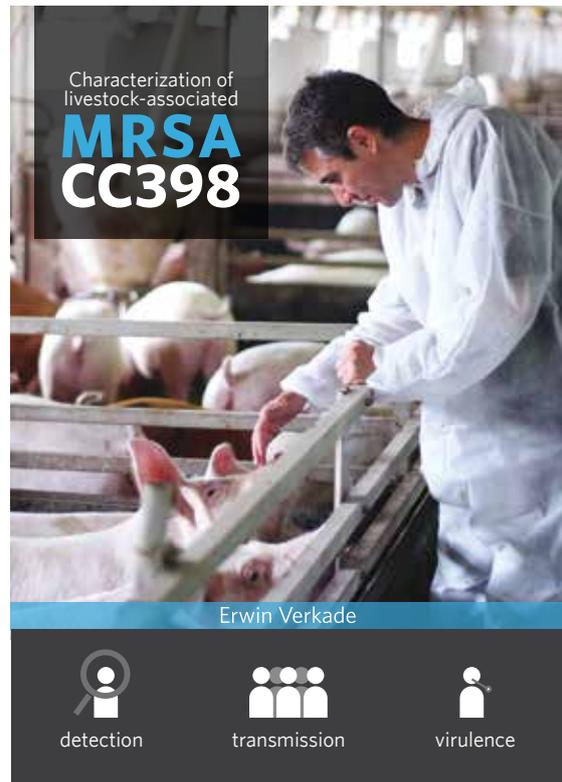
Correspondentieadres: E.J.M. Verkade, e-mail: erwinverkade@gmail.com.

MRSA-stammen hadden spa-typen die behoren tot de bekende veegeassocieerde CC398-kloon.

Aanbeveling

Het Nederlandse MRSA-beleid werd in december 2012 herzien, en alle gezinsleden van bewezen MRSA-patiënten moeten nu bij een ziekenhuisopname worden gescreend. De onderzoekers hebben aangetoond dat gezinsleden van dierenartsen relatief vaak MRSA dragen in vergelijking met de Nederlandse bevolking. Daarom pleiten zij dat gezinsleden van dierenartsen bij een ziekenhuisopname ook moeten worden gescreend op de aanwezigheid van MRSA-dragerschap.

Erwin Verkade heeft op vrijdag 13 juni 2014 zijn proefschrift getiteld 'Characterization of livestock-associated MRSA CC398: detection, transmission and virulence' verdedigd aan de Vrije Universiteit Amsterdam. Promotor was prof. dr. J.A.J.W. Kluytmans.



