

### **Visie**

Zelftests in de medische microbiologie, gewenst of ongewenst?

*M.F. Peeters*

### **Van de redactie**

Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen

*J.W. Mouton*

### **Artikelen**

Infecties met Respiratoir Syncytieel Virus bij pasgeborenen

*J.B.M. van Woensel, J.L.L. Kimpfen*

Het vaststellen van gevoeligheidscriteria voor antibacteriële middelen in Nederland: verleden, heden en toekomst

*J.W. Mouton, J.E. Degener, B. van Klingeren, H. de Neeling, en de CRG*

Interpretatie van gevoeligheidsonderzoek en breekpunten van antibacteriële middelen in Nederland

*De CRG*

Het gebruik van farmacodynamische parameters voor het vaststellen van gevoeligheidscriteria van fluorchinolonen

*J.W. Mouton*

In-vitrogevoeligheidsbepalingen van gisten en schimmels: de stand van zaken

*P.E. Verweij*

Antimicrobiële breekpunten voor de gevoeligheidsbepaling van *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* en *Streptococcus pneumoniae*

*J.E. Degener en B. van Klingeren, namens de CRG*

Gevoeligheidscriteria voor antimicrobiële middelen voor *Helicobacter pylori*

*A.A. van Zwet, namens de CRG*

Opsporen van plasmidegedieerde extended spectrum- $\beta$ -lactamasevormende *E. coli*-, *Klebsiella pneumoniae*- en *Klebsiella oxytoca*-isolaten

*W.H.G. Goessens*

# 3







**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 Vereniging.

**NVMM-secretariaat**

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

**Redactie**

J.A. Kaan, hoofdredacteur  
Mw. Dr. I.A.J.M. Bakker-Woudenberg/Dr. J.D.A. van Embden/Dr. A. Fleer/ Dr. T. van Gool/Dr. J.F.G.M. Meis/Dr. M.F. Peeters/Prof. dr. H.A. Verbrugh/  
Mw. L.M. Kortbeek

**Eindredactie**

Mw. I.R. van Tol  
Van Zuiden Communications B.V.  
Postbus 2122, 2400 CC Alphen a/d Rijn  
Telefoon (0172) 47 61 91, fax (0172) 47 18 82  
E-mail ivantol@zuidencomm.nl

**Redactie-adviesraad**

Dr. J.R.J. Bänffer/Prof. dr. C.P.A. van Boven/Dr. P.J. van den Broek/Prof. dr. R.A. Coutinho/Mw. Dr. M.S.M. Daniëls-Bosman/Prof. dr. J. Dankert/  
Dr. J.E. Degener/Mw. Dr. W.C. van Dijk/Mw. Prof. dr. J.A.A. Hoogkamp-Korstanje/Dr. A.J. van Houte/  
Prof. dr. D.M. MacLaren/Prof. dr. J. van der Noordaa/  
Dr. A.M. Polderman/Dr. G.J.H.M. Ruijs/Prof. dr. W.J.M. Spaan/Dr. M.J.W. Sprenger/Mw. Dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls/Prof. dr. J. Verhoef

**Oplage**

800 exemplaren, 4 x per jaar

**Abonnementen**

f 75,- per jaar voor niet-leden van de NVMM,  
Europa f 90,- per jaar, losse nummers f 22,50.  
Opgave abonnementen: telefoon (0172) 47 61 91

**Advertentie-exploitatie**



Van Zuiden Communications B.V.  
Telefoon (0172) 47 61 91

**Auteursrecht en aansprakelijkheid**

Van Zuiden Communications B.V., 2000  
Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, 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 auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs 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 welke zijn gedeponereerd bij de Kamer van Koophandel te Amsterdam.

ISSN 0929-0176

**Visie**

Zelftests in de medische microbiologie, gewenst of ongewenst? 66

M.F. Peeters

**Van de redactie**

Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen 67

J.W. Mouton

**Artikelen**

Infecties met Respiratoir Syncytiaal Virus bij pasgeborenen 68

J.B.M. van Woensel, J.L.L. Kimpen

Het vaststellen van gevoeligheidscriteria voor antibacteriële middelen in Nederland: verleden, heden en toekomst 73

J.W. Mouton, J.E. Degener, B. van Klingeren, H. de Neeling, en de CRG

Interpretatie van gevoeligheidsonderzoek en breekpunten van antibacteriële middelen in Nederland 79

De CRG

Het gebruik van farmacodynamische parameters voor het vaststellen van gevoeligheidscriteria van fluorochinolonen 82

J.W. Mouton

In-vitrogevoeligheidsbepalingen van gisten en schimmels: de stand van zaken 87

P.E. Verweij

Antimicrobiële breekpunten voor de gevoeligheidsbepaling van *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* en *Streptococcus pneumoniae* 89

J.E. Degener en B. van Klingeren, namens de CRG

Gevoeligheidscriteria voor antimicrobiële middelen voor *Helicobacter pylori* 91

A.A. van Zwet, namens de CRG

Opsporen van plasmidegedieerde extended spectrum- $\beta$ -lactamase-vormende *E. coli*-, *Klebsiella pneumoniae*- en *Klebsiella oxytoca*-isolaten 92

W.H.G. Goessens

**Rubrieken**

Werkgroepen en verenigingen 95

Agenda 96

Personalia 97

Promoties 97

# Zelftests in de medische microbiologie, gewenst of ongewenst?

VAN DE VOORZITTER

Sinds enige tijd is het mogelijk om bij de drogist zelftests op HIV, hepatitis B, hepatitis C en *Helicobacter pylori* te kopen. Dit kan vooralsnog alleen bij Drogisterij Net, een drogisterij die artikelen via internet verkoopt ([www.drogisterij.net](http://www.drogisterij.net)). Zelftests zijn te definiëren als tests die op eigen initiatief buiten het reguliere gezondheidscircuit in de thuissituatie worden gebruikt zonder professionele begeleiding. De leverancier van de genoemde testen is MiraTes Europe BV, Europees importeur van medische testen uit Canada. De testen – zo kunnen wij op de site lezen – zijn ontwikkeld voor zowel professioneel gebruik als (anoniem) thuisgebruik. MiraTes wil de mensen de mogelijkheid bieden om hun eventuele gezondheidsproblemen in een vroeg stadium te ontdekken.

Men wil het pakket uitbreiden met bepalingen op het gebied van de oncologie. Zo komt er binnenkort een test op prostaatkanker (PSA). Een test om borstkanker vast te stellen (CA15-3 antigeen) zal voorlopig niet meer worden aangeboden; de interpretatie van de testresultaten was te ingewikkeld. De advertentie is van het internet verdwenen. De vier testen op het gebied van infectieziekten kosten f 35,- per bepaling. MiraTes is voornemens de zelftests ook buiten het internet op de Nederlandse markt te brengen. In de Verenigde Staten zijn HIV-testen voor thuisgebruik al vanaf 1996 verkrijgbaar. De F.D.A. is daar tot de conclusie gekomen 'that the benefit of having an alternative means of reaching previously unreachable populations for HIV-testing outweighed potential risks'.

Zelftests zijn op zich niets nieuws. Bekende voorbeelden zijn de zwangerschapstest, ovulatietest, bloedglucosetest ('monitoring' bij diabetes) en cholesteroltest. Deze tests zijn op grote schaal ingeburgerd en brengen geen schade met zich mee. Bij bloedglucosetests wordt de patiënt vanuit de kliniek geïnstrueerd. De toegevoegde waarde van deze zelftests is duidelijk. Ze zijn behulpzaam bij het monitoren van een reeds gediagnosticeerde aandoening of meten een fysiologische toestand (zwangerschap, ovulatie). Primaire ziektediagnostiek wordt er niet mee bedreven.

Nog onbekend is of het gebruik van zelftests (en laten we ons hier nu beperken tot de diagnostiek van infectieziekten) op één of andere wijze schade voor de gebruiker kan hebben, met andere woorden: zijn het hoog-risico in-vitrodiagnostica, waarvan het gebruik zonder adequate medische begeleiding ongewenst is? Hoewel niet wordt verwacht dat de markt van zelftests enorm zal uitbreiden, maakt de minister zich zorgen en wordt momenteel een wettelijke maatregel voorbereid met betrekking tot de vrije verkrijgbaarheid. De minister heeft advies aangevraagd bij de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg (RVZ). In haar rapport gaat de RVZ ervan uit dat het recht op zelfbeschikking van het individu uitgangspunt dient te zijn.<sup>1</sup> De overheid heeft alleen dan een beschermende taak wanneer het uitoefenen van dit zelfbeschikkingsrecht leidt tot ernstige psychische of lichamelijke schade voor het individu. Daarnaast wijst de RVZ op de in oktober 1998 door het Europees Parlement en de Raad van de Europese Unie vastgestelde richtlijn inzake in-vitrodiagnostica.<sup>2</sup> De Europese richtlijn inzake in-vitrodiagnostica, waaronder de zelftests vallen, verplicht de lidstaten een systeem van 'vigilance' (waakzaamheid op onregelmatigheden) op te zetten, terwijl de producenten een 'post-marketing surveillance-systeem' moeten opzetten. Voor de medische hulpmiddelen bestaat zo'n systeem al. Dit betekent dat slechts producten op de markt komen die een 'CE-merk' hebben. Zij worden alle geregistreerd, en incidenten moeten worden gemeld aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg.

De vraag is nu hoe een 'post-marketing surveillancesysteem' voor zelftests (die over de toonbank worden verkocht) moet worden gerealiseerd. Voordat hierover een goed plan bestaat ben ik tegen de vrije verkrijgbaarheid van hoog-risico in-vitrodiagnostica zonder adequate medische begeleiding. Overigens vraag ik mij af of de bedrijfstak blij moet zijn met deze ontwikkelingen.

**Dr. M.F. Peeters, medisch microbioloog, voorzitter Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, Streklaboratorium voor de Volksgezondheid, St. Elisabeth Ziekenhuis, Postbus 747, 5000 AS Tilburg.**

1. Raad voor de Volksgezondheid en Zorg. Zoetermeer. Zelftests. Rapport maart 1999.
2. Directive 98/79/EC and Annex I-X of the European Parliament and of the Council of the European Union on In Vitro Diagnostic Medical Device Directive, Brussels, 27 oktober 1998. Website:[http://www.mdss.com/IVDD/IVDD\\_wrd.htm](http://www.mdss.com/IVDD/IVDD_wrd.htm).

# Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen

In deze aflevering van het Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie treft U enkele bijdragen aan van de Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen (CRG). In het veld werd meerdere malen de wens geuit om de gevoeligheidscriteria voor antimicrobiële middelen in een overzichtelijk geheel bij elkaar te brengen. De CRG heeft zich dit aangetrokken en het Tijdschrift bereid gevonden deze te plaatsen. De CRG heeft niet alleen een overzicht samengesteld van de bestaande gevoeligheidscriteria, maar ook in een aantal artikelen haar handelswijze en uitgangspunten toegelicht. Zo wordt in een artikel een overzicht gegeven van de CRG vanaf haar ontstaanswijze als WRG in begin jaren '70 tot nu, met daarnaast een blik in de toekomst waarvan op dit moment niet geheel duidelijk is waar die naar zal leiden. Nederland is immers steeds meer een deel van Europa, en binnen Europa vinden momenteel grote veranderingen plaats op het gebied van de regelgeving. Dit zal ook gevolg hebben voor gevoeligheidscriteria: worden die nu nog veelal landelijk vastgesteld, in de toekomst zal dit op Europees niveau gebeuren. Ten aanzien van de registratie van antibiotica is dit inmiddels al een feit. De rol die de CRG daarin speelt en verder nog kan gaan spelen zal de komende jaren helder moeten worden. Dit themanummer biedt daartoe een houvast: het geeft aan waar we staan, en van hieruit kunnen verdere uitgangspunten geformuleerd worden. Het is daarbij van belang dat deze uitgangspunten binnen Europa verder uitgedragen worden, waarbij een vertegenwoordiging binnen de European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST), momenteel in de persoon van John Degener, van grote betekenis is.

Gevoeligheidscriteria gelden niet eeuwig, al leek dat in het verleden wel vaak een uitgangspunt te zijn. Door veranderde inzichten blijkt het echter nodig gevoeligheidscriteria aan te passen. Het ligt dan ook in de bedoeling om de komende jaren de breekpunten van een aantal wat langer bestaande middelen te gaan herzien. Hiervan zal regelmatig verslag van worden gedaan in dit tijdschrift, waarbij het uitgangspunt is dat er eens in de twee jaar een volledige tabel zal worden gepubliceerd. De moderne communicatiemiddelen schieten ons ook hier te hulp: een laatste versie van de tabel, inclusief tussentijds geacordeerde veranderingen, zal binnenkort op de website van de NVMM voor iedereen beschikbaar zijn en daarna worden onderhouden. Dit geldt ook voor de overige berichten vanuit de CRG zoals de gevoeligheidscriteria voor de individuele middelen met de bijbehorende argumentatie.

De CRG spreekt de hoop uit dat dit themanummer als referentie vaak zal worden nageslagen.

Namens de CRG,

**J.W. Mouton, voorzitter**

*De CRG bestaat uit : A.T. Bernards, J.E. Degener, M. de Hoog, B. van Klingeren, H. Mattie, J.W. Mouton, A.J. de Neeling, P.E. Verweij, M.R. Visser*

# Infecties met Respiratoir Syncytieel Virus bij pasgeborenen

J.B.M. VAN WOENSEL, J.L.L. KIMPEN

*Respiratoir Syncytieel Virus is de belangrijkste verwekker van virale luchtweginfecties bij jonge kinderen. Infecties kunnen al in de eerste levensweken optreden. Vrijwel alle kinderen hebben vóór hun tweede levensjaar een RSV-infectie doorgemaakt. De humorale immunrespons geeft slechts gedeeltelijke bescherming tegen RSV. Dit blijkt onder meer uit het feit dat pasgeborenen al in de eerste levensweken een ernstige RSV-infectie kunnen doormaken, en re-infecties frequent voorkomen. De titer van neutraliserende antistoffen is omgekeerd evenredig met de kans op een eerste infectie. De cellulaire immunrespons is verantwoordelijk voor het termineren van de RSV-infectie, maar draagt tegelijkertijd bij aan de pathogenese van het ziektebeeld.*

*Ex-prematuuren, kinderen met preëxistent longlijden en aangeboren hartafwijkingen, alsook kinderen jonger dan zes weken behoren tot de risicogroepen. Een RSV-infectie begint meestal in de hogere luchtwegen, in 30 tot 40 procent van de gevallen gevolgd door lagere luchtwegsymptomen passend bij bronchiolitis of pneumonie. Pasgeborenen kunnen zich presenteren met apneu.*

*Tot op heden bestaat er geen effectieve therapie voor RSV-bronchiolitis. Antivirale en bronchusverwijdende therapie zijn niet of nauwelijks effectief gebleken. Er zijn aanwijzingen dat corticosteroïden bij ernstig zieke patiënten effectief zouden kunnen zijn.*

*De mortaliteit van RSV-infecties is over het algemeen zeer laag, echter sterk afhankelijk van de onderzochte groep. Patiënten behorend tot een risicogroep hebben een hogere mortaliteit.*

Respiratoir Syncytieel Virus (RSV) is de belangrijkste virale verwekker van luchtweginfecties bij kinderen.<sup>1</sup> In het merendeel van de gevallen veroorzaakt RSV enkel infectie van de hoge luchtwegen, en deze heeft een mild beloop. Als echter ook de lagere luchtwegen bij de infectie zijn betrokken kan ernstige respiratoire insufficiëntie ontstaan. Pasgeborenen, kinderen met onderliggend hart- of longlijden en ex-prematuuren behoren tot de risicogroepen voor het doormaken van een ernstig verloopende lagere luchtweginfectie door RSV.<sup>2</sup>

Dit artikel geeft een algemeen overzicht van RSV-infecties, met speciale aandacht voor RSV-infecties bij pasgeborenen.

## Epidemiologie

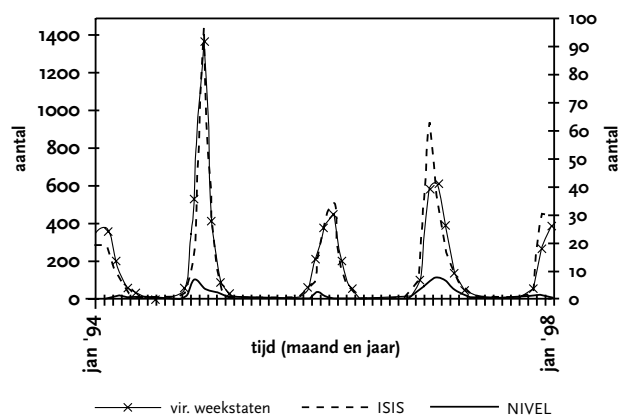
Een infectie met RSV beperkt zich meestal tot de hogere luchtwegen. In 30 tot 40 procent van de gevallen worden ook de lagere luchtwegen geïnfecteerd, en spreekt men van bronchiolitis.<sup>3</sup> Meer dan 90 procent van de kinderen heeft vóór het tweede levensjaar een RSV-infectie doorgemaakt. In Nederland worden jaarlijks tussen de 800 en 2.500 kinderen jonger dan één jaar opgenomen met bronchiolitis (bron: S.I.G. Utrecht).

Hoewel RSV-infecties het hele jaar door kunnen optreden is er in landen met een gematigd klimaat, zoals Nederland, een piek in incidentie van de late herfst tot het vroege voorjaar (figuur 1). Het merendeel van de infecties met RSV is verkregen buiten het ziekenhuis, hoewel nosocomiale transmissie veelvuldig is beschreven.<sup>4,6</sup> Nosocomiale transmissie kan een grote bedreiging vormen voor risicopatiënten die nog in het ziekenhuis zijn opgenomen. Uit een surveillance-studie van Langley et al. bleek dat patiënten

met een nosocomiale RSV-infectie vaker tot een risicogroep behoorden, en daarmee samenhangend een hogere morbiditeit en mortaliteit hadden.<sup>5</sup> Ook pasgeborenen op de neonatologie-afdeling hebben een grote kans op nosocomiale besmetting. Hall et al. vonden bij een surveillance-onderzoek op een neonatologie-afdeling dat 28 van de 66 pasgeborenen die langer dan zes dagen waren opgenomen, besmet raakten met RSV. Van hen was 61 procent jonger dan drie weken.<sup>6</sup>

**Figuur 1. RSV-infecties in Nederland, januari 1994 - januari 1998**

De linker y-as geldt voor de data uit de virologische weekstaten, de rechter y-as voor de ISIS- en NIVEL-data (ISIS = Infectieziekten Surveillance en Informatie Systeem, NIVEL = Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg). De ISIS-data omvatten gegevens van het Streeklaboratorium Arnhem en het medisch-microbiologisch laboratorium van het Laurentiusziekenhuis te Roermond; de NIVEL-data zijn afkomstig van monsters verzameld door de peilstationarissen van het NIVEL en geanalyseerd door het RIVM; de virologische weekstaten omvatten gegevens zoals gemeld door de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie. (Reproductie met toestemming MLA Heijnen et al: Respiratoire infecties, Infectieziekten Bulletin 1998, jaargang 9 nummer 2).





## Eigenschappen

RSV is een enkelstrengs RNA-virus behorend tot het genus pneumovirussen in de familie van de paramyxoviridae. De diameter varieert van 80 tot 350 nanometer. Het virale RNA codeert voor tien verschillende eiwitten, waaronder het G- (adhesie) en het F-eiwit (fusie). Het virus kent twee subgroepen, A en B, die tegelijkertijd in een seizoen kunnen voorkomen. Er bestaat veel controverse over de relatie tussen subtype en ernst van de infectie. Sommige onderzoekers konden geen relatie aantonen tussen subtype en ernst van de ziekte.<sup>7</sup> Er zijn echter ook studies die suggereren dat type A of B geassocieerd zijn met ernstigere infecties.<sup>8,9</sup>

## Pathologie

In door RSV geïnfecteerde luchtwegen zijn epitheelnecrose, peribronchiale mononucleaire cel-infiltratie, oedeem van de submucosa en hypersecretie van mucus te zien. Dit geeft aanleiding tot obstructie van de kleinere luchtwegen met air-trapping waardoor hyperinflatie ontstaat. Als de obstructie volledig is treedt atelectase van het distale gedeelte van de long op. Bij een RSV-pneumonie is er een interstitiële infiltratie aantoonbaar. Het klinische en radiologische onderscheid tussen bronchiolitis en pneumonie is zeer moeilijk, en waarschijnlijk ook niet van groot belang. Veelal bestaat er een combinatie van de twee, waarbij hyperinflatie, atelectasen en interstitiële afwijkingen afwisselend of in combinatie aanwezig zijn. Patiënten met een immuunstoornis kunnen een ernstige interstitiële pneumonie door RSV ontwikkelen.<sup>10</sup>

## Immunologie en immunopathologie

De humorale immuunrespons tegen RSV is geassocieerd met bescherming tegen infecties. Bij pasgeborenen is het risico van een lagere luchtweginfectie met RSV hoger als geen borstvoeding is gegeven en de titer aan maternaal verkregen antistoffen laag is.<sup>11</sup> Ook uit andere studies is gebleken dat de ernst van de RSV-infectie omgekeerd evenredig is met de titer aan neutraliserende antilichamen.<sup>12</sup> RSV blijkt echter niet zeer immunogeen, en leidt niet tot een krachtige memory-immuunrespons. Dit blijkt onder meer uit het feit dat pasgeborenen al in de eerste levensweken een ernstige RSV-infectie kunnen doormaken en re-infecties met RSV veel voorkomen. Kennelijk worden vaak onvoldoende maternale antistoffen verkregen om pasgeborenen bescherming te bieden.<sup>13</sup> De cellulaire immuunrespons tegen RSV is verantwoordelijk voor het termineren van de infectie. Er zijn echter aanwijzingen dat naast het directe cytotoxische effect van RSV zelf, de cellulaire immuunrespons bijdraagt aan de ziektesymptomen van RSV-bronchiolitis. Bronchiolitis is dus deels een immunogemedieerde ziekte.