Verkorte productinformatie VFEND (opgesteld, juli 2014). De volledige productinformatie (SPC) is op aanvraag verkrijgbaar. Samenstelling VFEND 50 mg en 200 mg filmomhulde tabletten bevatten respectievelijk 50 mg en 200 mg voriconazol. VFEND 200 mg poeder voor oplossing voor infusie, bevat 200 mg voriconazol per flacon, overeenkomend met een 10 mg/ml oplossing na reconstitutie. VFEND 200 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie, bevat 200 mg voriconazol per flacon, overeenkomend met een 10 mg/ml oplossing na reconstitutie. VFEND 40mg/ml poeder voor orale suspensie bevat per ml 40 mg voriconazol. Indicaties: Voor volwassenen en kinderen in de leeftijd van 2 jaar en ouder voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties, waaronder bij neutropenische patiënten, fluconazol-resistente ernstige invasieve Candida-infecties, ernstige schimmelinfecties, veroorzaakt door *Scedosporium* spp en *Fusarium* spp. VFEND dient in eerste instantie te worden toegediend aan patiënten met progressieve, mogelijk levensbedreigende infecties. Profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij hoog risico algere hematopoïetische stromecellulaire (HSCT) ontvangers. **Farmacotherapeutische groep:** Antimicrotica voor systemisch gebruik. **ATC-code:** J02A.C03. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen; gelijktijdige toediening met CYP3A4-substraten (terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, kinidine), rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, ergotamine-alkaloiden (ergotamine, dihydro-ergotamine), eflovenine doses van 400 mg eenmaal daags of hoger, ritonavir (in een dosering van tweemaal daags 400 mg en hoger), simvastine en statines. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Voorzichtigheid bij toediening aan patiënten met een overgevoeligheid voor andere azolen. Voriconazol is geassocieerd met een verlenging van het QTc-interval. Er deden zich zeldzame gevallen voor van torsade de pointes bij patiënten behandeld met voriconazol, die risicofactoren vertoonden en die gelijktijdig geneesmiddelen toegediend kregen die mogelijk aan deze voorvallen hadden bijgedragen. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van voriconazol aan patiënten met potentieel pro-arrhythmische factoren. Elektrolytstoornissen dienen voor aanvang van en tijdens de behandeling met VFEND te worden gecontroleerd en gecorrigeerd. Ernstige hepatische reacties, die meestal reversibel zijn na staken van de VFEND toediening, kunnen optreden. Patiënten die VFEND krijgen, moeten nauwgezet worden gecontroleerd op hepatische toxiciteit. De klinische behandeling dient te bestaan uit laboratoriumbeoordeling van de leverfunctie (specifiek ASAT en ALAT) bij de start van de behandeling met VFEND en tenminste wekelijks gedurende de eerste maand van de behandeling. De behandelduur dient zo kort mogelijk te zijn, maar indien op basis van de baten-risico-beoordeling de behandeling wordt voortgezet, kan de controlefrequentie worden vermindert tot maandelijks als er geen veranderingen zijn in de leverfunctietesten. Als de leverfunctietesten opvallend verhoogd, dient VFEND te worden gestopt, tenzij de medische beoordeling van de baten versus het risico van de behandeling voor de patiënt voortzetting van het gebruik rechtvaardigt. Controle van de leverfunctie dient zowel bij kinderen als bij volwassenen te worden uitgevoerd. Er zijn meldingen geweest van langdurige bijwerkingen met betrekking tot het zicht, inclusief troebel zicht, optische neuritis en papilloedeem. Acute nierenfalen kan voorkomen, daarom is een controle van de nierfunctie noodzakelijk. Patiënten, vooral kinderen, met risicofactoren voor acute pancreatitis dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met VFEND. Controle van serumamylase of lipase kan worden overwogen. Patiënten ontwikkelden zelden exfoliatieve huidreacties tijdens VFEND behandeling. Wanneer zich bij een patiënt huiduitslag voordoet, dient hij zorgvuldig te worden gevolgd en dient de toediening van VFEND te worden stopgezet in geval van ernstige verergering. Daarnaast is VFEND geassocieerd met fototoxiciteit en pseudopyrie. Alle patiënten inclusief kinderen dienen tijdens de behandeling blootstelling aan direct zonlicht te mijden en maatregelen te nemen zoals beschermende kleding en zonnebrandcrème met een hoge zonnebeschermingsfactor (SPF). **Langetermijntoediening:** Langetermijntoediening (bij behandeling of profylaxe) langer dan 180 dagen (6 maanden) vereist nauwkeurige beoordeling van de verhouding tussen voordelen en risico's en artsen dienen daarom de noodzaak te overwegen om de blootstelling aan VFEND te beperken. De volgende ernstige bijwerkingen zijn gerapporteerd in relatie tot langetermijntoediening met VFEND: Bij patiënten werd **glucose-oxaloseerom van de huid** (SCC) gemeld, sommige van deze patiënten hebben ernde fototoxiciteitsreacties gehad. Als fototoxiciteitsreacties optreden, dient multimedicaal advies te worden ingewonnen en de patiënt doordienend te worden naar een dermatoloog. Stopzetting van de behandeling met VFEND en het gebruik van alternatieve antimicrobiële middelen dient overwogen te worden. Er dient systematisch en regelmatig dermatologische beoordeling plaats te vinden, wanneer de behandeling met VFEND wordt voortgezet ondanks het optreden van fototoxiciteitsreacties of pijnlijke laesies om pijnlijke laesies vroegtijdig te kunnen detecteren en behandelen. De behandeling met VFEND dient te worden gestopt indien pijnlijke huidreacties of pijnlijke laesies worden vastgesteld. Bij transplantatiepatiënten is op acute reacties op basis van serologische tests met serologische tests geboden. Als een patiënt silecten in radiologische bevindingen ontwikkelt die passen bij periorbitis, dient na multimedicaal advies de stopzetting van de behandeling met VFEND overwogen te worden. Onder de leeftijd van twee jaar zijn de veiligheid en werkzaamheid van VFEND niet aangetoond. Voriconazol is geïndiceerd voor pediatrische patiënten van twee jaar of ouder. De orale biologische beschikbaarheid kan beperkt zijn bij pediatrische patiënten van 2 tot 12 jaar met malabsorptie en een voor de leeftijd te laag lichaamsgewicht. In dat geval is de intraveneuze toediening van voriconazol aanbevolen. De frequentie van fototoxiciteitsreacties is hoger bij pediatrische patiënten. Omdat een overbelasting naar SCC is gerapporteerd, zijn voor deze groep patiënten stringente maatregelen voor bescherming tegen licht gerechtvaardigd. Kinderen met kletsel door veroudering door licht, zoals lenigheids van de lenzen, worden verwijzing van een dermatologische controle aanbevolen, zelfs na het stoppen van de behandeling. **Badbath:** In het geval van behandelingssnelgerelateerde bijwerkingen (hepatotoxiciteit, ernstige huidreacties inclusief fototoxiciteit en SCC, ernstige of aanhoudende visuele stoornissen en periorbitis) moet het gebruik van voriconazol geschorst worden en het gebruik van alternatieve antimicrobiële middelen moet overwogen worden. Bij gelijktijdig gebruik met fenytoïne of rifabutine wordt een zorgvuldige controle van de fenytoïneconcentratie of volledige bloedtelting (bij rifabutine) aanbevolen. Gelijktijdig gebruik met voriconazol en fenytoïne of rifabutine dient vermeden te worden, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico. Bij gelijktijdig gebruik met eflovenine dient de dosis voriconazol verhoogd te worden tot 400 mg om de 12 uur en dient de dosis eflovenine verhoogd te worden tot 300 mg om de 24 uur. Gelijktijdig gebruik met een lage dosis ritonavir (100 mg tweemaal daags) en eflovenine dient vermeden te worden. Een frequente controle op methadongerelateerde ongewenste bijwerkingen en toxiciteit, waaronder QTc-verlenging, wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van voriconazol. Een dosisvermindering van methadon kan noodzakelijk zijn. Verlaging van de dosis alfentanil, fentanyl en andere kortwerkende opiatiden die een op alfentanil gelijkende structuur hebben en door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, dient te worden overwogen bij gelijktijdige toediening met voriconazol. Aangezien de halfwaardetijd van alfentanil 4-voudig verlengd wordt wanneer alfentanil gelijktijdig met voriconazol wordt toegediend en aangezien het gelijktijdig gebruik van voriconazol met fentanyl resulteert in een verhoging van de gemiddelde AUC₀₋₁₂ van fentanyl, kan het nodig zijn de opioïdegerelateerde bijwerkingen regelmatig te controleren (inclusief een langer toezicht op de ademhaling). Verlaging van de dosis oxycodon en andere langwerkende opiatiden die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, dient te worden overwogen bij gelijktijdige toediening met voriconazol. Het kan nodig zijn de opioïdegerelateerde bijwerkingen regelmatig te controleren. De gelijktijdige toediening van oraal voriconazol en oraal glimepirid resulteert in een significante verhoging van de C_{max} en AUC₀₋₁₂ van voriconazol bij gezonde proefpersonen. Controle van de met voriconazol geassocieerde bijwerkingen is aanbevolen als voriconazol op een andere manier wordt gebruikt. De tabletten bevatten lakton en mogen niet gebruikt worden bij Lapp-Lactose deficiënte of glucose-malabsorptie patiënten. De orale suspensie bevat saccharose en mag niet gebruikt worden bij patiënten met zeldzame, erfelijke problemen van fructose-intolerantie, sucrose-isomaltose deficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie. **Bijwerkingen:** De meest gerapporteerde, zeer vaak voorkomende bijwerkingen (≥1/10) zijn: perifer oedeem, hoofdpijn, visusstoornis (inclusief troebel zicht, chromatopsie en fotofobie), ademnood, buikpijn, misselijkheid, braken, diarree, afwijkingen in leverfunctie testen (inclusief AST, ALT, alkalische fosfatase, gamma-glutamyltranspeptidase [GGT], lactaatdehydrogenase [LDH], bilirubine), huiduitslag en pyrexie. Verder zijn vaak (≥1/100, <1/10) waargenomen: sinusitis, otitis media, sinusitis, agranulocytose, pancreatitis, peritonitis, **Afleveringsgegevens:** U.S. **Verpakking en Registratienummer:** VFEND, filmomhulde tabletten 50 mg EU/1/02/21/2006 (30 stuks), filmomhulde tabletten 200 mg EU/1/02/21/2018 (30 stuks) VFEND, poeder voor oplossing voor infusie 200 mg EU/1/02/21/2025 (1 injectieflacon), VFEND, poeder voor orale suspensie: EU/1/02/21/2026 (1 flacon), VFEND 200 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie: EU/1/02/21/2027 (1 injectieflacon), 1 steriele polypropyleen zak, 1 steriele injectieflacon oplossing, 1 steriele spuit. **Verpakking en prijzen:** VFEND, filmomhulde tabletten en poeder voor orale suspensie worden volledig vervoerd binnen het GVS. VFEND 200 mg poeder (en oplosmiddel) voor oplossing voor infusie wordt vervoerd volgens de lijst 'add-on'. Voor prijzen wordt verwezen naar de 1-index tabel. Voor medische informatie over dit product bent u met 0800-MEDINFO (8334636). **Registratiehouder:** Pfizer, Kantonale Road, Sandhurst, Kent CT13 9NU, Verenigd Koninkrijk. **Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger:** Pfizer bv, Postbus 37, 2000 AA Capelle a/d IJssel. **Referenties:** 1. Veen 'Samenvatting van de productkenmerken, 2014. 2. Mascheyev et al. *Drugs*. 2007;67(11):1567-601. 3. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2007;35(10):1000-1005. 4. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 5. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 6. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 7. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 8. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 9. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 10. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 11. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 12. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 13. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 14. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 15. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 16. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 17. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 18. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 19. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 20. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 21. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 22. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 23. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 24. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 25. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 26. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 27. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 28. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 29. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 30. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 31. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 32. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 33. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 34. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 35. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 36. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 37. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 38. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 39. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 40. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 41. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 42. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 43. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 44. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 45. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 46. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 47. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 48. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 49. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 50. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 51. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 52. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 53. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 54. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 55. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 56. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 57. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 58. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 59. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 60. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 61. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 62. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 63. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 64. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 65. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 66. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 67. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 68. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 69. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 70. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 71. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 72. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 73. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 74. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 75. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 76. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 77. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 78. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 79. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 80. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 81. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 82. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 83. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 84. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 85. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 86. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 87. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 88. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 89. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 90. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 91. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 92. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 93. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 94. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 95. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 96. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 97. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 98. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 99. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 100. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 101. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 102. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 103. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 104. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 105. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 106. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 107. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 108. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 109. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 110. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 111. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 112. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 113. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 114. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 115. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 116. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 117. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 118. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 119. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 120. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 121. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 122. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 123. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 124. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 125. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 126. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 127. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 128. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 129. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 130. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 131. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 132. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 133. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 134. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 135. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 136. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 137. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 138. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 139. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 140. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 141. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 142. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 143. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 144. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 145. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 146. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 147. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 148. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 149. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 150. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 151. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 152. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 153. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 154. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 155. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 156. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 157. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 158. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 159. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 160. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 161. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 162. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 163. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 164. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 165. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 166. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 167. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 168. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 169. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 170. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 171. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 172. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 173. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 174. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 175. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 176. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 177. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 178. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 179. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 180. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 181. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 182. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 183. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 184. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 185. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 186. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 187. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 188. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 189. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 190. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 191. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 192. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 193. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 194. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 195. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 196. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 197. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 198. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 199. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 200. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 201. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 202. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 203. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 204. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 205. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 206. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 207. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 208. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 209. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 210. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 211. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 212. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 213. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 214. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 215. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 216. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 217. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 218. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 219. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 220. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 221. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 222. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 223. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 224. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 225. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 226. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 227. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 228. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 229. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 230. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 231. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60. 232. Hebert et al. *Am J Infect Contr*. 2008;36(3):327-60