Ten eerste vormen de ervaringen met een formaline geïnactiveerd virusvaccin (FI-RSV) dat in de zestiger jaren in de Verenigde Staten werd toegepast een aanwijzing hiervoor. Gevaccineerde kinderen ontwikkelden bij een navolgende natuurlijke besmetting met RSV een ernstige infectie van de lagere luchtwegen. In de longen van gevaccineerde patiënten die waren overleden werden mononucleaire en eosinofiele infiltraties gevonden.<sup>14</sup> Dit met FI-RSV samenhangende versterkte ziektebeeld is nooit volledig verklaard. Er zijn aanwijzingen dat door de formalinebehandeling van het virus virale epitopen die beschermende antistoffen genereren worden veranderd.<sup>15</sup> Daarnaast is uit dier-

experimenteel onderzoek naar voren gekomen dat een natuurlijke infectie met het virus een Th-1 respons teweegbrengt, terwijl het FI-RSV zorgt voor een Th-2 respons, hetgeen bijdraagt aan toename van de inflammatie in de luchtwegen.<sup>15</sup>

Ten tweede is uit dierexperimenteel onderzoek gebleken dat de RSV-specifieke cellulaire immuunrespons bijdraagt aan de morbiditeit en mortaliteit van RSV-infecties. Cannon et al. infecteerden door bestraling immuundeficiënt gemaakte muizen met RSV.<sup>16</sup> Ziekteverschijnselen traden pas op als de afweer werd hersteld door infusie met RSV-specifieke T-cellen. Graham et al. toonden aan dat met name de CD 8 T-lymfocyten bij deze immunopathogenese een belangrijke rol spelen.<sup>17</sup>

Ten derde vormen de pathologische en klinische overeenkomsten tussen astma (een typische immuungemedieerde aandoening) en RSV-bronchiolitis een aanwijzing dat de immuunrespons in negatieve zin bijdraagt aan ziekteverschijnselen. Zo spelen zowel bij astma als bij RSV-bronchiolitis eosinofiele granulocyten en specifieke T-cellen een belangrijke rol in de inflammatie van de luchtwegen.<sup>18</sup> Het feit dat RSV-bronchiolitis een deels immuungemedieerde aandoening is verklaart enerzijds de teleurstellende resultaten van antivirale therapie, maar biedt anderzijds mogelijkheden voor een andere therapeutische benadering met immuunmodulerende medicijnen zoals corticosteroiden of immuunglobulines.

## Symptomatologie

Ex-prematuren, kinderen met preëxistent longlijden zoals bronchopulmonale dysplasie of cystic fibrose en kinderen met congenitale hartaandoeningen, alsook kinderen jonger dan zes weken hebben een verhoogd risico voor het doormaken van een ernstig verlopende RSV-infectie.<sup>2,19-21</sup>

Een infectie met RSV begint meestal in de hogere luchtwegen, met rhinorroe en hoesten. Koorts is niet obligaat aanwezig. In geval van RSV-bronchiolitis of pneumonie ontstaan tekenen van respiratoire insufficiëntie, met neusvleugelen, intrekkingen en tachypneu. Cyanose kan aanwezig zijn. In ongeveer een vijfde van de gevallen presenteert de patiënt zich met apneu. Dit zijn veelal de kinderen jonger dan twee maanden.<sup>22</sup>

Uit het surveillance-onderzoek van Hall et al. bleek dat er bij neonaten een associatie bestaat tussen de symptomatologie en de leeftijd. Kinderen jonger dan drie weken presenteren zich veelal met betrekkelijk aspecifieke symptomen als apneu, lethargie en slecht drinken, terwijl de kinderen ouder dan drie weken tekenen van een lagere luchtweginfectie hadden.<sup>6</sup> Er lijkt dus een omgekeerd evenredige relatie te bestaan tussen het vóórkomen van apneu door RSV en de leeftijd bij pasgeborenen. Het nog onrijpe ademhalingscentrum in de hersenstam bij neonaten zou kunnen meespelen bij het ontstaan van apneu. Mogelijk draagt een veranderde sensitiviteit van laryngeale chemoreceptoren zoals dat bij lammeren na RSV-infectie is beschreven hieraan bij.

## Diagnose

RSV-bronchiolitis is een klinische diagnose. Hoewel in het merendeel van de gevallen van RSV-bronchiolitis het laboratoriumonderzoek normaal is, kan een verhoogd leukocytengetal en CRP worden gevonden.<sup>23</sup>

De afwijkingen op de thoraxfoto bij RSV-bronchiolitis zijn

vaak kenmerkend. Door obstructie van de bronchioli met mucusvorming ontstaat hyperinflatie met afgeplatte laagstaande diafragmakoepeles. Daarnaast kunnen lobaire en segmentale infiltraten of atelectasen worden gezien, met name bij jonge kinderen. De diagnose RSV-bronchiolitis kan worden bevestigd door een RSV-sneltest. Deze test toont door directe immunofluorescentie RSV-antigeen in epitheelcellen uit de nasopharynx aan. De test heeft een sensitiviteit van 92 procent en een specificiteit van 96 procent.<sup>24</sup>

## Therapie

### *Antivirale therapie*

Er bestaat geen oorzakelijke therapie voor RSV-infecties. Ribavirine is het enige antivirale middel dat beschikbaar is tegen RSV en kan op die indicatie in vernevelde vorm toegediend worden. Aanvankelijk leek het een effectief middel,<sup>25,26</sup> vervolgstudies hebben dit positieve effect echter niet kunnen reproduceren.<sup>27,28</sup> Daarnaast heeft ribavirine belangrijke praktische bezwaren in het gebruik. In geval van toediening tijdens de beademing kan neerslag van ribavirinekristallen disfunctioneren van de kleppen van de beademingsmachine veroorzaken. Op grond van de meest recente inzichten heeft de American Association of Pediatrics recentelijk haar aanbeveling voor het gebruik van ribavirine bij RSV-bronchiolitis aangepast van 'should be used' tot 'may be considered' bij kinderen met een hoog risico voor een ernstig verlopende RSV-infectie.<sup>29</sup>

### *Bronchusverwijdende medicatie*

Het effect van bronchusverwijdende medicatie bij RSV-bronchiolitis is vaak onderzocht, met zeer tegenstrijdige resultaten. Uit een meta-analyse waarin het effect van  $\beta_2$ -mimetica werd geanalyseerd bleek bij poliklinische patiënten een kortdurende verbetering van een klinische score waarneembaar. Er was geen gunstig effect op het voorkomen van een ziekenhuisopname door de verneveling.<sup>30</sup> In een andere meta-analyse van Kellner et al. werd geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende bronchusverwijdende medicaties.<sup>31</sup> Hoewel ook in deze meta-analyse een kortdurend positief effect van bronchusverwijders op een klinische score werd gevonden, bleek ook hier geen positief effect op het aantal ziekenhuisopnames of de opnameduur. Concluderend kan worden gesteld dat er sprake kan zijn van een kortdurende verbetering door bronchusverwijdende medicatie bij de patiënt met RSV-bronchiolitis.

### *Anti-inflammatoire therapie, corticosteroiden*

Omdat uit zowel dierexperimenteel als klinisch onderzoek duidelijk is geworden dat RSV-bronchiolitis een immunogemedieerde aandoening is, zou immunomodulerende therapie met corticosteroiden een effectieve behandeling kunnen zijn. Dit is reeds in verschillende studies onderzocht, maar ook hier zijn de resultaten niet eenduidig. De eerste studies werden in de zestiger jaren verricht. Deze hanteerden veelal onvoldoende scherpe inclusiecriteria, zodat naast patiënten met RSV-bronchiolitis tevens patiënten met astma en mogelijk bacteriële luchtweginfectie waren geïncludeerd. In de meest recente studies kon geen effect van corticosteroiden op het klinisch beloop worden aangetoond.<sup>32-34</sup> Patiënten met een ernstige bronchiolitis werden echter in deze studies geëxcludeerd, in tegenstelling tot een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie die door onze groep

werd verricht.<sup>35</sup> Ook in deze studie werd bij patiënten met een milde bronchiolitis geen positief effect gevonden. Bij patiënten met een ernstige RSV-bronchiolitis echter bleken corticosteroiden wel effectief. Patiënten met een hoge klinische bronchiolisscore vóór start van de behandeling herstelden sneller, en beademde patiënten waren korter opgenomen.<sup>35</sup> De resultaten van deze studie zijn aanleiding geweest voor een nieuw onderzoek dat momenteel in verschillende academische centra wordt uitgevoerd, waarin het effect van corticosteroiden bij patiënten die worden beademd ten gevolge van RSV-bronchiolitis wordt onderzocht.

### *Immuunglobulines*

Naast het onderzoek naar de preventieve werking van de immuunglobulines is tevens onderzoek verricht naar eventueel therapeutisch effect van immuunglobulines bij RSV-bronchiolitis. Immuunglobulines met hoge titers antistoffen tegen RSV bleken noch bij tevoren gezonde kinderen,<sup>36</sup> noch bij kinderen behorende tot de risicogroepen<sup>37</sup> een effectieve therapie. Er is op grond van de huidige beschikbare gegevens dan ook geen plaats voor immuunglobulines in de behandeling van RSV-bronchiolitis.

## Complicaties en prognose

Van alle kinderen die een RSV-infectie doormaken moet ongeveer één procent daarvoor worden opgenomen in het ziekenhuis, met een piekincidentie bij de leeftijd van vier tot zes maanden.<sup>3</sup> RSV-bronchiolitis kan gepaard gaan met ernstige respiratoire insufficiëntie. Mechanische beademing bij opgenomen patiënten blijkt noodzakelijk bij 3 tot 15 procent van de tevoren gezonde kinderen en bij 13 tot 36 procent van de kinderen met risicofactoren.<sup>38</sup> Het optreden van apneu, hetgeen met name bij kinderen jonger dan twee maanden voorkomt, blijkt bij gehospitaliseerde kinderen een zeer frequente indicatie voor beademing.<sup>22,39</sup> Sudden Infant Death Syndrome is in verschillende studies geassocieerd met RSV-infectie, hetgeen waarschijnlijk samenhangt met het optreden van apneus.<sup>3</sup> Bacteriële co- of superinfectie is een ongebruikelijke complicatie van RSV-bronchiolitis. Friis et al. hebben in een prospectieve placebo-gecontroleerde studie het effect van antibiotica bij patiënten met het klinische beeld van bronchiolitis onderzocht, en vonden geen positief effect op beloop, opnameduur, het terugkeren van koorts of het optreden van pulmonale complicaties.<sup>40</sup>

In westerse landen is de mortaliteit van tevoren gezonde patiënten die zijn opgenomen in het ziekenhuis minder dan één procent, bij risicopatiënten is dit één tot drie procent.<sup>3</sup>

## Preventie

De ontwikkeling van een vaccin tegen het RSV wordt in sterke mate beïnvloed door de bovengenoemde ervaringen met het door formaline geïnactiveerde virus in de zestiger jaren in de USA. Verschillende technieken waaronder genetisch gemanipuleerde DNA-vaccins, recombinant vaccinia virusvaccins, levend verzwakt virus en subunitvaccins zijn sindsdien gebruikt om een vaccin tegen RSV te ontwikkelen. Hoewel met levend verzwakt virus en subunitvaccins enige vooruitgang is geboekt, zijn de resultaten van de vaccin-trials nog bijzonder teleurstellend en zal het waarschijnlijk nog lang zal duren voor een veilig en effectief vaccin daadwerkelijk beschikbaar is.<sup>41</sup>

Zowel uit dierexperimenteel onderzoek als uit humane

epidemiologische studies is gebleken dat een omgekeerde relatie bestaat tussen ernst van de ziekte en de hoogte van de neutraliserende antistoffen. De resultaten van de eerste studies die zijn verricht naar het preventieve effect van immuunglobulines waren echter teleurstellend. Het bleek dat intraveneuze standaard-immuunglobulines onvoldoende titers neutraliserende antistoffen tegen RSV bevatten om beschermend te kunnen werken tegen RSV-infecties.<sup>42</sup> Daarop zijn preparaten ontwikkeld die een hogere titer neutraliserende antistoffen tegen RSV bevatten, het zogenoemde RSV-immuunglobuline (RSVIG). Uit een klinische preventie-trial bleek dat maandelijks hoge doses intraveneuze RSVIG tijdens het RSV-seizoen een reductie gaf van meer dan 60 procent van zowel het aantal infecties met RSV als het aantal ziekenhuisopnames ten gevolge van RSV-infecties, in vergelijking met een controlegroep.<sup>43</sup> De intraveneuze toediening, de hoge volumebelasting voor een patiënt (15 ml/kg) alsmede de hoge kosten zijn echter belangrijke praktische bezwaren die kleven aan het gebruik van RSVIG. Deze bezwaren worden deels ondervangen door Palivizumab. Palivizumab is een gehumaniseerde monoklonale antistof tegen het F-proteïne van het RSV en is sinds kort geregistreerd in Nederland. Het kan intramusculair worden toegediend. Uit een grote gerandomiseerde trial van meer dan 1.500 kinderen in de USA bleek dat maandelijks injecties tijdens het RSV-seizoen met deze monokonaal een reductie gaf van 55 procent van het aantal ziekenhuisopnames ten gevolge van RSV-infecties in vergelijking met placebo.<sup>44</sup> Palivizumab lijkt geïndiceerd voor kinderen uit groepen met een verhoogd risico voor ernstige infectie met RSV.

## Literatuur

1. Glezen WP, Denny FW. Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. *N Engl J Med* 1973;288:498-505.
2. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995;126:212-9.
3. Hall CB. Respiratory Syncytial Virus. In: Feign RD, Cherry JD (eds). *Textbook of pediatric infectious diseases*. W.B. Saunders Company, 1997;2084-111.
4. Leclair JM, Freeman J, Sullivan BF, Crowley CM, Goldmann DA. Prevention of nosocomial respiratory syncytial virus infections through compliance with glove and gown precautions. *N Engl J Med* 1987;317:329-34.
5. Langley JM, LeBlanc JC, Wang EE, et al. Nosocomial respiratory syncytial virus infection in Canadian pediatric hospitals: a Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study. *Pediatrics* 1997;100:943-6.
6. Hall CB, Kopelman AE, Douglas RG, Geiman JM, Meagher MP. Neonatal respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1979;300:393-6.
7. Kneyber MC, Brandenburg AH, Rothbarth PH, de Groot R, Ott A, van Steensel-Moll HA. Relationship between clinical severity of respiratory syncytial virus infection and subtype. *Archives of Disease in Childhood* 1996;75:137-40.
8. McConnochie KM, Hall CB, Walsh EE, Roghmann KJ. Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. *J Pediatr* 1990;117:52-62.
9. Hornsleth A, Klug B, Nir M, et al. Severity of respiratory syncytial virus disease related to type and genotype of virus and to cytokine values in nasopharyngeal secretions. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1114-21.
10. Ogra PL, Patel J. Respiratory syncytial virus infection and the immunocompromised host. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:246-9.
11. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *American Journal of Epidemiology* 1991;133:1135-51.
12. Hemming VG, Prince GA, Groothuis JR, Siber GR. Hyperimmune globulins in prevention and treatment of respiratory syncytial virus infections. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:22-33.
13. Bont L, van Vught AJ, Kimpen JLL. Prophylaxis against respiratory syncytial virus in premature infants. *Lancet* 1999;354:1003-4.
14. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 1969;89:422-34.
15. Dudas RA, Karron RA. Respiratory syncytial virus vaccines. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:430-9.
16. Cannon MJ, Openshaw PJM, Akonas BA. Lung pathology in mice infected with respiratory syncytial virus. *J Exp Med* 1988;168:1163-8.
17. Graham BS, Bunton LA, Wright PF, Karzon DT. Role of T lymphocyte subsets in the pathogenesis of primary infection and rechallenge with respiratory syncytial virus in mice. *J Clin Invest* 1991;88:1026-33.
18. Garofalo R, Kimpen JLL, Welliver RC, Ogra PL. Eosinophil degranulation in the respiratory tract during naturally acquired respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1992;120:28-32.
19. Groothuis JR, Gutierrez KM, Lauer BA. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1988;82:199-203.
20. Moler FW, Khan AS, Meliones JN, Custer JR, Palmisano J, Shope TC. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Crit Care Med* 1992;20:1406-13.
21. Tissing WJE, van Steensel HA, Offringa M. Risk factors for mechanical ventilation in respiratory syncytial virus infection. *Eur J Pediatr* 1993;152:125-7.
22. Kneyber MC, Brandenburg AH, de Groot R, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *Eur J Pediatr* 1998;157:331-5.
23. Steenhuis TJ, Brand PLP. Bronchiolitis en het risico op bacteriële superinfecties. *Tijdschr Kindergeneesk* 1999;67:185-9.
24. Halstead DC, Todd S, Fritch G. Evaluation of five methods for respiratory syncytial virus detection. *J Clin Microbiol* 1990;28:1021-5.
25. Taber LH, Knight V, Gilbert BE, et al. Ribavirin aerosol treatment of bronchiolitis associated with respiratory syncytial virus infection in infants. *Pediatrics* 1983;72:613-8.
26. Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, Tang ATS, Ariagno RL, Prober CG. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1991;325:24-9.

## Summary

Respiratory syncytial virus is the most important viral agent causing lower respiratory tract infection in young children. Infections may occur already in the first weeks of life. Almost every child has experienced an RSV infection before the age of two. The humoral immune response provides only limited protection against RSV. Neonates may experience severe RSV infection already in the first weeks of life, and re-infections with RSV are common. The titre of neutralising antibodies is inversely related to the risk of development of bronchiolitis. The cellular immune response is responsible for the termination of the infection, but meanwhile contributes to pathogenesis of RSV disease. Premature babies, children with pre-existent pulmonary disease and congenital heart disease, as well as children younger than six weeks of age are high-risk groups for severe disease. RSV infection usually starts in the upper airways, followed in 30 to 40 percent of the cases by symptoms of the lower airways that are compatible with bronchiolitis or pneumonia. Neonates may present with apnea.

There is no effective therapy against RSV. Antiviral and bronchodilator therapy have not been proven to be effective. There are indications that corticosteroids may have benefit in patients with severe bronchiolitis.

In general, mortality of RSV infection is very low, although it is considerably higher in high-risk patients.

**Drs. J.B.M. van Woensel, kinderarts-intensivist, Emma kinderziekenhuis AMC, Intensive Care Kinderen, G 8 ZW, Postbus 22660, 1100 DE Amsterdam**

**Prof. dr. J.-L.L. Kimpen, kinderarts-infectioloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Alg. Pediatrie, KA.03.025.0, Postbus 85090, 3508 AB Utrecht**

vervolg literatuur: zie volgende pagina

27. Moler FW, Steinhart CM, Ohmit SE, Stidham GL. Effectiveness of ribavirin in otherwise well infants with respiratory syncytial virus-associated respiratory failure. *J Pediatr* 1996;128:422-8.
28. Janai HK, Stutman HR, Zaleska M, et al. Ribavirin effect on pulmonary function in young infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:214-8.
29. American academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Reassessment of indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 1996;97:137-40.
30. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta-2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics* 1997;100:233-9.
31. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EEL. Bronchodilator therapy in bronchiolitis. Issue 4, 1998. Oxford: Update Software, The Cochrane Library. (GENERIC). Ref type: Pamphlet.
32. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listerick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet* 1996;348:292-5.
33. De Boeck K, Van der Aa N, Van Lierde S, Corbeel L, Eeckels R. Respiratory syncytial virus bronchiolitis. A double blind dexamethasone efficacy study. *J Pediatr* 1997;131:919-21.
34. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 1997;130:191-6.
35. van Woensel JBM, Wolfs TFW, van Aalderen WMC, Brand PLP, Kimpen JLL. Randomised double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Thorax* 1997;52:634-7.
36. Rodriguez WJ, Gruber WC, Groothuis JR, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics* 1997;100:937-42.
37. Rodriguez WJ, Gruber WC, Welliver RC, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections: Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *Pediatrics* 1997;99:454-61.
38. Wang EE, Law BJ, Boucher FD, et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of admissions and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1996;129:390-5.
39. Gavin R, Anderson B, Percival T. Management of severe bronchiolitis: indications for ventilatory support. *NZ Med J* 1996;109:137-9.
40. Friis B, Anderson B, Brenoe E. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis - a prospective randomised study. *Arch Dis Child* 1984;59:1038-45.
41. Toms GL. Respiratory syncytial virus—how soon will we have a vaccine? *Arch.Dis Child* 1995;72:1-3.
42. Meissner HC, Fulton DR, Groothuis JR, et al. Controlled trial to evaluate protection of high-risk infants against respiratory syncytial virus disease by using standard intravenous immune globulin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1655-8.
43. Groothuis JR, Simoes EAE, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodriguez WJ. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. *N Engl J Med* 1993;329:1524-30.
44. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102:531-7.

# Het vaststellen van gevoeligheidscriteria voor antibacteriële middelen in Nederland: verleden, heden en toekomst

J.W. MOUTON, J.E. DEGENER, B. VAN KLINGEREN, A.J. DE NEELING EN DE CRG

*De Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen (WRG), sinds 1995 de Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen (CRG), werd in 1971 opgericht. De WRG stelde zich als voornaamste doel: het vaststellen van gevoeligheidscriteria door het bepalen van kritische zonediameters voor de gevoeligheidsbepalingen. De belangrijkste reden om dit te doen was dat er geen bruikbare richtlijnen beschikbaar waren. Het uitgangspunt van de CRG is het vaststellen van gevoeligheidscriteria op basis van farmacokinetische eigenschappen van een antibioticum, op grond waarvan mag worden aangenomen dat er een redelijke kans op klinisch succes is indien een micro-organisme als gevoelig wordt afgegeven. Kritische zonediameters werden voor groepen micro-organismen bepaald tot 1995. Deze benadering, die ook in veel andere Europese landen werd gevolgd, verschilde van die van de NCCLS (de National Committee of Clinical Laboratory Standards); de NCCLS hanteerde toentertijd als belangrijkste uitgangspunt dat gevoelige en resistente micro-organismen van elkaar moesten worden onderscheiden op basis van populatiedistributies. Er konden door dit verschil in benadering grote verschillen bestaan tussen de aanbevolen gevoeligheidscriteria van de CRG en die van de NCCLS. Sinds kort zijn de gevoeligheidscriteria van de NCCLS eveneens mede gebaseerd op klinische en farmacokinetische gronden, en het is te verwachten dat in de toekomst de gevoeligheidscriteria van de NCCLS en de CRG niet veel meer van elkaar zullen verschillen. Dit geldt ook voor de European Committee on Susceptibility Testing (EUCAST). Toekomstige richtlijnen van antimicrobiële middelen zullen vooral gericht zijn op klinisch succes, en gebaseerd zijn op farmacodynamische eigenschappen, inclusief de kans op het ontwikkelen van resistentie.*

Het vaststellen van Nederlandse gevoeligheidscriteria voor antimicrobiële middelen is de belangrijkste taak die de Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen (CRG) zich gesteld heeft. De vraag die bij velen vaak rijst is of er nog wel plaats is voor specifiek op Nederland gerichte gevoeligheidscriteria; de National Committee of Clinical Laboratory Standards (NCCLS) in de Verenigde Staten stelt immers ook gevoeligheidscriteria vast, en daarnaast zijn er binnen Europa nog een aantal landen waarin zich commissies bezighouden met het vaststellen van gevoeligheidscriteria. De vastgestelde gevoeligheidscriteria van deze commissies zijn zelden identiek. De belangrijkste reden hiervoor is dat de uitgangspunten van de diverse commissies verschillen. Het doel van dit artikel is om inzicht te geven in de uitgangspunten van de verschillende commissies, en daarmee duidelijk te maken hoe en waarom er verschillende gevoeligheidscriteria worden vastgesteld. Hierbij ligt de nadruk op de verschillen tussen de CRG en NCCLS. Daarnaast worden de huidige ontwikkelingen belicht, die directe gevolgen hebben voor het vaststellen van gevoeligheidscriteria. Enerzijds liggen die op het gebied van de Europese samenwerking, terwijl anderzijds de inzichten waarop gevoeligheidscriteria gebaseerd zijn veranderen, waarbij de integratie van farmacodynamiek en populatiefarmacokinetiek de belangrijkste zijn. Ten slotte wordt een blik in toekomst geworpen.

## Korte geschiedenis CRG

De CRG, oorspronkelijk WRG (Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen), is ontstaan als een initiatief van de Vereniging voor Infectieziekten (VIZ) in 1971 als een reactie op de onvrede en de wijze waarop de NCCLS haar gevoeligheidscriteria (ook wel breekpunten genoemd) en de hiervan afgeleide kritische zonediameters bij de diskgevoeligheid vaststelde. In de loop van de tijd is zij uitgegroeid tot een commissie die met wetenschappelijke argumenten gevoeligheidscriteria vaststelt voor Nederland en publiceert.<sup>1-6</sup> Na de oprichting van de Nederlandse Vereniging van Medische Microbiologie (NVMM) is de werkgroep omgevormd tot CRG, die werkt onder auspiciën van de VIZ en de NVMM. De leden van de commissie worden door deze verenigingen voor een periode van telkens drie jaar benoemd op grond van hun specifieke deskundigheid. De omvorming van WRG tot CRG had mede tot gevolg dat de commissie zich uitsluitend ging bezighouden met het bepalen van gevoeligheidscriteria, en er dus voor nieuwe middelen geen kritische zonediameters meer werden gepubliceerd. Het belangrijkste verschil in benadering tussen de NCCLS en de WRG (en andere vigerende nationale commissies in Europa) in de jaren zeventig was de wijze waarop de gevoeligheidscriteria werden vastgesteld, zowel ten aanzien van de gevoeligheidscriteria zelf als ten aanzien van de kritische

zonediameters bij de diskgevoeligheid die toen algemeen werd gebruikt (en nog).

Het gezichtspunt van de NCCLS was destijds dat er met behulp van gevoeligheidsbepalingen een onderscheid gemaakt moest kunnen worden tussen gevoelige en resistente bacteriepopulaties. Daarnaast werden de gevoeligheidscriteria geacht predictief te zijn voor de kans op therapeutisch slagen, waarbij de dosering en de farmacokinetiek van het middel betrokken werden. Deze beide uitgangspunten zijn niet altijd verenigbaar. Het resultaat was, dat er geen duidelijk gevoeligheids criterium was dat gebaseerd is op de kans tot klinisch succes of falen. Wel is de methode zodanig dat de kans op foutieve uitslagen in het lab geminimaliseerd is. Het uitgangspunt in Nederland was juist dat de clinicus met een uitslag van een gevoeligheidsbepaling van een stam een zeker vertrouwen moest hebben in de kans op therapeutisch effect. Hiermee wordt bedoeld, dat indien een micro-organisme als gevoelig wordt afgegeven, de kans op succes groot is, en vice versa, dat de kans op succes klein is bij infecties veroorzaakt door micro-organismen die als resistent worden geduid. Het breekpunt werd bepaald op grond van de farmacologische eigenschappen van het middel. Deze controversen tussen de benadering van de NCCLS en de 'Europese' benadering heeft geleid tot verschillen in gevoeligheidscriteria, waarbij de NCCLS over het algemeen veel hogere breekpunten hanteerde dan de CRG, wat dus mede samenhangt met het willen onderscheiden van 'gevoelige' en 'resistente' subpopulaties.

Daarnaast bestond er een verschil in inzicht wat betreft de gebruikte methodieken, zoals het te gebruiken inoculum, het gebruik van kritische zonediameters en de samenstelling van de media.

Dit laatste punt heeft, naast de bovengenoemde verschillen in benadering, ook verschillen in gevoeligheidscriteria ten gevolge gehad, met name voor de aminoglycosiden. Het wel of niet toevoegen van kationen aan de media heeft immers grote verschillen in in-vitrogevoeligheid tot gevolg. Ook de kwaliteit van het medium speelde een rol: het Mueller-Hinton-medium (MH) dat destijds (en ook nu nog) werd gebruikt, was qua samenstelling sterk afhankelijk van de fabrikant en de batch, wat te grote verschillen in uitslagen te zien gaf. Het door de CRG en andere Europese commissies gepropageerde ISO-sensitestmedium had (heeft) een vast gedefinieerde samenstelling, en heeft daardoor betrouwbaarder uitslagen tot gevolg. De variatie in MH wordt onderkend door de NCCLS, wat resulteert in steeds strengere eisen aan de kwaliteit van het te gebruiken MH.

Zoals reeds vermeld, bestond er ook in andere landen van Europa verschil in inzicht met de NCCLS, maar daarnaast was men het binnen Europa ook niet altijd eens met de te volgen aanpak. Dit heeft ertoe geleid dat er in een aantal landen commissies zijn opgericht die vergelijkbaar werk doen als de CRG, en die elk tot verschillende aanbevelingen komen. Een overzicht is vermeld in *tabel 1*, waarbij tevens de uitgangspunten van de diverse commissies kort zijn samengevat. Binnen Europa is er nu, zoals op vele andere gebieden, een Europese commissie die zich bezighoudt met gevoeligheidscriteria: de EUCAST (European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing).

### De CRG in Europees verband: EUCAST

De European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing is voortgekomen uit een al langer bestaande onderzoeksgroep die zich heeft beziggehouden met het vaststellen van gevoeligheidscriteria.<sup>7-12</sup> Omdat het gewenst leek dat de werkzaamheden van deze kleine groep een breder draagvlak zouden krijgen, werd in 1997 onder auspiciën van de European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) de EUCAST in het leven geroepen, met als voorzitter I. Phillips en als secretaris D. Brown. Het doel van EUCAST is om te bereiken dat een leidinggevend comité wordt gevormd, samengesteld uit afvaardigingen vanuit de verschillende Europese landen met een met de NCCLS vergelijkbare status.

De statuten van EUCAST zijn gepubliceerd in de ESCMID Newsletter van juli 1998. Inmiddels nemen gedelegeerden uit 34 landen in Europa inclusief Turkije deel aan de activiteiten van EUCAST. Deze activiteiten zijn ondergebracht bij de volgende subcomités (en coördinatoren):

- 1) Breakpoints (I. Phillips, J.E. Degener);
- 2) Dilution Methods (B. Wiedemann);
- 3) Quality Assurance (D. Brown);
- 4) Terminology (I. Phillips);
- 5) Mycobacteria (F. Drobniewski);
- 6) Intracellular and Cell-Associated Pathogens (G. Ridgeway); en
- 7) Fungi (J.L. Rodriguez Tudela).

Nog nadere invulling moet worden gegeven aan onderwerpen als moleculaire methoden, automatische methoden, anaëroben en bactericidiebepalingen. De werkzaamheden van de subcomités moeten uitmonden in documenten. Verschenen is reeds een EUCAST-document getiteld 'Methods for the determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents. Terminology'.<sup>13</sup> In voorbereiding zijn documenten over onder andere een MRC-referentietest en over het vaststellen van gevoeligheidscriteria.

**Tabel 1. Commissies op het gebied van gevoeligheidsbepalingen en hun uitgangspunten**

LAND	COMMISSIE	UITGANGSPUNTEN
USA	NCCLS	Epidemiologie van resistentie. Natuurlijke verdelingen. Recent ook effectiviteit.
NL	CRG	Farmacokinetiek en verwachte effectiviteit. Alleen indien te combineren, natuurlijke verdelingen.
UK	BSAC	Basisformule gebaseerd op farmacokinetiek.
DL	DIN	Farmacokinetiek en verwachte effectiviteit.
FR	CASFM	Basis formule gebaseerd op farmacokinetiek.
SE	SRGA	Resistentiemechanismen. Natuurlijke verdelingen en gevoeligheidscriteria per soort.

## De definities van gevoeligheidscriteria en het gebruik van regressielijnen voor diffusie methoden

Tot 1996 werden er in Nederland vier categorieën gevoeligheid gehanteerd: S (gevoelig), I (intermediair gevoelig), U (urinegevoelig) en R (resistent). Deze zijn door de CRG in 1996 gewijzigd. De U-grens werd afgeschaft omdat er noch binnen de NCCLS, noch binnen de EUCAST gebruik van werd gemaakt, en de R-categorie in Nederland week sterk af van de R-categorie elders; eigenlijk kwam het U-breekpunt overeen met het R-breekpunt in het buitenland. Het tweede nadeel van de oude systematiek was dat er geen continuüm was: een MRC tussen het U- en R- breekpunt kon niet worden benoemd. Dit was nog een gevolg van het aloude gebruik van tweevoudige verdunningsreeksen bij gevoeligheidsbepalingen. Besloten is toen om het S-breekpunt te voorzien van het teken  $\leq$  en het R-breekpunt van het teken  $>$ . Micro-organismen met tussenliggende MRC's zijn intermediair gevoelig. De NCCLS-criteria kennen nog wel steeds een discontinuïteit tussen het I-breekpunt en het R-breekpunt. Elders in dit blad staan de breekpunten voor zowel de CRG als de NCCLS in een tabel samengevat.

Een tweede verandering in hetzelfde jaar is dat door de CRG voortaan geen kritische zonediameters meer werden aanbevolen. Er was een gebrek aan capaciteit, draagvlak en ook financiële ondersteuning om de regressielijnen te bepalen, hoewel er wel behoefte aan leek te bestaan.

## Uitgangspunten van de CRG bij het vaststellen van gevoeligheidscriteria

De methode die de CRG altijd heeft gehanteerd is om de bereikte serumconcentraties bij de gebruikelijke doseringen als leidraad te nemen, en aan de hand hiervan gevoeligheidscriteria vast te stellen. Voor het S-breekpunt wordt hierbij uitgegaan van wat de concentratie van de vrije fractie van het middel zou zijn aan het einde van het doseringsinterval. In aanmerking wordt genomen dat de concentratie niet 100 procent van de tijd boven de MRC hoeft te liggen, maar wel een periode die arbitrair rond 70 procent ligt. Dit percentage is enigszins afhankelijk van het soort middel en de duur van het resterende interval.

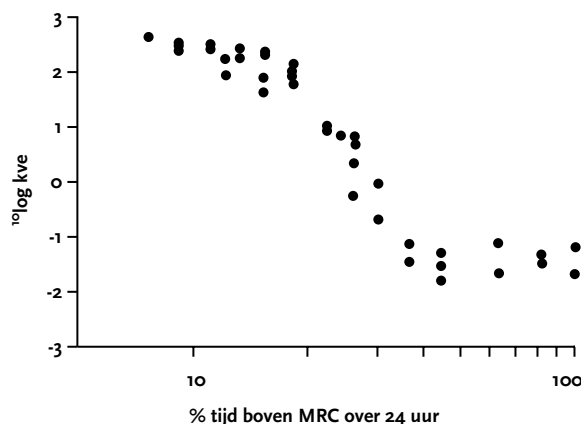
Ter illustratie kan de vaststelling van het gevoeligheidscriteria voor cefepime dienen. De gebruikelijke dosering voor volwassenen is 2 gram intraveneus, tweemaal daags. De maximale concentratie na een dosis van 2 gram is ongeveer 130 mg/L, de halfwaardetijd bedraagt 1,8 uur en de eiwitbinding bedraagt 16 procent. Na 12 uur (aan het einde van het doseringsinterval) is de concentratie van de vrije fractie 1 à 2 mg/L. Het S-breekpunt wordt vastgesteld op 4 mg/L, uitgaande van een tijd boven de MRC van 70 tot 80 procent van het doseringsinterval; bovendien wordt in aanmerking genomen dat het breekpunt voor vergelijkbare middelen ook 4 mg/L is. Het R-breekpunt wordt volgens dezelfde redenering vastgesteld op 16 mg/L, uitgaande van de geadviseerde dosering bij ernstige infecties.

## Dosis-effectrelaties als onderbouwing in de bepaling van gevoeligheidscriteria

De laatste jaren worden binnen de NCCLS toenemend nieuwe inzichten toegepast bij de vaststelling van gevoeligheidscriteria en ligt, net als in Nederland, de nadruk steeds meer bij de relatie tussen dosering, gevoeligheid van het micro-organisme en effectiviteit.<sup>14</sup> Hierbij zijn twee verschillende entiteiten van belang. De eerste is dat de

Figuur 1.

Relatie tussen effectiviteit uitgedrukt in  $^{10}\log$  kolonievormende eenheden *Klebsiella pneumoniae* ten opzichte van het begin-inoculum in het muizendijspijmodel na 24 uur therapie met imipenem, en het percentage tijd boven de MRC bij verschillende doseringsschema's. Met permissie.<sup>24</sup>



definitie van effectiviteit zelf, waarbij onderscheid kan worden gemaakt tussen klinische en microbiologische effectiviteit, en waarvoor een bepaalde keuze moet worden gemaakt. Andere effectiviteitsparameters zijn echter ook mogelijk, zoals de kans op bijwerkingen of op resistentieontwikkeling. Als de definitie van effectiviteit vaststaat, moet er een parameter gerelateerd worden aan die effectiviteit (bijvoorbeeld dosering, doseringsfrequentie, dagdosering, farmacokinetische en farmacodynamische parameters) in relatie tot de gevoeligheid van het micro-organisme, met andere woorden: er moet een dosis-effectrelatie worden gelegd. Als de relatie tussen beide kan worden gelegd moet uiteindelijk een beslissing worden genomen welk percentage van falen van de behandeling acceptabel is bij een bepaald doseringsschema; dit laatste zal weer (mede) van de indicatie afhangen.

### Dosis-effectrelatie

Er is de laatste jaren steeds meer inzicht ontstaan in de relatie tussen dosis, doseringsschema's en effectiviteit van antibiotica, vooral door onderzoek bij proefdieren. Hierbij blijken empirisch drie parameters belangrijk te zijn: de tijd dat de concentratie boven de MRC (of veelvoud daarvan) blijft, de  $C_{max}$  of Piekconcentratie, en de oppervlakte onder de tijdconcentratiecurve (AUC), de beide laatste ten opzichte van de MRC. Uit divers onderzoek is gebleken dat deze relatie verschilt per antibioticumklasse.<sup>15,16</sup> Een summier overzicht staat in tabel 2, en een voorbeeld in figuur 1.

Hierbij moet wel worden opgemerkt dat deze relaties niet tot in het oneindige kunnen worden doorgevoerd: hoewel bijvoorbeeld de belangrijkste parameters voor effectiviteit voor de gefluorideerde chinolonen de AUC/MRC- en de Piek/MRC-ratio zijn, zal bij een te lage doseringsfrequentie de concentratie te lang onder de MRC blijven aan het einde van het doseringsinterval, en zal het middel toch niet effectief blijken. Daarnaast blijkt een doseringsschema niet alleen van belang voor effectiviteit, maar tevens voor de kans op het ontstaan van resistentie. Zo is voor bijvoorbeeld voor de gefluorideerde chinolonen aangetoond dat, hoewel de belangrijkste parameter gecorreleerd is met effectiviteit de AUC/MRC, de Piek/MRC-verhouding minimaal 10 moet zijn om de kans op resistentievorming acceptabel laag te houden.<sup>17,18</sup> Ook is klinisch aangetoond dat deze Piek/MRC-verhouding van ongeveer 10 optimaal is.<sup>19</sup>

**Tabel 2. Belangrijkste farmacodynamische parameters die correleren met effectiviteit voor verschillende klassen antibiotica**

ANTIBIOTICUMKLASSE	EFFECTIVITEITSPARAMETER
Bèta-lactamassen	Tijd > MRC
Aminoglycosiden, gefluorideerde chinolonen	AUC/MRC, Piek/MRC
Macroliden	Tijd > MRC

Zoals uit het voorgaande blijkt is niet alleen de absolute waarde van een index van belang, maar vooral de waarde ten opzichte van de gevoeligheid van de bacterie, de MRC. De relatie tussen micro-organisme en farmacokinetische parameter wordt dan ook meestal uitgedrukt in een waarde ten opzichte van de MRC, zoals de AUC/MRC, of Piek/MRC. Het blijkt dan dat, om een zelfde effect te bereiken, deze relatieve waarden in dezelfde orde van grootte liggen voor verschillende bacterie(-soorten) voor een antimicrobieel middel; het lijkt zelfs te gelden voor een klasse middelen. Indien de relatieve farmacodynamische parameter bekend is die goed correleert met de effectiviteit van een antimicrobieel middel, kan tevens worden bepaald bij welke grootte van de parameter (afgeleid uit het doseringsschema) een maximaal effect wordt bereikt. Aangezien de parameter is gerelateerd aan de MRC, is tevens vast te stellen bij welke MRC nog een maximale effectiviteit wordt bereikt met de klinisch te hanteren doseringsschema's. Deze MRC zou dan het breekpunt moeten zijn. Hierop wordt uitgebreid ingegaan in een artikel elders in dit tijdschrift.<sup>20</sup> Overigens, als dit concept verder wordt doorgetrokken naar de individuele patiënt, kan worden gesteld dat er voor iedere individuele patiënt een optimale dosering bestaat, afhankelijk van de MRC van het micro-organisme.<sup>21,22</sup>

#### *De definitie van effectiviteit*

De effectiviteit van een antimicrobieel middel wordt meestal geverifieerd in grote derdefase-onderzoeken. Klassiek werd bij behandeling gekeken naar het succespercentage (en het percentage falen) in absolute zin. Daarnaast werd dit percentage in een vergelijkend onderzoek uitgezet tegen de effectiviteit van een ander middel; de percentages klinisch succes ('clinical cure') van de twee behandelingen werden dan met elkaar vergeleken. Deze wijze van benadering geeft echter weinig inzicht in dosis-effectrelaties. Bovendien is de definitie van het onderliggende ziektebeeld nogal eens dubieus.