Een gezicht voor antibioticaresistentie

R. van den Brink

Wonderlijk hoe één pakkend verhaal van een bekende Nederlander het verschil kan maken. Toen columniste en tv-presentatrice Daphne Deckers over haar ervaringen met antibioticaresistentie vertelde op de internationale conferentie over dat onderwerp op 25 en 26 juni in het Vredespaleis in Den Haag, leek het alsof het kwartje ineens viel.

Internationale conferenties van gezagsdragers lijken op elkaar. Vormelijkheid is er troef. Ministers, staatssecretarissen, topambtenaren, leiders van belangrijke internationale organisaties zijn doorgaans niet de meest opwindende sprekers. Nee, dan Daphne Deckers. Als die plaats neemt achter de kathedraal verspilt ze geen tijd aan inhoudsloze welkomstwoorden voor de aanwezige hoogwaardigheidsbekleders. “Vorig jaar rond deze tijd begon ik me ziek te voelen”, begint ze haar speech. Met die afwijking van het saai protocol heeft ze meteen de aandacht. Alle aanwezigen kijken op van hun tablets, smartphones of vergaderstukken. In vloeiend Engels vertelt ze hoe haar huisarts haar klachten toeschreef aan een blaasontsteking en een recept voor een antibioticum meegaf. Hoe dat antibioticum weinig deed en haar klachten verergerden. Een nieuwe antibioticumkuur hielp al evenmin. De pijn en vermoeidheid bleven. Deckers: “Ik dacht: ik zal wel moe zijn. Ik ben toe aan vakantie. Misschien zit het allemaal wel tussen mijn oren. Want, als je antibiotica neemt, dan ben je daarna toch genezen? Dat zijn we gaan geloven. Antibiotica zijn krachtig, ze genezen alles, ze maken je beter. Tot ze dat niet meer doen.”

Wat als

Haar rug ging steeds meer pijn doen. Ze kreeg haar ene been amper voor het andere. September vorig jaar stortte ze in. Haar lichaam gaf er de brui aan in een tv-studio waar ze net een live-programma had gepresenteerd. Ze belandde in een ziekenhuis en kreeg vijf dagen intraveneus antibiotica. Ook dat was niet afdoende. Op Eerste Kerstdag werd Deckers weer opgenomen. Ze kreeg te horen dat de *E. coli* die haar parten speelde en haar blaas en nieren geïnfecteerd had, multiresistent was. Haar uroloog zei dat de bacterie ongevoelig was voor zeven van de acht beschikbare antibiotica. “Je krijgt nu dat achtste middel... En het slaat aan. Tot nu toe.”

Dan werpt Deckers de vraag op die op de hele conferentie centraal staat: wat als dat laatste middel ook niet meer werkt? Wat gaan we dan doen? Ze vertelt dat ze stevast als laatste patiënt van de dag bij haar uroloog kwam, omdat vervolgens de poli gedesinfecteerd moest worden. Haar arts zei ook dat Deckers bij een eventuele volgende opname geïsoleerd zou worden. Dat joeg Deckers de stuipen op het lijf. Want, als ze besmettelijk was, wat betekende dat dan voor haar kinderen en man? De uroloog vertelde haar dat ze steeds vaker jonge kinderen zag die last hadden van een multiresistente bacterie zonder dat ze zelf ooit antibiotica hadden gekregen. “Dat moet dus betekenen dat ze overal zijn: je ademt ze in, slikt ze in, eet ze en drinkt ze. Dat moet stoppen.”

Daden

Minister Edith Schippers van VWS nam het stokje over van Deckers. “Als een moeder van twee tieners, die in de kracht van haar leven is, risico loopt, dan lopen we allemaal risico”. Schippers verhaal had niet diezelfde zeggingskracht, maar was wel beloftevol voor iedereen die de strijd wil aanbinden met de toenemende antibioticaresistentie. “In de vorige eeuw hebben antibiotica de levens van vele miljoenen mensen gered. Ze verhoogden onze levensverwachting met zo’n twintig jaar. Als we deze kostbare geneesmiddelen kwijtraken, komt het leven van miljoenen mensen in gevaar”, hield ze haar gehoor voor. “Laat ons niet de generatie politici worden die er verantwoordelijk voor wordt gehouden dat we geen werkende antibiotica meer hebben.” Met die oproep aan vertegenwoordigers van ruim dertig landen legt de minister zichzelf verplichtingen op die verder gaan dan het telkens weer aan de orde stellen van verstandig antibioticagebruik en het terugdringen van antibioticaresistentie in gesprekken met buitenlandse collega’s.