Een benadering die nu in toenemende mate wordt toegepast bij de analyse van de grote derdefase-onderzoeken is om een relatie te leggen tussen dosering en effectiviteit. Als definitie van effectiviteit worden doorgaans twee entiteiten onderscheiden: 'cure' *sec*, i.e. genezing van de patiënt, en 'microbiological cure', de eliminatie van de (vermoedelijke) verwekker.

In beide benaderingen worden de MRC's van de klinische isolaten afgezet tegen de effectiviteit. Daarnaast kan, door kennis van de farmacokinetiek van het betreffende middel en het gebruikte doseringsschema, de waarde van de farmacodynamische parameter worden bepaald voor elke individuele patiënt, en vervolgens worden uitgezet tegen effectiviteit. Dit levert dan de relatie tussen klinische effectiviteit en farmacodynamische parameter. Het is duidelijk dat bij deze laatste benadering het onderliggende ziekte-

beeld van groot belang is. In Nederland worden bijvoorbeeld voor de behandeling van bronchitis in het algemeen geen antibiotica geadviseerd, gebaseerd op onderzoek waaruit blijkt dat antimicrobiële behandeling geen duidelijke toegevoegde waarde heeft. Wanneer uit de resultaten van Amerikaans onderzoek, waarbij iedereen met bronchitis wordt behandeld met een nieuw antibioticum X, een relatie wordt gevonden met effectiviteit met als gevolg een hoog breekpunt, dan is het sterk de vraag wat voor betekenis dit heeft voor ernstige infecties. Ook de resultaten van proefderonderzoek wijzen erop dat de effectiviteit van een dosering afhankelijk is van de ernst van de infectie.<sup>23</sup>

Een tweede probleem dat een belangrijke rol speelt is dat om een uitspraak te kunnen doen over de dosis-(dosering-) effectrelatie, er een aantal gevallen van therapiefalen moeten zijn. Aangezien dit niet het uitgangspunt is van de behandeling, er zeker in derdefase-onderzoek een patiëntselectie optreedt, en de micro-organismen waarop de behandeling gericht is bij een nieuw middel in het algemeen goed gevoelig zullen zijn, treedt falen van behandeling nauwelijks op - in ieder geval te weinig om een betrouwbare uitspraak over dosis-effectrelaties te kunnen geven.

Het mag duidelijk zijn dat de uitkomsten van al deze benaderingen en overwegingen nogal kunnen verschillen, en dat er veel discussie plaats kan vinden over het uiteindelijke breekpunt. Het toenemende gebruik van farmacodynamische principes heeft er bij de NCCLS wel toe geleid dat breekpunten nu relatief lager worden vastgesteld dan vroeger het geval was.<sup>14</sup>

#### **Toekomst**

Mede door de oprichting van EUCAST vindt er steeds meer toenadering en harmonisatie plaats binnen Europa. Desondanks bestaan er, vooral ten aanzien van de hoogte van de breekpunten, nog steeds verschillen. Toch zal dit op niet al te lange termijn opgelost (moeten) worden: de productregistratie zelf vindt immers inmiddels plaats op Europees niveau, dus ook de aanverwante richtlijnen. Het is te hopen dat er op korte termijn binnen Europa meer consensus wordt bereikt.

Daarnaast vindt er een actieve toenadering plaats tussen EUCAST en de NCCLS, waarvan mag worden verwacht dat zij op de middellange termijn in grote mate overeenstemming kunnen bereiken. Er zal dan mogelijk sprake kunnen zijn van één commissie, met een set van richtlijnen. In Nederland worden door verschillende laboratoria verschillende gevoeligheidscriteria gehanteerd. Een deel van de laboratoria gebruikt de CRG-richtlijnen, een aantal gebruikt de NCCLS-richtlijnen en een aantal laboratoria gebruikt criteria waarvan de oorsprong onduidelijk is. Vooral het aantal laboratoria dat NCCLS-richtlijnen gebruikt is de laatste jaren sterk gestegen. Enerzijds is dit vooral het gevolg van het meer in zwang komen van



automaten, zoals de VITEK, waarbij de gevoeligheidsreeksen zijn afgestemd op de NCCLS-gevoeligheidscriteria. Het gebruik van deze apparatuur dwingt de gebruiker tot het gebruik van de NCCLS-gevoeligheidscriteria. De klinici interpreteren de aan hen doorgegeven uitslag echter nog als waren het CRG-uitslagen (de VITEK 2 biedt overigens langere reeksen, zodat er meer keuzevrijheid is). Anderzijds worden sinds de overgang van WRG naar CRG geen kritische grenszones meer opgegeven voor de nieuwe middelen. Laboratoria worden hierdoor weer gedwongen om kritische zones te gebruiken volgens NCCLS-richtlijnen, of om zelf regressielijnen te maken.

De tendens van de laatste jaren binnen de NCCLS is om de criteria steeds meer speciesafhankelijk te maken, zoals in Zweden al jaren gebeurt, en wat vroeger in Nederland voor de kritische zonediameters ook het geval was. In de NCCLS-richtlijnen van 1999<sup>14</sup> staan acht verschillende tabellen vermeld, elk betrekking hebbend op verschillende soorten. Hoewel dit voor kritische zonediameters nog enigszins te verdedigen is, is het de vraag of dit ook geldt voor de diluïemethoden. De verschillende tabellen en testcondities zijn voor een deel weer ingegeven tot het willen onderscheiden van resistente of minder gevoelige subpopulaties, en zijn minder gebaseerd op therapeutische effectiviteit.

Ook wordt de interpretatie steeds specifiekere, zoals bijvoorbeeld het geval voor breed-spectrum bèta-lactamases, elders in dit tijdschrift beschreven. De voortgang op het gebied van moleculaire genetica zal in de nabije toekomst mogelijk leiden tot het bepalen van criteria op genetisch niveau, wat in feite nu al gebeurt voor bèta-lactamgevoeligheid bij *Staphylococcus aureus*. Het is zelfs voor te stellen dat er in de toekomst verschillende soorten breekpunten komen, één gerelateerd aan klinische effectiviteit en één gerelateerd aan het willen onderscheiden van resistente subpopulaties.

Welke richtlijnen een laboratorium ook gebruikt, het moet voor de aanvrager duidelijk zijn wat de uitslag betekent. Zoals in de vorige alinea vermeld, is die betekenis verschillend voor de CRG- en NCCLS-interpretaties, vooral (maar niet uitsluitend) voor de oude middelen.

Het is dan ook wenselijk dat er in Nederland duidelijkheid wordt geschapen welke richtlijnen voor gevoeligheidscriteria gehanteerd zouden moeten worden, ook al omdat productregistratie, doseringen en gevoeligheidscriteria niet los van elkaar gezien kunnen worden. Hiertoe is het noodzakelijk dat er in een breder verband dan de huidige CRG een consensus bestaat over de te volgen weg, waarbij ook wordt voldaan aan de eisen die worden gesteld ten aanzien van de kwaliteitsgedachte. De CRG heeft hierbij dan vooral een sturende en voorwaardenscheppende functie, met mogelijk als belangrijkste taak een klankbordfunctie voor de EUCAST. Indien er een brede consensus is bereikt, kan de CRG als formeel orgaan ook een uitvoerende taak krijgen.

## Summary

The Dutch Working Party on Antimicrobial Susceptibility Testing (Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen (WRG), since 1995 called the Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen (CRG)), was established in 1971. The main objective was to establish susceptibility criteria and critical zone-diameters for susceptibility testing. Susceptibility criteria of the CRG are primarily based on pharmacokinetic parameters. Micro-organisms are categorized susceptible (S) – as opposed to resistant (R) – to an antimicrobial agent if concentrations of the non-protein bound fraction in vivo, based on the dosing regimen proposed, are above the MIC of a micro-organism for a sufficient time-period in order to eradicate the micro-organism. Thereby, the cure of the patient can be reasonably expected. Recently, pharmacodynamic properties of antimicrobial agents are also taken into account. Critical zone diameters, based on regressions lines and susceptibility criteria were determined for groups of micro-organisms until 1995. This approach, which was taken in various other European countries as well, was different from the original guidelines of the NCCLS. The latter were primarily based on distinguishing in vitro susceptible and resistant sub-populations based on population distributions. Susceptibility criteria of the NCCLS could therefore be very different from those of the CRG. Recently, the NCCLS has also included clinical and pharmacokinetic criteria in their guidelines, and it is to be expected that, except for differences in dosing regimens, the guidelines of the CRG and NCCLS will be comparable in the future. This also holds true for the European Committee on Susceptibility Testing (EUCAST). Future guidelines will mainly be based on dose-effect relationships and pharmacodynamic properties of an antimicrobial agent, and will include the chance of emergence of resistance.

**Dr. J.W. Mouton, Streeklaboratorium Medische Microbiologie, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Weg door Jonkerbos 100, 6532 SZ Nijmegen**

**Prof. Dr. J.E. Degener, Academisch Ziekenhuis Groningen, Afd. Medische Microbiologie, Postbus 30001, 9700 RB Groningen**

**Dr. B. van Klingeren, Hezer Enghweg 72 C, 3734 GT Den Dolder**

**Dr. A.J. de Neeling, R.I.V.M., LIO, Postbak 82, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven**

*De Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen bestaat uit: A.T. Bernards, J.E. Degener, B. van Klingeren, H. Mattie, M. de Hoog, J.W. Mouton, A.J. de Neeling, P.E. Verweij, M.R. Visser*

## Literatuur

1. Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen. Interpretatie van gevoeligheidsonderzoek. Ned Tijdschr Med Microbiol 1996;4:62.
2. Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen. Antimicrobiële breekpunten voor de gevoeligheidsbepaling van *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* en *Streptococcus pneumoniae*. Ned Tijdschr Med Microbiol 1998;6:77-8.
3. Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen. Standaardisatie van Gevoeligheidsbepalingen. Bilthoven: RIVM; 1981.
4. Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen. Standaardisatie van Gevoeligheidsbepalingen. 2e Supplement, bijlage. Bilthoven: RIVM; 1991.
5. Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen. Standaardisatie van Gevoeligheidsbepalingen. 2e Supplement. Bilthoven: RIVM; 1990.
6. Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen. Standaardisatie van Gevoeligheidsbepalingen. 1e Supplement. Bilthoven: RIVM; 1985.
7. European Study group on Antibiotic Breakpoints. Breakpoint determination: temafloxacin. Eur J Clin Microb Infect Dis 1991;10:991-2.
8. European Study group on Antibiotic Breakpoints. Breakpoint determination: clarithromycin. Eur J Clin Microb Infect Dis 1991;10:993-4.
9. European Study group on Antibiotic Breakpoints. Breakpoint determination: rifloxacin. Eur J Clin Microb Infect Dis 1993;12:574-5.
10. European Study group on Antibiotic Breakpoints. Breakpoint determination: piperacillin/tazobactam. Eur J Clin Microb Infect Dis 1993;12:595-7.
11. European Study group on Antibiotic Breakpoints. Breakpoint determination: sparfloxacin. Eur J Clin Microb Infect Dis 1994;13:283-4.
12. European Study group on Antibiotic Breakpoints. Breakpoint determination: cefepime. European Eur J Clin Microb Infect Dis 1994;13:282-3.
13. EUCAST. Methods for the determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents. Terminology. Clin Microb Infect 1998;4:291-6.
14. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; ninth international supplement. M100-S9. Wayne: NCCLS; 1999.
15. Bakker-Woudenberg IA, Roosendaal R. Impact of dosage regimens on the efficacy of antibiotics in the immunocompromised host. J Antimicrob Chemother 1988;21(2):145-7.
16. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998;26(1):1-10; quiz 11-2.
17. Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. Antimicrob Agents Chemother 1987;31(7):1054-60.
18. Drusano GL, Munice HL, Jr., Hoopes JM, Damron DJ, Warren JW. Commonly used methods of estimating creatinine clearance are inadequate for elderly debilitated nursing home patients. J Am Geriatr Soc 1988;36(5):437-41.
19. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials [see comments]. JAMA 1998;279(2):125-9.
20. Mouton JW. Het gebruik van farmacodynamische parameters voor het vaststellen van gevoeligheidscriteria van gefluorideerde chinolonen. Ned Tijdschr Med Microbiol 2000;3: 82-6.
21. Mouton JW, Vinks AATMM. Is continuous infusion of beta-lactam antibiotics worthwhile?—efficacy and pharmacokinetic considerations. J Antimicrob Chemother 1996;38(1):5-15.
22. Mouton JW, Vinks AATMM. De optimale dosering kost vaak minder: geïndividualiseerde dosering van antimicrobiële middelen. Pharm Weekbl 1999;134:816-20.
23. Roosendaal R, Bakker-Woudenberg IA, van den Berghe-van Raffe M, Vink-van den Berg JC, Michel MF. Impact of the duration of infection on the activity of ceftazidime, gentamicin and ciprofloxacin in *Klebsiella pneumoniae pneumonia* and septicemia in leukopenic rats. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991;10(12):1019-25.
24. Mouton JW, Touw DJ, Horrevorts AM, Vinks AATMM. Comparative pharmacokinetics of carbapenems: clinical implications. Clin Pharmacokinet 2000; in press.

# Interpretatie van gevoeligheidsonderzoek en gevoeligheidscriteria voor antibacteriële middelen in Nederland

COMMISSIE RICHTLIJNEN GEVOELIGHEIDSBEPALINGEN

Vanaf midden jaren '70 worden er door de Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen (CRG), voorheen Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen (WRG), gevoeligheidscriteria voor antimicrobiële middelen vastgesteld voor Nederland.<sup>1,4</sup> Elders in dit nummer is hierover een historisch overzicht te vinden.<sup>5</sup> In de loop van de jaren zijn er verschillende uitgaven uitgebracht met samenbundelingen van deze richtlijnen.<sup>1,4</sup> De laatste jaren worden de richtlijnen voor nieuwe middelen gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie. In dit artikel wordt eerst een kort overzicht gegeven over de interpretatie van gevoeligheidsonderzoek. Ten dele werd dit eerder gepubliceerd.<sup>6</sup> Daarnaast wordt een overzicht gegeven van alle antimicrobiële middelen waarvoor de CRG (c.q. WRG) ooit breekpunten heeft vastgesteld. Als zodanig is het de bedoeling dat dit als naslagwerk kan fungeren voor de interpretatie van gevoeligheidsonderzoek in Nederland.

## Interpretatie van gevoeligheidsonderzoek

In navolging van andere landen en de European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing van de European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) hanteert de CRG vanaf 1996<sup>6</sup> alleen nog breekpunten voor de categorieën S (gevoelig), I (matig gevoelig) en R (resistent), en bestaat de U-categorie niet meer als zodanig. Gevoeligheid kan op verschillende manieren worden uitgelegd: microbiologisch gevoelig en klinisch gevoelig. Hier wordt elders in dit blad uitgebreid op ingegaan.<sup>5</sup> Door de CRG worden de volgende criteria gehanteerd:

- S: Bacteriën worden als gevoelig beschouwd als op grond van het resultaat van de gevoeligheidsbepaling kan worden verondersteld dat het middel klinisch effectief is. Het breekpunt wordt vastgesteld op basis van farmacokinetische gegevens, waarbij met name wordt gekeken of de antibioticumconcentraties in het bloed en op de plaats van de infectie voldoende lang worden gehandhaafd bij de aanbevolen standaarddosering. Indien een middel zowel oraal als intraveneus kan worden gegeven, wordt het S-breekpunt vastgesteld op de aanbevolen orale dosering.
- I: Een bacterie is matig gevoelig indien deze behoort tot een groep stammen die noch echt klinisch gevoelig, noch echt klinisch resistent te noemen is. Infecties veroorzaakt door deze micro-organismen kunnen effectief worden bestreden indien de dosering wordt verhoogd

(intraveneuze in plaats van orale dosering, en/of een hogere intraveneuze dosering) of indien het middel ter plaatse van de infectie hoge werkzame concentraties bereikt (bijvoorbeeld bij lage-urineinfecties).

R: Een bacterie wordt resistent genoemd indien te verwachten is dat de infectie die de bacterie veroorzaakt in principe niet kan worden bestreden met de maximale aanbevolen dosering van het antibioticum.

De breekpunten worden opgegeven als kleiner dan of gelijk aan ( $\leq$ , S), een range voor de matig gevoelige micro-organismen: groter dan ( $>$ ) en kleiner dan of gelijk aan ( $\leq$ , I), en ten slotte groter dan ( $>$ ) voor de resistente bacteriën (R).

## Overzicht van breekpunten van antibiotica

In tabel 1 op pagina 80 en 81 staan de breekpunten van alle antimicrobiële middelen waarvoor door de CRG ooit breekpunten zijn vastgesteld. Evenals voorheen zullen de breekpunten die voor nieuwe middelen worden vastgesteld worden gepubliceerd in dit tijdschrift. Het is de bedoeling dat eens in de twee jaar een volledig nieuwe versie van de tabel wordt gepubliceerd. Daarnaast zal de meest recente versie via de website van de NVMM te verkrijgen zijn. Dit geldt ook voor de argumentatie die hoort bij vastgestelde gevoeligheidscriteria.

In de tabel zijn, naast de CRG-richtlijnen, ter vergelijking ook de NCCLS-richtlijnen opgenomen. Hierbij moet worden aangetekend dat de NCCLS speciesafhankelijke breekpunten kent; in de voetnoten is aangegeven voor welke bacteriesoorten de breekpunten geldig zijn.

Het is opvallend dat de NCCLS-breekpunten aanzienlijk hoger liggen dan die van de CRG. Ten aanzien van het R-breekpunt moet daarbij wel in ogenschouw worden genomen dat de CRG resistent (R) definieert als groter dan ( $>$ ) en de NCCLS als groter dan of gelijk aan ( $\geq$ ) en dat mede om die reden het R-breekpunt bij de NCCLS een dilutie hoger ligt. De oorzaak van de hogere breekpunten wordt uitgebreid bediscussieerd in het artikel elders in dit nummer.<sup>5</sup>

**De Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen bestaat uit: A.T. Bernards, J.E. Degener, B. van Klingeren, H. Mattie, M. de Hoog, J.W. Mouton, A.J. de Neeling, P.E. Verweij, M.R. Visser**

Correspondentieadres: Dr. J.W. Mouton, Streeklaboratorium Medische Microbiologie, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Weg door Jonkerbos 100, 6532 SZ Nijmegen

## Literatuur

1. Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen. Standaardisatie van Gevoeligheidsbepalingen. Bilthoven: RIVM; 1981.
2. Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen. Standaardisatie van Gevoeligheidsbepalingen. 2e Supplement, bijlage. Bilthoven: RIVM; 1991.
3. Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen. Standaardisatie van Gevoeligheidsbepalingen. 2e Supplement. Bilthoven: RIVM; 1990.
4. Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen. Standaardisatie van Gevoeligheidsbepalingen. 1e Supplement. Bilthoven: RIVM; 1985.
5. Mouton JW, van Klingeren B, de Neeling AJ, Degener JE, Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen. Het vaststellen van gevoeligheidscriteria voor antibacteriële middelen in Nederland: verleden, heden en toekomst. Ned Tijdschr Med Microbiol 2000;8(3):73-7.
6. Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen. Interpretatie van gevoeligheidsonderzoek. Ned Tijdschr Med Microbiol 1996;4:62.

Tabel 1. Gevoeligheidscriteria in mg/L volgens de CRG, en – ter vergelijking – volgens de NCCLS

ANTIBIOTICUM	WHO-CODE	SC <sub>2</sub> -CODE <sup>1)</sup>	CRG <sup>1</sup>			NCCLS <sup>2</sup>		
			S ≤	I > – ≤	R >	S ≤	I ≥ – ≤	R ≥
Amikacine	AN	AMIK	4	4-16	16	16 <sup>7</sup>	32	64
Amoxicilline	AMC	AMOX	2	2-16	16	8	16	32
Ampicilline	AMP	AMPI	2	2-16	16	8	16	32
Augmentin		AMCL	2+0,5	2+0,5 - 16+4	16+4	8+4	16+8	32+16
Azitromycine		AZIT	<sup>10</sup>	<sup>10</sup>	<sup>10</sup>	2	4	8
Azlocilline		AZLO	16	16 - 64	64	64 <sup>9</sup>	–	128 <sup>9</sup>
Aztreonam	ATM	AZTR	4	4 - 8	8	8 <sup>7</sup>	16	32
Carbenicilline	CB	CARB	16	16 - 128	128	16	32	64
Cefaclor	CEC	CFCL	4	4 - 16 <sup>12</sup>	16 <sup>12</sup>	8	16	32
Cefalexine		CFLX	4	4 - 16 <sup>12</sup>	16 <sup>12</sup>	8	16	32
Cefalotine	CF	CFLT	4	4 - 16	16	8	16	32
Cefamandol	MA	CFMN	4	4 - 16	16	8	16	32
Cefazoline		CFZL	4	4 - 16	16	8	16	32
Cefdinir		CFDN	–	–	–	1	2	4
Cefepim		CFPI	4	4 - 16	16	8 <sup>7</sup>	16	32
Cefetamet		CFTM	–	–	–	4	8	16
Cefixim		CFXM	–	–	–	1	2	4
Cefoperazon	CFP	CFPZ	4	4 - 16	16	16 <sup>7</sup>	32	64
Cefotaxim	CTX	CFTX	4	4 - 16	16	8 <sup>7</sup>	16 - 32	64
Cefotetan	CTT	CFTT	4	4 - 16	16	16	32	64
Cefoxitine	FOX	CFXT	4	4 - 16	16	8	16	32
Cefpirom		CFPR	–	–	–	–	–	–
Cefpodoxim		CFPD	0,25	0,25 - 0,5	0,5	2	4	8
Cefprozil		CFPR	–	–	–	8	16	32
Cefradine	CED	CFRD	4	4 - 16 <sup>12</sup>	16 <sup>12</sup>	8	16	32
Cefsulodine	DFS	CFSL	4	4 - 16	16	–	–	–
Ceftazidim	CAZ	CFTZ	4	4 - 16	16	8 <sup>7</sup>	16	32
Ceftibuten		CFBU	1	1 - 16 <sup>12</sup>	16 <sup>12</sup>	8 <sup>12</sup>	16 <sup>12</sup>	32 <sup>12</sup>
Ceftizoxime		CFZX	–	–	–	8 <sup>7</sup>	16 - 32	64
Ceftriaxon	CRO	CFTR	4	4-16	16	8 <sup>7</sup>	8 - 16	64
Cefuroxim	CXM	CFRX	4	4 - 16	16	8	16	32
Cefuroxim / axetil		CFAX	1	1 - 16 <sup>12</sup>	16 <sup>12</sup>	4	8 - 16	32
Chlooramfenicol	C	CHLQ	4	4 - 8	8	8 <sup>7</sup>	16	32
Cinoxacine	CIN	CINO	8	–	8	16	32	64
Ciprofloxacine	CIP	CIPR	1	1 - 2	2	1 <sup>7</sup>	2	4
Claritromycine	CLR	CLAR	0,5	0,5 - 2	2	2	4	8 <sup>4</sup>
Clindamycine	CM	CLIN	1	1 - 4	4	0,5	1 - 2	4 <sup>4</sup>
Colistine		COLI	4	4 - 8	8	–	–	–
Cotrimoxazol	SXT	TRSX	1	1 - 2	2	2/38 <sup>7</sup>	–	4/76
Doxycycline		DOXY	1	1 - 4	4	4 <sup>7</sup>	8	16
Enoxacine	EN	ENOX	1	1 - 2	2	2	4	8
Erytromycine	E	ERYT	1	1 - 2	2	0,5	1 - 4	8 <sup>4</sup>
Fleroxacine		FLER	–	–	–	2	4	8
Flucloxacilline	CX	FLUX	4	–	4	–	–	–
Fusidinezuur	FA	FUSI	1	–	1	–	–	–
Gentamicine	GM	GENT	1	1 - 4	4	4 <sup>7</sup>	8	16
Grepafloxacine <sup>13</sup>		GREP	0,5	0,5 - 1	1	1	2	4
Imipenem	IPM	IMIP	2	2 - 8	8	4 <sup>7</sup>	8	16
Kanamycine	K	KANA	4	4 - 16	16	16	32	64
Levofloxacine		LEVO	0,5	0,5 - 4	4	2 <sup>7</sup>	4	8
Linezolid <sup>13</sup>		LINE	2	2 - 8	8	–	–	–

ANTIBIOTICUM	WHO-CODE	SC2-CODE <sup>11</sup>	CRG <sup>1</sup>			NCCLS <sup>2</sup>		
			S ≤	I > - ≤	R >	S ≤	I ≥ - ≤	R ≥
Lomefloxacin		LMFL	-	-	-	2 <sup>7</sup>	4	8
Loracarbef		LORA	0,5	0,5 - 1	1	8	16	32
Meropenem		MERO	-	-	-	4 <sup>7</sup>	8	16
Meticilline	ME	METH	4	-	4	8	-	16 <sup>6</sup>
Mezlocilline		MEZL	8	8 - 32	32	16 <sup>7,8</sup>	32 - 64	128
Minocycline		MINO	-	-	-	4 <sup>7</sup>	8	16
Moxalactam	MOX	MOXA	4	4 - 16	16	8 <sup>7</sup>	16 - 32	64
Nalidixinezuur	NA	NALI	8	-	8	16	-	32
Netilmicine	NET	NETI	2	2 - 8	8	8 <sup>7</sup>	16	32
Nitrofurantoïne	FT	NITR	32	-	32	32	64	128
Norfloxacin	NOR	NORF	1	1 - 2	2	4 <sup>7</sup>	8	16
Ofloxacin	OF	OFLO	1	1 - 4	4	2 <sup>7</sup>	4	8
Oxacilline		OXAC	-	-	-	2	-	4 <sup>6</sup>
Pefloxacin	PEF	PEFL	1	1 - 4	4	-	-	-
Penicilline <sup>3</sup>	P	PENI	0,25	0,25 - 4	4	-	-	-
Penicilline <sup>4</sup>	P	PENI	0,25	-	0,25	0,12	-	0,25
Penicilline <sup>5</sup>	P	PENI	0,06	0,06 - 1	1	0,06	0,125 - 1	2
Pipemidinezuur	PI	PIPZ	8	-	8	-	-	-
Piperacilline		PIPC	16	16 - 64	64	16 <sup>7,8</sup>	32 - 64	128
Piperacilline / tazobactam	PTC	PITA	16+2	16+2 - 32+4	32+4	16+4 <sup>7,8</sup>	32+4 - 64+4	128+4
Rifampicine	RA	RIFA	1	-	1	1	2	4 <sup>4</sup>
Roxitromycine		ROXI	1	-	1	-	-	-
Streptomycine	S	STRE	4	4 - 16	16	-	-	-
Sulfamethoxazol	SMX	SFMX	32	32 - 64	64	256 <sup>7</sup>	-	512
Synercid		SYNE	0,5	0,5 - 2	2	1	2	4 <sup>4</sup>
Temocilline	TEM	TEMO	8	8 - 32	32	-	-	-
Tetracycline	TE	TETR	1	1 - 4	4	4 <sup>7</sup>	8	16
Ticarcilline	TIC	TICA	16	16 - 64	64	16 <sup>7,8</sup>	16 - 64	128
Ticarcilline / clavulaanzuur	TIM	TICL	16+4	16+4 - 64+4	64+4	16+2 <sup>7,8</sup>	32+2 - 64+2	128+2
Tobramycine	TM	TOBR	1	1 - 4	4	4 <sup>7</sup>	8	16
Teicoplanine	TEC	TEIC	2	2 - 4	4	8	16	32 <sup>4</sup>
Trimethoprim	TMP	TRIM	1	1 - 2	2	8	-	16
Vancomycine	VA	VANC	4	4 - 8	8	4	16	32 <sup>4</sup>

## Toelichting

- De CRG kent, op een enkele uitzondering na, alleen algemene breekpunten die voor alle soorten gelden. Waar dit niet het geval is, staat dit aangegeven.
- De NCCLS kent breekpunten die per bacteriesoort kunnen verschillen. De breekpunten in de tabel gelden voor Enterobacteriaceae tenzij anders aangegeven, en zijn gebaseerd op document M100-S10, 2000 met de aldaar vermelde testcondities.
- Met uitzondering van stafylokokken en pneumokokken.
- Alleen stafylokokken.
- Alleen pneumokokken.
- Alleen *S. aureus*.
- Geldt ook voor non-enterobacteriaceae (non-fastidious, nonfermenter).
- Voor *P. aeruginosa* geldt 64 mg/L.
- Alleen voor *P. aeruginosa*.
- Testen en interpreteren met behulp van claritromycine.
- SC2-code: code voorgesteld door de standaardisatiecommissie 2, gebaseerd op de semantische standaard.
- Deze relatief hoge breekpunten voor orale cefalosporines gelden uitsluitend bij ongecompliceerde urineweginfecties.
- Breekpunt vastgesteld, (nog) niet gepubliceerd.

# Het gebruik van farmacodynamische parameters voor het vaststellen van gevoeligheidscriteria van gefluorideerde chinolonen

J.W. MOUTON

*Dosis-effectrelaties van antibacteriële middelen laten zien dat er een verband bestaat tussen farmacokinetische parameters zoals de AUC, piekconcentratie en tijd boven de MRC en therapeutisch succes. Voor gefluorideerde chinolonen blijken vooral de AUC/MRC-ratio en piekconcentratie/MRC-ratio gecorreleerd te zijn met effect van behandeling. Door het bestaan van deze correlatie en door het kwantificeren ervan kan worden bepaald bij welke verhouding tussen MRC en farmacokinetische parameter de kans op therapeutisch succes nog maximaal is. Indien vervolgens de doseringschema's van het antibioticum bekend zijn, kan worden bepaald wat de MRC van een micro-organisme nog mag zijn voor dat succes. Dit zou het gevoeligheids criterium van het betreffende gefluorideerde chinolon moeten zijn. Van gefluorideerde chinolonen is bekend dat de piek/MRC-ratio minimaal 10 moet zijn, en/of de AUC/MRC-verhouding minimaal 100. Hieruit zouden klinische breekpunten kunnen worden bepaald voor deze middelen.*

Elders in dit blad wordt aandacht besteed aan de relatie tussen effectiviteit van een antibioticum en farmacodynamische parameters, zoals oppervlakte onder de concentratie-tijd curve (AUC) ten opzichte van de MRC (de AUC/MRC-ratio) en de piek/MRC-ratio.<sup>1</sup> In dat artikel werd geconcludeerd dat indien er een directe relatie bestaat tussen effectiviteit en farmacodynamische parameter, farmacodynamische parameters kunnen worden gebruikt voor het vaststellen van breekpunten, aangezien de grootte van de farmacodynamische parameter direct afhankelijk is van de gevoeligheid van de bacterie, in casu de MRC.

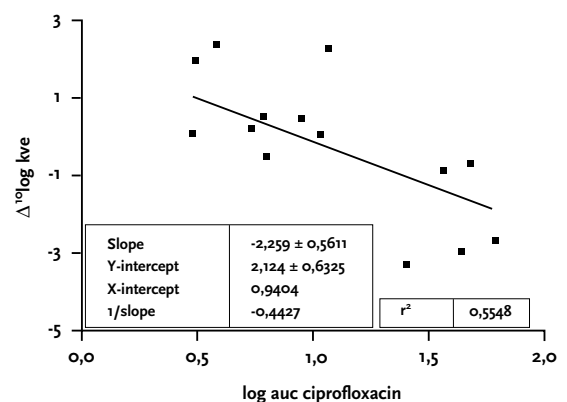
Om breekpunten te kunnen vaststellen door middel van farmacodynamische parameters moet aan een aantal voorwaarden worden voldaan. Allereerst is het noodzakelijk om te weten welke parameter het meest voorspellend is voor het effect van het middel, en of naast de betreffende parameter nog andere parameters of factoren belangrijk zijn die het effect mede bepalen, dan wel een interactie vertonen met de betreffende parameter. Vervolgens moet bekend zijn hoe de relatie tussen de parameter en het effect precies ligt, en bij welke hoogte van de parameter een maximaal effect wordt bereikt. Ten slotte moeten, omdat de hoogte van de parameter naast de MRC direct afhankelijk is van de farmacokinetische karakteristieken van het betreffende middel, die eigenschappen van het desbetreffende antibioticum bij de verschillende patiëntengroepen bekend zijn. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de huidige stand van zaken betreffende bovengenoemde punten ten aanzien van de gefluorideerde chinolonen.

## Farmacodynamiek van gefluorideerde chinolonen

Gefluorideerde chinolonen hebben in vitro een voornamelijk concentratieafhankelijke doding van bacteriën tot gevolg.<sup>2</sup> Daarnaast bestaat er een post-antibiotisch effect in vitro van enkele uren,<sup>3</sup> waarvan de waarde in vivo discutabel is. Als het effect in vivo al van belang is, is de duur ervan in ieder geval niet eenduidig vastgesteld.

Zowel bij in vitro farmacokinetische modellen, bij proefdiermodellen alsook in humane trials is uitgezocht wat de belangrijkste voorspellende farmacodynamische parameter is voor de effectiviteit van een gefluorideerd chinolon, en wat de grootte van die parameter zou moeten zijn om een optimaal effect te bereiken. Als voorbeeld is in *figuur 1* de relatie tussen de AUC en effect, uitgedrukt als het verschil in  $10^6$  log kolonievormende eenheden (kve) ten opzichte van het begin-inoculum te zien in het neutropene dijspiermodel in de muis.<sup>4</sup>

**Figuur 1.** Relatie tussen de log (AUC) van ciprofloxacine en effectiviteit, gemeten als het verschil in kve tussen begin-inoculum en het aantal kve na 24 uur therapie<sup>4</sup>



**Tabel 1. Onderzoeken met in vitro farmacokinetische modellen die het gemeten effect correleren met een farmacodynamische parameter. Alleen onderzoeken waarbij meer dan éénmaal wordt gedoseerd zijn in de tabel opgenomen.**

AUTEUR	MICRO-ORGANISME	GEFLUORIDEERD CHINOLON	MAXIMAAL EFFECT BIJ AUC/MRC	OPMERKINGEN
Madaras-Kelly <sup>11</sup>	<i>P. aeruginosa</i>	Ciprofloxacin	100	
		Ofloxacin	100	
Lister <sup>12</sup>	<i>S. pneumoniae</i>	Ciprofloxacin	22-44	
		Levofloxacin	32-64	
Lacy <sup>13</sup>	<i>S. pneumoniae</i>	Ciprofloxacin	28	Effect na 48 uur duidelijk minder dan na 24 uur
		Levofloxacin	55	
Lister <sup>14</sup>	<i>S. pneumoniae</i>	Ciprofloxacin	44	Maximale effect niet gemeten
		Ofloxacin	49	

Groepjes van twee muizen werden geïnfecteerd met een inoculum van ongeveer  $10^7$  kve *Pseudomonas aeruginosa*, en vervolgens behandeld met verschillende doseringsschema's van ciprofloxacin. Hierbij werd zowel de dosis per gift, de dagdosis alsook het interval tussen de doseringen gevarieerd. Voor elk doseringsschema werd de AUC/MRC\* berekend en gecorreleerd met effectiviteit, uitgedrukt in het aantal overlevende bacteriën na 24 uur behandeling, ten opzichte van het begin-inoculum. Uit de figuur is af te lezen dat, hoewel er een goede relatie lijkt te bestaan tussen de AUC/MRC en effect, deze niet optimaal is, en er ook andere factoren nog een rol spelen. De belangrijkste hierbij lijkt de piekconcentratie/MRC-ratio te zijn. Dit heeft waarschijnlijk vooral te maken met de piekhoogte van de eerste gift. Dit geldt niet alleen ten aanzien van het initiële effect, ook blijkt er een relatie te zijn tussen de piekhoogte en de kans op selectie van resistente mutanten. De ratio zou minimaal 10 moeten zijn om selectie van resistente mutanten te minimaliseren.<sup>5,6</sup>

Naast een correlatie van de AUC/MRC met de effectiviteit kan ook bepaald worden bij welke waarde van de AUC/MRC het maximale effect bereikt wordt. Deze

AUC/MRC-waarde zou dan de waarde zijn die moet worden nagestreefd bij de behandeling met een gefluorideerd chinolon. Met andere woorden, de dosering van een gefluorideerd chinolon zou zodanig moeten zijn dat er een AUC/MRC-verhouding wordt bereikt waarbij een maximaal effect aanwezig is.

Hieronder worden kort de verschillende onderzoeken besproken waarbij een relatie is gelegd tussen een farmacodynamische parameter en effectiviteit.

#### Onderzoeken met in vitro farmacokinetische modellen

Bij in vitro farmacokinetische modellen wordt het concentratieverloop van antibiotica gesimuleerd, waarbij meestal de humane farmacokinetiek als uitgangspunt wordt genomen. Bacteriën worden blootgesteld aan deze dynamische concentraties, en door het aantal bacteriën na een bepaald tijdstip te meten (meestal na 24 uur) wordt een effectiviteitsparameter verkregen. Deze effectiviteit wordt dan gecorreleerd met de diverse farmacodynamische parameters. Er zijn voor de gefluorideerde chinolonen niet veel onderzoeken beschikbaar waarbij meerdere malen wordt gedoseerd. Uit alle onderzoeken blijkt de AUC/MRC als

**Tabel 2. Onderzoeken bij proefdieren waarbij het gemeten effect is gecorreleerd met een farmacodynamische parameter. Alleen onderzoeken waarbij meer dan éénmaal wordt gedoseerd zijn in de tabel opgenomen. Ratio's zijn berekend met de totale concentratie, inclusief eiwitgebonden fractie.**

AUTEUR	MODEL EN MICRO-ORGANISME	GEFLUORIDEERD CHINOLON	MAXIMAAL EFFECT BIJ AUC/MRC	OPMERKINGEN
Fernandez <sup>15</sup>	Konijn, absces <i>S. aureus</i>	Ciprofloxacin	>250	Penetratie in absces speelt grote rol
		Levofloxacin	>250	
Ng <sup>16</sup>	Muis, pneumonie <i>S. pneumoniae</i>	Trovafloxacin	~600	Hoge eiwitbinding in de muis
Onyeji <sup>17</sup>	Muis, pneumonie <i>S. pneumoniae</i>	Ciprofloxacin	~40	Geen maximaal effect gemeten
		Levofloxacin		
Bedos <sup>18</sup>	Muis, pneumonie <i>S. pneumoniae</i>	Sparfloxacin	160	
		Ciprofloxacin	160	
Bedos <sup>19</sup>	Muis, pneumonie <i>S. pneumoniae</i>	Trovafloxacin	?	Geen minimaal effect gemeten
Forrest <sup>20</sup>	Diverse endocarditis-modellen	Diverse gefluorideerde chinolonen	100	
Drusano <sup>5</sup>	Rat, sepsis <i>P.aeruginosa</i>	Lomefloxacin	~125	Bij piek/MRC-ratio's >10 is piek/MRC-ratio belangrijkste parameter

**Tabel 3. Onderzoeken bij de mens waarbij het gemeten effect is gecorreleerd met een farmacodynamische parameter.**

AUTEUR	MIDDEL	SOORT INFECTIE	BREEKPUNT AUC/MRC	OPMERKINGEN
Forrest <sup>8</sup>	Grepafloxacin	Acute exacerbatie chronische bronchitis	75-170	Minimale effecten < 75, maximaal bij > 170
Highet <sup>21</sup>	Divers	Lagere luchtweg-infecties		72-275
Forrest <sup>22</sup>	Ciprofloxacin	Lagere luchtweg-infecties	125-250 (klin. en bact.)	Maximaal effect boven de 250, redelijk effect boven de 125
Preston <sup>23</sup>	Levofloxacin	Huid-, luchtweg- en urineweginfecties die minimaal 3 dagen IV therapie behoefden	-	Piek/MRC 12,2 (klin. en micr.) significant beter dan AUC/MRC

belangrijkste parameter naar voren te komen. De grootte van de parameter is ongeveer 100 voor *P. aeruginosa*, maar lijkt wat lager te zijn voor *S. pneumoniae*. Voor dit laatste micro-organisme worden waarden van 20 tot 70 gevonden, waarbij aangetekend moet worden, dat in bijna geen enkele van de onderzoeken het maximale effect bestudeerd is. Hiermee wordt bedoeld dat binnen het onderzoek het maximale effect bereikt werd met bovengenoemde AUC/MRC-ratio's, maar dat dit ook de maximale doseringen waren binnen het onderzoek. Waren nog hogere ratio's bestudeerd, dan was misschien een nog groter effect bereikt.

Uit een aantal eerdere onderzoeken, waarbij het doel niet zozeer het aantonen was van een relatie tussen een farmacodynamische parameter en effect, maar waarin naar de ontwikkeling van resistentie werd gekeken, bleek dat er een minimale piek/MRC-ratio noodzakelijk was om resistentie te voorkomen. Bij piek/MRC-ratio's die lager waren dan 8 werd resistentieontwikkeling veelvuldig waargenomen.<sup>5,6</sup>

### Onderzoeken bij proefdieren

De resultaten van onderzoeken bij proefdieren laten een gemengd beeld zien. Het maximale effect wordt veelal pas bereikt bij AUC/MRC's van ongeveer 100 of hoger. Een uitzondering vormt trovafloxacin, maar dit middel heeft in de muis een eiwitbinding van waarschijnlijk boven de 90 procent. De AUC/MRC van de vrije fractie is vergelijkbaar met de overige gefluorideerde chinolonen.

Een gedegen onderzoek werd verricht door Drusano.<sup>5</sup> Uit die analyse kwam naar voren dat de AUC/MRC-ratio weliswaar voorspellend is als de piek/MRC-ratio onder de 10 ligt, maar dat daarboven de piek/MRC-ratio een grotere rol gaat spelen door onderdrukking van resistente mutanten. Een vergelijkbaar effect werd waargenomen door Scaglione.<sup>7</sup> Een dergelijk fenomeen was ook al bij het in-vitrofarmacokinetisch model waargenomen.