Correspondentieadres: R. van den Brink, redacteur gezondheidszorg bij NOS Nieuws. Hij is de auteur van *Het einde van de antibiotica. Hoe bacteriën winnen van een wondermiddel* (De Geus, 2013) waarvan voorjaar 2015 een Duitse bewerking verschijnt. E-mail: rinke.van.den.brink@nos.nl.



Groepsfoto van de conferentiedeelnemers op de trappen van het Vredespaleis

WIP

Een van de dossiers waar de minister het zich niet kan permitteren om geen thuis te geven, ligt nu op haar bureau. De Werkgroep Infectiepreventie (WIP) stopt in oktober met haar werk als er geen extra financiering beschikbaar komt. De WIP wil bovenop de jaarlijkse VWS-subsidie van 3,5 ton ongeveer 5 ton extra hebben om zijn werk te kunnen doen. Er moeten steeds meer richtlijnen opgesteld worden en dus ook gereviseerd. De WIP heeft de ziekenhuizen gevraagd dat bedrag te betalen, maar de overgrote meerderheid weigert dat. In juli heeft de WIP gesproken met een hoge ambtenaar van het ministerie van VWS. In dat gesprek heeft de werkgroep haar standpunt nog eens overgebracht aan het ministerie. Aan het begin van de herfst vindt een nieuw gesprek plaats waaraan ook de ziekenhuizen en de betrokken beroepsverenigingen zullen deelnemen. Uit dat overleg moet een oplossing tevoorschijn komen. Komt er geen oplossing, dan kan Schippers niet anders dan zelf haar portemonnee trekken. Een minister die van antibioticaresistentie zo'n belangrijk thema maakt, die het Nederlandse antibioticabeleid uitvent in de wereld en er een speerpunt van maakt tijdens het Nederlandse EU-voorzitterschap in 2016, kan zich niet veroorloven zo'n belangrijke stut onder het beleid vandaan te trekken. Desgevraagd laat haar woordvoerder ook weten dat de minister die afloop niet alleen onwenselijk acht maar ook zal voorkomen.

De directeur-generaal van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), Margaret Chan, sloeg, niet voor het eerst, een alarmistische toon aan. "Bij een groeiend aantal ernstige infecties staan dokters met lege handen. De groei van de antibioticaresistentie gaat veel sneller dan de ontwikkeling van vervangende geneesmiddelen. Dit is geen toekomstige dreiging die sluimert achter de horizon. Het is er nu en hier, en de gevolgen ervan zijn verwoestend." Na Chan spraken haar evenknieën van de Wereldvoedselorganisatie FAO en van de Werelddiergezondheidsorganisatie OIE. Ook senior-directeur Voegelé van de Wereldbank en Europees Commissaris Tonio Borg schaarden zich in het koor van sprekers die om een wereldwijde aanpak van antibioticaresistentie vroegen. Daarop gingen de deuren van de vergaderzaal dicht. Erachter werden video's getoond waarin acteurs enkele scenario's speelden van ontwikkelingen rond antibioticaresistentie. Journalisten mochten daar niet bij zijn omdat hun aanwezigheid de discussie zou belemmeren.

Daling

Op dag twee stonden antibioticagebruik en -resistentie in de intensieve veeteelt centraal. Staatssecretaris Sharon Dijksma mocht namens Nederland het succesvolle beleid uiteenzetten dat ervoor heeft gezorgd dat het officieel geregistreerde antibioticagebruik in de intensieve veeteelt met bijna 58 procent is gedaald sinds 2009. Het gebruik van de voor mensen meest belangrijke antibiotica is in de meeste diersectoren tot bijna nul gedaald. En dat is van doorslaggevende betekenis, zei Dijksma. "Het aantal multiresistente ESBL-bacteriën bij dieren in de Nederlandse intensieve veeteelt is de laatste twee jaar

significant gedaald. En, niet het minst belangrijke, de economische prestaties van de veebedrijven hebben daar niet onder geleden.”