### Onderzoeken bij de mens

Er zijn, naast de onderzoeken bij proefdieren en onderzoeken met in-vitrofarmacokinetische modellen, ook bij de mens inmiddels een aantal onderzoeken gedaan waarin is onderzocht welke farmacodynamische parameter voorspellend is en welke waarde deze zou moeten hebben voor een optimaal effect. Bij drie van de vier onderzoeken, alle afkomstig uit het Millard Fillmore Hospital in Buffalo, was de AUC/MRC-ratio de belangrijkste parameter en bleek

voor een optimaal effect een waarde tussen de 100 en de 300 noodzakelijk. In het oorspronkelijke artikel van Forrest wordt zelfs een doel-AUC/MRC-ratio van 300 tot 400 optimaal genoemd, waarbij moet worden aangetekend dat het uiteindelijke effect van een AUC/MRC tussen de 125 en de 250 redelijk vergelijkbaar was met die van een AUC/MRC groter dan 250, maar dat het effect sneller bereikt werd als de AUC/MRC groter was dan 250.

Zowel qua opzet als qua analyse is het onderzoek van Preston echter beter. Hoewel uit dit onderzoek ook de AUC/MRC als belangrijke voorspellende parameter wordt gemeten, blijkt de piek/MRC-ratio beter te correleren met zowel de microbiologische effectiviteit als klinische effectiviteit. Dit komt overeen met hun eerdere resultaten met lomefloxacin bij ratten.<sup>5</sup>

De belangrijkste reden voor deze discrepantie is tweeledig. Ten eerste zijn de gebruikelijke doseringsschema's bij de mens relatief homogeen. Bij proefdiermodellen worden de doseringsschema's gevarieerd om zodoende inzicht te krijgen in de voorspellende waarde van de verschillende farmacodynamische parameters. Dit betekent dat de AUC/MRC-ratio en de piek/MRC-ratio bij de onderzoeken met mensen altijd zeer sterk met elkaar gecorreleerd zijn, en het niet eenvoudig is om vast te stellen welke parameter het effect het beste beschrijft. De tweede reden is dat er een minimale piek/MRC-verhouding van 10 in het onderzoek aanwezig moet zijn geweest om dit als een breekpunt vast te kunnen stellen. Zeker in het onderzoek van Forrest bij grepafloxacin was dit nauwelijks tot niet het geval.<sup>8</sup>

### Conclusie

Uit bovenstaande onderzoeken blijkt dat er (nog) geen eenduidige AUC/MRC-waarde bestaat waarboven het effect maximaal is en waaronder het effect duidelijk afneemt. Zowel het type infectie, de ernst van de infectie als het soort verwekker spelen een rol. Wel is duidelijk dat de bovenstaande benadering inzicht geeft in het te verwachten effect van een gefluorideerd chinolon. Ook kunnen op deze wijze de te verwachten effecten van verschillende gefluorideerde chinolonen beter met elkaar worden vergeleken.

### Het vaststellen van breekpunten met behulp van de AUC/MRC-ratio

Nu de uitgangspunten bekend zijn, kan met behulp van de farmacokinetische karakteristieken van ieder middel worden



**Tabel 4. Doseringen, bijbehorende farmacokinetische gegevens, en breekpunten gebaseerd op de AUC/MRC-ratio van een aantal gefluorideerde chinolonen.**

ANTIBIOTICUM	REGIMEN	PIEK (MG/L)	AUC (MG.H/L)	EIWITBINDING (%)	S-BREEKPUNT GEBASEERD OP		
					PD#	CRG	NCCLS
Ciprofloxacin	500 mg/24 uur	2,8	22,2	22	0,25	1	1
Sparfloxacin	200 mg/12 uur	0,6	16,4	45	0,125	–	0,5
Levofloxacin	500 mg/24 uur	5,2	61,1	30	0,5	0,5	2
Ofloxacin	200 mg/12 uur	2,2	29,2	30	0,25	1	2
Grepafloxacin	400 mg/24 uur	0,9	11,4	50	0,125	0,25*	1
Trovafloxacin	200 mg/24 uur	2,2	30,4	70	0,125	–	1
Moxifloxacin	400 mg/24 uur	4,5	48,0	40	0,5	–	–

# farmacodynamisch breekpunt gebaseerd op een piek/MRC- en AUC/MRC- verhouding die gecorreleerd is met optimaal klinisch succes

\* tentatief breekpunt voordat het middel uit de handel werd genomen

berekend wat het breekpunt zou moeten zijn om een optimale effectiviteit te kunnen bereiken. Immers, indien de AUC bij de gebruikelijke dosering van een middel bekend is, kan daaruit worden berekend bij welke MRC de AUC/MRC-ratio nog juist een maximaal effect tot gevolg heeft. Hoewel het bovenstaande aangeeft dat er nog geen eenduidige waarde voor deze ratio vastligt, wordt een waarde van rond de 100 vaak genoemd als minimale waarde om een optimaal effect te bereiken bij de gebruikelijke dosering voor ernstige infecties bij niet-immuungecompromitteerde patiënten. Deze waarde is voornamelijk gebaseerd op de humane trials waarbij de belangrijkste verwekkers *Enterobacteriaceae* of *P. aeruginosa* waren. Voor *S. pneumoniae* zou deze waarde lager kunnen liggen. Aangetekend moet nog worden, dat deze waarden voornamelijk zijn gebaseerd op middelen met een relatief lage eiwitbinding, en dat deze eigenlijk verdisconteerd zou moeten worden in de uiteindelijke berekeningen, vooral bij gefluorideerde chinolonen met een hoge eiwitbinding. Deze waarde zou dan moeten gelden voor het S/I-breekpunt. Analoot aan het vaststellen van breekpunten op de klassieke wijze, zou voor het R-breekpunt een waarde kunnen worden genomen waarbij een minimaal effect wordt verdisconteerd, en een hogere dagdosering.

In tabel 4 staan gefluorideerde chinolonen vermeld met schattingen van farmacokinetische parameters bij de in Nederland gebruikte doseringen. Hierbij is uitgegaan van dezelfde doseringen als die gebruikt werden of zouden worden voor de vaststelling van het S-breekpunt. In de tabel staan tevens de S-breekpunten vermeld die op basis hiervan zouden kunnen worden vastgesteld, en de breekpunten zoals de CRG ze ooit vaststelde op basis van farmacokinetische eigenschappen.

Uit de tabel blijkt dat de breekpunten gebaseerd op farmacodynamische principes veelal lager zijn dan de breekpunten zoals eerder vastgesteld door de NCCLS en/of de CRG, vooral voor de wat oudere gefluorideerde chinolonen.

Er zijn verschillende factoren die van invloed kunnen zijn op de hoogte van deze breekpunten. De eerste is, dat de waarden van de farmacodynamische parameters veelal worden berekend met behulp van farmacokinetische gegevens die zijn ontleend aan onderzoeken met vrijwilligers. De klaring van vele middelen is bij de zieke patiënt echter meestal

minder goed, wat betekent dat de waarden in de tabel relatief conservatief gesteld zijn. De tweede factor is in hoeverre de immuniteit een rol speelt. Uit divers onderzoek blijkt dat antibiotica relatief hoger moeten worden gedoseerd bij neutropene dieren om een zelfde effect te bewerkstelligen.<sup>9,10</sup> De AUC/MRC-waarde van 100 is echter bij zowel neutropene als bij niet-neutropene proefdieren en mensen gevonden. Zoals reeds vermeld zou het soort verwekker ook nog een rol kunnen spelen.

Ten slotte moet worden genoemd dat genoemde breekpunten zijn gebaseerd op een maximaal effect. Indien de gevoeligheid van het micro-organisme iets hoger ligt, zal er waarschijnlijk wel effect optreden, hoewel niet maximaal. Het is dan de vraag welk effect als minimaal moet worden beschouwd. Het onderzoek van Forrest bij patiënten met exacerbaties van CARA maakt onderscheid in deze.<sup>8</sup> De benodigde AUC/MRC van grepafloxacin om een minimaal effect te bewerkstelligen was 75, wat aangeeft dat een farmacodynamisch breekpunt gebaseerd op een waarde van 100-125, reëel is.

### Conclusie

Het vaststellen van breekpunten mede door middel van effectiviteitsonderzoeken, en het gebruik van farmacodynamische parameters om de effectiviteit te beschrijven, begint steeds meer in gebruik te raken. Hoewel het aantal onderzoeken op dit moment nog gering is, neemt dit snel in aantal toe: de helft van de relevante literatuur is de laatste anderhalf jaar gepubliceerd. Er zijn nog te weinig onderzoeken om een bepaalde AUC/MRC-ratio als uitgangspunt te kunnen nemen; dit manco is overigens in de klassieke benadering ook aanwezig! Het gebruik van een AUC/MRC kan echter wel nu al heel goed dienen om een vergelijk te kunnen maken in te verwachten effectiviteit van de verschillende gefluorideerde chinolonen bij de aanbevolen dagdoseringen.

\* De Engelse term is AUC/MIC. De AUIC = de AUC<sub>0-24h</sub> boven de MIC/MIC = the area under the inhibitory time curve, waarbij de AUC over 24 uur wordt gemeten, maar de term is semantisch niet juist en wordt steeds minder gebruikt. Voor de eenduidigheid wordt in dit artikel de term AUC/MRC gebruikt waarbij de AUC over 24 uur wordt gemeten.

## Summary

Dose-response studies of antimicrobial agents show that there is a relationship between pharmacokinetic parameters (such as AUC, peak concentration and time above MIC) and clinical effect. For fluoroquinolones, the major pharmacodynamic parameters correlating with effect are the AUC/MIC ratio and peak/MIC ratio. The existence of these empirical relationships offers the opportunity to quantify these relationships and determine the MIC ratios where the effect is maximal. Vice versa, knowing the dosing regimens

of the drugs, and the resulting pharmacokinetic values, it can be determined at which MIC the effect is still optimal for fluoroquinolones. It is known that peak/MIC ratios should be around 10 and AUC/MIC ratios around 100 for maximum therapeutic success. From these values, clinical breakpoints for quinolones can be determined.

**Dr. J.W. Mouton, medisch microbioloog, Streeklaboratorium Medische Microbiologie, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Weg door Jonkerbos 100, 6532 SZ Nijmegen**

## Literatuur

1. Mouton JW, van Klinger B, de Neeling AJ, Degener JE, Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen. Het vaststellen van gevoeligheidscriteria voor antibacteriële middelen in Nederland: verleden, heden en toekomst. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2000;3:73-8.
2. Vogelmann B, Craig WA. Kinetics of antimicrobial activity. *J Pediatr* 1986;108(5 Pt 2):835-40.
3. Vogelmann BS, Craig WA. Postantibiotic effects. *J Antimicrob Chemother* 1985;15 Suppl A:37-46.
4. Mouton JW, van Ogtrop ML, Andes D, Craig WA. Use of pharmacodynamic indices to predict efficacy of combination therapy in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(10):2473-8.
5. Drusano GL, Johnson DE, Rosen M, Standiford HC. Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of *Pseudomonas* sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(3):483-90.
6. Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31(7):1054-60.
7. Scaglione F, Mouton JW, Mattina R. Pharmacodynamics of levofloxacin in a murine pneumonia model: importance of peak to MIC ratio versus AUC. In: Interscience Conference Antimicrobial Agents Chemotherapy; 1999; San Francisco: American Society Microbiology; 1999. p. 6.
8. Forrest A, Chodosh S, Amantea MA, Collins DA, Schentag JJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral grepafloxacin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1997;40 Suppl A:45-57.
9. Roosendaal R, Bakker-Woudenberg IA, van den Berghe-van Raffé M, Vink-van den Berg JC, Michel MF. Influence of dose frequency on the therapeutic efficacies of ciprofloxacin and ceftazidime in experimental *Klebsiella pneumoniae* pneumonia and septicemia in relation to their bactericidal activities in vitro. *Pharm Weekbl [Sci]* 1987;9 Suppl:S33-40.
10. Roosendaal R, Bakker-Woudenberg IA, van den Berghe-van Raffé M, Vink-van den Berg JC, Michel MF. Comparative activities of ciprofloxacin and ceftazidime against *Klebsiella pneumoniae* in vitro and in experimental pneumonia in leukopenic rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31(11):1809-15.
11. Madaras-Kelly KJ, Ostergaard BE, Hovde LB, Rotschafer JC. Twenty-four-hour area under the concentration-time curve/MIC ratio as a generic predictor of fluoroquinolone antimicrobial effect by using three strains of *Pseudomonas aeruginosa* and an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(3):627-32.
12. Lister PD, Sanders CC. Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(1):79-86.
13. Lacy MK, Lu W, Xu X, Tessier PR, Nicolau DP, Quintiliani R, et al. Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro model of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(3):672-7.
14. Lister PD, Sanders CC. Pharmacodynamics of trovafloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(5):1118-23.
15. Fernandez J, Barrett JF, Licata L, Amaratunga D, Frosco M. Comparison of efficacies of oral levofloxacin and oral ciprofloxacin in a rabbit model of a staphylococcal abscess. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(3):667-71.
16. Ng W, Lutsar I, Wubbel L, Ghaffar F, Jafri H, McCracken GH, et al. Pharmacodynamics of trovafloxacin in a mouse model of cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(6):811-6.
17. Onyeji CO, Bui KQ, Owens RC, Jr, Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH. Comparative efficacies of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in a mouse model of experimental septicemia. *Int J Antimicrob Agents* 1999;12(2):107-14.
18. Bedos JP, Azoulay-Dupuis E, Moine P, Muffat-Joly M, Veber B, Pocardalo JJ, et al. Pharmacodynamic activities of ciprofloxacin and sparfloxacin in a murine pneumococcal pneumonia model: relevance for drug efficacy. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286(1):29-35.
19. Bedos JP, Rieux V, Bauchet J, Muffat-Joly M, Carbon C, Azoulay-Dupuis E. Efficacy of trovafloxacin against penicillin-susceptible and multiresistant strains of *Streptococcus pneumoniae* in a mouse pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(4):862-7.
20. Andes DR, Craig WA. Pharmacodynamics of fluoroquinolones in experimental models of endocarditis. *Clin Infect Dis* 1998;27(1):47-50.
21. Hight VS, Forrest A, Ballou CH, Schentag JJ. Antibiotic dosing issues in lower respiratory tract infection: population-derived area under inhibitory curve is predictive of efficacy. *J Antimicrob Chemother* 1999;43 Suppl A:55-63.
22. Forrest A, Nix DE, Ballou CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(5):1073-81.
23. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials [see comments]. *Journal American Medical Association* 1998;279(2):125-9.

# In-vitrogevoeligheidsbepalingen van gisten en schimmels: de stand van zaken

P.E. VERWEIJ

**De toename van het aantal infecties door pathogene gisten en schimmels en het toegenomen arsenaal aan antifungale middelen hebben de behoefte doen ontstaan aan methoden om in vitro de gevoeligheid van deze micro-organismen te meten. Voor gisten is door de NCCLS een methode ontwikkeld met een hoge reproduceerbaarheid (M27-A), en zijn breekpunten vastgesteld op basis van de klinische respons van patiënten die werden behandeld met fluconazol of itraconazol. De EUCAST werkt aan een Europese richtlijn voor gisten die in grote lijnen zal overeenkomen met de NCCLS-methode. Voor filamenteuze schimmels zijn methoden voor in-vitrogevoeligheidsmetingen nog in ontwikkeling.**

De incidentie van infecties door schimmels en gisten is in de afgelopen jaren toegenomen. Oppervlakkige slijmvliesinfecties door *Candida*-species kwamen in de jaren '80 en begin jaren '90 steeds vaker voor door de toename van het aantal patiënten met AIDS. De laatste jaren neemt dit aantal weer af dankzij HAART-behandeling van de HIV-infectie.<sup>1</sup> Onderzoeken uit de Verenigde Staten en Europa laten zien dat *Candida* spp. de vierde plaats inneemt op de lijst van meest gekweekte micro-organismen uit bloedkweken.<sup>2</sup> In een post-mortumonderzoek bleek dat ook de incidentie van invasieve aspergillose over de laatste vijftien jaar was toegenomen.<sup>3</sup> Het standaardmiddel bij de behandeling van infecties door gisten en schimmels is amfotericine B (in conventionele of lipideformulering), maar andere middelen met antifungale activiteit zijn in toenemende mate beschikbaar. Het triazol fluconazol heeft activiteit tegen de meeste gisten. Itraconazol is werkzaam tegen zowel gisten als filamenteuze schimmels zoals *Aspergillus*. Itraconazol is actief tegen dermatofieten, evenals het allylamine terbinafine. Flucytosine wordt alleen gebruikt in combinatie met amfotericine B of fluconazol en is werkzaam tegen gisten, waaronder *Cryptococcus neoformans*.

Nieuwe azolen die momenteel klinische evaluatie ondergaan zijn voriconazol (UK 109496), posaconazol (SCH56592) en ravuconazol (BMS207147). Deze azolen zijn actief tegen zowel gisten als filamenteuze schimmels. Een nieuwe klasse van middelen met antifungale activiteit zijn de echinocandinen. Deze groep van middelen grijpt aan op de celwand van de schimmel. Ze zijn actief tegen gisten en schimmels en één middel ondergaat klinische evaluatie, namelijk het caspofungin (MK-0991).

## Methoden voor het bepalen van gevoeligheid van gisten voor antifungale middelen

Door het grotere arsenaal van middelen en de ontwikkeling van klinische resistentie ontstond de behoefte aan een in-vitrotest waarmee de activiteit van antifungale middelen tegen schimmels en gisten kon worden bepaald. De NCCLS heeft begin jaren '80 een subcomité opgericht dat een methode moest ontwikkelen voor de in-vitrogevoeligheids-

bepaling van gisten. In 1997 verscheen de definitieve versie van deze referentiemethode: document M27-A.<sup>4</sup> Deze referentiemethode gaat uit van een macro- en microdilutieformaat en RPMI-1640-medium. De groei van de gist wordt na een incubatieduur van 48 uur bij 35°C visueel beoordeeld, en vergeleken met een groeicontrolle. De MIC wordt afgelezen op 100 procent groeiremming voor amfotericine B en 80 procent groeiremming voor de azolen en flucytosine. Hoewel met deze methode een hoge reproduceerbaarheid wordt bereikt, zijn er enkele facetten van de methode die mogelijk kunnen worden geoptimaliseerd. Zo is het visueel aflezen van groei in een microtiterplaatje gevoelig voor observer-bias en vereist dit aanzienlijke ervaring bij degene die de plaatjes afleest. Het zou derhalve de voorkeur hebben een objectievere methode te gebruiken, zoals het bepalen van de mate van groei met een spectrofotometer. De groeisnelheid en -karakteristieken van verschillende soorten gisten blijken nogal te variëren in RPMI-1640. *Cryptococcus neoformans* bijvoorbeeld heeft in RPMI een lineaire groeicurve, en bereikt geen log-groei-fase.<sup>5</sup> De wetenschappelijke onderbouwing van de keuze van het medium en van de incubatieduur is onvoldoende, en aanvullend onderzoek is vereist in de vorm van groeicurven voor verschillende gistsoorten onder variërende condities. Recentelijk heeft de ESCMID een subcomité opgericht (EUCAST-Antifungal Susceptibility Testing) die zich ten doel stelt een Europese referentiemethode voor gisten te ontwikkelen. Hoewel deze commissie voor ogen heeft de Europese methode zoveel mogelijk gelijk te houden met die van de NCCLS, zal worden getracht de hier genoemde nadelen van de NCCLS-methode te verbeteren. Naar verwachting zullen in de loop van dit jaar voldoende gegevens beschikbaar komen om een voorlopig document te publiceren. Hoewel de resistentiemechanismen van enkele gisten tegen fluconazol bekend zijn, zijn er geen moleculaire methoden beschikbaar voor het aantonen van resistentiegenen die bruikbaar zouden zijn in de routine-patiëntenzorg. Een probleem is dat er meerdere resistentiegenen beschreven zijn, en dat sommige resistentiemechanismen zijn gebaseerd op verschillen in expressie van genen.

## Breekpunten

Voor fluconazol en itraconazol hebben leden van het NCCLS-subcomité getracht de MIC-waarde die is bepaald met de NCCLS-methode te correleren aan de klinische respons van patiënten met gistinfecties op therapie met deze middelen (tabel 1).<sup>6</sup> Deze benadering wijkt af van de gebruikelijke wijze waarop breekpunten worden vastgesteld, namelijk door de MIC van het middel te correleren aan farmacokinetische en farmacodynamische parameters. De breekpunten die zijn gekozen door de MIC te correleren met de klinische respons staan weergegeven in tabel 2. Op basis van deze analyse heeft men gekozen voor drie categorieën, namelijk resistent, gevoelig en gevoelig-dosisafhankelijk (S-DD; susceptible dose-dependent). Deze laatste categorie geeft aan dat stammen die verminderd gevoelig zijn voor een middel kunnen worden behandeld met een hogere dosis.

Er zijn ten aanzien van deze breekpunten enkele kanttekeningen te plaatsen. Zowel voor fluconazol als voor itraconazol waren de groepen van patiënten met *Candida*-infecties niet evenwichtig opgebouwd. Voor fluconazol waren patiënten met orofaryngeale candidose (420 isolaten) sterk oververtegenwoordigd in vergelijking met niet-neutropene patiënten met candidemie (108 isolaten). De breekpunten voor itraconazol zijn uitsluitend gebaseerd op patiënten met orofaryngeale candidose. Ook de speciesverdeling van de isolaten was niet evenwichtig: 77 tot 87 procent van de isolaten was *Candida albicans*.<sup>6</sup> Ten slotte is de klinische respons van de patiënt niet alleen afhankelijk van het gekozen middel, maar ook van vele andere factoren, waaronder het verwijderen van een (geïnfecteerde) katheter of de gebruikerstrouw van de patiënt.

Tabel 1. MIC van gisten voor fluconazol en correlatie met klinisch succes van behandeling

MIC (µG/ML)	FLUCONAZOL DOSIS			
	100 MG		> 100 MG	
	AANTAL	% SUCCES	AANTAL	% SUCCES
≤ 8	253	98 (96-100)	150	81 (74-87)
16-32	27	78 (58-91)	28	86 (67-96)
≥64	22	73 (50-89)	39	46 (30-63)

Tabel 2. Breekpunten voor *Candida*-species met fluconazol en itraconazol

MIDDEL	S	S-DD	R
Fluconazol	≤ 8	16-32	≥ 64
Itraconazol	≤ 0,125	0,25 - 0,5	≥ 1

## Literatuur

- Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998;351:228-30.
- Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29:239-44.
- Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996;33:23-32.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard (M27-A). 1997.
- Rodriguez-Tudela JL, Martin-Diez F, Cuenca-Estrella M, Rodero L, Carpintero Y, Gorgojo B. Influence of shaking on antifungal susceptibility testing of *Cryptococcus*

## Methoden voor het bepalen van gevoeligheid van schimmels voor antifungale middelen

Methoden voor de in-vitro gevoeligheidsbepaling van schimmels zijn in ontwikkeling, maar vereisen nog veel onderzoek. Eén van de problemen is dat schimmels niet homogeen groeien in vloeibaar medium, wat het aflezen van groei bemoeilijkt. De NCCLS heeft een conceptstandaard gepubliceerd voor conidium-vormende schimmels: document M38-P.<sup>7</sup> De EUCAST-AST werkt ook aan een richtlijn, maar deze zal in eerste instantie alleen bedoeld zijn voor *Aspergillus*-species. Deze richtlijn zal zijn gebaseerd op de recente publicatie van een Europese groep die voor het eerst resistentie beschreef van *Aspergillus fumigatus* tegen itraconazol.<sup>8</sup>

## CRG-standpunt

Gezien de hiervoor genoemde ontwikkelingen gaat de CRG onderzoeken of er een noodzaak is om tot een richtlijn te komen voor Nederland. Om tot een richtlijn te komen zal eerst worden onderzocht wanneer en hoe medisch microbiologische laboratoria in Nederland in-vitro gevoeligheidsbepalingen voor gisten verrichten. De spreiding in gevonden MIC-waarden zal worden geïnventariseerd met behulp van gegevens verkregen door de rondzendingen van de SKMM. In tweede instantie zullen breekpunten voor gisten (*Candida albicans*) worden voorgesteld op basis van de gevoeligheid van het micro-organisme en de farmacokinetiek van het middel.

## Summary

The increase in the number of infections caused by pathogenic fungi and the greater arsenal of antifungal agents has raised a need for methods that enable the determination of susceptibility to these drugs in vitro. For yeasts a reproducible method was developed by the NCCLS, and breakpoints have been established on the basis of clinical response of patients treated with fluconazole or itraconazole. The EUCAST is presently working on a European guideline for yeasts that will be similar to the NCCLS method. Methods for the in vitro susceptibility testing of filamentous fungi are in development.

P.E. Verweij, medisch microbioloog, Afdeling Medische Microbiologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen

namens de CRG: A.T. Bernards, J.E. Degener, M. de Hoog, B. van Klingeren, H. Mattie, J.W. Mouton, A.J. de Neeling, P.E. Verweij, M.R. Visser

*neoformans*: a comparison of the NCCLS standard M27A medium, buffered yeast nitrogen base, and RPMI-2% glucose. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 Feb;44:400-4.

- Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, et al. Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro - in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and *Candida* infections. *Clin Infect Dis* 1997;24:235-47.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of conidium-forming filamentous fungi; proposed standard (M38-P). 1998.
- Denning DW, Venkateswarlu K, Oakley KL, et al. Itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1364-8.

# Antimicrobiële breekpunten voor de gevoeligheidsbepaling van *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis* en *Streptococcus pneumoniae*\*

COMMISSIE RICHTLIJNEN GEVOELIGHEIDSBEPALINGEN

De gevoeligheidsbreekpunten van Enterobacteriaceae zijn niet zonder meer van toepassing op *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp. en pneumokokken. Bij de bepaling van de gevoeligheid van de makkelijk groeiende soorten wordt in het algemeen geen rekening gehouden met low-level-resistentie die wel klinisch relevant is bij de van nature zeer gevoelige 'moeilijke groeiers'. Voor een aantal antibiotica zijn ten aanzien van *Haemophilus*-species, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis* en *S. pneumoniae* aangepaste breekpunten van toepassing.

## Aanbevolen criteria voor *H. influenzae* en andere *Haemophilus*-species

Van elke geïsoleerde *Haemophilus*-stam dient een  $\beta$ -lactamasetest, bijvoorbeeld de chromogeen-nitrocefinetest, te worden uitgevoerd. Bij een negatieve test dient rekening te worden gehouden met het voorkomen van  $\beta$ -lactamase-negatieve ampicillineresistente (BLNAR) *Haemophilus*-stammen. Met een aanvullende gevoeligheidsbepaling voor ampicilline/amoxicilline kan dit worden aangetoond. Voorts blijkt het mogelijk dat beide resistentiemechanismen,  $\beta$ -lactamaseproductie en andere vormen van  $\beta$ -lactamresistentie, naast elkaar in één stam voorkomen.  $\beta$ -Lactamasepositieve amoxicilline/clavulaanzuurresistente (BLPACR-)stammen zijn alleen aan te tonen door naast de  $\beta$ -lactamasetest de gevoeligheid voor amoxicilline/clavulaanzuur te bepalen.

Tabel 1. Gevoeligheidscriteria voor *Haemophilus* spp.\*\*

ANTIBIOTICUM	S ≤	I > - ≤	R >
amoxicilline*	1	1 - 2	2
amoxicilline / clavulaanzuur	1+0,25	1+0,25 - 2+0,5	2+0,5

\* voor ampicilline, dat twee keer zo werkzaam is als amoxicilline, dient een S-breekpunt van 0,5 mg/L te worden aangehouden

\*\* voor macroliden, tetracycline en 1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup>-generatie cefalosporinen: zie de tabel elders in dit blad

Voor de technische aspecten van de uitvoering van de gevoeligheidsbepaling met *Haemophilus* wordt verwezen naar de eerdere publicatie in het Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie.<sup>1</sup>

## Aanbevolen criteria voor *Neisseria gonorrhoeae*

Gevoeligheidscriteria voor *N. gonorrhoeae* staan vermeld in

tabel 2. Van elke geïsoleerde *N. gonorrhoeae*-stam dient eerst een  $\beta$ -lactamasetest te worden uitgevoerd, zoals de chromogene cefalosporinetest.

Tabel 2. Gevoeligheidscriteria in mg/L voor *N. gonorrhoeae*\*\*

ANTIBIOTICUM	S ≤	I > - ≤	R >
penicilline G	0,25	0,25 - 1	1
cefuroxim	0,25	0,25 - 1	1
cefotaxim	0,25	—	0,25
ciprofloxacine	0,06	0,06 - 1	1
tetracycline	1	1 - 4	4

\* voor azithromycine: zie de algemene tabel elders in dit blad

Cefuroxim en cefotaxim staan hier genoemd als klasse-antibiotica voor respectievelijk cefalosporinen van de tweede en derde generatie. De kritische grenzen zijn daarom geldend voor andere cefalosporinen uit overeenkomstige generaties. Breekpunten waarin de CRG nog niet heeft voorzien, kunnen worden ontleend aan de NCCLS.<sup>2</sup>

## Aanbevolen criteria voor *Neisseria meningitidis*

Gevoeligheidscriteria voor *N. meningitidis* staan vermeld in tabel 3.

Tabel 3. Gevoeligheidscriteria in mg/L voor *N. meningitidis*

ANTIBIOTICUM	S ≤	I > - ≤	R >
penicilline G	0,06	0,06 - 1	1
ceftriaxon	0,5	0,5 - 1	1

De breekpunten voor ceftriaxon gelden ook voor andere cefalosporinen uit de derde generatie.

## Aanbevolen criteria voor *Streptococcus pneumoniae*

Op grond van onderzoeken door Jorgensen e.a.<sup>3</sup> heeft de NCCLS aangepaste criteria opgesteld (tabel 4).<sup>2</sup> De CRG volgt voor *S. pneumoniae* in principe de richtlijnen van de NCCLS, waarbij rekening is gehouden met de overbrugging tussen het S- en I-, en tussen het I- en R-criterium.

**Tabel 4. Gevoeligheidscriteria in mg/L voor *S. pneumoniae***

ANTIBIOTICUM	S ≤	I > - ≤	R >
penicilline G	0,06	0,06 - 1	1
cefotaxim / ceftriaxon	0,5	0,5 - 1	1
erytromycine	0,25	0,25 - 0,5	0,5
imipenem	0,12	0,12 - 0,5	0,5
trimethoprim / sulfamethoxazol	0,5/9,5	0,5/9,5 - 2/38	2/38
vancomycine	1	—	—

Voor de bepaling van de gevoeligheid voor penicilline met de disk-diffusietest wordt het gebruik van een oxacillineschijfje van 1 µg aanbevolen. Gevoeligheid voor penicilline G houdt tevens gevoeligheid in voor alle overige penicillinen en cefalosporinen.

### Literatuur

1. Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen. Antimicrobiële breekpunten voor de gevoeligheidsbepaling van *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* en *Streptococcus pneumoniae*. Ned Tijdschr Med Microbiol 1998;6:77-8.
2. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; tenth international supplement. M100-S10 (M7). Wayne: NCCLS; 2000.
3. Jorgensen JH, Swenson JM, Tenover FC, Ferraro MJ, Hindler JA, Murray PR. Development of interpretive criteria and quality control limits for broth microdilution and disk diffusion antimicrobial susceptibility testing of *Streptococcus pneumoniae* [see comments]. J Clin Microbiol 1994;32(10):2448-59.

\* Dit artikel is een aanpassing van een eerder verschenen artikel in dit tijdschrift

**De Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen (CRG) bestaat uit: A.T. Bernards, J.E. Degener, M. de Hoog, B. van Klingeren, H. Mattie, J.W. Mouton, A.J. de Neeling, P.E. Verweij en M.R. Visser**

Correspondentie-adres: Dr. J.W. Mouton, Streeklaboratorium Medische Microbiologie, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Weg door Jonkerbos 100, 6532 SZ Nijmegen

# Gevoeligheidscriteria voor antimicrobiële middelen voor *Helicobacter pylori*

A.A. VAN ZWET, NAMENS DE CRG

De vier meest gebruikte antimicrobiële middelen voor de behandeling van infecties veroorzaakt door *H. pylori* zijn metronidazol, claritromycine, tetracycline en amoxicilline. Alleen voor de eerste drie genoemde antibiotica zijn gevoeligheidscriteria voorgesteld.<sup>1</sup> Hoewel dit geen gestandaardiseerde breekpunten zijn, zijn ze wel gebaseerd op ervaringen uit klinische trials. Uit een recent uitgevoerde meta-analyse blijkt dat er een duidelijk verband is tussen de in het laboratorium gevonden resistentie en de kans van slagen van therapie.<sup>5</sup> Resistentie komt met name voor bij metronidazol en claritromycine. De gevoeligheidscriteria voor metronidazol, claritromycine en tetracycline staan vermeld in tabel 1.

**Tabel 1. Aanbevolen gevoeligheidscriteria in mg/L voor *Helicobacter pylori***

ANTIBIOTICUM	S ≤	I > - ≤	R >
Metronidazol	8		8
Claritromycine	0,25	0,25 - 1	1
Tetracycline	4		4

## Metronidazol

Het breekpunt voor metronidazol wordt algemeen geaccepteerd. Het is nog niet duidelijk in hoeverre er sprake is van een continue dan wel een bimodale verdeling van de MRC's voor metronidazol.<sup>2</sup> Het resistentiemechanisme is niet volledig opgehelderd. De gevoeligheidsbepaling voor metronidazol laat in zo'n 5 tot 10 procent van de gevallen

een grote variatie zien, dat wil zeggen dat de gevoeligheidsbepaling op het oorspronkelijk gekweekte materiaal bij herhaling een andere uitslag te zien kan geven. Dit valt te verklaren uit het feit dat er nogal eens sprake is van een dubbele infectie met zowel gevoelige als resistente bacteriën.<sup>4</sup>

## Claritromycine

Er bestaat geen volledige eenduidigheid over de gevoeligheidscriteria voor claritromycine. De meeste auteurs houden een R-breekpunt van 1 mg/L aan, met een apart S-breekpunt. Dit zijn ook de breekpunten die werden gehanteerd bij de resultaten van een onderzoek dat werd uitgevoerd in verschillende centra.<sup>1</sup> Als alternatief hanteren een aantal auteurs een R-breekpunt van 2 mg/L dat tevens het S-breekpunt is.<sup>3</sup>

## Indicaties voor de bepaling van de gevoeligheid

Er is geen consensus of er bij elke positieve kweek voor *H. pylori* gevoeligheidsbepalingen moeten worden verricht. Wel bestaat consensus dat bij re-endoscopie wegens falende therapie altijd resistentiebepalingen moeten worden verricht.<sup>1</sup>

**Dr. A.A. van Zwet, medisch microbioloog, Bethesda Ziekenhuis, afd. Medische Microbiologie, Dr. S.H. Amshoffweg 1, 7909 AA Hoogeveen**

*namens de CRG: A.T. Bernards, J.E. Degener, M. de Hoog, B. van Klingeren, H. Mattie, J.W. Mouton, A.J. de Neeling, P.E. Verweij, M.R. Visser*

## Literatuur

- Mégraud F, Lehn N, Lind T, et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* in a large multicenter trial: the MACH 2 Study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2747-52.
- Van der Wouden EJ, Thijs JC, Van Zwet AA. Metronidazole susceptibility in *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1999;117:1032-3.
- Debets-Ossenkopp YJ, Herscheid AJ, Pot RG, Kuipers EJ, Kusters JG, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, claritromycin, amoxicillin, tetracycline and trovafloxacin in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:511-5.
- Van der Wouden EJ, de Jong A, Thijs JC, Kleibeuker JH, van Zwet AA. Subpopulations of *Helicobacter pylori* are responsible for discrepancies in the outcome of nitroimidazole susceptibility testing. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1484-6.
- Van der Wouden EJ, Thijs JC, van Zwet AA, Sluiter WJ, Kleibeuker J. The influence of in vitro nitroimidazole resistance on the efficacy of nitroimidazole-containing anti-*Helicobacter pylori* regimens: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1751-9.

# Opsporen van plasmidegedeemedeerde extended-spectrum $\beta$ -lactamasevormende *Escherichia coli*-, *Klebsiella pneumoniae*- en *Klebsiella oxytoca*-isolaten

W.H.F. GOESSENS

*De ontdekking in de laatste decennia van plasmidegecodeerde extended-spectrum  $\beta$ -lactamaseproducerende Enterobacteriaceae maken het noodzakelijk de in de routinelaboratoria gebruikte assays voor gevoeligheidsbepaling aan te passen. Hierin wordt een aanbeveling gedaan voor opsporing en bevestiging van deze bijzondere vorm van resistente micro-organismen, gebaseerd op een NCCLS-richtlijn uit 1999 aangevuld met enkele specifieke adviezen. De fenotypische detectie van ESBL-vormende *Escherichia coli* en *Klebsiella* spp. bestaat uit het gebruik van een aantal indicatorantibiotica in combinatie met een verlaging van de kritische concentratie onder het bestaande S-breekpunt voor deze indicatorantibiotica. Bevestiging wordt verkregen door het verrichten van een MRC voor ceftazidime of cefotaxim in aan- en afwezigheid van  $\beta$ -lactamaseremmers.*

Door het veelvuldig gebruik van antibiotica neemt resistentie hand over hand toe. Dit komt niet alleen tot uiting in een toename van het aantal resistente micro-organismen, maar ook in een toename van nieuwe resistentiemechanismen. De gevoeligheidsbepalingen die routinematig in het laboratorium worden uitgevoerd, zoals de diskdiffusiemethode en/of een MRC-bepaling, zijn vaak niet afdoende om deze resistentiemechanismen op te sporen, wat tot gevolg kan hebben dat een micro-organisme dat in vitro in eerste instantie gevoelig lijkt te zijn, in sommige gevallen eigenlijk als ongevoelig zou moeten worden bestempeld. Detectie van deze nieuwe vormen van resistentiemechanismen stellen dus andere eisen aan de technieken die worden gehanteerd in het routinelaboratorium.

Enterobacteriaceae kunnen verschillende klassen  $\beta$ -lactamasen vormen, waaronder de plasmidegecodeerde extended-spectrum  $\beta$ -lactamasen (ESBL). Deze ESBL-producerende Enterobacteriaceae worden maar ten dele herkend met semi-kwantitatieve methodieken, omdat ze MRC's voor derde-generatie-cefalosporines kunnen hebben vanaf 2 mg/L en hoger, dus onder het S-breekpunt. In het navolgende staat een aanbeveling ter detectie van ESBL-producerende *E. coli*-, *K. pneumoniae*- en *K. oxytoca*-isolaten. Deze is samengesteld uit de NCCLS-richtlijnen uit 1999<sup>1</sup> aangevuld met de adviezen van Thomson et al.<sup>2</sup>

## Mechanisme en prevalentie

Plasmidaal ESBL-producerende *E. coli* en *Klebsiella* spp. werden voor het eerst in 1983 beschreven. Het resistentiemechanisme bleek te berusten op puntmutaties van plasmidegecodeerde  $\beta$ -lactamasegenen afgeleid van eerder beschreven TEM-1- of SHV-1- $\beta$ -lactamasen. Evenals TEM-1 en SHV-1 blijven plasmidale ESBL-vormers in vitro gevoelig voor de combinatie van amoxicilline/clavulaanzuur. ESBL-enzymen zijn, in tegenstelling tot TEM-1- en SHV-1- $\beta$ -

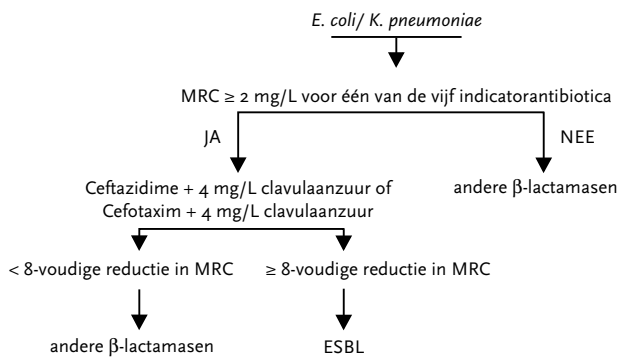
lactamasen, in staat om cefotaxim, ceftazidime, ceftriaxon en ook monobactams zoals aztreonam te hydrolyseren, vandaar de naam 'extended-spectrum  $\beta$ -lactamasen'. Van deze mutanten zijn tot nu toe 56 TEM- $\beta$ -lactamasen en 23 SHV-enzymen beschreven, alle met in meer of mindere mate een extended spectrum ([www.Lahey.org/studies/webt.htm](http://www.Lahey.org/studies/webt.htm)). In een Nederlands onderzoek van Stobberingh et al.<sup>3</sup> werden slechts 6 van 676 onderzochte *E. coli* en *Klebsiella* spp. als ESBL bestempeld, wat aangeeft dat de prevalentie in Nederland zeer laag is. Dit neemt niet weg dat er ook in Nederland lokaal epidemische verheffingen kunnen voorkomen. De genera waarvoor deze  $\beta$ -lactamasen zijn beschreven, beperken zich voornamelijk tot eerdergenoemde *E. coli* en *Klebsiella* spp. Echter, ook in andere genera zoals *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. en *Citrobacter* spp., komen plasmidegecodeerde extended-spectrum-enzymen voor. Deze enzymen zijn in deze genera fenotypisch moeilijker te herkennen omdat ze vaak in combinatie voorkomen met een Amp-C chromosomaal gederepresseerd  $\beta$ -lactamase. Voor verdere details en andere resistentiemechanismen wordt verwezen naar een eerder in dit tijdschrift verschenen artikel.<sup>4</sup>

## Detectie

Opsporing van ESBL-positieve isolaten bij *E. coli*, *K. pneumoniae* en *K. oxytoca* is mogelijk door gebruik te maken van een kwantitatieve gevoeligheidsbepaling voor een beperkt aantal indicatorantibiotica. De NCCLS-richtlijn uit 1999 beveelt aan één of liefst verschillende van de volgende indicatorantibiotica te onderzoeken nl. cefotaxim, ceftazidime, ceftriaxon, cefpodoxim of aztreonam. De richtlijn maakt gebruik van het gegeven dat de meerderheid van de wild-type stammen MRC's hebben kleiner dan 0,5 mg/L voor de eerder genoemde indicatorantibiotica. ESBL-vormers hebben MRC's groter dan 2 mg/L voor genoemde



**Figuur 1.**  
Schema voor de bepaling ESBL / andere  $\beta$ -lactamase



antibiotica. De NCCLS beveelt dan ook aan om alle *E. coli*-, *K. pneumoniae*- en *K. oxytoca*-isolaten met MRC's groter dan of gelijk aan 2 mg/L voor de indicatorantibiotica te beschouwen als verdacht voor ESBL. Voor de laboratoria die nog diskdiffusie als techniek hanteren worden ook wel kritische zonediameters door de NCCLS gegeven, echter deze diameters laten zich niet zonder meer transformeren naar CRG-diameters, vandaar dat in deze aanbeveling alleen MRC-waarden worden vermeld.