De Haagse conferentie was bedoeld om input te leveren voor het wereldwijde actieplan tegen antibioticaresistentie dat de WHO in 2015 gaat presenteren. Minister Schippers en staatssecretaris Dijkema dienden een wensenlijstje in met hun beleidsprioriteiten dat integraal terecht zou komen in de slotverklaring:¹

- Het voorkómen van de overdracht van infectieziekten en daarmee van antibioticagebruik in de humane gezondheidszorg en de intensieve veeteelt door verbetering van de infectiepreventie en de hygiëne. Infectiepreventie door het verbeteren van diergezondheid.
- Nationaal en internationaal terughoudend gebruik van antibiotica zowel in de humane geneeskunde als de intensieve veeteelt. Een verbod op het gebruik van laatste-redmiddelen in de veeteelt.
- Er zijn snel nieuwe antibiotica nodig, aangezien er al sinds 1987 geen nieuwe klasse antibiotica meer ontdekt is. Van de industrie zelf gaat het niet komen, dus moet de overheid zijn verantwoordelijkheid nemen.



Volgens het op 26 juni verschenen NethMap/MARAN-rapport 2014 is het aantal vleeskuikens met ESBL-producerende *E. coli* gedaald van 18,3 procent in 2011 naar 2,7 procent in 2013. Voor mestkalveren, vleesvarkens en melkkoeien lag dat op 46,1 procent, 57 procent en 7 procent. Dat betekende voor mestkalveren en vleesvarkens een lichte daling, maar die is zo minimaal dat in de toekomst moet blijken of het niet om een variatie in de meetresultaten gaat. Overigens maakt die daling van de ESBL-prevalentie in de landbouwdieren voor consumenten niet veel uit. Het aantal ESBL's op het vlees dat in Nederland te koop is, daalt niet. Dat zou komen door kruisbesmetting in het slachthuis en doordat ook geïmporteerd vlees onderzocht wordt op de aanwezigheid van ESBL's.

“Vandaag”, zei Schippers, “wil ik het gesprek beginnen over de noodzaak om een wereldwijd partnerschap op te zetten voor de ontwikkeling van nieuwe antibiotica.” Daarbij denkt de minister onder meer aan modellen waarbij overheden van een nieuw antibioticum op voorhand een bepaalde hoeveelheid kopen.

- Transparantie en surveillance van het antibioticagebruik en het voorkomen van antibioticaresistentie bij mensen en dieren.

Voortrekker

De slotverklaring van de conferentie noemt het wereldwijd stapsgewijs verbeteren van hygiëne en infectiepreventie, het terugdringen van het antibioticagebruik in gezondheidszorg en veeteelt en het ontwikkelen van nieuwe antibiotica, als de belangrijkste elementen van het komende WHO-actieplan. En, niet onbelangrijk, dat plan moet zo opgesteld worden dat maatwerk mogelijk wordt. “Want mogelijkheden, prioriteiten en problemen verschillen tussen landen, regio's en sectoren.”

Minister Schippers is vast van plan een voortrekkersrol te blijven spelen. Met gelijkgestemde landen als de Scandinavische landen, het Verenigd Koninkrijk en ook de WHO, wil ze een kopgroep vormen die waar het maar kan, een wereldwijde aanpak van de antibioticaresistentie gaat bepleiten. En staatssecretaris Dijkema is nog tijdens de conferentie ingegaan op het verzoek van haar ambtgenoot om Indonesië te gaan helpen met het terugdringen van het antibioticagebruik in de veeteelt.

Referentie

1. http://www.conferenceamr2014.nl/content_assets/outcome_statement_from_The_Hague_AMR_ministerial_meeting_25-26_June_2014.pdf.

PROMOTIES

20 mei 2014 **H.A. Sukhrie**

Identifying Sources and Transmission Routes of Norovirus Outbreaks

Promotoren: prof. dr. M.P.G. Koopmans,
prof. dr. P.F.M. Teunis

Copromotor: dr. H. Vennema
Erasmus MC Rotterdam, afdeling Viroscience

12 mei 2014 **P.P. Ip**

Alphavirus-based therapeutic immunization against tumor virus-induced disease

Promotoren: prof. dr. C.A.H.H. Daemen,
prof. dr. H.W. Nijman, prof. dr. J.C. Wilschut
UMC Groningen, afdeling Medische Microbiologie,
Sectie Virologie & Immunologie

22 mei 2014 **F. Gulraiz**

Exogenous interferons for the prevention of respiratory viral infections: Evaluation of different aspects in vitro

Promotor: prof. dr. C.A. Bruggeman (emeritus)
Copromotor: dr. F.R.M. Stassen
UMC Maastricht, afdeling Medische Microbiologie

12 juni 2014 **W. Lodder**

The role of water in human picornavirus transmission

Promotoren: prof. dr. A.M. de Roda Husman,
prof. dr. P.F.M. Teunis
Copromotor: dr. S. Rutjes Universiteit Utrecht, Institute for Risk Assessment Sciences. RIVM, Centrum voor Infectieziektenbestrijding, Epidemiologie en Surveillance Unit

13 juni 2014 **E. J.M. Verkade**

Characterization of livestock-associated MRSA CC398: detection, transmission and virulence

Promotor: prof. dr. J.A.J.W. Kluytmans
VUmc Amsterdam, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie

18 juni 2014 **C.A.M. van de Weg**

Immune activation in the pathogenesis of Dengue virus infection

Promotoren: prof. dr. A.D.M.E. Osterhaus en
prof. dr. E.C.M. van Gorp
Copromotor: dr. B.E.E. Martina
Erasmus MC Rotterdam, afdeling Viroscience

18 juni 2014 **S.P.W. de Vries**

Molecular aspects of Moraxella catarrhalis pathogenesis: functional and comparative genomic studies

Promotor: prof. dr. P.W.M. Hermans
Copromotor: dr. H.J. Bootsma
Radboud UMC Nijmegen, afdeling Kindergeneeskunde

24 juni 2014 **S. ur Rahman**

The role of the TpsB transporters in co-expressed two-partner secretion systems of N. meningitidis

Promotor: prof. dr. W. Bitter
Copromotoren: dr. J.P. van Ulsen, dr. J. Luirink
VUmc Amsterdam, Faculteit der Aard- en
Levenswetenschappen, afdeling Moleculaire Microbiologie

25 juni 2014 **F.R. Kayigamba**

Aspects of TB and HIV diagnosis, care and treatment in Rwandan health facilities: operational studies

Promotor: prof. dr. F.G.J. Cobelens
Copromotoren: dr. M.F. Schim van der Loeff, dr. M. Bakker
AMC Amsterdam, Sectie Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en aids, afdeling Global Health

26 juni 2014 **D.T. Nguyen**

Interactions between paramyxoviruses and bacteria: implications for pathogenesis and intervention

Promotor: prof. dr. A.D.M.E. Osterhaus
Copromotor: dr. R.L. de Swart
Erasmus MC Rotterdam, afdeling Viroscience

30 juni 2014 **Q. Feng**

Induction and suppression of innate antiviral responses by picornaviruses

Promotor: prof. dr. F.J.M. van Kuppeveld
Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde, afdeling Infectieziekten & Immunologie, Divisie Virologie

1 juli 2014 **C.C.H. Wielders**

Long-term follow-up of acute Q fever patients after a large epidemic

Promotor: prof. dr. R.A. Coutinho (emeritus)
Copromotoren: dr. W. van der Hoek, dr. P.M. Schneeberger
UMC Utrecht, afdeling Epidemiologie (Julius Centrum).
AMC Amsterdam, afdeling Inwendige Geneeskunde

2 juli 2014 **G.J. Sips**

Viral neuroinvasion, causes, mechanisms and potential Consequences

Promotor: prof. dr. J.C. Wilschut
UMC Groningen, afdeling Medische Microbiologie,
Sectie Virologie & Immunologie

Bevrijd uw patiënt van
Clostridium difficile...

NU in
SWAB
richtlijn²

NU GVS
VERGOED!

...minimaliseer recidieven met
doelgerichte therapie!¹

Vfend® is beschikbaar voor zowel IV als orale toediening¹



Vfend®

- De gouden standaard voor behandeling van Invasieve Aspergillosis.³
- Nu ook geïndiceerd als profylaxe voor invasieve schimmelinfecties bij hoog risico allogene HSCT ontvangers.¹⁻⁴

**NIEUWE
INDICATIE**

IV/PO
VFEND®
(voriconazole)

Redt levens⁵