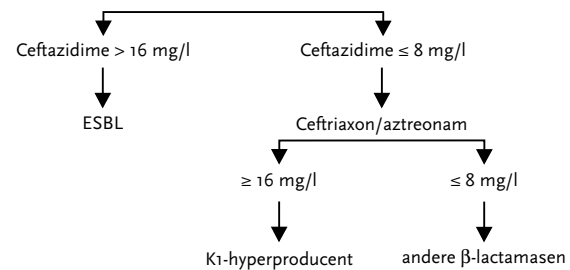
Men dient rekening te houden met het feit dat expressie van andere  $\beta$ -lactamasegenen ook resistentie tegen derde generatie cefalosporines kunnen veroorzaken. Met name chromosomaal gedepresseerde Amp-C mutanten en zogenaamde K1-*K. oxytoca*-mutanten, die chromosomaal  $\beta$ -lactamase overproduceren ten gevolge van een puntmutatie in de promotor, leiden tot in-vitroresistentie. De K1-mutanten zijn extra misleidend omdat ze in vitro worden geremd door amoxicilline/clavulaanzuur, één van de kenmerken van ESBL-vormers. Gedepresseerde Amp-C mutanten zijn daarentegen resistent tegen amoxicilline/clavulaanzuur.

### Bevestiging

Ten gevolge van het voorkomen van deze chromosomale  $\beta$ -lactamase dient de specificiteit verhoogd te worden. De NCCLS gebruikt hiervoor een toegevoegd criterium namelijk dat het verschil in de MRC's verkregen voor ceftazidime of cefotaxim en de MRC's verkregen van deze antibiotica in combinatie met 4 mg/L clavulaanzuur minstens een achtvoudige reductie in MRC (= factor 3 reductie in tweevoudige MRC-reeks) dient te bewerkstelligen. Voldoet een isolaat aan beide criteria (MRC groter dan of gelijk aan 2 mg/L voor indicatorantibiotica en een achtvoudige reductie in MRC van ceftazidime of cefotaxim in combinatie met clavulaanzuur), pas dan spreken we van een ESBL (zie *figuur 1*).

De specificiteit kan nog verder worden verhoogd door toevoeging van cefoxitine in de initiële screening, immers chromosomaal gedepresseerde  $\beta$ -lactamase mutanten of organismen met verminderde membraandoorlaatbaarheid zijn verminderd gevoelig of resistent voor cefoxitine. 'Echte' plasmidale ESBL-vormers zijn cefoxitinegevoelig. Veelal zijn ESBL-positieve isolaten ook resistent voor andere klassen van antibiotica zoals aminoglycosiden en cotrimoxazol.

**Figuur 2.**  
Differentiatie tussen *K. oxytoca* ESBL-vormers en K1- hyperproducenten



Verder dient men zich te realiseren dat wanneer men met een isolaat van doen heeft dat voldoet aan de bovengenoemde criteria, het antibiogram moet worden aanpast, met dien verstande dat dit isolaat resistent moet worden geacht voor alle penicillines, cefalosporines en aztreonam. Dergelijke isolaten blijven meestal gevoelig voor cefamycines en de carbapenems. Uitzonderingen hierop komen echter voor! Toepassing van de NCCLS-criteria bleek in het onderzoek van Thomson et al. te resulteren in enkele fout-positieve isolaten. Thomson beveelt dan ook aan om cefpodoxim te gebruiken als indicatorantibioticum, en ook in de confirmatie-assay cefpodoxim te gebruiken in combinatie met clavulaanzuur. Gezien de praktische uitvoerbaarheid lijkt het in dit stadium zinvol om in eerste instantie de richtlijnen van de NCCLS te volgen. Wel kunnen de aanbevelingen van Thomson betreffende de differentiatie tussen *K. oxytoca* ESBL-vormers en K1-hyperproducenten worden overgenomen (zie *figuur 2*).

Thomson heeft namelijk aangetoond dat de MRC's van deze zogenaamde K1-*K. oxytoca*-isolaten voor ceftazidime minder dan 16 mg/L bedroegen. Voor ceftriaxon of aztreonam hadden deze isolaten MRC's groter dan of gelijk aan 16 mg/L. Dit verschil in MRC's is voldoende om te differentiëren tussen ESBL-vormers en K1-mutanten of andere  $\beta$ -lactamase.

### Conclusie

Opsporing, behandeling en preventie van infecties door pathogene micro-organismen behoren tot de kerntaken van het medisch microbiologisch laboratorium. De opsporing en detectie van nieuwe resistentiemechanismen dwingt ons het antibiogram te 'interpreteren' en op grond van het afgeleide resistentiemechanisme de uitslagen te vertalen in S, I of R. Voor de dagelijkse praktijk betekent dit dat we de testpanels moeten voorzien van indicatorantibiotica die ons in staat stellen de meest voorkomende resistentiemechanismen te detecteren. Bij een afwijkend antibiogram dient vervolgens een confirmatie te worden uitgevoerd met een kwantitatieve assay zoals E-test of bouillonverduunningsmethode. Deze aanbeveling zal hopelijk bijdragen aan de betrouwbaarheid en vereenvoudiging van de opsporing en bevestiging van dit soort speciale typen resistentiemechanismen.

## Summary

The appearance in the past decades of Enterobacteriaceae with plasmid encoded extended spectrum  $\beta$ -lactamases have created a need to change standard routine susceptibility testing in order to detect these rare resistant microorganisms. Therefore, a recommendation is done for the detection and confirmation based upon the NCCLS guidelines of 1999 supplemented with comments of Thomson et al. The detection of ESBL-producing *E. coli* and *Klebsiella* spp.

consists out of the use of indicator antibiotics combined with a decrease of the critical concentration under the S-breakpoint. Confirmation is obtained by performing MICs for ceftazidime or cefotaxim with and without a  $\beta$ -lactamase inhibitor.

**Dr. W.H.F. Goessens, bioloog, Afd. Medische Microbiologie en Infectieziekten, Academisch Ziekenhuis Rotterdam,  
Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam**

## Literatuur

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Supplement M100-S9 1999. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.
2. Thomson KS, Sanders CC, Smith Moland E. Use of microdilution panels with and without  $\beta$ -lactamase inhibitors as a phenotypic test for  $\beta$ -lactamase production among *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, and *Serratia marcescens*. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1393-400.
3. Stobberingh EE, Arends J, Hoogkamp-Korstanje JAA, Goessens WHF, Visser MR, Buiting AGM, et al. Occurrence of Extended-Spectrum Beta-lactamases (ESBL) in Dutch Hospitals. Infection 1999;27:348-54.
4. Goessens WHF. Resistentie van Gram-negatieven ten gevolge van speciale  $\beta$ -lactamases. Ned Tijdschr Med Microbiol 1995;3:5-7.

# Nieuwe uitgaven van de Werkgroep Infectiepreventie

## WIP-richtlijn no 20a:

### Infectiepreventie in de fysiotherapie

f 8,10. Herziening van richtlijn no. 20.

## WIP-richtlijn no 46a:

### Algemene voorzorgsmaatregelen anesthesie

f 6,60. Vervangt richtlijn no. 46.

Deze uitgaven zijn te bestellen bij:

Documentatiecentrum WIP  
Leids Universitair Medisch Centrum  
Gebouw 1-E4-P-50  
Postbus 9600  
2300 RC Leiden

Telefoon: (071) 526 67 56

Fax: (071) 526 67 62

Email: [stvip@wip.nl](mailto:stvip@wip.nl)

Internet: <http://www.wip.nl>

# BeroepsBelangenCommissie Niet-registerleden (BBC-NRL)

## Registratie niet-registerleden van de NVMM

Het 'Reglement voor de opleiding tot *Medisch Microbiologisch Onderzoeker* (MMO) binnen het kader van het Algemeen Reglement van de Stichting voor opleiding tot Medisch Biologisch Wetenschappelijk Onderzoeker (SMBWO)' is op de najaarsvergadering (11 november 1999) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) door de niet-registerleden goedgekeurd, waarna de definitieve goedkeuring door de SMBWO volgde op 10 mei 2000. Het reglement is daarna op de website van de NVMM gepubliceerd: <http://www.nvmm.nl>.

Vervolgens is op voordracht van de NVMM een College van Toezicht en Beoordeling (CTB) ingesteld door de SMBWO, die als eerste taak heeft om de overgangsregeling voor de erkenning van *Medisch Microbiologisch Onderzoeker* uit te voeren. In het CTB hebben de volgende personen zitting: Prof. Dr. J.A.A. Hoogkamp-Korstanje, Dr. A.J.W. van Alphen (voorzitter), Prof. Dr. C.A. Bruggeman en Dr. H. Snippe (secretaris).

Na een rondschrijven van de CTB aan de niet-registerleden van de NVMM hebben zich reeds elf leden aangemeld om in aanmerking te komen voor de overgangsregeling. De CTB roept hierbij nogmaals kandidaten op die gebruik willen maken van de overgangsregeling (zie hiervoor het reglement op internet) om dit te melden aan de secretaris van de CTB

op het onderstaande adres. De CTB ontvangt daartoe graag het volgende:

- curriculum vitae,
- publicatielijst;
- reden / toelichting waarom U van de overgangsregeling gebruik wilt maken.

De sluitingsdatum voor de overgangsregeling is 1 januari 2001. Na akkoordbevinding door de CTB wordt de aanvraag doorgestuurd naar de SMBWO. De SMBWO geeft vervolgens definitief uitsluitel over uw aanvraag.

De SMBWO vergadert tweemaal per jaar. De onkosten voor registratie bedragen f 200,- te verrekenen met de SMBWO.

Het bestuur van de niet-registerleden heeft reeds advies gegeven aan de NVMM voor de aanwijzing van opleiders aan de verschillende universiteiten, en na instemming door de NVMM zal deze voordracht worden doorgestuurd aan de SMBWO. Vervolgens kunnen in de loop van 2001 AIO's zich aanmelden voor de opleiding tot MMO'er.

H. Snippe, secretaris CTB

Eijkman-Winkler Instituut voor Microbiologie,

Infectieziekten en Ontsteking

UMC Utrecht HP G04.614

Heidelberglaan 100

3584 CX UTRECHT

E-mail: [H.Snippe@lab.azu.nl](mailto:H.Snippe@lab.azu.nl)

23 - 28 SEPTEMBER 2000

**Options for the Control of Influenza IV,**

Hersonissos, Kreta, Griekenland. Inf.: Ms. Sandra Bobichon, Biomedica, Parijs, Frankrijk. Tel.: +33 1 42 19 00 24, fax: +33 1 40 65 00 31, e-mail: options4@wanadoo.fr.

24 - 27 SEPTEMBER 2000

**2<sup>nd</sup> Croatian Congress on Infectious Diseases with International Participation,**

Dubrovnik, Kroatië. Inf.: Prof. T. Jeren, Univ. Hospital for Infectious Diseases, Zagreb, Kroatië. Tel.: +385 1 46 03 222, fax: +385 1 42 59 07, e-mail: tjeren@fran.bfm.hr, Internet: www.bfm.hr.

26 - 30 SEPTEMBER 2000

**5<sup>th</sup> International Conference on Legionella,**

Ulm, Duitsland. Inf.: Prof. R. Marre / Dr. J. Thomsen, Institute for Microbiology and Immunology, University of Ulm, Duitsland. Tel.: +49 731 502 46 03 of 502 01 (telefoniste), fax: +49 731 502 46 19, e-mail: jens.thomsen@medizin.uni-ulm.de, Internet: www.uni-ulm.de/legionella/.

27 SEPTEMBER - 1 OKTOBER 2000

**10<sup>th</sup> ESCMID Postgraduate Education Course on Lower Respiratory Tract Infections: Problems in Diagnosis and Treatment,**

Dubrovnik, Kroatië. Inf.: Prof. Smilja Kalenic, University of Zagreb, Kroatië. Tel.: +385 1 212 127, fax: +385 1 468 44 43, e-mail: skalenic@mamef.mef.hr OF smilja.kalenic@med-fakzg.tel.hr.

29 SEPTEMBER 2000

**Maastricht Travel & Tropical Symposium,**

Maastricht. Inf.: MTTM Foundation, Maastricht. Tel.: (043) 356 69 85, fax: (043) 356 69 81.

5 - 7 OKTOBER 2000

**3<sup>rd</sup> Louis Pasteur Conference: Evolution of pathogens and their hosts,**

Institut Pasteur, Parijs, Frankrijk. Inf.: Institut Pasteur, fax: +33 1 40 61 34 05, Internet: www.pasteur.fr/infosci/conf/evolpath.html.

10 OKTOBER 2000

**Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie,**

Universitair Medisch Centrum Utrecht. Inf.: Dr. J. Schirm, Streeklab. voor de Volksgezondheid, Groningen. Tel.: (050) 512 51 60, fax: (050) 527 14 88, e-mail: schirmj@compuserve.com.

11 OKTOBER 2000

**Symposium 'Luis te Lijf', naar aanleiding van de Nationale Luizendag,**

De Driehoek (Agnietenkapel), Willemsplantsoen 1c, Utrecht. Inf.: UMC/ Wilhelmina Kinderziekenhuis, PAOK Midden-Nederland. Tel.: (030) 250 42 35, fax: (030) 250 53 46, e-mail: cmch@worldonline.nl, Internet: www.luistelijf.nl.

16 - 20 OKTOBER 2000

**15<sup>th</sup> ESCMID Postgraduate Education Course:**

Antibiotic Resistance in Bacteria, Warschau, Polen. Inf.: Prof. Waleria Hryniewicz, Sera and Vaccines Central Research Laboratory, Warschau, Polen. Tel.: +48 22 841 33 67 of 851 46 70, fax: +48 22 841 29 49, e-mail: waleria@urania.il.waw.pl.

22 - 26 OKTOBER 2000

**5<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV Infection,**

Glasgow, UK. Inf.: Claire Carbery, Gardiner-Caldwell Communications Ltd., Cheshire, UK. Tel.: +44 1625 66 40 00, fax: +44 1625 66 41 56, e-mail: sarah\_bowker@gardiner-caldwell.com.

27 - 30 OKTOBER 2000

**2<sup>nd</sup> International Meeting on Antimicrobial Chemotherapy in Clinical Practice (ACCP),**

Portofino, Italië. Inf.: M. Bassetti, University of Genoa, Italië. Tel.: +39 10 555 26 68, fax: +39 10 39 26 14, e-mail: mattba@tin.it, Internet: www.multimedia.it/congress\_studio/ACCP/Default.htm.

3 NOVEMBER 2000

**4<sup>e</sup> Vaccin Research Symposium, thema 'Clinical Application of Vaccination Including Immunotherapy',**

Utrecht. Inf.: Onderzoekschool 'Infectie & Immunitet', UMC Utrecht. Tel.: (030) 250 49 67, e-mail: A.Lengkeek-2@lab.azu.nl

12 - 16 NOVEMBER 2000

**International symposium on prion diseases and related processes,**

Veyrier-du-Lac, Frankrijk. Inf.: Marcel Mérieux Foundation, Lyon, Frankrijk. Fax: +33 4 72 40 79 50, e-mail: bdodet@fond-merieux.org of fmerieux@asi, Internet: www.fond-merieux.org.

13 - 17 NOVEMBER 2000

**International Conference on Infection Control,**

Edinburgh, UK. Inf.: Profile Productions Ltd., Infection Control Nurses Association, Londen, UK. Tel.: +44 20 88 32 73 01, e-mail: profilep@icna.co.uk, Internet: www.icna.co.uk.

15 - 18 NOVEMBER 2000

**Nosocomial Infections,**

Institut Pasteur, Parijs, Frankrijk. Inf.: Institut Pasteur, fax: +33 1 40 61 34 05, e-mail: eurocon@pasteur.fr, Internet: www.pasteur.fr/applications/euroconf.

Vervolg agenda: zie pagina 97



16 NOVEMBER 2000

**Najaarsvergadering NVMM, Bilthoven.**

Programma:

- 9.30 - 10.00 uur Koffie  
10.00 uur Opening  
10.05 - 11.35 uur Prof. M. Sawyer (San Diego):  
"Therapie tegen infecties door enterovirussen"  
Dr. H.L. Zaaijer (Amsterdam):  
"Therapie tegen infecties door  
non-enterovirussen"  
11.35 - 12.35 uur Vrije voordrachten  
12.35 - 13.30 uur Lunch  
13.30 - 15.10 uur Vrije voordrachten  
15.10 - 15.30 uur Koffie/theepauze  
15.30 - 17.30 uur Huishoudelijke vergadering NVMM  
Inf: RIVM, Antonie van Leeuwenhoeklaan 9, Bilthoven.  
Tel.: (030) 27 49 111, fax: (030) 27 42 71.

22 - 24 NOVEMBER 2000

**Third International Meeting on the Therapy of Infections,**

Florence, Italië. Inf: Clinica Malattie Infettive, Italië.

Tel: +39 557 19 25 38/9, fax: +39 557 19 25 05,  
e-mail: infdis@cesiti.unifi.it.

4 - 6 DECEMBER 2000

**3<sup>rd</sup> International Meeting on the Therapy of Infections  
(IMTI),**

Florence, Italië. Inf: 3 IMTI, American Express Services Europe  
Ltd., Florence, Italië. Tel.: +39 5 55 09 82 41, fax: +39 05 55 09 82 20,  
e-mail: amexfi@tin.it of axflr@tin.it.

14 DECEMBER 2000

**Microsymposium 'De waarde van de directe microscopie  
voor de microbiologische diagnostiek',**

Maastricht. Inf: J.A. Jacobs, Academisch Ziekenhuis  
Maastricht. Tel.: (043) 387 65 43.

11 - 13 JANUARI 2001

**ESCV Winter Meeting 2001,**

Gent, België. Inf: Dr. L. van Renterghem, Lab. Bacteriologie  
en Virologie, Universitair Ziekenhuis Gent, België.  
Tel.: +32 9 240 36 31, fax: +32 9 240 38 65,  
e-mail: lieve.vanrenterghem@rug.ac.be, Internet:  
<http://allserv.rug.ac.be/~lvnrent/ESCV.htm>.

8 - 10 FEBRUARI 2001

**Nascholingscursus Infectieziekten,**

Noordwijkerhout, Golden Tulip Conference Hotel  
Leeuwenhorst, Langelaan 3. Inf: M.J. Baan.  
Tel.: (071) 527 52 62, e-mail: M.J.Baan@lumc.nl,  
Internet: [www.Boerhaave-Commissie.nl](http://www.Boerhaave-Commissie.nl).

15 FEBRUARI 2001

**8<sup>e</sup> Wetenschappelijk symposium NVAMM: 'Moleculaire  
diagnostiek; (on)begrensde mogelijkheden',**

KNAW, Amsterdam. Inf: Mw. M.C.A. Blans, UMCU, Utrecht.  
Tel.: (030) 250 76 25, e-mail: M.C.A. Blans@lab.azu.nl.

## PERSONALIA

### Adreswijzigingen

- J.E.R. Thole, ID-Lelystad, Afd. Bacteriologie, Postbus 65, 8200  
AB Lelystad (voorheen TNO preventie en gezondheid, Leiden)
- Drs. K. Maquelin, Erasmus Universiteit Rotterdam,  
Alg. Heelkunde, Kamer Ceo48, Laagbouw Zuid,  
Dr. Molewaterplein 50, 3015 GE Rotterdam  
(alleen kamernummer gewijzigd)
- Dr. W.P.J. Severin, Klieveriklaan 8, 7573 CP Oldenzaal
- Mw. Dr. T.A.M. Trienekens, St. Maartens Gasthuis,  
Postbus 1926, 5900 BX Venlo (voorheen Streeklab. voor de  
Volksgezondheid, Groningen)
- Dr. J.F.G.M. Meis, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Afd.  
Medische Microbiologie C 70, Postbus 9015, 6500 GS  
Nijmegen (voorheen Academisch Ziekenhuis Nijmegen)

### RECTIFICATIE

In het vorige nummer is een adreswijziging gepubliceerd  
van Dr. J.M. Orendi. Dit bleek op een vergissing te berusten;  
de adreswijziging gold voor Dr. M.L. Ogtrop. Voor alle  
duidelijkheid volgt hierbij van beide artsen het correcte adres:

- Dr. J.M. Orendi, Leids Universitair Medisch Centrum,  
Afd. Medische Microbiologie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden
- Dr. M.L. Ogtrop, Academisch Ziekenhuis Rotterdam, Afd.  
Medische Microbiologie en Infectieziekten, Postbus 2040,  
3000 CA Rotterdam

## PROMOTIE

### 12 oktober 2000 - Mw. D.S.S. Pit

Diagnosis, transmission and immunology of human  
*Oesophagostomum bifurcum* and hookworm infections in  
Togo. Promotor: prof. dr. A.M. Deelder. Co-promotor:  
dr. A.M. Polderman. Leids Universitair Medisch Centrum, afd.  
Parasitologie.



